

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 760 003**

51 Int. Cl.:

C07D 401/14 (2006.01)

C07D 401/04 (2006.01)

A61K 31/454 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **10.07.2015 PCT/US2015/039926**

87 Fecha y número de publicación internacional: **14.01.2016 WO16007848**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.07.2015 E 15739485 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.09.2019 EP 3166937**

54 Título: **Compuestos antiproliferativos y procedimientos de uso de los mismos**

30 Prioridad:

11.07.2014 US 201462023775 P

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

12.05.2020

73 Titular/es:

**CELGENE CORPORATION (100.0%)
86 Morris Avenue
Summit, NJ 07901, US**

72 Inventor/es:

**HANSEN, JOSHUA;
CORREA, MATTHEW, DANIEL;
RAHEJA, RAJ;
LOPEZ-GIRONA, ANTONIA;
MAN, HON-WAH;
MULLER, GEORGE, W.;
KHALIL, EHAB, M.;
MACBETH, KYLE;
CATHERS, BRIAN E. y
POURDEHNAD, MICHAEL**

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 760 003 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

Compuestos antiproliferativos y procedimientos de uso de los mismos

5 1. REFERENCIA A SOLICITUDES RELACIONADAS

2. CAMPO

En la presente memoria se proporcionan compuestos de la invención para su uso en procedimientos de tratamiento, prevención o control del cáncer. También se proporcionan composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos de la invención y usos de los compuestos y composiciones. En ciertas realizaciones, los procedimientos comprenden el tratamiento, la prevención o el control del cáncer, lo que incluye los tumores sólidos y los tumores transmitidos por vía hematogena usando los compuestos proporcionados en la presente memoria.

15 3. ANTECEDENTES

Patobiología del cáncer

El cáncer se caracteriza principalmente por un aumento en el número de células anómalas derivadas de un tejido normal determinado, la invasión de tejidos adyacentes por parte de esas células anómalas o la propagación por vía hematogena o linfática de células malignas a los ganglios linfáticos regionales y a sitios distantes (metástasis). Los datos clínicos y los estudios biológicos moleculares indican que el cáncer es un procedimiento de múltiples etapas que comienza con cambios preneoplásicos menores, que en determinadas circunstancias pueden evolucionar hasta una neoplasia. La lesión neoplásica puede evolucionar de manera clónica y desarrollar una capacidad creciente de invasión, crecimiento, metástasis y heterogeneidad, especialmente en condiciones en las que las células neoplásicas se escapan de la vigilancia inmunitaria del hospedador. Roitt, I., Brostoff, J y Kale, D., Immunology, 17,1-17,12 (3ª ed., Mosby, St. Louis, Mo., 1993).

Existe una enorme variedad de cánceres que se describen detalladamente en la bibliografía médica. Los ejemplos incluyen cánceres de pulmón, colon, recto, próstata, mama, cerebro e intestino. La incidencia del cáncer continúa en aumento debido al envejecimiento de la población general, al desarrollo de nuevos cánceres y al crecimiento de las poblaciones propensas (*por ejemplo*, personas infectadas con SIDA o excesivamente expuestas a la luz solar). Por lo tanto, existe una gran demanda de composiciones y procedimientos nuevos que puedan usarse para tratar a los pacientes con cáncer.

Muchos tipos de cánceres están asociados con la formación de nuevos vasos sanguíneos, un procedimiento conocido como angiogénesis. Se han esclarecido varios de los mecanismos implicados en la angiogénesis inducida por tumores. El más directo de estos mecanismos es la secreción de citocinas con propiedades angiogénicas por parte de las células tumorales. Los ejemplos de estas citocinas incluyen el factor de crecimiento de fibroblastos ácido y básico (a,b-FGF), angiogenina, factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) y TNF- α . De manera alternativa, las células tumorales pueden liberar péptidos angiogénicos a través de la producción de proteasas y la descomposición posterior de la matriz extracelular en la que se almacenan algunas citocinas (*por ejemplo*, b-FGF). La angiogénesis también puede inducirse indirectamente a través de la captación de células inflamatorias (particularmente, macrófagos) y su liberación posterior de citocinas angiogénicas (*por ejemplo*, TNF- α , b-FGF).

Linfoma hace referencia a cánceres que se originan en el sistema linfático. El linfoma se caracteriza por neoplasias malignas de los linfocitos, linfocitos B y linfocitos T (*es decir*, células B y células T). El linfoma comienza, por lo general, en los ganglios linfáticos o conjuntos de tejido linfático en órganos, lo que incluye, pero no se limita a, el estómago o el intestino. En algunos casos, el linfoma puede afectar a la médula y la sangre. El linfoma puede extenderse de un sitio a otras partes del cuerpo.

El tratamiento de diversas formas de linfomas se describe, por ejemplo, en la patente de EE.UU. 7.468.363. Dichos linfomas incluyen, pero no se limitan a, linfoma de Hodgkin, linfoma no hodgkiniano, linfoma cutáneo de linfocitos B, linfoma de linfocitos B activados, linfoma difuso de linfocitos B grandes (DLBCL), linfoma de células del manto (LCL), linfoma central folicular, linfoma transformado, linfoma linfocítico de diferenciación intermedia, linfoma linfocítico intermedio (LLI), linfoma linfocítico difuso con poca diferenciación (LPD), linfoma centrocítico, linfoma difuso de células pequeñas hendidas (LCPH), linfomas de linfocitos T periféricos (LLTP), linfoma de linfocitos T cutáneos y linfoma de la zona del manto y linfoma folicular de bajo grado.

El linfoma no hodgkiniano (LNH) es el quinto cáncer más común, tanto para hombres como para mujeres, en los Estados Unidos, con una estimación de 63.190 nuevos casos y 18.660 muertes en 2007. Jemal A, y col., CA Cancer

J Clin 2007; 57(1):43-66. La probabilidad de desarrollar LNH aumenta con la edad y la incidencia de LNH en los adultos mayores ha aumentado en forma constante en la última década, lo que genera preocupación dada la tendencia de envejecimiento de la población estadounidense. *Id.* Clarke CA, y col., Cancer 2002; 94(7):2015-2023.

5 El linfoma difuso de linfocitos B grandes (DLBCL) representa aproximadamente un tercio de los linfomas no hodgkinianos. Si bien algunos pacientes con DLBCL se curan con quimioterapia tradicional, el resto fallece debido a la enfermedad. Los fármacos anticancerosos provocan un agotamiento rápido y persistente de los linfocitos, posiblemente mediante la inducción de apoptosis directa en los linfocitos T y B maduros. Véase K. Stahnke y col., Blood 2001, 98:3066-3073. Se ha demostrado que el recuento linfocitario absoluto (RLA) es un factor de pronóstico
10 en el linfoma no Hodgkin folicular y los resultados recientes han sugerido que el RLA en el momento del diagnóstico es un factor de pronóstico importante en el linfoma difuso de linfocitos B grandes. Véase D. Kim y col., Journal of Clinical Oncology, 2007 ASCO Annual Meeting Proceedings Part I. Vol. 25, No. 18S (suplemento del 20 de junio), 2007:8082.

15 La leucemia se refiere a neoplasias malignas de los tejidos hematopoyéticos. Se describen diversas formas de leucemias, por ejemplo, en la patente de EE.UU. 7.393.862 y la solicitud de patente provisional de EE.UU. 60/380.842, presentada el 17 de mayo de 2002. Aunque se informa de que los virus causan varias formas de leucemia en los animales, las causas de la leucemia en los seres humanos son en gran medida desconocidas. The Merck Manual, 944-952 (17ª ed. 1999). La transformación a malignidad generalmente ocurre en una sola célula a través de dos o
20 más pasos con la posterior proliferación y expansión clonal. En algunas leucemias, se han identificado translocaciones cromosómicas específicas con una morfología celular leucémica constante y características clínicas especiales (*por ejemplo*, translocaciones de 9 y 22 en leucemia mielocítica crónica, y de 15 y 17 en leucemia promielocítica aguda). Las leucemias agudas son poblaciones celulares predominantemente indiferenciadas y las leucemias crónicas son formas celulares más maduras.

25 Las leucemias agudas se dividen en tipos linfoblásticos (LLA) y no linfoblásticos (LNLA). The Merck Manual, 946-949 (17ª edición, 1999). Pueden subdividirse aún más por su aspecto morfológico y citoquímico según la clasificación franco-estadounidense-británica (FAB) o según su tipo y grado de diferenciación. El uso de anticuerpos monoclonales específicos de células B y T y antígeno mielóide son los más útiles para la clasificación. La LLA es predominantemente
30 una enfermedad infantil que se establece mediante hallazgos de laboratorio y examen de médula ósea. La LNLA, también conocida como leucemia mielógena aguda o leucemia mieloblástica aguda (LMA), ocurre en todas las edades y es la leucemia aguda más común entre los adultos; es la forma generalmente asociada con la irradiación como agente causal.

35 Las leucemias crónicas se describen como linfocíticas (LLC) o mielocíticas (LMC). The Merck Manual, 949-952 (17ª ed. 1999). La LLC se caracteriza por la aparición de linfocitos maduros en sangre, médula ósea y órganos linfoides. El sello distintivo de la LLC es la linfocitosis absoluta sostenida ($> 5.000/\mu\text{L}$) y un aumento de linfocitos en la médula ósea. La mayoría de los pacientes con LLC también tienen expansión clonal de linfocitos con características de células B. La LLC es una enfermedad de la edad mediana o avanzada. En la LMC, el rasgo característico es el predominio de
40 las células granulocíticas de todas las etapas de diferenciación en sangre, médula ósea, hígado, bazo y otros órganos. En el paciente sintomático en el momento del diagnóstico, el recuento leucocitario total (RLT) suele ser de aproximadamente $200.000/\mu\text{L}$, aunque puede llegar a $1.000.000/\mu\text{L}$. La LMC es relativamente fácil de diagnosticar debido a la presencia del cromosoma Filadelfia.

45 Además de la categorización aguda y crónica, las neoplasias también se clasifican en función de las células que dan lugar a dicho trastorno en precursoras o periféricas. Véase, *por ejemplo*, la publicación de patente de EE.UU. nº 2008/0051379. Las neoplasias precursoras incluyen LLA y linfomas linfoblásticos y se presentan en los linfocitos antes de que se hayan diferenciado en células T o B. Las neoplasias periféricas son aquellas que ocurren en los linfocitos que se han diferenciado en células T o B. Dichas neoplasias periféricas incluyen, pero no se limitan a, LLC de células
50 B, leucemia prolinfocítica de células B, linfoma linfoplasmocítico, linfoma de células del manto, linfoma folicular, linfoma de células B de la zona marginal extranodal del tejido linfoide asociado a la mucosa, linfoma de la zona marginal nodal, linfoma esplénico de la zona marginal, leucemia de células pilosas, plasmacitoma, linfoma difuso de células B grandes y linfoma de Burkitt. En más del 95% de los casos de LLC, la expansión clonal es de un linaje de células B. Véase Cancer: Principles & Practice of Oncology (3rd Edition) (1989) (pp. 1843-1847). En menos del 5% de los casos de
55 LLC, las células tumorales tienen un fenotipo de células T. Sin embargo, a pesar de estas clasificaciones, el deterioro patológico de la hematopoyesis normal es el sello distintivo de todas las leucemias.

El mieloma múltiple (MM) es un cáncer de células plasmáticas en la médula ósea. Normalmente, las células plasmáticas producen anticuerpos y desempeñan un papel clave en la función inmunitaria. Sin embargo, el crecimiento
60 descontrolado de estas células provoca dolor y fracturas óseas, anemia, infecciones y otras complicaciones. El mieloma múltiple es la segunda neoplasia hematológica más común, aunque las causas exactas del mieloma múltiple

siguen siendo desconocidas. El mieloma múltiple causa altos niveles de proteínas en la sangre, la orina y los órganos, incluidas, entre otras, la proteína M y otras inmunoglobulinas (anticuerpos), albúmina y beta-2-microglobulina. La proteína M, abreviatura de proteína monoclonal, también conocida como paraproteína, es una proteína particularmente anómala producida por las células plasmáticas del mieloma y se puede encontrar en la sangre u orina de casi todos los pacientes con mieloma múltiple.

Los síntomas esqueléticos, incluido el dolor óseo, se encuentran entre los síntomas clínicamente más significativos del mieloma múltiple. Las células plasmáticas malignas liberan factores estimulantes de osteoclastos (incluidos IL-1, IL-6 y TNF) que provocan que el calcio se filtre de los huesos y cause lesiones líticas; la hipercalcemia es otro síntoma. Los factores estimulantes de los osteoclastos, también conocidos como citocinas, pueden prevenir la apoptosis o muerte de las células de mieloma. El 50% de los pacientes tienen lesiones esqueléticas relacionadas con el mieloma detectables radiológicamente en el momento del diagnóstico. Otros síntomas clínicos comunes para el mieloma múltiple incluyen polineuropatía, anemia, hiperviscosidad, infecciones e insuficiencia renal.

Los tumores sólidos son masas anómalas de tejido que pueden contener, aunque generalmente no lo hacen, quistes o áreas líquidas. Los tumores sólidos pueden ser benignos (no cancerosos) o malignos (cancerosos). Los diferentes tipos de tumores sólidos se nombran por el tipo de células que los forman. Los ejemplos de tipos de tumores sólidos incluyen, pero no se limitan a, melanoma maligno, carcinoma suprarrenal, carcinoma de mama, cáncer de células renales, carcinoma de páncreas, carcinoma de pulmón no microcítico (CPNMC) y carcinoma primario desconocido. Los medicamentos comúnmente administrados a pacientes con varios tipos o estadios de tumores sólidos incluyen, pero no se limitan a, celebrex, etopósido, ciclofosfamida, docetaxel, apecitabina, IFN, tamoxifeno, IL-2, GM-CSF o una combinación de los mismos.

Si bien los pacientes que logran una remisión completa después de la terapia inicial tienen una buena posibilidad de curación, menos del 10% de los que no responden o recaen logran una cura o una respuesta que dura más de 3 años. Véase Cerny T, y col., *Ann Oncol* 2002; 13 Supl 4: 211-216.

Se sabe que el rituximab agota las células B normales del hospedador. Véase M. Aklilu y col., *Annals of Oncology* 15: 1109-1114, 2004. Los efectos inmunológicos a largo plazo del agotamiento de las células B con rituximab y las características del grupo de células B reconstituyentes en pacientes con linfoma no están bien definidos, a pesar del uso generalizado de esta terapia. Véase Jennifer H. Anolik y col., *Clinical Immunology*, vol. 122, número 2, febrero de 2007, páginas 139-145.

El enfoque para pacientes con enfermedad recidivante o refractaria se basa en gran medida en tratamientos experimentales seguidos de trasplante de células madre, que puede no ser apropiado para pacientes con un estado de bajo rendimiento o edad avanzada. Por lo tanto, existe una gran demanda de nuevos procedimientos que puedan usarse para tratar a pacientes con LNH.

El vínculo entre el cáncer y un metabolismo celular alterado ha sido bien establecido. Véase Cairns, RA, y col. *Nature Rev.*, 2011, 11: 85-95. Comprender el metabolismo de las células tumorales y los cambios genéticos asociados al mismo puede conducir a la identificación de mejores procedimientos de tratamiento del cáncer. *Id.* Por ejemplo, la supervivencia y la proliferación de las células tumorales a través del aumento del metabolismo de la glucosa se ha relacionado con la vía PIK3, por lo que las mutaciones en los genes supresores de tumores como el PTEN activan el metabolismo de las células tumorales. *Id.* AKT1 (*también conocido como* PKB) estimula el metabolismo de la glucosa asociado con el crecimiento de células tumorales mediante diversas interacciones con PFKFB3, ENTPD5, mTOR y TSC2 (*también conocido como* tuberina). *Id.*

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

La proteína cinasa activada por AMP (AMPK) funciona como un punto de control metabólico que las células tumorales deben superar para proliferar. *Id.* Se han identificado varias mutaciones que suprimen la señalización de AMPK en las células tumorales. Véase Shackelford, D.B. & Shaw, R.J., *Nature Rev. Cancer*, 2009, 9: 563-575. STK11 ha sido identificado como un gen supresor de tumores relacionado con el papel de AMPK. Véase Cairns, RA, y col. *Nature Rev.*, 2011, 11: 85-95.

El factor de transcripción p53, un supresor tumoral, también tiene un papel importante en la regulación del metabolismo celular. *Id.* La pérdida de p53 en las células tumorales puede ser un contribuyente significativo a los cambios en el metabolismo de las células tumorales en la vía glucolítica. *Id.* El factor de transcripción OCT1, otra diana potencial para la quimioterapia, puede cooperar con p53 en la regulación del metabolismo de las células tumorales. *Id.*

5

El piruvato kinato M2 (PKM2) promueve cambios en el metabolismo celular que confieren ventajas metabólicas a las células cancerosas al favorecer la proliferación celular. *Id.* Por ejemplo, se ha descubierto que las células de cáncer de pulmón que expresan PKM2 sobre PKM1 tienen esta ventaja. *Id.* En la clínica, PKM2 ha sido identificado como sobreexpresado en varios tipos de cáncer. *Id.* Por lo tanto, PKM2 puede ser un biomarcador útil para la detección temprana de tumores.

10

Las mutaciones en las isocitrato deshidrogenasas IDH1 e IDH2 se han relacionado con la tumorigénesis, específicamente, en el glioblastoma y la leucemia mieloide aguda. Véase Mardis, ER y col., N. Engl. J. Med., 2009, 361:1058-1066; Parsons, DW y col., Science, 2008, 321:1807-1812.

15

La incidencia del cáncer continúa en aumento debido al envejecimiento de la población general, al desarrollo de nuevos cánceres y al crecimiento de las poblaciones propensas (*por ejemplo*, personas infectadas con SIDA o excesivamente expuestas a la luz solar). Por lo tanto, existe una gran demanda de nuevos procedimientos, tratamientos y composiciones que puedan usarse para tratar a pacientes con cáncer, lo que incluye, pero no se limita a, aquellos con linfoma, LNH, mieloma múltiple, LMA, leucemias y tumores sólidos.

20

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

25 Procedimientos para tratar el cáncer

La terapia actual contra el cáncer puede implicar cirugía, quimioterapia, terapia hormonal y/o tratamiento con radiación para erradicar las células neoplásicas en un paciente (véase, por ejemplo, Stockdale, 1998, Medicine, vol. 3, Rubenstein y Federman, eds., Capítulo 12, Sección IV). Recientemente, la terapia contra el cáncer podría implicar además una terapia biológica o inmunoterapia. Todos estos enfoques pueden plantear desventajas significativas para el paciente. La cirugía, por ejemplo, puede estar contraindicada debido al estado de salud de un paciente o puede ser inaceptable para el paciente. Además, es posible que la cirugía no extraiga completamente el tejido neoplásico. La terapia de radiación es eficaz únicamente cuando el tejido neoplásico presenta una mayor sensibilidad a la radiación que el tejido normal. La terapia de radiación también puede provocar a menudo efectos secundarios graves. No es común que la terapia hormonal se proporcione como un agente único. Si bien la terapia hormonal puede ser eficaz, no se usa frecuentemente para prevenir o retrasar la recurrencia del cáncer después de que otros tratamientos hayan extraído la mayor parte de las células cancerosas. Existe una cantidad limitada de inmunoterapias y terapias biológicas, y estas pueden producir efectos secundarios tales como erupciones o hinchazón, síntomas seudogripales, que incluyen fiebre, escalofríos y fatiga, problemas del tracto digestivo o reacciones alérgicas.

30

Con respecto a la quimioterapia, existe una variedad de agentes quimioterapéuticos disponibles para el tratamiento del cáncer. La mayor parte de los agentes quimioterapéuticos anticancerosos actúan mediante la inhibición de la síntesis del ADN, ya sea de forma directa o indirecta a través de la inhibición de la biosíntesis de los precursores de desoxirribonucleótidos trifosfato, para evitar la replicación del ADN y la división celular concomitante. Gilman y col., Goodman y Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics, 10^a ed. (McGraw Hill, Nueva York).

35

A pesar de la disponibilidad de una variedad de agentes quimioterapéuticos, la quimioterapia tiene diversas desventajas. Stockdale, Medicine, vol. 3, Rubenstein y Federman, ed., cap. 12, sec. 10, 1998. Casi todos los agentes quimioterapéuticos son tóxicos y la quimioterapia causa efectos secundarios significativos y frecuentemente peligrosos que incluyen náuseas intensas, depresión de la médula ósea e inmunosupresión. De manera adicional, incluso con la administración de combinaciones de agentes quimioterapéuticos, varias células tumorales son resistentes o desarrollan resistencia a los agentes quimioterapéuticos. De hecho, esas células resistentes a los agentes quimioterapéuticos particulares usados en el protocolo de tratamiento frecuentemente demuestran ser resistentes a otros fármacos, incluso si esos agentes actúan mediante mecanismos diferentes a los de los fármacos usados en el tratamiento específico. Este fenómeno se denomina resistencia a múltiples fármacos. Debido a la resistencia a los fármacos, muchos cánceres demuestran ser refractarios a los protocolos estándar de tratamiento quimioterapéutico.

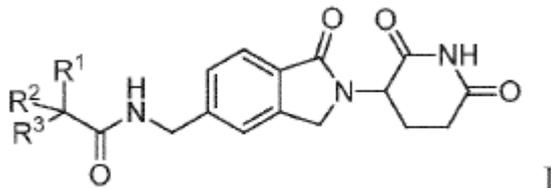
40

Existe una necesidad importante de compuestos y procedimientos seguros y efectivos para tratar, prevenir y controlar el cáncer, incluidos los cánceres que son refractarios a los tratamientos estándar, tales como cirugía, radioterapia, quimioterapia y terapia hormonal, al tiempo que reducen o evitan toxicidades y/o efectos secundarios asociados con las terapias convencionales.

45

4. RESUMEN

La presente invención proporciona un compuesto de la fórmula I:



I

o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo, o una sal, solvato, hidrato, cocrystal, clatrato o polimorfo farmacéuticamente aceptables del mismo, donde:

R¹ es cicloalquilo monocíclico opcionalmente sustituido, arilo monocíclico opcionalmente sustituido, heteroarilo monocíclico opcionalmente sustituido o heterociclilo monocíclico opcionalmente sustituido;

R² y R³ son cada uno halo;

donde los sustituyentes en R¹, cuando están presentes, son de uno a tres grupos Q, donde cada Q es independientemente alquilo, halo, haloalquilo, oxo, cicloalquilo monocíclico opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo monocíclico opcionalmente sustituido, heterociclilo monocíclico opcionalmente sustituido, heterocicilalquilo monocíclico opcionalmente sustituido, arilo monocíclico opcionalmente sustituido, heteroarilo monocíclico opcionalmente sustituido, -R⁴OR⁵, -R⁴O-R⁴OR⁵, -R⁴N(R⁶)(R⁷), -R⁴SR⁵, -R⁴OR⁴N(R⁶)(R⁷), -R⁴OR⁴C(J)N(R⁶)(R⁷), -C(J)R⁹ o R⁴S(O),R⁸;

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

cada R⁴ es independientemente alquilenilo, alquilenilo o un enlace directo;

cada R⁵ es independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, alcoxilalquilo, cicloalquilo monocíclico, arilo monocíclico, heteroarilo monocíclico, heterociclilo monocíclico o heterocicilalquilo monocíclico, donde los grupos alquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, alcoxilalquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo o heterocicilalquilo en R⁵ están cada uno independientemente opcionalmente sustituido con de uno a tres grupos Q¹, donde cada Q¹ es independientemente alquilo, haloalquilo o halo;

R⁶ y R⁷ se seleccionan de la siguiente manera:

i) R⁶ y R⁷ son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo; o

ii) R⁶ y R⁷ junto con el átomo de nitrógeno donde están sustituidos forman un anillo heterociclilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros, opcionalmente sustituido con uno o dos halo, alquilo o haloalquilo;

R⁸ es alquilo, haloalquilo o hidroxialquilo;

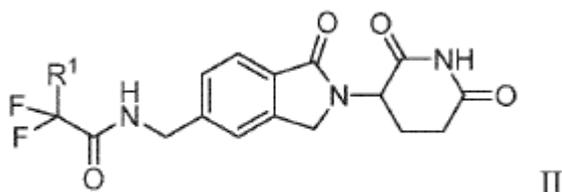
R⁹ es alquilo o arilo;

J es O o S; y

t es 1 o 2;

En una realización, R¹ es arilo monocíclico opcionalmente sustituido.

En una realización, el compuesto tiene la Fórmula II:



o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo, o una sal, solvato, hidrato, cocrystal, clatrato o polimorfo farmacéuticamente aceptables del mismo, donde:

5 R¹ es cicloalquilo monocíclico opcionalmente sustituido, arilo monocíclico opcionalmente sustituido, heteroarilo monocíclico opcionalmente sustituido o heterociclilo monocíclico opcionalmente sustituido;

10 donde los sustituyentes en R¹, cuando están presentes, son de uno a tres grupos Q, donde cada Q es independientemente alquilo, halo, haloalquilo, cicloalquilo monocíclico opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo monocíclico opcionalmente sustituido, arilo monocíclico opcionalmente sustituido, -R⁴OR⁵, -R⁴SR⁵, -R⁴N(R⁶)(R⁷), R⁴OR⁴N(R⁶)(R⁷) o R⁴OR⁴C(J)N(R⁶)(R⁷);

J es O o S;

15 cada R⁴ es independientemente alquilenilo, alquenileno o un enlace directo;

cada R⁵ es independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo o hidroxialquilo; y

20 R⁶ y R⁷ se seleccionan de la siguiente manera:

i) R⁶ y R⁷ son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo; o

25 ii) R⁶ y R⁷ junto con el átomo de nitrógeno donde están sustituidos forman un anillo heterociclilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros, opcionalmente sustituido con uno o dos halo, alquilo o haloalquilo.

En una realización, R¹ es arilo monocíclico opcionalmente sustituido; donde los sustituyentes en R¹, cuando están presentes, son de uno a tres grupos Q, donde cada Q es independientemente alquilo, halo, haloalquilo, cicloalquilo monocíclico opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo monocíclico opcionalmente sustituido, arilo monocíclico
30 opcionalmente sustituido -R⁴OR⁵, -R⁴SR⁵, -R⁴N(R⁶)(R⁷), R⁴OR⁴N(R⁶)(R⁷) o R⁴OR⁴C(J)N(R⁶)(R⁷);

J es O o S;

35 cada R⁴ es independientemente alquilenilo, alquenileno o un enlace directo;

cada R⁵ es independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo o hidroxialquilo; y

R⁶ y R⁷ se seleccionan de la siguiente manera:

40 i) R⁶ y R⁷ son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo; o

ii) R⁶ y R⁷ junto con el átomo de nitrógeno donde están sustituidos forman un anillo heterociclilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros, opcionalmente sustituido con uno o dos halo, alquilo o haloalquilo.

45 En una realización, R¹ es fenilo opcionalmente sustituido, ciclohexilo opcionalmente sustituido, piperidinilo opcionalmente sustituido o piridilo opcionalmente sustituido, donde los sustituyentes en R¹, cuando están presentes, son de uno a tres grupos Q, donde cada Q es independientemente halo, alquilo, -R⁴OR⁵ o -R⁴N(R⁶)(R⁷); cada R⁴ es independientemente un enlace directo o alquilenilo; cada R⁵ es independientemente hidrógeno, alquilo o haloalquilo; y R⁶ y R⁷ se seleccionan de la siguiente manera:

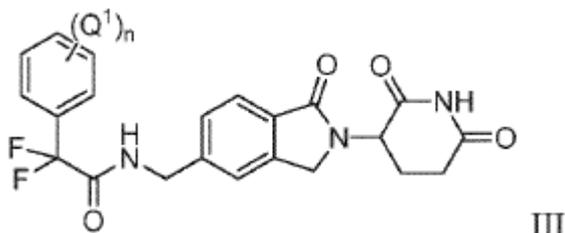
50 i) R⁶ y R⁷ son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo; o

ii) R⁶ y R⁷ junto con el átomo de nitrógeno donde están sustituidos forman un anillo heterociclilo de 5 o 6 miembros.

En una realización R¹ es fenilo opcionalmente sustituido, donde los sustituyentes en R¹, cuando están presentes, son de uno a tres grupos Q, donde cada Q es independientemente flúor, cloro, metilo, *terc* butilo, -R⁴OR⁵, -R⁴SR⁵ o R⁴OR⁴C(J)N(R⁶)(R⁷); cada R⁴ es independientemente un enlace directo o metileno; cada R⁵ es independientemente hidrógeno, metilo, etilo o trifluorometilo; y R⁶ y R⁷ son cada uno independientemente hidrógeno o metilo.

5

En una realización, el compuesto tiene la fórmula III



10 o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo, o una sal, solvato, hidrato, cocrystal, clatrato o polimorfo farmacéuticamente aceptables del mismo, donde:

cada Q¹ es independientemente alquilo, halo, haloalquilo, cicloalquilo monocíclico opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo monocíclico opcionalmente sustituido, arilo monocíclico opcionalmente sustituido, -R⁴OR⁵, -R⁴SR⁵, -R⁴N(R⁶)(R⁷), R⁴OR⁴N(R⁶)(R⁷) o R⁴OR⁴C(J)N(R⁶)(R⁷);

15

J es O o S;

cada R⁴ es independientemente alquilenilo, alquenileno o un enlace directo;

20

cada R⁵ es independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo o hidroxialquilo;

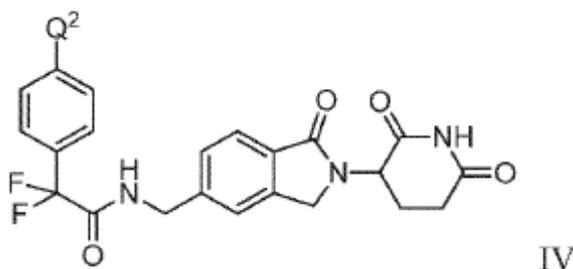
R⁶ y R⁷ se seleccionan de la siguiente manera:

25 i) R⁶ y R⁷ son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo; o

ii) R⁶ y R⁷ junto con el átomo de nitrógeno donde están sustituidos forman un anillo heterociclilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros, opcionalmente sustituido con uno o dos halo, alquilo o haloalquilo; y

30 n es 0-3.

En una realización, el compuesto tiene la fórmula IV



35

o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo, o una sal, solvato, hidrato, cocrystal, clatrato o polimorfo farmacéuticamente aceptables del mismo, donde:

Q² es hidrógeno, alquilo, halo, haloalquilo, cicloalquilo monocíclico opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo monocíclico opcionalmente sustituido, arilo monocíclico opcionalmente sustituido, -R⁴OR⁵, -R⁴SR⁵, -R⁴N(R⁶)(R⁷), R⁴OR⁴N(R⁶)(R⁷) o R⁴OR⁴C(J)N(R⁶)(R⁷);

40

J es O o S;

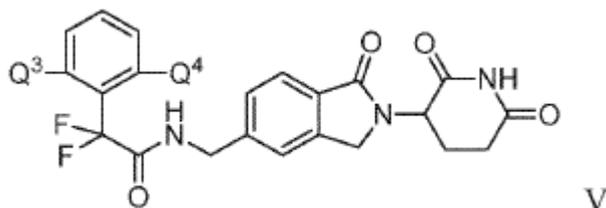
cada R⁴ es independientemente alquileo, alquenileno o un enlace directo;

5 cada R⁵ es independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo o hidroxialquilo; y

R⁶ y R⁷ son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo.

En una realización, el compuesto tiene la fórmula V

10



o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo, o una sal, solvato, hidrato, cocrystal, clatrato o polimorfo farmacéuticamente aceptables del mismo, donde:

15

Q³ y Q⁴ son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo, halo, haloalquilo, cicloalquilo monocíclico opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo monocíclico opcionalmente sustituido, -R⁴OR⁵, -R⁴SR⁵, -R⁴N(R⁶)(R⁷), N(R⁶)(R⁷) o R⁴OR⁴C(J)N(R⁶)(R⁷);

20 J es O o S;

cada R⁴ es independientemente alquileo, alquenileno o un enlace directo;

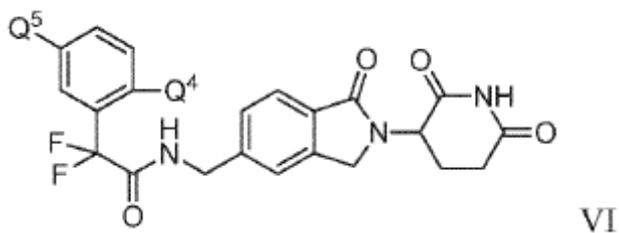
cada R⁵ es independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo o hidroxialquilo; y

25

R⁶ y R⁷ son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo.

En una realización, el compuesto tiene la fórmula VI

30



o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo, o una sal, solvato, hidrato, cocrystal, clatrato o polimorfo farmacéuticamente aceptables del mismo, donde:

35

Q⁴ y Q⁵ son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo, halo, haloalquilo, cicloalquilo monocíclico opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo monocíclico opcionalmente sustituido, -R⁴OR⁵, -R⁴SR⁵, -R⁴N(R⁶)(R⁷), R⁴OR⁴N(R⁶)(R⁷) o R⁴OR⁴C(J)N(R⁶)(R⁷);

J es O o S;

40

cada R⁴ es independientemente alquileo, alquenileno o un enlace directo;

cada R⁵ es independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo o hidroxialquilo; y

45

R⁶ y R⁷ se seleccionan de la siguiente manera:

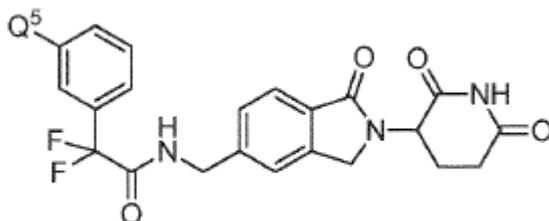
i) R⁶ y R⁷ son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo; o

ii) R⁶ y R⁷ junto con el átomo de nitrógeno donde están sustituidos forman un anillo heterociclilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros, opcionalmente sustituido con uno o dos halo, alquilo o haloalquilo.

En una realización, Q⁴ y Q⁵ son cada uno independientemente hidrógeno, halo, alquilo, -R⁴N(R⁶)(R⁷), o -R⁴OR⁵; R⁴ es un enlace directo o alquileo; R⁵ es hidrógeno, alquilo o haloalquilo; y R⁶ y R⁷ junto con el átomo de nitrógeno donde están sustituidos forman un heterociclilo de 6 miembros.

10

En una realización, el compuesto tiene la fórmula VII



VII

15 o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo, o una sal, solvato, hidrato, cocrystal, clatrato o polimorfo farmacéuticamente aceptables del mismo, donde:

Q⁵ es hidrógeno, alquilo, halo, haloalquilo, cicloalquilo monocíclico opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo monocíclico opcionalmente sustituido, -R⁴OR⁵, -R⁴SR⁵, -R⁴N(R⁶)(R⁷), R⁴OR⁴N(R⁶)(R⁷) o R⁴OR⁴C(J)N(R⁶)(R⁷);

20

J es O o S;

cada R⁴ es independientemente alquileo, alquenoileno o un enlace directo;

25 cada R⁵ es independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo o hidroxialquilo; y

R⁶ y R⁷ se seleccionan de la siguiente manera:

i) R⁶ y R⁷ son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo; o

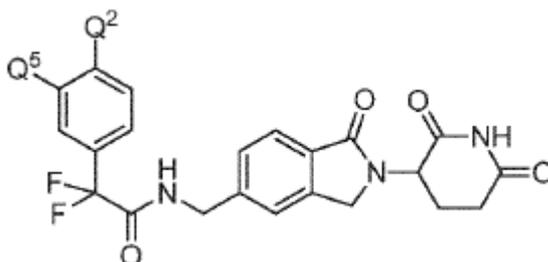
30

ii) R⁶ y R⁷ junto con el átomo de nitrógeno donde están sustituidos forman un anillo heterociclilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros, opcionalmente sustituido con uno o dos halo, alquilo o haloalquilo.

En una realización, Q⁵ es hidrógeno, halo, alquilo, -R⁴N(R⁶)(R⁷) o -R⁴OR⁵; R⁴ es un enlace directo o alquileo; y R⁵ es hidrógeno, alquilo o haloalquilo; y R⁶ y R⁷ junto con el átomo de nitrógeno donde están sustituidos forman un heterociclilo de 6 miembros.

35

En una realización, el compuesto tiene la fórmula VIII



VIII

40

o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo, o una sal, solvato, hidrato, cocrystal, clatrato o polimorfo farmacéuticamente aceptables del mismo, donde:

Q² y Q⁵ son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo, halo, haloalquilo, cicloalquilo monocíclico opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo monocíclico opcionalmente sustituido, -R⁴OR⁵, -R⁴SR⁵, -R⁴N(R⁶)(R⁷), R⁴OR⁴N(R⁶)(R⁷) o R⁴OR⁴C(J)N(R⁶)(R⁷);

5

J es O o S;

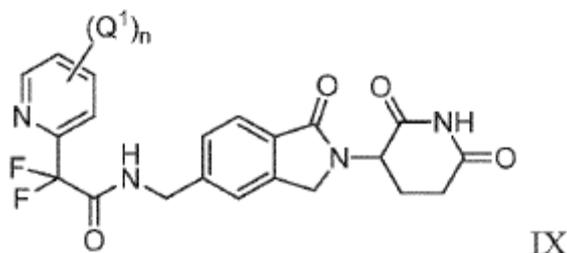
cada R⁴ es independientemente alquilenilo, alquenileno o un enlace directo;

10 cada R⁵ es independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo o hidroxialquilo; y

R⁶ y R⁷ son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo, o R⁶ y R⁷ junto con el átomo de nitrógeno donde están sustituidos forman un heterociclilo de 6 miembros.

15 En una realización, Q² y Q⁵ son cada uno independientemente hidrógeno, halo, alquilo, arilo monocíclico opcionalmente sustituido o -R⁴OR⁵; R⁴ es un enlace directo o alquilenilo; y R⁵ es hidrógeno, alquilo o haloalquilo.

En una realización, el compuesto tiene la Fórmula IX:



20

o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo, o una sal, solvato, hidrato, cocrystal, clatrato o polimorfo farmacéuticamente aceptables del mismo, donde:

25 cada Q¹ es independientemente alquilo, halo, haloalquilo, cicloalquilo monocíclico opcionalmente sustituido; cicloalquilalquilo monocíclico opcionalmente sustituido, heterociclilo monocíclico opcionalmente sustituido, -R⁴OR⁵, -R⁴O-R⁴OR⁵, -R⁴N(R⁶)(R⁷), -R⁴SR⁵, -R⁴OR⁴N(R⁶)(R⁷), -R⁴OR⁴C(J)N(R⁶)(R⁷), -C(J)R⁹ o R⁴S(O)_tR⁸;

cada R⁴ es independientemente alquilenilo, alquenileno o un enlace directo;

30

cada R⁵ es independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, cicloalquilo monocíclico, arilo monocíclico, heteroarilo monocíclico, heterociclilo monocíclico o heterocicilalquilo monocíclico, donde los grupos alquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo o heterocicilalquilo en R⁵ están cada uno independientemente opcionalmente sustituidos con de uno a tres grupos Q¹ seleccionados de entre

35 alquilo, haloalquilo o halo;

R⁶ y R⁷ son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo.

R⁸ es alquilo, haloalquilo o hidroxialquilo;

40

R⁹ es alquilo o arilo;

J es O o S;

45 t es 1 o 2; y

n es 0-3.

En una realización, el compuesto se selecciona de entre

50

2-(3-cloro-4-metilfenil)-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)metil)-2,2-difluoroacetamida;

ES 2 760 003 T3

- 2-(4-clorofenil)-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoroacetamida;
N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(4-metoxifenil)acetamida;
- 5 2-(3-clorofenil)-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoroacetamida;
N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(4-fluorofenil)acetamida;
N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-p-tolilacetamida;
- 10 2-(3,4-diclorofenil)-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoroacetamida;
2-(2-clorofenil)-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoroacetamida;
- 15 N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(2-(trifluorometil)fenil)acetamida;
2-(4-terc-butilfenil)-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoroacetamida;
N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-fenilacetamida;
- 20 2-(3-cloro-4-fluorofenil)-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoroacetamida;
N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(4-(trifluorometiltio)fenil)acetamida;
- 25 2-(2,6-difluorofenil)-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoroacetamida;
N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-o-tolilacetamida;
N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(2-fluorofenil)acetamida;
- 30 N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2-(2-etoxifenil)-2,2-difluoroacetamida;
N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(2-(trifluorometoxi)acetamida);
- 35 2-(3-bromo-4-(trifluorometoxi)fenil)-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoroacetamida;
2-(3-cloro-4-metoxifenil)-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoroacetamida;
N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-m-tolilacetamida;
- 40 N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(4-isopropoxifenil)acetamida;
2-(3,4-difluorofenil)-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoroacetamida;
- 45 N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(3-fluorofenil)acetamida;
N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(3-(trifluorometil)piridin-2-il)acetamida;
N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(4-isopropilfenil)acetamida;
- 50 2-(2,4-diclorofenil)-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoroacetamida;
N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(2-metoxifenil)acetamida;
- 55 2-(4-ciclopropilfenil)-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoroacetamida;
2-(4-cloro-2-fluorofenil)-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoroacetamida;
2-(4-cloro-3-fluorofenil)-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoroacetamida;
- 60 N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(3-fluoro-2-metilfenil)acetamida;

- 2-(3-cloro-2-metilfenil)-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoroacetamida;
- N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil)acetamida;
- 5 2-(4-cloro-2-metilfenil)-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoroacetamida;
- N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(4-fluoro-2-metilfenil)acetamida;
- 10 2-(4-cloro-2-(trifluorometil)fenil)-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoroacetamida;
- 2-ciclohexil-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoroacetamida;
- 2-(4-cloro-2-(trifluorometoxi)fenil)-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoroacetamida;
- 15 N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(3-(2-metoxietoxi)fenil)acetamida;
- N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(3-(2-idroxi)etoxi)fenil)acetamida;
- 20 N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(4-(2-metoxietoxi)fenil)acetamida;
- N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(3-(2-idroxi)etil)fenil)acetamida;
- 2-(3-(dimetilamino)fenil)-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoroacetamida;
- 25 N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(3-(piperidin-1-il)fenil)acetamida;
- N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(3-morfolinofenil)acetamida;
- 30 N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(4-fluoro-2-isopropoxifenil)acetamida;
- N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(2-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil)acetamida;
- N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2-(2-etoxi-4-fluorofenil)-2,2-difluoroacetamida;
- 35 N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(2-isopropoxifenil)acetamida;
- N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(2-fluoro-4-isopropoxifenil)acetamida;
- 40 N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(3-(morfolinometil)fenil)acetamida;
- N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(4-fluoro-2-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil)acetamida;
- N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(4-isopropoxi-2-metilfenil)acetamida;
- 45 N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(4-isopropoxi-3-metilfenil)acetamida;
- N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(3-fluoro-4-isopropoxifenil)acetamida;
- 50 2-(3-cloro-4-isopropoxifenil)-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoroacetamida;
- N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(2-metil-4-(trifluorometoxi)fenil)acetamida;
- N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(2-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)acetamida;
- 55 2-(5-cloropiridin-2-il)-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoroacetamida;
- N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(5-fluoropiridin-2-il)acetamida;
- 60 2-(2,4-difluorofenil)-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoroacetamida;

ES 2 760 003 T3

- 2-(4-bromofenil)-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoroacetamida;
 N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(2-(2-metoxietoxi)fenil)acetamida;
- 5 N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(1-idroxiciclohexil)acetamida;
 N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(1-idroxiciclopentil)acetamida;
 N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(3-metil-4-(trifluorometoxi)fenil)acetamida;
- 10 N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2-(3-etoxipiridin-2-il)-2,2-difluoroacetamida;
 N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(3-metilpiridin-2-il)acetamida;
- 15 N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(5-metilpiridin-2-il)acetamida;
 N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2-(2-etoxi-6-fluorofenil)-2,2-difluoroacetamida;
 N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(4'-fluorobifenil-4-il)acetamida;
- 20 N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2-(2-etoxi-5-fluorofenil)-2,2-difluoroacetamida;
 2-ciclopentil-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoroacetamida;
- 25 2-(3-cloro-4-(trifluorometoxi)fenil)-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoroacetamida;
 N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(4-metoxi-2-(trifluorometil)fenil)acetamida;
 N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(2-(2-idroxi-etoxi)fenil)acetamida;
- 30 2-(4-cloro-2-etoxifenil)-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoroacetamida;
 N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(2-idroxiifenil)acetamida;
- 35 N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(2-(metilamino)fenil)acetamida;
 N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(4-isopropoxi-2-(trifluorometil)fenil)acetamida;
 N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(4-metilciclohexil)acetamida;
- 40 N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(3-(2-isopropoxietoxi)fenil)acetamida;
 N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(3-idroxiifenil)acetamida;
- 45 N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(3-((4-metilpiperacin-1-il)metil)fenil)acetamida;
 N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(4-metil-2-(trifluorometil)fenil)acetamida;
 N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(3-(2-(2-metoxietoxi)etoxi)fenil)acetamida;
- 50 2-(3-(2-(dimetilamino)etoxi)fenil)-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoroacetamida;
 N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(5-isopropilpiridin-2-il)acetamida;
- 55 N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(3-(2-(metilsulfonil)etoxi)fenil)acetamida;
 N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(3-(3-(metilsulfonil)propil)fenil)acetamida;
 N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(4-(2-fluoropropan-2-il)fenil)acetamida;
- 60 2-(1-bencil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-

difluoroacetamida;

N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(5-metoxipiridin-2-il)acetamida;

5 N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)acetamida;

2-(5-terc-butilpiridin-2-il)-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)metil)-2,2-difluoroacetamida;

2-(5-ciclopropilpiridin-2-il)-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)metil)-2,2-difluoroacetamida;

10

N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(5-isopropoxipiridin-2-il)acetamida;

2-(5-bromopiridin-2-il)-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)metil)-2,2-difluoroacetamida;

15 N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(4-fluoro-2-(trifluorometoxi)fenil)acetamida;

N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(4-fluorociclohexil)acetamida;

N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(4-(metilsulfonyl)fenil)acetamida;

20

N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(3-(metilsulfonyl)fenil)acetamida;

2-(2-aminopirimidin-5-il)-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)metil)-2,2-difluoroacetamida;

25 N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(5-(trifluorometiltio)piridin-2-il)acetamida;

N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(3-(2-(metilamino)etoxi)fenil)acetamida;

30 N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridacin-3-il)acetamida;

2-(2-aminopirimidin-4-il)-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)metil)-2,2-difluoroacetamida;

N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(pirimidin-4-il)acetamida;

35

N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(3-(2-(piperidin-1-il)etoxi)fenil)acetamida;

N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(3-(2-morfolinoetoxi)fenil)acetamida;

40 2-(3-(2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)etoxi)fenil)-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)metil)-2,2-difluoroacetamida;

N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridacin-4-il)acetamida; y

45

N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(3-(4-metilpiperacin-1-il)fenil)acetamida;

o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo, o una sal, solvato, hidrato, cocrystal, clatrato o polimorfo farmacéuticamente aceptables del mismo.

50

La presente invención también proporciona un compuesto para su uso como medicamento.

La presente invención también proporciona un compuesto para su uso en un procedimiento de tratamiento del cáncer, que comprende la administración a un mamífero que tiene cáncer de una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto. En una realización, el cáncer es leucemia.

55

En otra realización, la leucemia es leucemia linfocítica crónica, leucemia mielocítica crónica, leucemia linfoblástica aguda o leucemia mieloide aguda.

60 En otra realización, la leucemia es leucemia mieloide aguda.

En otra realización, la leucemia es recidivante, refractaria o resistente a la terapia convencional.

En otra realización, el procedimiento comprende además la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de otro segundo agente activo o una terapia de cuidado de soporte.

5

En otra realización, el otro segundo agente activo es un anticuerpo terapéutico que se une específicamente a un antígeno canceroso, factor de crecimiento hematopoyético, citocina, agente anticanceroso, antibiótico, inhibidor de la cox-2, agente inmunomodulador, agente inmunosupresor, corticoesteroide o un mutante farmacológicamente activo o derivado del mismo.

10

En la presente memoria se proporcionan composiciones farmacéuticas de la invención que contienen los compuestos de la invención y su uso en el tratamiento del cáncer, lo que incluye tumores sólidos y tumores transmitidos por vía hematológica.

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

20

También se proporcionan composiciones farmacéuticas formuladas para la administración por una ruta y medios apropiados que contienen concentraciones efectivas de uno o más de los compuestos proporcionados en la presente memoria, o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros de los mismos, o una sal, solvato, hidrato, cocrystal, clatrato o polimorfo farmacéuticamente aceptables del mismo, y que comprenden opcionalmente al menos un vehículo farmacéutico.

25

En una realización, las composiciones farmacéuticas proporcionan cantidades efectivas para el tratamiento del cáncer, que incluye tumores sólidos y tumores transmitidos por vía hematológica. En una realización, las composiciones farmacéuticas proporcionan cantidades efectivas para la prevención del cáncer, que incluye tumores sólidos y tumores transmitidos por vía hematológica. En una realización, las composiciones farmacéuticas proporcionan cantidades efectivas para la mejora del cáncer, que incluye tumores sólidos y tumores transmitidos por vía hematológica.

30

En la presente memoria también se proporcionan uno o más compuestos o composiciones proporcionados en la presente memoria, o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros de los mismos, o una sal, solvato, hidrato, cocrystal, clatrato o polimorfo farmacéuticamente aceptables de los mismos en combinación con una terapia por ejemplo, otro agente farmacéutico con actividad contra el cáncer o sus síntomas para su uso en terapias combinadas. Los ejemplos de terapias dentro del alcance de los usos incluyen, pero no se limitan a, cirugía, quimioterapia, radioterapia, terapia hormonal, terapia biológica, inmunoterapia y combinaciones de las mismas.

35

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

40

En ciertas realizaciones, se proporcionan en la presente memoria compuestos o composiciones de la invención para su uso en procedimientos de tratamiento, prevención o control del cáncer, que incluye tumores sólidos y tumores transmitidos por vía hematológica, o uno o más síntomas o causas de los mismos. En ciertas realizaciones, en la presente memoria se proporcionan compuestos o composiciones de la invención para su uso en procedimientos para prevenir el cáncer, que incluye tumores sólidos y tumores transmitidos por vía hematológica, o uno o más síntomas o causas de los mismos. En ciertas realizaciones, en la presente memoria se proporcionan compuestos o composiciones de la invención para mejorar el cáncer, que incluye tumores sólidos y tumores transmitidos por vía hematológica, o uno o más síntomas o causas de los mismos. En ciertas realizaciones, el tumor por vía hematológica es leucemia. En ciertas realizaciones, los procedimientos comprenden procedimientos para tratar diversas formas de leucemias tales como leucemia linfocítica crónica, leucemia mieloide crónica, leucemia linfocítica aguda, leucemia mieloide aguda y leucemia mieloblástica aguda. En ciertas realizaciones, los procedimientos comprenden procedimientos para prevenir diversas formas de leucemias tales como leucemia linfocítica crónica, leucemia mieloide crónica, leucemia linfocítica aguda, leucemia mieloide aguda y leucemia mieloblástica aguda. En ciertas realizaciones, los procedimientos comprenden procedimientos para controlar diversas formas de leucemias tales como leucemia linfocítica crónica, leucemia mieloide crónica, leucemia linfocítica aguda, leucemia mieloide aguda y leucemia mieloblástica aguda. En ciertas realizaciones, los procedimientos incluyen el tratamiento de leucemias que son recurrentes, refractarias o resistentes. En ciertas

50

55

60

realizaciones, los procedimientos incluyen la prevención de leucemias que son recurrentes, refractarias o resistentes. En ciertas realizaciones, los procedimientos incluyen el control de leucemias que son recurrentes, refractarias o resistentes. En una realización, los procedimientos comprenden procedimientos para tratar la leucemia mieloide aguda. En una realización, los procedimientos comprenden procedimientos para prevenir la leucemia mieloide aguda.

5 En una realización, los procedimientos comprenden procedimientos para controlar la leucemia mieloide aguda.

En ciertas realizaciones, se administran cantidades efectivas de los compuestos o composiciones que contienen concentraciones terapéuticamente efectivas de los compuestos a un individuo que muestra los síntomas de la enfermedad o trastorno a tratar. Las cantidades son efectivas para mejorar o eliminar uno o más síntomas de la

10 enfermedad o el trastorno.

Además, se proporciona un paquete o kit farmacéutico que comprende uno o más recipientes llenos con uno o más de los ingredientes de las composiciones farmacéuticas de la invención. Opcionalmente, en asociación con dicho o dichos recipientes se puede incluir un aviso de la forma prescrita por un organismo gubernamental que regula la

15 fabricación, el uso o la venta de productos farmacéuticos o biológicos, que refleje la aprobación por parte del organismo de la fabricación, el uso o la venta para administración en seres humanos. El paquete o kit se puede etiquetar con información con respecto al modo de administración, secuencia de administración de fármacos (por ejemplo, por separado, de forma secuencial o simultánea), o similares.

20 Estos y otros aspectos de la materia descrita en la presente memoria resultarán evidentes con referencia a la siguiente descripción detallada.

5. DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

25 En la presente memoria se proporcionan compuestos de fórmula I. En la presente memoria se proporciona un enantiómero de compuestos de fórmula I. En la presente memoria se proporciona una mezcla de enantiómeros de compuestos de fórmula I. En la presente memoria se proporciona una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de fórmula I. En la presente memoria se proporciona un solvato farmacéuticamente aceptable de un compuesto de fórmula I. En la presente memoria se proporciona un hidrato farmacéuticamente aceptable de un

30 compuesto de fórmula I. En la presente memoria se proporciona un cocristal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de fórmula I. En la presente memoria se proporciona un clartrato farmacéuticamente aceptable de un compuesto de fórmula I. En la presente memoria se proporciona un polimorfo farmacéuticamente aceptables de un compuesto de fórmula I. Además, se proporcionan composiciones de la invención, formas de dosificación y usos de las mismas en el tratamiento del cáncer, que incluye tumores sólidos, tumores transmitidos por vía hematogena.

35 Además, se proporcionan composiciones de la invención, formas de dosificación y usos de las mismas para prevenir el cáncer, que incluye tumores sólidos y tumores transmitidos por vía hematogena. Se proporcionan además composiciones de la invención, formas de dosificación y usos de las mismas para mejorar el cáncer, que incluye tumores sólidos y tumores transmitidos por vía hematogena. Los compuestos, procedimientos y composiciones de la presente se describen en detalle en las secciones que se muestran a continuación.

40

A. Definiciones

A menos que se defina lo contrario, todos los términos técnicos y científicos usados en la presente memoria tienen el mismo significado que entiende comúnmente un experto en la materia. En el caso de que haya varias definiciones

45 para un término en la presente memoria, prevalecerán las de esta sección a menos que se indique lo contrario.

"Alquilo" se refiere a un grupo de cadena de hidrocarburo lineal o ramificado que consiste únicamente en átomos de carbono e hidrógeno, que no contiene insaturación, que tiene de uno a diez, uno a ocho, uno a seis o uno a cuatro átomos de carbono, y que está unido al resto de la molécula por un enlace simple, *por ejemplo*, metilo, etilo, *n*-propilo,

50 1-metiletilo(*iso*-propilo), *n*-butilo, *n*-pentilo, 1,1-dimetiletilo(*t*-butilo), y similares.

"Alquilenos" y "cadena de alquilenos" se refieren a una cadena de hidrocarburos divalente lineal o ramificada que consiste únicamente en carbono e hidrógeno, que no contiene insaturación y que tiene de uno a ocho átomos de carbono, *por ejemplo*, metileno, etileno, propileno, *n*-butileno y similares. La cadena de alquilenos se puede unir al resto

55 de la molécula a través de dos carbonos cualesquiera dentro de la cadena.

"Alquenileno" o "cadena de alquenileno" se refiere a un radical divalente insaturado de cadena lineal o ramificada que consiste únicamente en átomos de carbono e hidrógeno, que tiene de dos a ocho átomos de carbono, donde la insaturación está presente solo como dobles enlaces y donde el doble enlace puede existir entre dos átomos de

60 carbono en la cadena, *por ejemplo*, etenileno, prop-1-enileno, but-2-enileno y similares. La cadena de alquenileno se puede unir al resto de la molécula a través de dos carbonos cualesquiera dentro de la cadena.

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

5

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

10 "Arilo" se refiere a un grupo de sistema de anillo carbocíclico, que incluye sistemas de anillo monocíclicos, bicíclicos, tricíclicos, tetracíclicos C₆-C₁₈, donde al menos uno de los anillos es aromático. El arilo puede ser totalmente aromático, cuyos ejemplos son fenilo, naftilo, antraceno, acenaftileno, azuleno, fluoreno, indenilo y pirenilo. El arilo también puede contener un anillo aromático en combinación con un anillo no aromático, cuyos ejemplos son acenafteno, indeno y fluoreno.

15

"Cicloalquilo" se refiere a un grupo hidrocarburo monocíclico o bicíclico monovalente estable que consta únicamente de átomos de carbono e hidrógeno, que tiene de tres a diez átomos de carbono que está saturado, *por ejemplo*, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, decalinilo, norbornano, norborneno, adamantilo, biciclo [2,2,2] octano y similares.

20

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

"Haloalquilo" se refiere a un grupo alquilo, en ciertas realizaciones, grupo alquilo C₁₋₆ donde uno o más de los átomos de hidrógeno están sustituidos por halógeno. Dichos grupos incluyen, pero no se limitan a, clorometilo, trifluorometilo
25 1-cloro-2-fluoroetilo, 2,2-difluoroetilo, 2-fluoropropilo, 2-fluoropropan-2-ilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 1,1-difluoroetilo, 1,3-difluoro-2-metilpropilo, 2,2-difluorociclopropilo, (trifluorometil)ciclopropilo, 4,4-difluorociclohexilo y 2,2,2-trifluoro-1,1-dimetiletilo.

"Heterociclo" o "heterociclilo" se refiere a un radical de anillo no aromático estable de 3 a 15 miembros que consiste
30 en átomos de carbono y de uno a cinco heteroátomos seleccionados de entre un grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre. En una realización, el radical del sistema de anillo heterocíclico puede ser un sistema de anillo monocíclico, bicíclico, tricíclico o tetracíclico, que pueden incluir sistemas de anillos fusionados o en puente; y los átomos de nitrógeno o azufre en el radical del sistema de anillo heterocíclico pueden estar opcionalmente oxidados; el átomo de nitrógeno puede estar opcionalmente cuaternizado; y el radical de heterociclilo puede estar parcialmente
35 o totalmente saturado. El sistema de anillo heterocíclico puede estar unido a la estructura principal en cualquier heteroátomo o átomo de carbono, lo que da como resultado la creación de un compuesto estable. Los ejemplos de radicales heterocíclicos incluyen morfolinilo, piperidinilo, piperacino, piranilo, pirrolidinilo, oxetanilo, azetidino, quinuclidinilo, octahidroquinolinilo, decahidroquinolinilo, azabiciclo[3,2,1]octanilo, azabiciclo[2,2,2]octanilo, isoindolinilo, indolinilo y otros.

40

"Heteroarilo" se refiere a un grupo heterociclilo como se definió anteriormente que es aromático. Los grupos heteroarilo incluyen, pero no se limitan a, grupos monociclilo, biciclilo y triciclilo, y se pueden unir a la estructura principal en cualquier heteroátomo o átomo de carbono, lo que da como resultado la creación de un compuesto estable. Los ejemplos de dichos grupos heteroarilo incluyen, pero no se limitan a: furanilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo,
45 pirimidinilo, piridinilo, piridacino, tiazolilo, tienilo, bencimidazolilo, imidazo[4,5-b]piridinilo, imidazo[1,2-a]piridinilo, imidazo[1,2-b]piridacino, imidazo[1,2-a]piracino y otros.

"IC₅₀" se refiere a una cantidad, concentración o dosificación de un compuesto de prueba en particular que consigue una inhibición del 50% de una respuesta máxima, tal como crecimiento o proliferación celular, medida a través de
50 cualquiera de los ensayos *in vitro* o basados en células descritos en la presente memoria.

Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, sales de amina, tales como, pero sin limitarse a, N,N'-dibenciletilendiamina, cloroprocaína, colina, amoniaco, dietanolamina y otras hidroxialquilaminas, etilendiamina, N-metilglucamina, procaína, N-bencilfenetilamina, 1-*para*-clorobencil-2-pirrolidin-1'-ilmetil-bencimidazol,
55 dietilamina y otras alquilaminas, piperacina y tris(hidroximetil)aminometano; sales de metales alcalinos, tales como, pero sin limitarse a, litio, potasio y sodio; sales de metales alcalinotérreos, tales como, pero sin limitarse a, bario, calcio y magnesio; sales de metales de transición, tales como, pero sin limitarse a, cinc; y otras sales metálicas, tales como, pero sin limitarse a, hidrogenofosfato de sodio y fosfato de disodio; y también incluye, pero no se limita a, sales de ácidos minerales, tales como, pero sin limitarse a, clorhidratos y sulfatos; y sales de ácidos orgánicos, tales como,
60 pero sin limitarse a, acetatos, lactatos, malatos, tartratos, citratos, ascorbatos, succinatos, butiratos, valeratos, fumaratos y sulfonatos orgánicos.

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

5

Tal como se usa en la presente memoria y a menos que se indique lo contrario el término "solvato" significa un solvato formado a partir de la asociación de una o más moléculas de disolvente a un compuesto proporcionado en la presente memoria. El término "solvato" incluye hidratos (por ejemplo, monohidrato, dihidrato, trihidrato, tetrahidrato y similares).

10 A menos que se describa específicamente de otro modo en la memoria descriptiva, se entiende que la sustitución puede producirse en cualquier átomo del grupo alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo.

Cuando no se especifique el número de sustituyente determinado (*por ejemplo*, haloalquilo), puede haber uno o más sustituyentes presentes. Por ejemplo, "haloalquilo" puede incluir uno o más halógenos iguales o diferentes.

15

Cuando se dice que los grupos descritos en la presente memoria, con la excepción del grupo alquilo, están "sustituídos", pueden estar sustituidos con cualquier sustituyente o sustituyentes apropiados. Los ejemplos ilustrativos de sustituyentes son los que se encuentran en los compuestos y realizaciones de ejemplo descritos en la presente memoria, así como halógeno (cloro, yodo, bromo o flúor); alquilo; hidroxilo; alcoxi; alcoxialquilo; amino; alquilamino;

20

carboxi; nitro; ciano; tiol; tioéter; imina; imida; amidina; guanidina; enamina; aminocarbonilo; acilamino; fosfonato; fosfina; tiocarbonilo; sulfonilo; sulfona; sulfonamida; cetona; aldehído; éster; urea; uretano; oxima; hidroxilamina; alcoxiamina; aralcoxiamina; N-óxido; hidracina; hidracida; hidrazona; acida; isocianato; isotiocianato; cianato; tiocianato; oxígeno (=O); B(OH)₂, O(alquil)aminocarbonilo; cicloalquilo, que puede ser monocíclico o policíclico fusionado o no fusionado (*por ejemplo*, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, o ciclohexilo), o un heterociclilo, que puede

25

ser monocíclico o policíclico fusionado o no fusionado (*por ejemplo*, pirrolidilo, piperidilo, piperacinilo, morfolinilo o tiacinilo); arilo o heteroarilo monocíclico o policíclico fusionado o no fusionado (*por ejemplo*, fenilo, naftilo, pirrolilo, indolilo, furanilo, tiofenilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, pirazolilo, piridinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, acridinilo, piracinilo, piridacinilo, pirimidinilo, bencimidazolilo, benzotiofenilo o benzofuranilo) ariloxi; aralquiloxi; heterociclioxi; y heterociclihalcoxi. En determinadas realizaciones, cuando se dice que los grupos

30

alquilo descritos en la presente memoria están "sustituídos", pueden estar sustituidos con cualquier sustituyente o sustituyentes como los encontrados en los compuestos y realizaciones de ejemplo descritos en la presente memoria, así como halógeno (cloro, yodo, bromo o flúor); hidroxilo; alcoxi; alcoxialquilo; amino; alquilamino; carboxi; nitro; ciano; tiol; tioéter; imina; imida; amidina; guanidina; enamina; aminocarbonilo; acilamino; fosfonato; fosfina; tiocarbonilo; sulfonilo; sulfona; sulfonamida; cetona; aldehído; éster; urea; uretano; oxima; hidroxilamina; alcoxiamina; aralcoxiamina; N-óxido; hidracina; hidracida; hidrazona; acida; isocianato; isotiocianato; cianato; tiocianato; B(OH)₂ u O(alquil)aminocarbonilo.

35

A menos que se indique específicamente de otro modo, si bien un compuesto puede adoptar formas tautoméricas, regioisoméricas y/o estereoisoméricas alternativas, se pretende que todos los isómeros alternativos se encuentren comprendidos dentro del alcance de la materia reivindicada. Por ejemplo, cuando un compuesto se describe con una de dos formas tautoméricas, se pretende que ambos tautómeros se encuentren comprendidos en la presente memoria.

40

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

45

Debe entenderse que los compuestos proporcionados en la presente memoria pueden contener centros quirales. Dichos centros quirales pueden tener cualquiera de las configuraciones (*R*) o (*S*), o pueden ser una mezcla de las mismas. Debe entenderse que los centros quirales de los compuestos proporcionados en la presente memoria pueden experimentar epimerización *in vivo*. De este modo, un experto en la materia reconocerá que la administración de un compuesto en su forma (*R*) es equivalente, para los compuestos que experimentan epimerización *in vivo*, a la administración del compuesto en su forma (*S*).

50

Los isómeros (+) y (-), (*R*)- y (*S*)-, o (*D*)- y (*L*)- ópticamente activos se pueden preparar usando sintonas quirales o reactivos quirales o se pueden resolver mediante el uso de técnicas convencionales, tales como cromatografía o una fase estacionaria quiral.

55

En la descripción de la presente memoria, si existe alguna discrepancia entre un nombre químico y una estructura química, prevalece la estructura.

60 Tal como se usa en la presente memoria y a menos que se indique lo contrario, los términos "tratar", "tratando" y "tratamiento" se refieren a aliviar o reducir la gravedad de un síntoma asociado con la enfermedad o afección que se

está tratando.

El término "prevención" incluye la inhibición de un síntoma de la enfermedad o trastorno en particular. En algunas realizaciones, los pacientes con antecedentes familiares de cáncer, que incluye tumores sólidos y tumores transmitidos por vía hematológica, son candidatos para regímenes preventivos. En términos generales, el término "prevenir" se refiere a la administración del fármaco antes del inicio de los síntomas, particularmente para pacientes con riesgo de cáncer, que incluye tumores sólidos y tumores transmitidos por vía hematológica.

Tal como se usa en la presente memoria y a menos que se indique lo contrario el término "control" comprende la prevención de la recurrencia de la enfermedad o trastorno en particular en un paciente que lo ha padecido, prolongando el tiempo en que un paciente que ha padecido la enfermedad o trastorno se mantiene en remisión, reduciendo de las tasas de mortalidad de los pacientes y/o manteniendo de una reducción en la gravedad o la evitación de un síntoma asociado con la enfermedad o afección que se está tratando.

Tal como se usa en la presente memoria, "sujeto" es un animal, normalmente un mamífero, que incluye un ser humano, tal como un paciente humano.

Tal como se usa en la presente memoria, el término "tumor" se refiere a todo crecimiento y proliferación de células neoplásicas, ya sean malignas o benignas, y a todas las células y tejidos precancerosos y cancerosos. "Neoplásico", tal como se usa en la presente memoria, se refiere a cualquier forma de crecimiento celular desregulado o no regulado, ya sea maligno o benigno, que provoca un crecimiento anómalo de tejido. Por lo tanto, las "células neoplásicas" incluyen las células malignas y benignas que presentan crecimiento celular desregulado o no regulado.

Tal como se usa en la presente memoria, "neoplasia maligna hematológica" se refiere a cáncer del sistema inmunitario y hematopoyético del organismo: la médula ósea y el tejido linfático. Dichos cánceres incluyen leucemias, linfomas (linfoma no hodgkiniano), enfermedad de Hodgkin (también denominada linfoma de Hodgkin) y mieloma.

La leucemia se refiere a neoplasias malignas de los tejidos hematopoyéticos. La leucemia incluye, pero no se limita a, leucemia linfocítica crónica, leucemia mielocítica crónica, leucemia linfoblástica aguda, leucemia mielocítica aguda y leucemia mieloblástica aguda. La leucemia puede ser recidivante, refractaria o resistente a la terapia convencional.

Tal como se usa en la presente memoria, "leucemia promielocítica" o "leucemia promielocítica aguda" se refiere a una neoplasia maligna de la médula ósea donde hay una deficiencia de células sanguíneas maduras en la línea de células mieloides y un exceso de células inmaduras llamadas promielocitos. Normalmente se caracteriza por un intercambio de las regiones de los cromosomas 15 y 17.

Tal como se usa en la presente memoria, "leucemia linfocítica aguda (LLA)", también conocida como "leucemia linfoblástica aguda", se refiere a una enfermedad maligna causada por el crecimiento y desarrollo anómalos de glóbulos blancos no granulados o linfocitos tempranos.

Tal como se usa en la presente memoria, "leucemia de linfocitos T" se refiere a una enfermedad en la que ciertas células del sistema linfocítico llamadas linfocitos T o células T son malignas. Los linfocitos T son glóbulos blancos que pueden atacar normalmente a células infectadas por virus, células extrañas y células cancerosas y producen sustancias que regulan la respuesta inmunitaria.

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

El término "refractario o resistente" se refiere a una circunstancia en la que los pacientes, incluso después de un tratamiento intensivo, tienen células residuales de leucemia en su médula.

Tal como se usa en la presente memoria, y a menos que se especifique lo contrario, los términos "cantidad terapéuticamente efectiva" y "cantidad efectiva" de un compuesto se refieren a una cantidad suficiente para proporcionar un beneficio terapéutico en el tratamiento, prevención y/o control de una enfermedad, para retrasar o minimizar uno o más síntomas asociados con la enfermedad o trastorno que se trata. Los términos "cantidad terapéuticamente efectiva" y "cantidad efectiva" pueden comprender una cantidad que mejora la terapia global, reduce o evita síntomas o causas de enfermedad o trastorno, o aumenta la eficacia terapéutica de otro agente terapéutico.

Los términos "coadministración" y "en combinación con" incluyen la administración de dos agentes terapéuticos (por ejemplo, un compuesto proporcionado en la presente memoria y otro agente anticanceroso) de forma simultánea,

concurrente o secuencial sin límites de tiempo específicos. En una realización, los dos agentes están presentes en la célula o en el organismo del paciente al mismo tiempo o ejercen su efecto terapéutico o biológico al mismo tiempo. En una realización, los dos agentes terapéuticos se encuentran en la misma composición o forma de dosificación unitaria. En otra realización, los dos agentes terapéuticos se encuentran en composiciones o formas de dosificación unitarias diferentes.

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

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

El término "aproximadamente", tal como se usa en la presente memoria, a menos que se indique lo contrario, se refiere a un valor que no está más del 10% por encima o por debajo del valor que está siendo modificado por el término. Por ejemplo, el término "aproximadamente 10 mg/m²" significa un intervalo de 9 mg/m² a 11 mg/m².

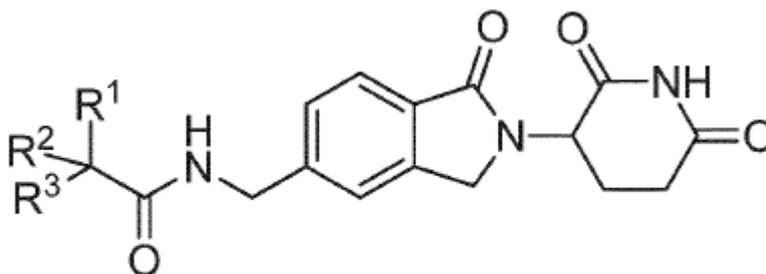
"Agentes anticancerosos" se refiere a antimetabolitos (por ejemplo, 5-fluoro-uracilo, metotrexato, fludarabina), agentes antimicrotúbulos (por ejemplo, alcaloides de la vinca como vincristina, vinblastina; taxanos como paclitaxel, docetaxel), agentes de alquilación (por ejemplo, ciclofosfamida, melfalano, carmustina, nitrosoureas tales como biscloroetilnitrosourea e hidroxourea), agentes de platino (por ejemplo, cisplatino, carboplatino, oxaliplatino, JM-216 o satraplatino, CI-973), antraciclinas (por ejemplo, doxorubicina, daunorrubicina), antibióticos antitumorales (por ejemplo, mitomicina, idarrubicina, adriamicina, daunomicina), inhibidores de la topoisomerasa (por ejemplo, etopósido, camptotecinas), agentes antiangiogénicos (por ejemplo, Sutent® y Bevacizumab) o cualquier otro agente citotóxico (fosfato de estramustina, prednimustina), hormonas o agonistas hormonales, antagonistas, agonistas parciales o antagonistas parciales, inhibidores de cinasas y tratamiento por radiación.

Tal como se usan en la presente memoria, las abreviaturas para cualquier grupo protector, aminoácidos y otros compuestos, son, a menos que se indique de otro modo, según su uso común, abreviaturas reconocidas o la Comisión de Nomenclatura Bioquímica de la IUPAC-IUB (véase, Biochem. 1972, 11:942-944).

30

B. Compuestos

En la presente memoria se proporcionan compuestos de fórmula I.



I

35

o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo, o una sal, solvato, hidrato, cocrystal, clatrato o polimorfo farmacéuticamente aceptables del mismo, donde:

40 R¹ es cicloalquilo monocíclico opcionalmente sustituido, arilo monocíclico opcionalmente sustituido, heteroarilo monocíclico opcionalmente sustituido o heterociclilo monocíclico opcionalmente sustituido;

R² y R³ son cada uno halo;

45 donde los sustituyentes en R¹, cuando están presentes, son de uno a tres grupos Q, donde cada Q es independientemente alquilo, halo, haloalquilo, oxo, cicloalquilo monocíclico opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo monocíclico opcionalmente sustituido, heterociclilo monocíclico opcionalmente sustituido, heterocicliilalquilo monocíclico opcionalmente sustituido, arilo monocíclico opcionalmente sustituido, heteroarilo monocíclico

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

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

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

cada R^5 es independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, cicloalquilo monocíclico, arilo monocíclico, heteroarilo monocíclico, heterociclilo monocíclico o heterociclilalquilo monocíclico, donde los grupos alquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo o heterociclilalquilo en R^5 están cada uno independientemente opcionalmente sustituido con de uno a tres grupos Q^1 , donde cada Q^1 es independientemente alquilo, haloalquilo o halo;

R^6 y R^7 se seleccionan de la siguiente manera:

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

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

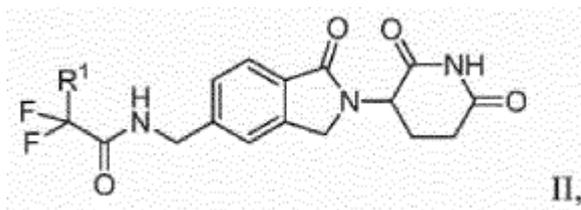
R^8 es alquilo, haloalquilo o hidroxialquilo;

R^9 es alquilo o arilo;

J es O o S; y

t es 1 o 2;

En una realización, en la presente memoria se proporcionan compuestos de Fórmula II:



o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo, o una sal, solvato, hidrato, cocrystal, clatrato o polimorfo farmacéuticamente aceptables del mismo, donde:

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

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

J es O o S;

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

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

R^6 y R^7 se seleccionan de la siguiente manera:

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

ii) R⁶ y R⁷ junto con el átomo de nitrógeno donde están sustituidos forman un anillo heterociclilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros, opcionalmente sustituido con uno o dos halo, alquilo o haloalquilo.

En una realización, los compuestos tienen Fórmula I o Fórmula II, donde R¹ es arilo monocíclico opcionalmente sustituido; donde los sustituyentes en R¹, cuando están presentes, son de uno a tres grupos Q, donde cada Q es independientemente alquilo, halo, haloalquilo, cicloalquilo monocíclico opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo monocíclico opcionalmente sustituido, arilo monocíclico opcionalmente sustituido, -R⁴OR⁵, -R⁴SR⁵, -R⁴N(R⁶)(R⁷), R⁴OR⁴N(R⁶)(R⁷) o R⁴OR⁴C(J)N(R⁶)(R⁷); cada R⁴ es independientemente alquileno, alquenileno o un enlace directo; cada R⁵ es independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo o hidroxialquilo; y R⁶ y R⁷ se seleccionan de la siguiente manera:

i) R⁶ y R⁷ son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo; o

ii) R⁶ y R⁷ junto con el átomo de nitrógeno donde están sustituidos forman un anillo heterociclilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros, opcionalmente sustituido con uno o dos halo, alquilo o haloalquilo.

En una realización, los compuestos tienen Fórmula I o Fórmula II, donde R¹ es arilo monocíclico opcionalmente sustituido, cicloalquilo monocíclico opcionalmente sustituido, heterociclilo monocíclico opcionalmente sustituido o heteroarilo monocíclico opcionalmente sustituido, donde los sustituyentes en R¹, cuando están presentes, son de uno a tres grupos Q, donde cada Q es independientemente halo, alquilo, cicloalquilo monocíclico opcionalmente sustituido, arilo monocíclico opcionalmente sustituido, -R⁴OR⁵ o -R⁴N(R⁶)(R⁷); cada R⁴ es independientemente un enlace directo o alquileno; cada R⁵ es independientemente hidrógeno, alquilo o haloalquilo; y R⁶ y R⁷ se seleccionan de la siguiente manera:

i) R⁶ y R⁷ son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo; o

ii) R⁶ y R⁷ junto con el átomo de nitrógeno donde están sustituidos forman un anillo heterociclilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros, opcionalmente sustituido con uno o dos halo, alquilo o haloalquilo.

En una realización, los compuestos tienen Fórmula I o Fórmula II, R¹ es fenilo opcionalmente sustituido, ciclohexilo opcionalmente sustituido, piperidinilo opcionalmente sustituido o piridilo opcionalmente sustituido, donde los sustituyentes en R¹, cuando están presentes, son de uno a tres grupos Q, donde cada Q es independientemente halo, alquilo, -R⁴OR⁵ o -R⁴N(R⁶)(R⁷); cada R⁴ es independientemente un enlace directo o alquileno; cada R⁵ es independientemente hidrógeno, alquilo o haloalquilo; y R⁶ y R⁷ se seleccionan de la siguiente manera:

i) R⁶ y R⁷ son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo; o

ii) R⁶ y R⁷ junto con el átomo de nitrógeno donde están sustituidos forman un anillo heterociclilo de 5 o 6 miembros.

En una realización, los compuestos tienen Fórmula I o Fórmula II, donde R¹ es fenilo opcionalmente sustituido, ciclohexilo opcionalmente sustituido, piperidinilo opcionalmente sustituido o piridilo opcionalmente sustituido, donde los sustituyentes en R¹, cuando están presentes, son uno a tres grupos Q, donde cada Q es independientemente cloro, bromo, fluoro, metilo, isopropilo, *tert* butilo, trifluorometilo, metoxi, etoxi, isopropiloxi, metoxietoxi, isopropiloxietoxi, trifluorometoxi, metilamino, dimetilamino o piperidinilo.

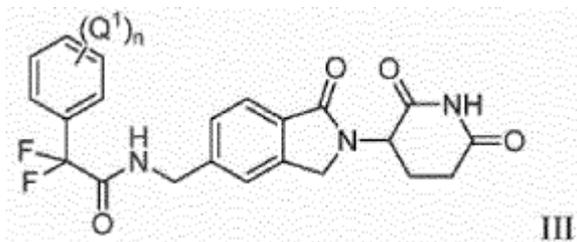
En una realización, los compuestos tienen Fórmula I o Fórmula II, donde R¹ es arilo monocíclico opcionalmente sustituido, donde los sustituyentes en R¹, cuando están presentes, son uno a tres grupos Q, donde cada Q es independientemente halo, alquilo, -R⁴OR⁵, -R⁴SR⁵ o R⁴OR⁴C(O)N(R⁶)(R⁷); cada R⁴ es independientemente un enlace directo o alquileno; cada R⁵ es independientemente hidrógeno, alquilo o haloalquilo; y R⁶ y R⁷ son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo.

En una realización, los compuestos tienen Fórmula I o Fórmula II, en donde R¹ monocíclico es arilo monocíclico opcionalmente sustituido, donde los sustituyentes en R¹, cuando están presentes, son de uno a tres grupos Q, donde cada Q es independientemente fluoro, cloro, metilo, -R⁴OR⁵, -R⁴N(R⁶)(R⁷), -R⁴SR⁵ o R⁴OR⁴C(O)N(R⁶)(R⁷); cada R⁴ es independientemente un enlace directo o metileno; cada R⁵ es independientemente hidrógeno, metilo, etilo o trifluorometilo; y R⁶ y R⁷ son cada uno independientemente hidrógeno o metilo.

En una realización, los compuestos tienen Fórmula I o Fórmula II, donde R¹ es fenilo opcionalmente sustituido, donde los sustituyentes en R¹, cuando están presentes, son de uno a tres grupos Q, donde cada Q es independientemente fluoro, cloro, metilo, *tert* butilo, -R⁴OR⁵, -R⁴N(R⁶)(R⁷), -R⁴SR⁵ o R⁴OR⁴C(O)N(R⁶)(R⁷); cada R⁴ es independientemente un enlace directo o metileno; cada R⁵ es independientemente hidrógeno, metilo, etilo o trifluorometilo; y R⁶ y R⁷ son

cada uno independientemente hidrógeno o metilo.

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



5

o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo, o una sal, solvato, hidrato, cocrystal, clatrato o polimorfo farmacéuticamente aceptables del mismo, donde:

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

J es O o S;

15

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

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

20 R^6 y R^7 se seleccionan de la siguiente manera:

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

ii) R^6 y R^7 junto con el átomo de nitrógeno donde están sustituidos forman un anillo heterociclilo o heteroarilo de 5 o 6

25 miembros, opcionalmente sustituido con uno o dos halo, alquilo o haloalquilo; y

n es 0-3.

En una realización, en la presente memoria se proporcionan compuestos de Fórmula III o un enantiómero o una mezcla

30 de enantiómeros de los mismos, o una sal, solvato, hidrato, cocrystal, clatrato o polimorfo farmacéuticamente aceptables de los mismos, donde:

cada Q^1 es independientemente alquilo, halo, haloalquilo, cicloalquilo monocíclico opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo monocíclico opcionalmente sustituido, arilo monocíclico opcionalmente sustituido, $-R^4OR^5$, $-R^4SR^5$,

35 $R^4N(R^6)(R^7)$;

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

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

40

R^6 y R^7 se seleccionan de la siguiente manera:

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

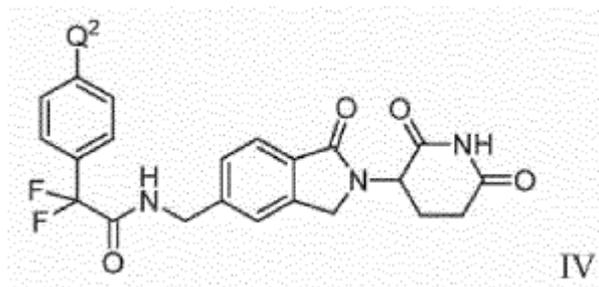
45 ii) R^6 y R^7 junto con el átomo de nitrógeno donde están sustituidos forman un anillo heterociclilo de 5 o 6 miembros.

n es 0-3.

En una realización, los compuestos de la presente invención son de Fórmula III, donde cada Q^1 es independientemente

50 Br, Cl, F, metilo, isopropilo, t-butilo, isopropilo, ciclopropilo, $-CF_3$, OH, $-SCH_3$, $-SCF_3$, $-C(CH_3)_2F$, $-OCH_3$, $-OCF_3$, $-OCH_2CH_3$, $-OCH(CH_3)_2$, $-OCH_2CF_3$, $-O(CH_2)_2OCH_3$, $-O(CH_2)_2OCH(CH_3)_2$, $-O(CH_2)_2O(CH_2)_2OCH_3$, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-O(CH_2)_2$ -morfolinilo, piperidilo, morfolinilo, $-CH_2$ -morfolinilo, $-O(CH_2)_2$ -4,4-difluoro-1-piperidilo o p-fluorofenilo.

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



5 o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros de los mismos, o una sal, solvato, hidrato, cocrystal, clatrato o polimorfo farmacéuticamente aceptables de los mismos, donde:

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

J es O o S;

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

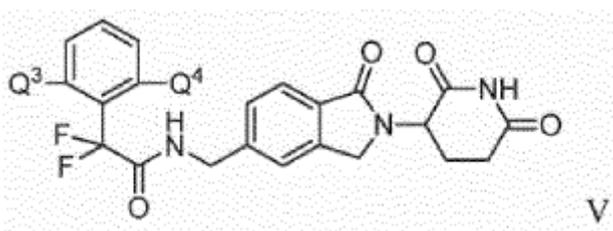
cada R^5 es independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo o hidroxialquilo; y

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

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

25

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



30 o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros de los mismos, o una sal, solvato, hidrato, cocrystal, clatrato o polimorfo farmacéuticamente aceptables del mismo, donde:

35 Q^3 y Q^4 son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo, halo, haloalquilo, cicloalquilo monocíclico opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo monocíclico opcionalmente sustituido, $-R^4OR^5$, $-R^4SR^5$, $-R^4N(R^6)(R^7)$, $R^4OR^4N(R^6)(R^7)$ o $R^4OR^4C(J)N(R^6)(R^7)$;

J es O o S;

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

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

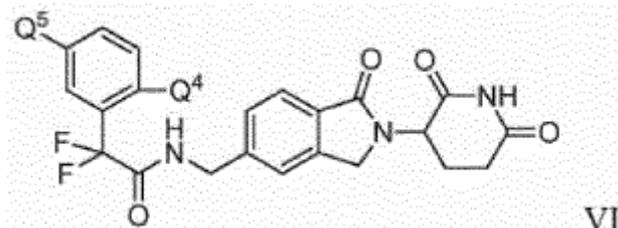
R^6 y R^7 son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo.

En una realización, los compuestos de la presente invención son de Fórmula V, donde Q⁴ y Q³ son cada uno independientemente hidrógeno, halo, alquilo, -R⁴OR⁵, o -R⁴N(R⁶)(R⁷); R⁴ es un enlace directo o alquileno; y R⁵ es hidrógeno, alquilo o haloalquilo; y R⁶ y R⁷ son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo. En algunas de dichas realizaciones, Q⁴ y Q³ son cada uno independientemente hidrógeno, F, metilo, -CF₃, OH, -OCF₃, -OCH₂CH₃,
5 OCH(CH₃)₂, -OCH₂CF₃ o -NHCH₃.

En una realización, los compuestos de la presente invención son de Fórmula V, donde Q⁴ es hidrógeno, Q³ es hidrógeno, halo, alquilo, -R⁴N(R⁶)(R⁷) o -R⁴OR⁵; R⁴ es un enlace directo o alquileno; R⁵ es hidrógeno, alquilo o haloalquilo; y R⁶ y R⁷ son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo.

10

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



15 o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros de los mismos, o una sal, solvato, hidrato, cocrystal, clatrato o polimorfo farmacéuticamente aceptables de los mismos, donde:

Q⁴ y Q⁵ son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo, halo, haloalquilo, cicloalquilo monocíclico opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo monocíclico opcionalmente sustituido, -R⁴OR⁵, -R⁴SR⁵, -R⁴N(R⁶)(R⁷), R⁴OR⁴N(R⁶)(R⁷) o
20 R⁴OR⁴C(J)N(R⁶)(R⁷);

J es O o S;

cada R⁴ es independientemente alquileno, alquenileno o un enlace directo;

25

cada R⁵ es independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo o hidroxialquilo; y

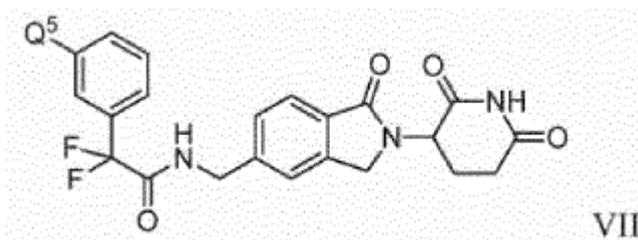
R⁶ y R⁷ se seleccionan de la siguiente manera:

30 i) R⁶ y R⁷ son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo; o

ii) R⁶ y R⁷ junto con el átomo de nitrógeno donde están sustituidos forman un anillo heterociclilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros, opcionalmente sustituido con uno o dos halo, alquilo o haloalquilo.

35 En una realización, los compuestos son de Fórmula VI, donde Q⁴ y Q⁵ son cada uno independientemente hidrógeno, halo, alquilo, -R⁴N(R⁶)(R⁷) o -R⁴OR⁵; R⁴ es un enlace directo o alquileno; R⁵ es hidrógeno, alquilo o haloalquilo; y R⁶ y R⁷ junto con el átomo de nitrógeno donde están sustituidos forman un heterociclilo de 6 miembros. En algunas de dichas realizaciones, Q⁴ y Q⁵ son cada uno independientemente hidrógeno, F, Cl, OH, metilo, -CF₃, -NHCH₃, -N(CH₃)₂,
40 -OCF₃, -OCH₂CH₃, -OCH₂CF₃, -OCH(CH₃)₂, -O(CH₂)₂OCH₃, -O(CH₂)₂OCH(CH₃)₂, -O(CH₂)OCH₂)₂OCH₃, O(CH₂)₂-morfolinilo, piperidilo, morfolinilo, -CH₂-morfolinilo o -O(CH₂)₂-4,4-difluoro-1-piperidilo.

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



45

o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros de los mismos, o una sal, solvato, hidrato, cocrystal, clatrato o

polimorfo farmacéuticamente aceptables de los mismos, donde:

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

5 J es O o S;

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

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

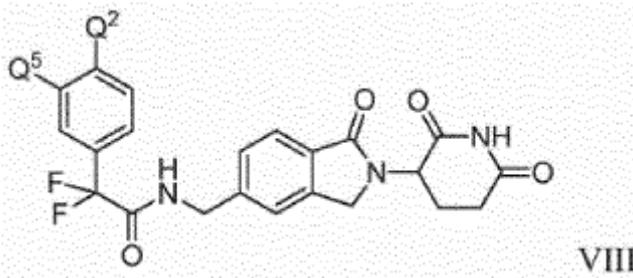
R^6 y R^7 se seleccionan de la siguiente manera:

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

15 ii) R^6 y R^7 junto con el átomo de nitrógeno donde están sustituidos forman un anillo heterociclilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros, opcionalmente sustituido con uno o dos halo, alquilo o haloalquilo.

En una realización, los compuestos de la presente memoria son de Fórmula VII, donde Q^5 es hidrógeno, halo, alquilo, $-R^4N(R^6)(R^7)$ o $-R^4OR^5$; R^4 es un enlace directo o alquilenilo; y R^5 es hidrógeno, alquilo o haloalquilo; y R^6 y R^7 junto con el átomo de nitrógeno son una forma sustituida de un heterociclilo de 6 miembros. En algunas de dichas realizaciones, Q^5 es hidrógeno, F, Cl, metilo, piperidilo, morfolinilo, $-CH_2$ -morfolinilo, $-N(CH_3)_2$, $-O(CH_2)_2OCH_3$, $-O(CH_2)_2OCH(CH_3)_2$, $-O(CH_2)_2O(CH_2)_2OCH_3$, o $-O(CH_2)_2$ -4,4-difluoro-1-piperidilo.

25 En una realización, en la presente memoria se proporcionan compuestos de Fórmula VIII:



o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros de los mismos, o una sal, solvato, hidrato, cocrystal, clatrato o polimorfo farmacéuticamente aceptables de los mismos, donde:

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

35 J es O o S;

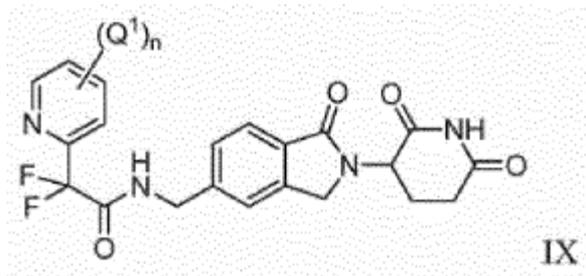
cada R^4 es independientemente alquilenilo, alquenileno o un enlace directo;

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

R^6 y R^7 son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo, o R^6 y R^7 junto con el átomo de nitrógeno donde están sustituidos forman un heterociclilo de 6 miembros.

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

50 En una realización, en la presente memoria se proporcionan compuestos de Fórmula IX:



o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros de los mismos, o una sal, solvato, hidrato, cocrystal, clatrato o
5 polimorfo farmacéuticamente aceptables de los mismos, donde:

cada Q^1 es independientemente alquilo, halo, haloalquilo, cicloalquilo monocíclico opcionalmente sustituido;
cicloalquilalquilo monocíclico opcionalmente sustituido, heterociclilo monocíclico opcionalmente sustituido, $-R^4OR^5$, $-$
10 $R^4O-R^4OR^5$, $-R^4N(R^6)(R^7)$, $-R^4SR^5$, $-R^4OR^4N(R^6)(R^7)$, $-R^4OR^4C(J)N(R^6)(R^7)$, $-C(J)R^9$ o $R^4S(O)_tR^8$;

10

J es O o S;

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

15 cada R^5 es independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, alcóxialquilo, cicloalquilo monocíclico,
arilo monocíclico, heteroarilo monocíclico, heterociclilo monocíclico o heterociclilalquilo monocíclico, donde los grupos
alquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, alcóxialquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo o heterociclilalquilo en R^5
están cada uno independientemente opcionalmente sustituidos con de uno a tres grupos Q seleccionados de entre
20 alquilo, haloalquilo o halo;

20

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

R^8 es alquilo, haloalquilo o hidroxialquilo;

25 R^9 es alquilo o arilo;

J es O o S;

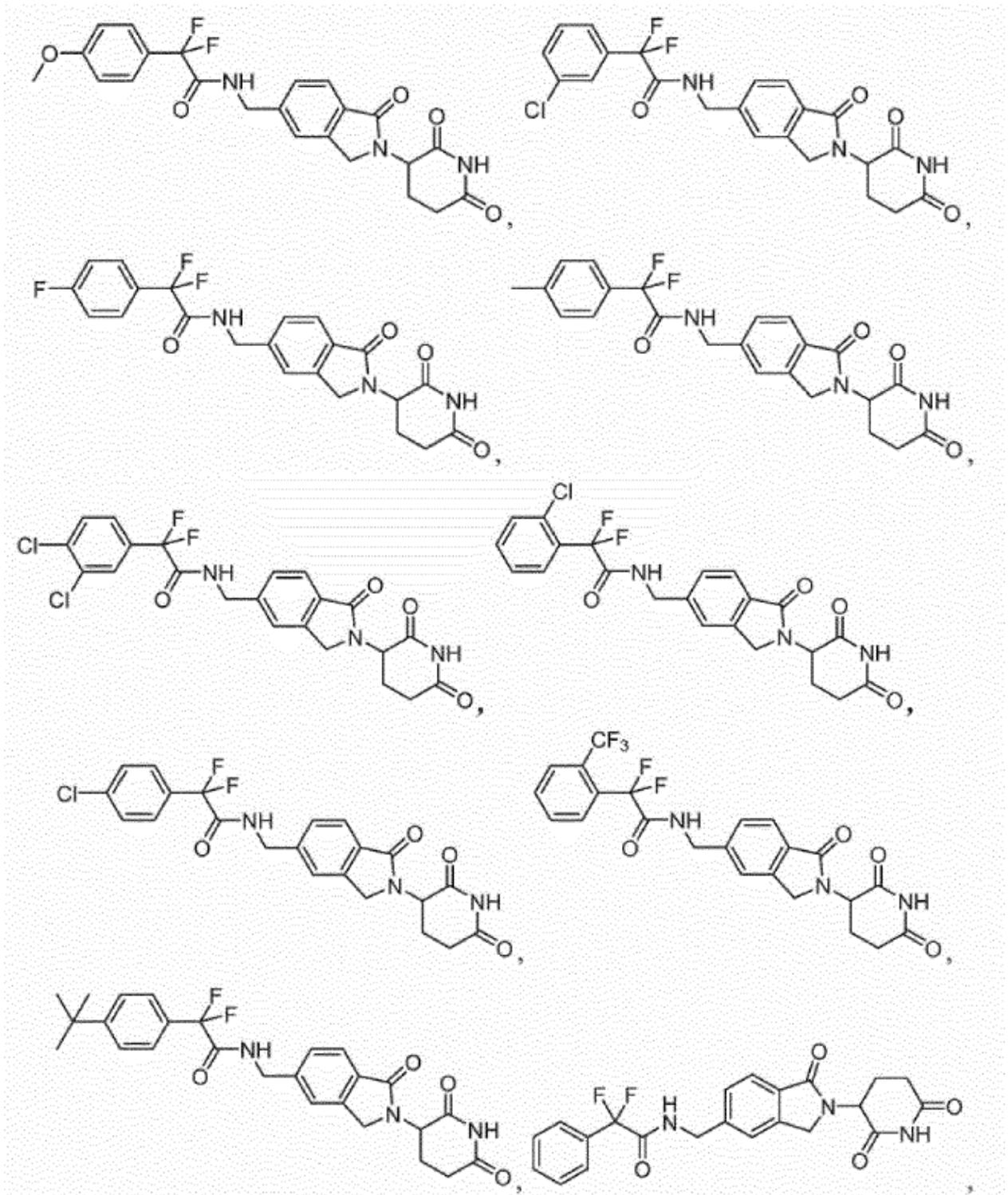
t es 1 o 2; y

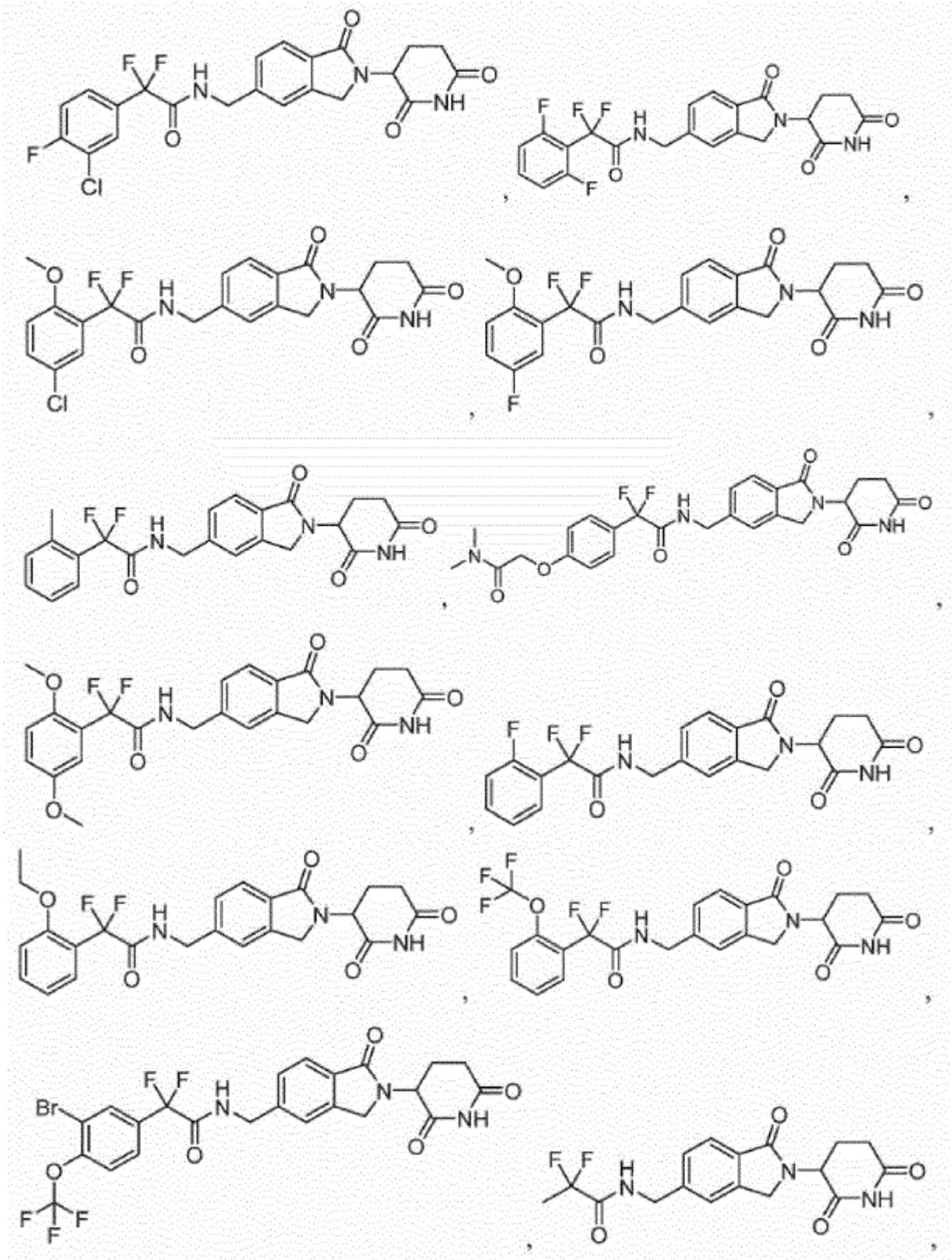
30

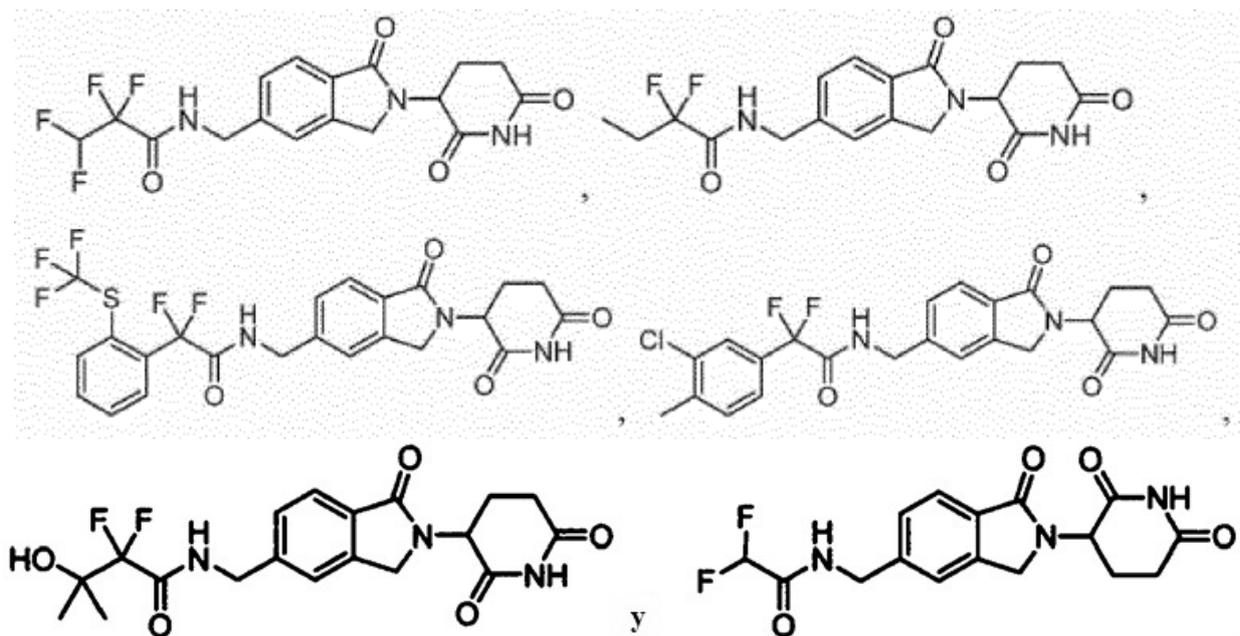
n es 0-3.

En una realización, los compuestos de la presente invención son de Fórmula IX, donde cada Q^1 es
independientemente halo, alquilo o haloalquilo. En algunas realizaciones, cada Q^1 es independientemente flúor, cloro,
35 bromo, metilo, isopropilo, t-butilo, $-CF_3$, $-O-CH_2CH_3$, $-O-CH(CH_3)_2$ o ciclopropilo.

En una realización, el compuesto proporcionado en la presente memoria se selecciona de entre el grupo que consiste
en:







En una realización, el compuesto proporcionado en la presente memoria es un compuesto según la Tabla 1.

5

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

10

Sin estar limitado por ninguna teoría en particular, el enriquecimiento isotópico de un fármaco puede usarse, por ejemplo, para (1) reducir o eliminar los metabolitos no deseados, (2) aumentar la vida media del fármaco precursor, (3) disminuir el número de dosis necesarias para lograr un efecto deseado, (4) disminuir la cantidad de una dosis necesaria para lograr un efecto deseado, (5) aumentar la formación de metabolitos activos, si se forma alguno y/o (6) disminuir la producción de metabolitos perjudiciales en tejidos específicos y/o crear un fármaco más efectivo y/o más seguro para la terapia de combinación, ya sea la terapia de combinación intencionada o no.

20

La sustitución de un átomo por uno de sus isótopos producirá frecuentemente un cambio en la velocidad de reacción de una reacción química. Este fenómeno se conoce como efecto isotópico cinético ("KIE", por sus siglas en inglés). Por ejemplo, si se rompe un enlace C-H durante una etapa que determina la velocidad en una reacción química (es decir, la etapa con la mayor energía de estado de transición), la sustitución de un deuterio por ese hidrógeno provocará una disminución en la velocidad de reacción y el procedimiento se ralentizará. Este fenómeno se conoce como efecto isotópico cinético del deuterio ("DKIE", por sus siglas en inglés). (Véase, por ejemplo, Foster y col., *Adv. Drug Res.*, vol. 14, pp. 1-36 (1985); Kushner y col., *Can. J. Physiol. Pharmacol.*, vol. 77, pág. 79-88 (1999)).

25

La magnitud del DKIE puede expresarse como la relación entre las velocidades de una reacción determinada en la que se rompe un enlace C-H, y la misma reacción en la que se sustituye deuterio por hidrógeno. El DKIE puede variar entre aproximadamente 1 (sin efecto isotópico) y números muy grandes, tales como 50 o más, lo que significa que la reacción puede ser cincuenta veces, o más, más lenta cuando se sustituye hidrógeno por deuterio. Sin limitarse a ninguna teoría particular, los valores de DKIE elevados pueden deberse en parte a un fenómeno conocido como efecto túnel, que es una consecuencia del principio de incertidumbre. El efecto túnel se atribuye a la masa pequeña de un átomo de hidrógeno, y ocurre debido a que los estados de transición que afectan a un protón a veces pueden formarse en ausencia de la energía de activación necesaria. Dado que el deuterio tiene más masa que el hidrógeno, estadísticamente tiene mucha menor probabilidad de experimentar este fenómeno.

35

El tritio ("T") es un isótopo radiactivo de hidrógeno, usado en investigación, reactores de fusión, generadores de neutrones y radiofármacos. El tritio es un átomo de hidrógeno que tiene 2 neutrones en el núcleo y tiene un peso

40

atómico cercano a 3. Se produce naturalmente en el ambiente en concentraciones muy bajas, encontrado más comúnmente como T₂O. El tritio se descompone lentamente (semivida = 12,3 años) y emite una partícula beta de baja energía que no puede penetrar la capa externa de la piel humana. La exposición interna es el peligro principal asociado a este isótopo, y aún así debe ingerirse en grandes cantidades para que presente un riesgo significativo para la salud.

5 En comparación con el deuterio, debe consumirse una menor cantidad de tritio antes de que alcance un nivel peligroso. La sustitución de hidrógeno por tritio ("T") da como resultado un enlace aún más fuerte que el deuterio y proporciona efectos isotópicos numéricamente mayores.

10 De manera similar, la sustitución de isótopos por otros elementos, que incluyen, pero no se limitan a, ¹³C o ¹⁴C para el carbono, ³³S, ³⁴S o ³⁶S para el azufre, ¹⁵N para el nitrógeno y ¹⁷O o ¹⁸O para el oxígeno, proporcionarán unos efectos isotópicos cinéticos similares.

15 El cuerpo animal expresa una variedad de enzimas con el propósito de eliminar sustancias extrañas, tales como agentes terapéuticos, de su sistema de circulación. Los ejemplos de dichas enzimas incluyen enzimas del citocromo P450 ("CYP"), esterasas, proteasas, reductasas, deshidrogenasas y monoaminooxidasas, para reaccionar con y convertir estas sustancias extrañas en metabolitos o productos intermedios más polares para la excreción renal. Algunas de las reacciones metabólicas más comunes de compuestos farmacéuticos implican la oxidación de un enlace carbono-hidrógeno (C–H) a un enlace pi carbono-oxígeno (C–O) o carbono-carbono (C–C). Los metabolitos resultantes pueden ser estables o inestables en condiciones fisiológicas, y pueden tener perfiles farmacocinéticos, 20 farmacodinámicos y de toxicidad aguda y a largo plazo sustancialmente diferentes con respecto a los compuestos originales. Para muchos fármacos, dichas oxidaciones son rápidas. Como resultado, estos fármacos a menudo requieren la administración de dosis diarias múltiples o elevadas.

25 El enriquecimiento isotópico en determinadas posiciones de un compuesto proporcionado en la presente memoria puede producir un KIE detectable que afecta los perfiles farmacocinéticos, farmacológicos y/o toxicológicos de un compuesto proporcionado en la presente memoria en comparación con un compuesto similar que tiene una composición isotópica natural. En una realización, el enriquecimiento con deuterio se realiza en el sitio de escisión del enlace C–H durante el metabolismo.

30 C. Procedimientos de tratamiento y prevención

En una realización, en la presente memoria se proporciona un compuesto o una composición de la invención para su uso en un procedimiento de tratamiento y prevención de cáncer, donde el procedimiento comprende la administración a un paciente de un compuesto proporcionado en la presente memoria, *por ejemplo*, el compuesto de Fórmula I, o un 35 enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo, o una sal, solvato, hidrato, cocrystal, clatrato o polimorfo farmacéuticamente aceptables del mismo.

En otra realización, en la presente memoria se proporciona un compuesto o una composición de la invención para su uso en un procedimiento para controlar el cáncer, donde el procedimiento comprende la administración a un paciente 40 de un compuesto proporcionado en la presente memoria, *por ejemplo*, el compuesto de Fórmula I, o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo, o una sal, solvato, hidrato, cocrystal, clatrato o polimorfo farmacéuticamente aceptables del mismo.

En la presente memoria se proporcionan también compuestos o composiciones de la invención para su uso en 45 procedimientos de tratamiento de pacientes que han sido tratados previamente para cáncer pero que no responden a terapias estándar, así como a aquellos que no han sido tratados previamente. La invención comprende también un compuesto o una composición de la invención para su uso en procedimientos de tratamiento de pacientes independientemente de la edad del paciente, aunque algunas enfermedades o trastornos son más comunes en ciertos grupos de edad. La invención comprende además un compuesto o una composición de la invención para su uso en 50 procedimientos para tratar a pacientes que se han sometido a una cirugía en un intento de tratar la enfermedad o la afección en cuestión, así como a aquellos que no se han sometido a la misma. Debido a que los pacientes con cáncer presentan manifestaciones clínicas heterogéneas y resultados clínicos variables, el tratamiento que se administra a un paciente puede variar según su pronóstico. Los expertos en medicina podrán determinar fácilmente, sin experimentación innecesaria, los agentes secundarios específicos, los tipos de cirugía y los tipos de tratamiento 55 estándar no basado en fármacos que se pueden usar de forma eficaz para tratar un paciente individual con cáncer.

Tal como se usa en la presente memoria, el término "cáncer" incluye, pero no se limita a, tumores sólidos y tumores transmitidos por vía hematogena. El término "cáncer" se refiere a una enfermedad de los tejidos de la piel, órganos, 60 sangre y vasos, que incluye, pero no se limita a, cánceres de vejiga, huesos, sangre, cerebro, mama, cuello del útero, tórax, colon, endometrio, esófago, ojo, cabeza, riñón, hígado, ganglios linfáticos, pulmón, boca, cuello, ovarios, páncreas, próstata, recto, estómago, testículos, garganta y útero. Los cánceres específicos incluyen, entre otros,

neoplasia maligna avanzada, amiloidosis, neuroblastoma, meningioma, hemangiopericitoma, metástasis cerebral múltiple, glioblastoma multiforme, glioblastoma, glioma del tronco encefálico, tumor cerebral maligno de pronóstico infausto, glioma maligno, glioma maligno recurrente, astrocitoma anaplásico, oligodendroglioma anaplásico, tumor neuroendocrino, adenocarcinoma rectal, cáncer colorrectal Dukes C y D, carcinoma colorrectal, carcinoma colorrectal irresecable, carcinoma hepatocelular metastásico, sarcoma de Kaposi, leucemia mieloblástica aguda cariotípica, linfoma de Hodgkin, linfoma no hodgkiniano, linfoma cutáneo de linfocitos T, linfoma cutáneo de linfocitos B, linfoma difuso de linfocitos B grandes, linfoma folicular de bajo grado, melanoma maligno, mesotelioma maligno, síndrome de mesotelioma de derrame pleural maligno, carcinoma peritoneal, carcinoma seroso papilar, sarcoma ginecológico, sarcoma de los tejidos blandos, esclerodermia, vasculitis cutánea, histiopatía de células de Langerhans, leiomioma, fibrodisplasia osificante progresiva, cáncer de próstata resistente a las hormonas, sarcoma de los tejidos blandos de alto riesgo resecado, carcinoma hepatocelular irresecable, macroglobulinemia de Waldenstrom, mieloma latente, mieloma indolente, cáncer de trompa de Falopio, cáncer de próstata independiente de andrógenos, cáncer de próstata no metastásico dependiente de andrógenos en estadio IV, cáncer de próstata insensible a las hormonas, cáncer de próstata insensible a la quimioterapia, carcinoma papilar de tiroides, carcinoma tiroideo folicular, carcinoma tiroideo medular y leiomioma.

En ciertas realizaciones, el cáncer es un tumor sólido. En ciertas realizaciones, el tumor sólido es metastásico. En ciertas realizaciones, el tumor sólido es resistente a los fármacos. En ciertas realizaciones, el tumor sólido es carcinoma hepatocelular, cáncer de próstata, cáncer de ovario o glioblastoma.

En ciertas realizaciones, el cáncer es un tumor transmitido por vía hematógena. En ciertas realizaciones, el tumor transmitido por vía hematógena es metastásico. En ciertas realizaciones, el tumor transmitido por vía hematógena es resistente a los fármacos. En ciertas realizaciones, el cáncer es leucemia.

En una realización, los procedimientos proporcionados en la presente memoria comprenden un compuesto o una composición de la invención para su uso en el tratamiento, prevención o control de diversos tipos de leucemias tales como leucemia linfocítica crónica (LLC), leucemia mielocítica crónica (LMC), leucemia linfoblástica aguda (LLA), leucemia mieloide aguda (LMA) y leucemia mieloblástica aguda (LMA) mediante la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula I o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo, o una sal, solvato, hidrato farmacéuticamente aceptable, cocrystal, clatrato o polimorfo del mismo.

En algunas realizaciones, los procedimientos comprenden el tratamiento, prevención o control de la leucemia aguda en un sujeto. En algunas realizaciones, la leucemia aguda es leucemia mieloide aguda (LMA), que incluye, pero no se limita a, LMA indiferenciada (M0), leucemia mieloblástica (M1), leucemia mieloblástica (M2), leucemia promielocítica (M3 o variante M3 [M3V]), leucemia mielomonocítica (M4 o variante M4 con eosinofilia [M4E]), leucemia monocítica (M5), eritroleucemia (M6) y leucemia megacarioblástica (M7). En una realización, la leucemia mieloide aguda es LMA no diferenciada (M0). En una realización, la leucemia mieloide aguda es leucemia mieloblástica (M1). En una realización, la leucemia mieloide aguda es leucemia mieloblástica (M2). En una realización, la leucemia mieloide aguda es leucemia promielocítica (M3 o variante M3 [M3V]). En una realización, la leucemia mieloide aguda es leucemia mielomonocítica (M4 o variante M4 con eosinofilia [M4E]). En una realización, la leucemia mieloide aguda es leucemia monocítica (M5). En una realización, la leucemia mieloide aguda es eritroleucemia (M6). En una realización, la leucemia mieloide aguda es leucemia megacarioblástica (M7). Por lo tanto, en algunas realizaciones, los procedimientos para tratar, prevenir o controlar la leucemia mieloide aguda en un sujeto comprenden la etapa de administrar al sujeto una cantidad de un compuesto proporcionado en la presente memoria o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, hidrato, cocrystal, clatrato o polimorfo del mismo efectiva para tratar, prevenir o controlar la leucemia mieloide aguda sola o en combinación. En algunas realizaciones, los procedimientos comprenden la etapa de administrar al sujeto un compuesto proporcionado en la presente memoria o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo, o una sal, solvato, hidrato, cocrystal, clatrato o polimorfo farmacéuticamente aceptables del mismo en combinación con un segundo agente activo en cantidades efectivas para tratar, prevenir o controlar la leucemia mieloide aguda.

En algunas realizaciones, los procedimientos comprenden el tratamiento, prevención o control de la leucemia linfocítica aguda (LLA) en un sujeto. En algunas realizaciones, la leucemia linfocítica aguda incluye la leucemia que se origina en los blastos de la médula ósea (linfocitos B), el timo (linfocitos T) y los ganglios linfáticos. La leucemia linfocítica aguda se puede clasificar según el Esquema de Clasificación Morfológica Francés-Americano-Británico (FAB) como L1 - linfoblastos de apariencia madura (linfocitos T o pre-linfocitos B), L2 - linfoblastos inmaduros y pleomórficos (con varias formas) (linfocitos T o pre-linfocitos B) y L3 - linfoblastos (linfocitos B; células de Burkitt). En una realización, la leucemia linfocítica aguda se origina en los blastos de la médula ósea (linfocitos B). En una realización, la leucemia linfocítica aguda se origina en el timo (linfocitos T). En una realización, la leucemia linfocítica aguda se origina en los ganglios linfáticos. En una realización, la leucemia linfocítica aguda es de tipo L1, caracterizada por linfoblastos de apariencia madura (linfocitos T o pre-linfocitos B). En una realización, la leucemia linfocítica aguda es de tipo L2,

- caracterizada por linfoblastos inmaduros y pleomórficos (con varias formas) (linfocitos T o pre-linfocitos B). En una realización, la leucemia linfocítica aguda es de tipo L3, caracterizada por linfoblastos (linfocitos B; células de Burkitt). En ciertas realizaciones, la leucemia linfocítica aguda es leucemia de linfocitos T. En una realización, la leucemia de linfocitos T es leucemia de linfocitos T periféricos. En otra realización, la leucemia de linfocitos T es leucemia
- 5 linfoblástica de linfocitos T. En otra realización, la leucemia de linfocitos T es leucemia de linfocitos T cutáneos. En otra realización, la leucemia de linfocitos T es leucemia de linfocitos T adultos. Por lo tanto, en algunas realizaciones, los procedimientos para tratar, prevenir o controlar la leucemia mieloide aguda en un sujeto comprenden la etapa de administrar al sujeto una cantidad de un compuesto proporcionado en la presente memoria o un enantiómero o una
- 10 mezcla de enantiómeros del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, hidrato, cocrystal, clatrato o polimorfo del mismo efectiva para tratar, prevenir o controlar la leucemia mieloide aguda sola o en combinación. En algunas realizaciones, los procedimientos comprenden la etapa de administrar al sujeto un compuesto proporcionado en la presente memoria o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo, o una sal, solvato, hidrato, cocrystal, clatrato o polimorfo farmacéuticamente aceptables del mismo en combinación con un segundo agente activo en cantidades efectivas para tratar, prevenir o controlar la leucemia mieloide aguda.
- 15 En algunas realizaciones, los procedimientos comprenden el tratamiento, la prevención o el control de la leucemia mielógena crónica (LMC) en un sujeto. En algunas realizaciones, los procedimientos comprenden la etapa de administrar al sujeto una cantidad de un compuesto proporcionado en la presente memoria o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo, o una sal, solvato, hidrato, cocrystal, clatrato o polimorfo farmacéuticamente
- 20 aceptables del mismo en cantidades efectivas para tratar, prevenir o controlar la leucemia mieloide aguda. En algunas realizaciones, los procedimientos comprenden la etapa de administrar al sujeto un compuesto proporcionado en la presente memoria o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo, o una sal, solvato, hidrato, cocrystal, clatrato o polimorfo farmacéuticamente aceptables del mismo en combinación con un segundo agente activo en cantidades efectivas para tratar, prevenir o controlar la leucemia mieloide crónica.
- 25 En algunas realizaciones, los procedimientos comprenden el tratamiento, la prevención o el control de la leucemia mielógena crónica (LMC) en un sujeto. En algunas realizaciones, los procedimientos comprenden la etapa de administrar al sujeto una cantidad de un compuesto proporcionado en la presente memoria o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo, o una sal, solvato, hidrato, cocrystal, clatrato o polimorfo farmacéuticamente
- 30 aceptables del mismo en cantidades efectivas para tratar, prevenir o controlar la leucemia linfocítica crónica. En algunas realizaciones, los procedimientos comprenden la etapa de administrar al sujeto un compuesto proporcionado en la presente memoria o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo, o una sal, solvato, hidrato, cocrystal, clatrato o polimorfo farmacéuticamente aceptables del mismo en combinación con un segundo agente activo en cantidades efectivas para tratar, prevenir o controlar la leucemia linfocítica crónica.
- 35 En ciertas realizaciones, en la presente memoria se proporcionan compuestos o composiciones de la invención para su uso en procedimientos de tratamiento, prevención y/o control de enfermedades en pacientes con deterioro de la función renal. En ciertas realizaciones, en la presente memoria se proporcionan compuestos o composiciones de la invención para su uso en un procedimiento de tratamiento, prevención y/o control del cáncer en pacientes con deterioro
- 40 de la función renal. En ciertas realizaciones, en la presente memoria se proporcionan compuestos o composiciones para su uso en métodos para proporcionar ajustes de dosis adecuados para pacientes con deterioro de la función renal debido a, pero sin limitarse a, enfermedad, envejecimiento u otros factores del paciente.
- En ciertas realizaciones, en la presente memoria se proporcionan compuestos o composiciones de la invención para su uso en procedimientos de tratamiento, prevención y/o control de linfoma, incluido el linfoma no hodgkiniano. En algunas realizaciones, en la presente memoria se proporcionan compuestos o composiciones de la invención para su uso en procedimientos para el tratamiento o el control de linfoma no hodgkiniano (LNH) que incluye, pero no se limita a, linfoma difuso de linfocitos B grandes (DLBCL), mediante el uso de factores de pronóstico.
- 45 En ciertas realizaciones, en la presente memoria se proporcionan compuestos o composiciones de la invención para su uso en procedimientos de tratamiento, prevención y/o control de mieloma múltiple, lo que incluye mieloma múltiple recidivante/refractario en pacientes con deterioro de la función renal o un síntoma del mismo donde los procedimientos comprenden administrar una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de Fórmula I, o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo, o una sal, solvato, hidrato, estereoisómero, tautómero o mezclas racémicas
- 50 farmacéuticamente aceptables del mismo a un paciente con mieloma múltiple recidivante/refractario con deterioro de la función renal
- 55 En ciertas realizaciones, una cantidad terapéutica o profilácticamente efectiva del compuesto es de aproximadamente 0,005 a aproximadamente 1.000 mg al día, de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 500 mg al día, de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 250 mg al día, de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 100 mg al día, de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 100 mg al día, de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 100
- 60

mg al día, de aproximadamente 1 a aproximadamente 100 mg al día, de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 50 mg al día, de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 50 mg al día, de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 50 mg al día, de aproximadamente 1 a aproximadamente 50 mg al día, de aproximadamente 0,02 a aproximadamente 25 mg al día, de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 10 mg al día, de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 5 mg al día, de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 5 mg al día o de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 5 mg al día.

En ciertas realizaciones, la cantidad terapéuticamente o profilácticamente eficaz es de aproximadamente 0,1, de aproximadamente 0,2, de aproximadamente 0,5, de aproximadamente 1, de aproximadamente 2, de aproximadamente 3, de aproximadamente 4, de aproximadamente 5, de aproximadamente 6, de aproximadamente 7, de aproximadamente 8, de aproximadamente 9, de aproximadamente 10, de aproximadamente 15, de aproximadamente 20, de aproximadamente 25, de aproximadamente 30, de aproximadamente 40, de aproximadamente 45, de aproximadamente 50, de aproximadamente 60, de aproximadamente 70, de aproximadamente 80, de aproximadamente 90, de aproximadamente 100, o de aproximadamente 150 mg al día. En algunas de dichas modalidades, la cantidad terapéuticamente o profilácticamente eficaz es de aproximadamente 2, alrededor de 3, de aproximadamente 4, de aproximadamente 5, de aproximadamente 6 o de aproximadamente 7 mg al día.

En una realización, el intervalo de dosis diaria recomendada del compuesto de Fórmula I, o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo, o una sal, solvato, hidrato, cocrystal, clatrato o polimorfo farmacéuticamente aceptables del mismo, para las condiciones descritas en la presente memoria se encuentra dentro del intervalo de aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 50 mg al día, preferentemente administrado como una dosis única una vez al día, o en dosis divididas a lo largo de un día. En algunas realizaciones, la dosis varía entre aproximadamente 1 mg y aproximadamente 50 mg al día. En otras realizaciones, la dosis varía entre aproximadamente 0,5 y aproximadamente 5 mg al día. Las dosis específicas por día incluyen 0,1, 0,2, 0,5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49 o 50 mg al día.

En una realización específica, la dosis inicial recomendada puede ser de 0,5, 1, 2, 3, 4, 5, 10, 15, 20, 25 o 50 mg al día. En otra realización, la dosis inicial recomendada puede ser de 0,5, 1, 2, 3, 4 o 5 mg al día. La dosis se puede aumentar a 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45 y 50 mg/día. En una realización específica, una forma sólida del compuesto se puede administrar en una cantidad de alrededor de 25 mg/día a pacientes con leucemia, que incluye LMA. En una realización en particular, una forma sólida del compuesto se puede administrar en una cantidad de aproximadamente 10 mg/día a pacientes con leucemia, que incluye LMA. En una realización en particular, el compuesto se puede administrar en una cantidad de aproximadamente 5 mg/día a pacientes con leucemia, que incluye LMA. En una realización en particular, el compuesto se puede administrar en una cantidad de aproximadamente 4 mg/día a pacientes con leucemia, que incluye LMA. En una realización en particular, el compuesto se puede administrar en una cantidad de aproximadamente 3 mg/día a pacientes con leucemia, que incluye LMA.

En ciertas realizaciones, la cantidad terapéutica o profilácticamente efectiva es de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 100 mg/kg/día, de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 50 mg/kg/día, de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 25 mg/kg/día, de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 10 mg/kg/día, de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 9 mg/kg/día, de 0,01 a aproximadamente 8 mg/kg/día, de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 7 mg/kg/día, de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 6 mg/kg/día, de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 5 mg/kg/día, de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 4 mg/kg/día, de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 3 mg/kg/día, de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 2 mg/kg/día, de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 1 mg/kg/día, o de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 0,05 mg/kg/día.

La dosis administrada también se puede expresar en unidades diferentes a mg/kg/día. Por ejemplo, las dosis para administración parenteral se pueden expresar como mg/m²/día. Un experto en la materia sabría cómo convertir las dosis de mg/kg/día a mg/m²/día para proporcionar la altura o el peso de un sujeto o ambos (véase www.fda.gov/cder/cancer/animalframe.htm). Por ejemplo, una dosis de 1 mg/kg/día para un ser humano de 65 kg equivale aproximadamente a 38 mg/m²/día.

En ciertas realizaciones, la cantidad del compuesto administrado es suficiente para proporcionar una concentración plasmática del compuesto en estado estacionario, que varía de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 500 µM, de aproximadamente 0,002 a aproximadamente 200 µM, de aproximadamente 0,005 a aproximadamente 100 µM, de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 50 µM, de aproximadamente 1 a aproximadamente 50 µM, de aproximadamente 0,02 a aproximadamente 25 µM, de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 20 µM, de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 20 µM, de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 20 µM o de

aproximadamente 1 a aproximadamente 20 μM .

En otras realizaciones, la cantidad de un compuesto administrada es suficiente para proporcionar una concentración en plasma del compuesto en estado estacionario, que varía de aproximadamente 5 a aproximadamente 100 nM, de aproximadamente 5 a aproximadamente 50 nM, de aproximadamente 10 a aproximadamente 100 nM, de aproximadamente 10 a aproximadamente 50 nM o de aproximadamente 50 a aproximadamente 100 nM.

Tal como se usa en la presente memoria, el término "concentración plasmática en estado estacionario" es la concentración alcanzada después de un período de administración de un compuesto proporcionado en la presente memoria, *por ejemplo*, el compuesto de Fórmula I, o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo, o una sal, solvato, hidrato, cocrystal, clatrato o polimorfo farmacéuticamente aceptables del mismo. Una vez que se alcanza el estado estacionario, hay pequeños picos y depresiones en la curva en función del tiempo de la concentración en plasma del compuesto.

En ciertas realizaciones, la cantidad del compuesto administrado es suficiente para proporcionar una concentración plasmática máxima (concentración pico) del compuesto que varía de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 500 μM , de aproximadamente 0,002 a aproximadamente 200 μM , de aproximadamente 0,005 a aproximadamente 100 μM , de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 50 μM , de aproximadamente 1 a aproximadamente 50 μM , de aproximadamente 0,02 a aproximadamente 25 μM , de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 20 μM , de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 20 μM , de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 20 μM o de aproximadamente 1 a aproximadamente 20 μM .

En ciertas realizaciones, la cantidad del compuesto administrado es suficiente para proporcionar una concentración plasmática mínima (concentración valle) del compuesto que varía de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 500 μM , de aproximadamente 0,002 a aproximadamente 200 μM , de aproximadamente 0,005 a aproximadamente 100 μM , de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 50 μM , de aproximadamente 1 a aproximadamente 50 μM , de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 25 μM , de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 20 μM , de aproximadamente 0,02 a aproximadamente 20 μM , de aproximadamente 0,02 a aproximadamente 20 μM o de aproximadamente 0,011 a aproximadamente 20 μM .

En ciertas realizaciones, la cantidad del compuesto administrada es suficiente para proporcionar un área bajo la curva (AUC) del compuesto en un intervalo de aproximadamente 100 a aproximadamente 100.000 $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{mL}$, de aproximadamente 1.000 a aproximadamente 50.000 $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{mL}$, de aproximadamente 5.000 a aproximadamente 25.000 $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{mL}$ o de aproximadamente 5.000 a aproximadamente 10.000 $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{mL}$.

En ciertas realizaciones, el paciente para tratar no ha sido tratado con terapia anticancerosa antes de la administración del compuesto de Fórmula I, o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo, o una sal, solvato, hidrato farmacéuticamente aceptable, cocrystal, clatrato o polimorfo del mismo. En ciertas realizaciones, el paciente para tratar ha sido tratado con terapia anticancerosa antes de la administración del compuesto de Fórmula I, o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo, o una sal, solvato, hidrato, cocrystal farmacéuticamente aceptable, clatrato o polimorfo del mismo. En ciertas realizaciones, el paciente para tratar ha desarrollado resistencia a los medicamentos para la terapia contra el cáncer.

En ciertas realizaciones, los procedimientos comprenden el tratamiento de un paciente independientemente de la edad del paciente, aunque algunas enfermedades o trastornos son más comunes en ciertos grupos de edad.

Dependiendo de la enfermedad para tratar y de la condición del sujeto, el compuesto de Fórmula I, o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo; o una sal, solvato, hidrato, cocrystal, clatrato o polimorfo farmacéuticamente aceptables del mismo, puede administrarse por vías de administración oral, parenteral (por ejemplo, intramuscular, intraperitoneal, intravenosa, IVC, inyección o infusión intracisternal, inyección subcutánea o implante), inhalación, nasal, vaginal, rectal, sublingual o tópica (por ejemplo, transdérmica o local). El compuesto de Fórmula I, o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo; o una sal, solvato, hidrato, cocrystal, clatrato o polimorfo farmacéuticamente aceptables del mismo se puede formular, solo o en conjunto, en una unidad de dosificación adecuada con excipientes, soportes, adyuvantes y vehículos farmacéuticamente aceptables que sea adecuada para cada vía de administración.

En una realización, el compuesto de Fórmula I, o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo; o una sal, solvato, hidrato, cocrystal, clatrato o polimorfo farmacéuticamente aceptables del mismo, se administra por vía oral. En otra realización, el compuesto de Fórmula I, o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo; o una sal, solvato, hidrato, cocrystal, clatrato o polimorfo farmacéuticamente aceptables del mismo, se administra por vía parenteral. En otra realización más, el compuesto de Fórmula I, o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del

mismo; o una sal, solvato, hidrato, cocrystal, clatrato o polimorfo farmacéuticamente aceptables del mismo, se administra por vía intravenosa.

El compuesto de Fórmula I, o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo; o una sal, solvato, hidrato, cocrystal, clatrato o polimorfo farmacéuticamente aceptables del mismo, puede administrarse como una dosis única tal como, *por ejemplo*, una inyección de bolo simple, o comprimidos o píldoras orales; o con el tiempo, tal como, *por ejemplo*, infusión continua a lo largo del tiempo o dosis de bolo divididas a lo largo del tiempo. El compuesto se puede administrar de forma repetida, si fuera necesario, por ejemplo, hasta que el paciente experimente la regresión o estabilización de la enfermedad, o hasta que el paciente experimente la evolución de la enfermedad o una toxicidad inaceptable. Por ejemplo, en el caso de tumores sólidos, la enfermedad estable generalmente significa que el diámetro perpendicular de las lesiones mensurables no aumentó el 25 % o más respecto a la última medida. Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) Guidelines, Journal of the National Cancer Institute 92(3):205-216 (2000). Se determina la estabilidad de la enfermedad o la ausencia de esta mediante procedimientos conocidos en la técnica, tales como la evaluación de los síntomas de un paciente, una exploración física, la visualización del tumor mediante rayos X, TAC, PET o RM, y otras modalidades de evaluación comúnmente aceptadas.

El compuesto de fórmula I, o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo; o una sal, solvato, hidrato, cocrystal, clatrato o polimorfo farmacéuticamente aceptables del mismo, puede administrarse una vez al día (QD), o dividirse en múltiples dosis diarias como dos veces al día (BID), tres veces al día (TID) y cuatro veces al día (QID). Además, la administración puede ser continua (*es decir*, diariamente durante días consecutivos o todos los días), intermitente, *por ejemplo*, en ciclos (*es decir*, que incluye días, semanas o meses de descanso sin fármacos). Tal como se usa en la presente memoria, el término "diario" pretende significar que un compuesto terapéutico, tal como el compuesto de Fórmula I, se administra una o más de una vez al día, por ejemplo, durante un período de tiempo. El término "continuo" pretende significar que un compuesto terapéutico, como el compuesto de Fórmula I, se administra diariamente durante un período ininterrumpido de al menos 10 días a 52 semanas. El término "intermitente" o "intermitentemente" tal como se usa en la presente memoria pretende significar detenerse y comenzar a intervalos regulares o irregulares. Por ejemplo, la administración intermitente de la forma sólida del compuesto de Fórmula I es la administración durante uno a seis días por semana, administración en ciclos (*por ejemplo*, la administración diaria durante dos a ocho semanas consecutivas, después de un período de descanso sin administración durante hasta una semana) o administración en días alternos. El término "cíclico" tal como se usa en la presente memoria pretende significar que un compuesto terapéutico, tal como el compuesto de Fórmula I, se administra diariamente o continuamente pero con un período de descanso. En algunas de dichas realizaciones, la administración es una vez al día durante dos a seis días, después un período de descanso sin administración durante cinco a siete días.

En algunas modalidades, la frecuencia de administración se encuentra en el intervalo de aproximadamente una dosis diaria a aproximadamente una dosis mensual. En ciertas realizaciones, la administración es una vez al día, dos veces al día, tres veces al día, cuatro veces al día, una vez cada dos días, dos veces por semana, una vez por semana, una vez cada dos semanas, una vez cada tres semanas o una vez cada cuatro semanas. En una realización, el compuesto de Fórmula I, o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo; o una sal, solvato, hidrato, cocrystal, clatrato o polimorfo farmacéuticamente aceptables del mismo, se administra una vez al día. En otra realización, el compuesto de Fórmula I, o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo; o una sal, solvato, hidrato, cocrystal, clatrato o polimorfo farmacéuticamente aceptables del mismo, se administra dos veces al día. En otra realización más, el compuesto de Fórmula I, o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo; o una sal, solvato, hidrato, cocrystal, clatrato o polimorfo farmacéuticamente aceptables del mismo, se administra tres veces al día. En otra realización más, el compuesto de Fórmula I, o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo; o una sal, solvato, hidrato, cocrystal, clatrato o polimorfo farmacéuticamente aceptables del mismo, se administra cuatro veces al día.

En ciertas realizaciones, el compuesto de Fórmula I, o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo; o una sal, solvato, hidrato, cocrystal, clatrato o polimorfo farmacéuticamente aceptables del mismo, se administra una vez al día de un día a seis meses, de una semana a tres meses, de una semana a cuatro semanas, de una semana a tres semanas o de una semana a dos semanas. En ciertas realizaciones, el compuesto de Fórmula I, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra una vez al día durante una semana, dos semanas, tres semanas o cuatro semanas. En una realización, el compuesto de Fórmula I, o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo; o una sal, solvato, hidrato, cocrystal, clatrato o polimorfo farmacéuticamente aceptables del mismo, se administra una vez al día durante 4 días. En una realización, el compuesto de Fórmula I, o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo; o una sal, solvato, hidrato, cocrystal, clatrato o polimorfo farmacéuticamente aceptables del mismo, se administra una vez al día durante 5 días. En una realización, el compuesto de Fórmula I, o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo; o una sal, solvato, hidrato, cocrystal, clatrato o polimorfo farmacéuticamente aceptables del mismo, se administra una vez al día durante 6 días. En una realización, el compuesto de Fórmula I, o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo; o una sal, solvato, hidrato,

cocrystal, clatrato o polimorfo farmacéuticamente aceptables del mismo, se administra una vez al día durante una semana. En una realización, el compuesto de Fórmula I, o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo; o una sal, solvato, hidrato, cocrystal, clatrato o polimorfo farmacéuticamente aceptables del mismo, se administra una vez al día durante dos semanas. En otra realización más, el compuesto de Fórmula I, o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo; o una sal, solvato, hidrato, cocrystal, clatrato o polimorfo farmacéuticamente aceptables del mismo, se administra una vez al día durante tres semanas. En otra realización más, el compuesto de Fórmula I, o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo; o una sal, solvato, hidrato, cocrystal, clatrato o polimorfo farmacéuticamente aceptables del mismo, se administra una vez al día durante cuatro semanas.

10 C-1. Terapia combinada con un segundo agente activo

El compuesto de Fórmula I, o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo; o una sal, solvato, hidrato, cocrystal, clatrato o polimorfo farmacéuticamente aceptables del mismo, también se puede combinar o usar en combinación con otros agentes terapéuticos útiles en el tratamiento y/o prevención del cáncer descritos en la presente memoria.

En una realización, en la presente memoria se proporciona un compuesto o una composición de la invención para su uso en un procedimiento de tratamiento, prevención o control del cáncer donde el procedimiento comprende administrar a un paciente un compuesto de Fórmula I, o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo; o una sal, solvato, hidrato, cocrystal, clatrato o polimorfo farmacéuticamente aceptables del mismo; en combinación con uno o más segundos agentes activos, y opcionalmente en combinación con radioterapia, transfusiones de sangre o cirugía. En la presente memoria se describen agentes activos secundarios (véase, *por ejemplo*, la sección 5.4).

Tal como se usa en la presente memoria, el término "en combinación" incluye el uso de más de una terapia (*por ejemplo*, uno o más agentes profilácticos y/o terapéuticos). Sin embargo, el uso de la expresión "en combinación" no limita el orden en el cual se administran las terapias (*por ejemplo*, los agentes profilácticos y/o terapéuticos) a un paciente con una enfermedad o trastorno. Una primera terapia (*por ejemplo*, un agente profiláctico o terapéutico tal como un compuesto proporcionado en la presente memoria, un compuesto proporcionado en la presente memoria, *por ejemplo*, el compuesto de Fórmula I, o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo, o una sal, solvato, hidrato farmacéuticamente aceptable, cocrystal, clatrato o polimorfo del mismo) pueden administrarse antes de (*por ejemplo*, 5 minutos, 15 minutos, 30 minutos, 45 minutos, 1 hora, 2 horas, 4 horas, 6 horas, 12 horas, 24 horas, 48 horas, 72 horas, 96 horas, 1 semana, 2 semanas, 3 semanas, 4 semanas, 5 semanas, 6 semanas, 8 semanas o 12 semanas antes), simultáneamente con o después de (*por ejemplo*, 5 minutos, 15 minutos, 30 minutos, 45 minutos, 1 hora, 2 horas, 4 horas, 6 horas, 12 horas, 24 horas, 48 horas, 72 horas, 96 horas, 1 semana, 2 semanas, 3 semanas, 4 semanas, 5 semanas, 6 semanas, 8 semanas o 12 semanas después) la administración de una segunda terapia (*por ejemplo*, un agente profiláctico o terapéutico) al sujeto. También se contempla en la presente memoria la terapia triple.

La administración del compuesto de Fórmula I y uno o más segundos agentes activos a un paciente puede ocurrir de forma simultánea o en secuencia por las mismas o diferentes vías de administración. La adecuación de una vía de administración particular empleada para un agente activo en particular dependerá del agente activo en sí (*por ejemplo*, si este puede administrarse por vía oral sin descomponerse antes de entrar en el torrente sanguíneo) y del cáncer que se trate.

La vía de administración del compuesto de Fórmula I es independiente de la vía de administración de una segunda terapia. En una realización, el compuesto de Fórmula I se administra por vía oral. En otra realización, el compuesto de Fórmula I se administra por vía intravenosa. Por tanto, según estas modalidades, el compuesto de Fórmula I se administra en forma oral o intravenosa, y la segunda terapia se puede administrar en forma oral, parenteral, intraperitoneal, intravenosa, intraarterial, transdérmica, sublingual, intramuscular, rectal, transbucal, intranasal, liposómica, mediante inhalación, vaginal, intraocular, mediante administración local por un catéter o stent, en forma subcutánea, intraadiposa, intraarticular, intratecal o en una forma de dosificación de liberación lenta. En una realización, el compuesto de Fórmula I y una segunda terapia se administran mediante el mismo modo de administración, oral o i.v. En otra realización, el compuesto de Fórmula I se administra por un modo de administración, *por ejemplo*, i.v., mientras que el segundo agente (un agente anticanceroso) se administra por otro modo de administración, *por ejemplo*, *por* vía oral.

En una realización, el segundo agente activo se administra por vía intravenosa o subcutánea y una o dos veces al día en una cantidad de aproximadamente 1 a aproximadamente 1.000 mg, de aproximadamente 5 a aproximadamente 500 mg, de aproximadamente 10 a aproximadamente 350 mg o de aproximadamente 50 a aproximadamente 200 mg. La cantidad específica del segundo agente activo dependerá del agente específico usado, el tipo de enfermedad que se está tratando o controlando, la gravedad y el estadio de la enfermedad y la cantidad del compuesto de Fórmula I

proporcionado en la presente memoria y cualquier agente activo adicional opcional administrado simultáneamente al paciente.

5 Uno o más segundos ingredientes activos o agentes pueden usarse junto con el compuesto de fórmula I en los procedimientos y composiciones proporcionados en la presente memoria. Los agentes activos secundarios pueden ser moléculas grandes (*por ejemplo*, proteínas) o moléculas pequeñas (*por ejemplo*, moléculas orgánicas, organometálicas o inorgánicas sintéticas).

10 Los ejemplos de agentes activos de moléculas grandes incluyen, pero no se limitan a, factores de crecimiento hematopoyéticos, citocinas y anticuerpos monoclonales y policlonales, particularmente, anticuerpos terapéuticos para antígenos de cáncer. Los agentes activos de moléculas grandes típicos son moléculas biológicas, tales como proteínas de origen natural o sintéticas o recombinantes. Las proteínas particularmente útiles en los métodos y las composiciones que se proporcionan en la presente memoria incluyen proteínas que estimulan la supervivencia y/o proliferación de las células precursoras hematopoyéticas y las células poyéticas inmunológicamente activas *in vitro* o *in vivo*.
 15 Otras proteínas útiles estimulan la división y la diferenciación de progenitoras eritroides comprometidas en células *in vitro* o *in vivo*. Las proteínas particulares incluyen, pero no se limitan a: interleucinas, tales como IL-2 (que incluye IL-II recombinante ("rIL2") e IL-2 canaripox), IL-10, IL-12 e IL-18; interferones, tales como interferón alfa-2a, interferón alfa-2b, interferón alfa-n1, interferón alfa-n3, interferón beta-I a e interferón gamma-I b; GM-CSF y GM-CSF; y EPO.

20 En ciertas realizaciones, GM-CSF, G-CSF, SCF o EPO se administra por vía subcutánea durante aproximadamente cinco días en un ciclo de cuatro o seis semanas en una cantidad que varía de aproximadamente 1 a aproximadamente 750 mg/m²/día, de aproximadamente 25 a aproximadamente 500 mg/m²/día, de aproximadamente 50 a aproximadamente 250 mg/m²/día o de aproximadamente 50 a aproximadamente 200 mg/m²/día. En ciertas realizaciones, GM-CSF puede administrarse en una cantidad de aproximadamente 60 a aproximadamente 500 mcg/m² por vía intravenosa en 2 horas o de aproximadamente 5 a aproximadamente 12 mcg/m²/día por vía subcutánea. En ciertas realizaciones, se puede administrar G-CSF por vía subcutánea inicialmente en una cantidad de alrededor de 1 mcg/kg/día y se puede ajustar dependiendo del aumento del recuento de granulocitos totales. La dosis de mantenimiento de G-CSF se puede administrar en una cantidad de aproximadamente 300 mcg (en pacientes más pequeños) o 480 mcg de forma subcutánea. En ciertas realizaciones, se puede administrar EPO por vía subcutánea en una cantidad de 10.000 unidades 3 veces por semana.

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

40 Las formas recombinantes y mutadas de GM-CSF pueden prepararse tal como se describe en las patentes de EE.UU. n° 5.391.485; 5.393.870; y 5.229.496. Las formas recombinantes y mutadas de G-CSF se pueden preparar tal como se describe en las patentes de EE.UU. n° 4.810.643; 4.999.291; 5.528.823; y 5.580.755.

45 También se proporciona para su uso en combinación un compuesto proporcionado en la presente memoria o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo, o una sal, solvato, hidrato, cocrystal, clatrato o polimorfo farmacéuticamente aceptables del mismo nativos, de origen natural y proteínas recombinantes. Además, se encuentran comprendidos los mutantes y derivados (*por ejemplo*, formas modificadas) de las proteínas de origen natural que presentan, *in vivo*, al menos parte de la actividad farmacológica de las proteínas en las que se basan. Los ejemplos de mutantes incluyen, pero no se limitan a, proteínas que tienen uno o más residuos de aminoácidos que difieren de los residuos correspondientes en las formas de origen natural de las proteínas. El término "mutantes" también comprende proteínas que carecen de los restos carbohidrato normalmente presentes en sus formas de origen natural (*por ejemplo*, formas no glucosiladas). Los ejemplos de derivados incluyen, pero no se limitan a, derivados pegilados y proteínas de fusión, tal como proteínas formadas mediante la fusión de IgG1 o IgG3 a la proteína o parte activa de la proteína de interés. Véase, *por ejemplo*, Penichet, M. L. y Morrison, S. L., J. Immunol. Methods 248:91-101 (2001).

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

cocrystal, clatrato o polimorfo farmacéuticamente aceptables de los mismos también se pueden combinar o usar en combinación con anticuerpos anti-TNF- α y/o anticuerpos anti-EGFR, tales como, por ejemplo, Erbitux® o panitumumab.

Los agentes activos de moléculas grandes se pueden administrar en forma de vacunas anticancerosas. Por ejemplo, las vacunas que secretan o causan la secreción de citocinas tales como IL-2, G-CSF y GM-CSF pueden usarse en los procedimientos y las composiciones farmacéuticas que se proporcionan. Véase, por ejemplo, Emens, L. A., y col., Curr. Opin. Mol. Ther. 3(1):77-84 (2001).

Los segundos agentes activos que son moléculas pequeñas también se pueden usar para aliviar los efectos adversos asociados con la administración de un compuesto proporcionado en la presente memoria o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo, o una sal, solvato, hidrato, cocrystal farmacéuticamente aceptable, clatrato o polimorfo del mismo. Sin embargo, al igual que algunas moléculas grandes, se cree que muchas son capaces de proporcionar un efecto sinérgico cuando se administran (por ejemplo, antes, después o simultáneamente) con un compuesto proporcionado en la presente memoria o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, hidrato, cocrystal, clatrato o polimorfo del mismo. Los ejemplos de los segundos agentes activos de moléculas pequeñas incluyen, pero no se limitan a, agentes anticancerosos, antibióticos, agentes inmunosupresores y esteroides.

En ciertas realizaciones, el agente secundario es un inhibidor de HSP, un inhibidor de proteasoma, un inhibidor de FLT3 o un inhibidor de la cinasa TOR.

Los ejemplos de agentes anticancerosos que pueden usarse dentro de los procedimientos o las composiciones que se describen en la presente memoria incluyen, pero no se limitan a, acivicina; aclarrubicina; clorhidrato de acodazol; acronina; adozelesina; aldesleucina; altretamina; ambomicina; acetato de ametrán; amsacrina; anastrozol; antramicina; asparaginasa; asperlina; azacitidina; azetepa; azotomicina; batimastat; benzodepa; bicalutamida; clorhidrato de bisantreno; dimesilato de bisnafida; bizelesina; sulfato de bleomicina; brequinar sódico; bropirimina; busulfán; cactinomicina; calusterona; caracemida; carbetimer; carboplatino; carmustina; clorhidrato de carubicina; carzelesina; cedefingol; celecoxib (inhibidor de COX-2); clorambucilo; cirolemicina; cisplatino; cladribina; clofarabina; crisnatol mesilato; ciclofosfamida; Ara-C; dacarbacina; dactinomicina; clorhidrato de daunorrubicina; decitabina; dexormaplatina; dezaguanina; mesilato de dezaguanina; diacicuona; docetaxel; doxorubicina; clorhidrato de doxorubicina; droloxifeno; citrato de droloxifeno; propionato de dromostanolona; duazomicina; edatrexato; clorhidrato de eflornitina; elsamitrucina; enloplatina; enpromato; epiropidina; clorhidrato de epirubicina; erbulozol; clorhidrato de esorubicina; estramustina; fosfato de estramustina sódica; etanidazol; etopósido; fosfato de etopósido; etoprina; clorhidrato de fadrozol; fazarabina; fenretinida; floxuridina; fosfato de fludarabina; fluorouracilo; flurocitabina; fosquidona; fostriecina sódica; gemcitabina; clorhidrato de gemcitabina; hidroxurea; clorhidrato de idarubicina; ifosfamida; ilmofosina; iproplatina; irinotecán; clorhidrato de irinotecán; acetato de lanreótido; letrozol; acetato de leuprolida; clorhidrato de liarozol; lometrexol sódico; lomustina; clorhidrato de losoxantrona; masoprocol; maitansina; clorhidrato de mecloretamina; acetato de megestrol; acetato de melengestrol; melfalán; menogaril; mercaptopurina; metotrexato; metotrexato sódico; metoprina; meturedpa; mitindomida; mitocarcina; mitocromina; mitogillina; mitomalcina; mitomicina; mitosper; mitotano; clorhidrato de mitoxantrona; ácido micofenólico; nocodazol; nogalamicina; omacetaxina; ormoplatina; oxisurano; paclitaxel; pegaspargasa; peliomicina; pentamustina; sulfato de peplomina; perfosfamida; pipobromán; piposulfán; clorhidrato de piroxantrona; plicamicina; plomestano; porfímero sódico; porfiromicina; prednimustina; clorhidrato de procarbicina; puromicina; clorhidrato de puromicina; pirazofurina; riboprina; safingol; clorhidrato de safingol; semustina; simtrazeno; sorafenib; sparfosato sódico; sparsomicina; clorhidrato de espirogermanio; espiromustina; espiroplatina; estreptonigrina; estreptozocina; sulofenur; talisomicina; tecogalán sódico; taxotere; tegafur; clorhidrato de teloxantrona; temoporfin; tenipósido; teroxirona; testolactona; tiamiprina; tioguanina; tiotepa; tiazofurina; tirapazamina; citrato de toremifeno; acetato de trestolona; fosfato de triciribina; trimetrexato; glucuronato de trimetrexato; triptorelina; clorhidrato de tubulozol; mostaza de uracilo; uredepa; vaporeotida; verteporfina; sulfato de vinblastina; sulfato de vincristina; vindesina; sulfato de vindesina; sulfato de vinepidina; sulfato de vinglicinato; sulfato de vinleurosina; tartrato de vinorelbina; sulfato de vinrosidina; sulfato de vinzolidina; vorozol; zeniplatina; cinostatina; y clorhidrato de zorubicina.

Otros medicamentos anticancerosos que se incluirán dentro de los usos o composiciones incluyen, pero no se limitan a: 20-epi-1,25 dihidroxivitamina D3; 5-etniluracilo; abiraterona; aclarrubicina; acilfulveno; adecipenol; adozelesina; aldesleucina; antagonistas ALL-TK; altretamina; ambamustina; amidox; amifostina; ácido aminolevulínico; amrubicina; amsacrina; anagrelida; anastrozol; andrografólido; inhibidores de la angiogénesis; antagonista D; antagonista G; antarelix; proteína-1 morfogenética antidorsalización; antiandrógeno, carcinoma prostático; antiestrógeno; antineoplastón; oligonucleótidos antisentido; glicinato de afidicolina; moduladores de genes de la apoptosis; reguladores de la apoptosis; ácido apurínico; ara-CDP-DL-PTBA; arginina desaminasa; asulacrina; atamestano; atrimustina; axinastatina 1; axinastatina 2; axinastatina 3; azasetrón; azatoxina; azatirosina; derivados de bacatina III; balanol; batimastat; antagonistas de BCR/ABL; benzoclorinas; benzoilstaurosporina; derivados de beta lactama; beta-

- aletina; betaclamicina B; ácido betulínico; inhibidor de bFGF, bicalutamida; bisantreno; bisaciridinilespermina; bisnafida; bistrateno A; bizelesina; breflato; bropirimina; budotitano; butionina sulfoximina; calcipotriol; calfofina C; derivados de la camptotecina; capecitabina; carboxamida-amino-triazol; carboxiamidotriazol; CaRest M3; CARN 700; inhibidor derivado de cartilago, carzelesina; inhibidores de la caseína cinasa (ICOS); castanoespermina; cecropina B;
- 5 cetorelix; clorinas; cloroquinoxalina sulfonamida; cicaprost; cis-porfirina; cladribina; análogos de clomifeno; clotrimazol; colismicina A; colismicina B; combretastatina A4; análogo de combretastatina; conagenina; crambescidina 816; crisnatol; criptoficina 8; derivados de la criptoficina A; curacina A; ciclopentantraquinonas; cicloplatam; cipemicina; Ara-C ocfosfato; factor citolítico; citostatina; dacliximab; decitabina; ganirelix; deshidrodidemina B; deslorelina; dexametasona; dexifosfamida; dexrazoxano; dexverapamilo; diacicuona; didemina B; didox; dietilnoespermina; dihidro-5-azacitidina;
- 10 dihidrotaxol, 9-; dioxamicina; difenil espiromustina; docetaxel; docosanol; dolasetrón; doxiluridina; doxorubicina; droloxifeno; dronabinol; duocarmicina SA; ebselena; ecomustina; edelfosina; edrecolomab; eflornitina; elemeno; emitefur; epirubicina; epristerida; análogo de estramustina; agonistas de estrógenos; antagonistas de estrógenos; etanidazol; fosfato de etopósido; exemestano; fadrozol; fazarabina; fenretinida; filgrastim; finasterida; flavopiridol; flezelastina; fluasterona; fludarabina; clorhidrato de fluorodaunorubicina; forfenimex; formestano; fostriecina;
- 15 fotemustina; gadolinio texafirina; nitrato de galio; galocitabina; ganirelix; inhibidores de la gelatinasa; gemcitabina; inhibidores de la glutatona; hepsulfam; heregulina; hexametileno bisacetamida; hipericina; ácido ibandrónico; idarrubicina; idoxifeno; idramantona; ilmofosina; ilomastat; imatinib (*por ejemplo*, Gleevec®); imiquimod; péptidos inmunoestimulantes; inhibidor del receptor del factor de crecimiento insulinoide-1, agonistas de interferón; interferones; interleucinas; iobenguano; yododoxorrubicina; ipomeanol, 4-; iroplact; irsogladina; isobengazol; isohomohalicondrina
- 20 B; itasetrón; jasplakinolida; kahalalida F; triacetato de lamelarina-N; lanreótido; leinamicina; lenograstim; sulfato de lentinano; leptostatina; letrozol; factor de inhibición de la leucemia; interferón alfa leucocitario; leuprolida+estrógeno+progesterona; leuprorelina; levamisol; liarozol; análogo de poliamina lineal; péptido de disacáridos lipófilo; compuestos de platino lipófilos; lissoclinamida 7; lobaplatina; lombricina; lometrexol; lonidamina; losoxantrona; loxoribina; lurtotecán; lutecio texafirina; lisofilina; péptidos líticos; maitansina; manostatina A;
- 25 marimastat; masoprocol; maspina; inhibidores de la matrilisina; inhibidores de la metaloproteínasa de matriz; menogaril; merbarona; meterelina; metioninasa; metoclopramida; inhibidor MIF, mifepristona; miltefosina; mirimostim; mitoguazona; mitolactol; análogos de mitomicina; mitonafida; factor de crecimiento de fibroblastos de mitotóxina-saporina; mitoxantrona; mofaroteno; molgramostim; Erbitux, gonadotropina coriónica humana; pared celular de A+miobacteria lipídica de monofosforilo sk; mopidamol; agente anticanceroso de mostaza; micaperóxido B; extracto
- 30 de pared celular de micobacterias; miriaporona; N-acetil-dinalina; benzamidas sustituidas en N; nafarelina; nagrestip; naloxona+pentazocina; napavina; nafterpina; nartograstim; nedaplatina; nemorrubicina; ácido neridrónico; nilutamida; nisamicina; moduladores del óxido nítrico; antioxidante de nitrógeno; nitrulina; oblimerseno (Genasense®); O⁶-bencilguanina; octreótido; okicenona; oligonucleótidos; onapristona; ondansetrón; ondansetrón; oracina; inductor de citocinas oral; ormaplatino; osaterona; oxaliplatino; oxaunomicina; paclitaxel; análogos del paclitaxel; derivados del
- 35 paclitaxel; paluamina; palmitoilirizoxina; ácido pamidrónico; panaxitriol; panomifeno; parabactina; pazeliptina; pegaspargasa; peldesina; polisulfato de pentosán sódico; pentostatina; pentrozol; perflubron; perfosfamida; alcohol perillíco; fenacinomicina; fenilacetato; inhibidores de la fosfatasa; picibanilo; clorhidrato de pilocarpina; pirarrubicina; piritrexim; placetina A; placetina B; inhibidor del activador de plasminógeno, complejo de platino; compuestos de platino; complejo de platino-triamina; porfímero sódico; porfiromicina; prednisona; propil bis-acridona; prostaglandina
- 40 J2; inhibidores del proteasoma; modulador inmunológico basado en la proteína A; inhibidor de la proteína cinasa C, inhibidores de la proteína cinasa C, microalgas; inhibidores de la tirosina fosfatasa proteínica; inhibidores de la purina nucleósido fosforilasa; purpurinas; pirazoloacridina; conjugado de polioxietileno de hemoglobina piridoxilado; antagonistas raf; raltitrexed; ramosetrón; inhibidores ras farnesil proteína transferasa; inhibidores ras; inhibidor ras-GAP, reteliptina desmetilada; etidronato de renio Re 186; rizoxina; ribozimas; retinamida RII; rohitucina; romurtida;
- 45 roquinimex; rubiginona B1; ruboxilo; safingol; saintopina; SarCNU; sarcófitol A; sargramostim; miméticos de Sdi 1; semustina; inhibidor derivado de la senescencia 1; oligonucleótidos de sentido directo; inhibidores de transducción de la señal; sizofirano; sobuzoxana; borocaptato de sodio; fenilacetato de sodio; solverol; proteína de unión a somatomedina; sonermine; ácido esparfósico; espicamicina D; espiromustina; esplenopentina; espongiestatina 1; escualamina; estipiamicina; inhibidores de la estromielisina; sulfinosina; antagonista del péptido intestinal vasoactivo
- 50 superactivo; suradista; suramina; swainsonina; talimustina; metyoduro de tamoxifeno; tauromustina; tazaroteno; tecogalan sódico; tegafur; telurapirilio; inhibidores de la telomerasa; temoporfina; tenipósido; tetraclorodecaóxido; tetrazomina; taliblastina; tiocoralina; trombopoyetina; mimético de la trombopoyetina; timalfasina; agonista de receptor de la timopoyetina; timotrinano; hormona estimulante del tiroides; etiopurpurina de etil-estaño; tirapazamina; bicloruro de titanoceno; topsentina; toremifeno; inhibidores de traducción; tretinoína; triacetiluridina; triciribina; trimetrexato;
- 55 triptorelina; tropisetron; turosterida; inhibidores de la tirosina cinasa; tirstofinas; inhibidores UBC; ubenimex; factor inhibidor del crecimiento derivado del seno urogenital, antagonistas del receptor de la urocina; vapreótido; variolina B; velaresol; veramina; verdinas; verteporfina; vinorelbina; vinxaltina; vitaxina; vorozol; zanoterona; zeniplatina; zilascorb; y estimalámero de cinostatina.
- 60 Los agentes activos secundarios específicos particularmente útiles en los procedimientos y las composiciones incluyen, pero no se limitan a, rituximab, oblimerseno (Genasense®), remicade, docetaxel, celecoxib, melfalán,

dexametasona (Decadron®), esteroides, gemcitabina, cisplatino, temozolomida, etopósido, ciclofosfamida, temodar, carboplatino, procarbacin, gliadel, tamoxifeno, topotecán, metotrexato, Arisa®, taxol, taxotero, fluorouracilo, leucovorina, irinotecán, xeloda, CPT-11, interferón alfa, interferón alfa pegilado (*por ejemplo*, PEG INTRON-A), capecitabina, cisplatino, tiotepa, fludarabina, carboplatino, daunorrubicina liposómica, Ara-C, doxetaxol, paclitaxel, 5 vinblastina, IL-2, GM-CSF, dacarbacin, vinorelbina, ácido zoledrónico, palmitronato, biaxin, busulfán, prednisona, bisfosfonato, trióxido de arsénico, vincristina, doxorubicina (Doxil®), paclitaxel, ganciclovir, adriamicina, fosfato sódico de estramustina (Emcyt®), sulindac y etopósido.

En ciertas realizaciones de los usos proporcionados en la presente memoria, el uso de un segundo agente activo en 10 combinación con un compuesto proporcionado en la presente memoria o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo, o una sal, solvato, hidrato, cocrystal, clatrato farmacéuticamente aceptable o polimorfo del mismo puede modificarse o retrasarse durante o poco después de la administración de un compuesto proporcionado en la presente memoria o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo, o una sal, solvato, hidrato, cocrystal, clatrato o polimorfo farmacéuticamente aceptables del mismo que considere apropiado el profesional experto en 15 la materia. En ciertas realizaciones, los sujetos que reciben un compuesto proporcionado en la presente memoria o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo, o una sal, solvato, hidrato, cocrystal, clatrato o polimorfo farmacéuticamente aceptables del mismo solo o en combinación con otras terapias pueden recibir cuidado de soporte incluyendo antieméticos, factores de crecimiento mieloide y transfusiones de plaquetas, cuando sea apropiado. En algunas realizaciones, a los sujetos que se les administra un compuesto proporcionado en la presente memoria o un 20 enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo, o una sal, solvato, hidrato, cocrystal, clatrato o polimorfo farmacéuticamente aceptables del mismo se les puede administrar un factor de crecimiento como un segundo agente activo según el juicio del profesional experto en la materia. En algunas realizaciones, un compuesto proporcionado en la presente memoria o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo, o una sal, solvato, hidrato, cocrystal, clatrato o polimorfo farmacéuticamente aceptables del mismo se administra en combinación con eritropoyetina o 25 darbepoyetina (Aranesp).

En ciertas realizaciones, un compuesto proporcionado en la presente memoria, *por ejemplo*, el compuesto de Fórmula I, o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo, o una sal, solvato, hidrato, cocrystal, clatrato o polimorfo farmacéuticamente aceptables del mismo, se administra con gemcitabina y cisplatino a pacientes con cáncer de vejiga 30 de células de transición metastásico o localmente avanzado.

En ciertas realizaciones, un compuesto proporcionado en la presente memoria, *por ejemplo*, el compuesto de Fórmula I, o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo, o una sal, solvato, hidrato, cocrystal, clatrato o polimorfo farmacéuticamente aceptables del mismo, se administra en combinación con un segundo ingrediente activo de la 35 siguiente manera: temozolomida a pacientes pediátricos con tumores cerebrales recurrentes o progresivos o neuroblastoma recurrente; celecoxib, etopósido y ciclofosfamida para el cáncer del SNC recurrente o progresivo; temodar a pacientes con meningioma recurrente o progresivo, meningioma maligno, hemangiopericitoma, metástasis cerebrales múltiples, tumores cerebrales recidivados o multiformes de glioblastoma recién diagnosticados; irinotecán a pacientes con glioblastoma recurrente; carboplatino a pacientes pediátricos con glioma del tronco encefálico; 40 procarbacin a pacientes pediátricos con gliomas malignos progresivos; ciclofosfamida a pacientes con tumores cerebrales malignos de pronóstico infausto, glioblastoma multiforme de diagnóstico reciente o recurrente; Gliadel® para gliomas malignos recurrentes de alto grado; temozolomida y tamoxifeno para el astrocitoma anaplásico; o topotecán para gliomas, glioblastoma, astrocitoma anaplásico u oligodendroglioma anaplásico.

45 En ciertas realizaciones, un compuesto proporcionado en la presente memoria, *por ejemplo*, el compuesto de Fórmula I, o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo, o una sal, solvato, hidrato, cocrystal, clatrato o polimorfo farmacéuticamente aceptables del mismo, se administra con metotrexato, ciclofosfamida, taxano, abraxano, lapatinib, herceptina, inhibidores de la aromatasa, moduladores selectivos de estrógenos, antagonistas de los receptores de estrógenos y/o PLX3397 (Plexikon) a pacientes con cáncer de mama metastásico. 50

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

55 En ciertas realizaciones, un compuesto proporcionado en la presente memoria, *por ejemplo*, el compuesto de Fórmula I, o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo, o una sal, solvato, hidrato, cocrystal, clatrato o polimorfo farmacéuticamente aceptables del mismo, se administra con gemcitabina y cisplatino a pacientes con cáncer de cabeza o cuello recurrente o metastásico.

60 En ciertas realizaciones, un compuesto proporcionado en la presente memoria, *por ejemplo*, el compuesto de Fórmula I, o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo, o una sal, solvato, hidrato, cocrystal, clatrato o polimorfo

farmacéuticamente aceptables del mismo, se administra con gemcitabina y cisplatino a pacientes con cáncer de páncreas.

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

10 En ciertas realizaciones, un compuesto proporcionado en la presente memoria, *por ejemplo*, el compuesto de Fórmula I, o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo, o una sal, solvato, hidrato, cocrystal, clatrato o polimorfo farmacéuticamente aceptables del mismo, se administra con capecitabina y/o PLX4032 (Plexxikon) a pacientes con cáncer colorrectal refractario o a pacientes que fracasan en la terapia de primera línea o tienen un bajo rendimiento en el adenocarcinoma de colon o rectal.

15 En ciertas realizaciones, un compuesto proporcionado en la presente memoria, *por ejemplo*, el compuesto de Fórmula I, o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo, o una sal, solvato, hidrato, cocrystal, clatrato o polimorfo farmacéuticamente aceptables del mismo, se administra en combinación con fluorouracilo, leucovorina e irinotecán a pacientes con cáncer colorrectal Dukes C y D o a pacientes que han sido tratados previamente por cáncer colorrectal metastásico.

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

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

30 En ciertas realizaciones, un compuesto proporcionado en la presente memoria, *por ejemplo*, el compuesto de Fórmula I, o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo, o una sal, solvato, hidrato, cocrystal, clatrato o polimorfo farmacéuticamente aceptables del mismo, se administra solo o en combinación con interferón alfa o capecitabina a pacientes con carcinoma hepatocelular no resecable o metastásico; o con cisplatino y tiotepa a pacientes con cáncer
35 de hígado primario o metastásico.

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

En ciertas realizaciones, un compuesto proporcionado en la presente memoria, *por ejemplo*, el compuesto de Fórmula I, o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo, o una sal, solvato, hidrato, cocrystal, clatrato o polimorfo farmacéuticamente aceptables del mismo, se administra en combinación con fludarabina, carboplatino y/o topotecán
45 a pacientes con leucemia mieloide aguda refractaria o recidivante o de alto riesgo.

En ciertas realizaciones, un compuesto proporcionado en la presente memoria, *por ejemplo*, el compuesto de Fórmula I, o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo, o una sal, solvato, hidrato, cocrystal, clatrato o polimorfo farmacéuticamente aceptables del mismo, se administra en combinación con daunorrubicina liposómica, topotecán
50 y/o citarabina a pacientes con leucemia mieloblástica aguda de cariotipo desfavorable.

En ciertas realizaciones, un compuesto proporcionado en la presente memoria, *por ejemplo*, el compuesto de Fórmula I, o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo, o una sal, solvato, hidrato, cocrystal, clatrato o polimorfo farmacéuticamente aceptables del mismo, se administra en combinación con gemcitabina, abraxano, erlotinib, gefitinib
55 y/o irinotecán a pacientes con cáncer de pulmón no microcítico.

En ciertas realizaciones, un compuesto proporcionado en la presente memoria, *por ejemplo*, el compuesto de Fórmula I, o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo, o una sal, solvato, hidrato, cocrystal, clatrato o polimorfo farmacéuticamente aceptables del mismo, se administra con gemcitabina y cisplatino a pacientes con cáncer de
60 pulmón no microcítico.

- En ciertas realizaciones, un compuesto proporcionado en la presente memoria, *por ejemplo*, el compuesto de Fórmula I, o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo, o una sal, solvato, hidrato, cocrystal, clatrato o polimorfo farmacéuticamente aceptables del mismo, se administra con doxetaxol a pacientes con cáncer de pulmón no microcítico que han sido tratados previamente con carbo/VP 16 y radioterapia.
- 5 En ciertas realizaciones, un compuesto proporcionado en la presente memoria, *por ejemplo*, el compuesto de Fórmula I, o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo, o una sal, solvato, hidrato, cocrystal, clatrato o polimorfo farmacéuticamente aceptables del mismo, se administra en combinación con carboplatino y/o taxotero, o en combinación con carboplatino, paclitaxel y/o radioterapia torácica a pacientes con cáncer de pulmón no microcítico.
- 10 En ciertas realizaciones, un compuesto proporcionado en la presente memoria, *por ejemplo*, el compuesto de Fórmula I, o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo, o una sal, solvato, hidrato, cocrystal, clatrato o polimorfo farmacéuticamente aceptables del mismo, se administra en combinación con taxotero a pacientes con cáncer de pulmón no microcítico en estadio IIIB o IV.
- 15 En ciertas realizaciones, un compuesto proporcionado en la presente memoria, *por ejemplo*, el compuesto de Fórmula I, o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo, o una sal, solvato, hidrato, cocrystal, clatrato o polimorfo farmacéuticamente aceptables del mismo, se administra en combinación con oblimersen (Genasense®) a pacientes con cáncer de pulmón microcítico.
- 20 En ciertas realizaciones, un compuesto proporcionado en la presente memoria, *por ejemplo*, el compuesto de Fórmula I, o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo, o una sal, solvato, hidrato, cocrystal, clatrato o polimorfo farmacéuticamente aceptables del mismo, se administra en combinación con ABT-737 (Abbott Laboratories) y/u obatoclast (GX15-070) a pacientes con linfoma y otros cánceres hematológicos.
- 25 En ciertas realizaciones, un compuesto proporcionado en la presente memoria, *por ejemplo*, el compuesto de Fórmula I, o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo, o una sal, solvato, hidrato, cocrystal, clatrato o polimorfo farmacéuticamente aceptables del mismo, se administra solo o en combinación con un segundo ingrediente activo, tal como vinblastina o fludarabina, a pacientes con varios tipos de linfoma, que incluyen, pero no se limitan a, linfoma de Hodgkin, linfoma no hodgkiniano, linfoma cutáneo de linfocitos T, linfoma cutáneo de linfocitos B, linfoma difuso de linfocitos B grandes o linfoma folicular recidivante o refractario de bajo grado.
- 30 En ciertas realizaciones, un compuesto proporcionado en la presente memoria, *por ejemplo*, el compuesto de Fórmula I, o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo, o una sal, solvato, hidrato, cocrystal, clatrato o polimorfo farmacéuticamente aceptables del mismo, se administra en combinación con taxotero, IL-2, IFN, GM-CSF, PLX4032 (Plexikon) y/o dacarbacina a pacientes con diversos tipos o estadios de melanoma.
- 35 En ciertas realizaciones, un compuesto proporcionado en la presente memoria, *por ejemplo*, el compuesto de Fórmula I, o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo, o una sal, solvato, hidrato, cocrystal, clatrato o polimorfo farmacéuticamente aceptables del mismo, se administra solo o en combinación con vinorelbina a pacientes con mesotelioma maligno o cáncer de pulmón no microcítico en estadio IIIB con implantes pleurales o síndrome de mesotelioma de derrame pleural maligno.
- 40 En ciertas realizaciones, un compuesto proporcionado en la presente memoria, *por ejemplo*, el compuesto de Fórmula I, o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo, o una sal, solvato, hidrato, cocrystal, clatrato o polimorfo farmacéuticamente aceptables del mismo, se administra a pacientes con varios tipos o estadios de mieloma múltiple en combinación con dexametasona, ácido zoledrónico, palmitronato, GM-CSF, biaxina, vinblastina, melfalán, busulfano, ciclofosfamida, IFN, palmidronato, prednisona, bisfosfonato, celecoxib, trióxido de arsénico, trióxido de arsénico, PEG INTRON-A, vincristina, o una combinación de los mismos.
- 45 En ciertas realizaciones, un compuesto proporcionado en la presente memoria, *por ejemplo*, el compuesto de Fórmula I, o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo, o una sal, solvato, hidrato, cocrystal, clatrato o polimorfo farmacéuticamente aceptable, se administra a pacientes con mieloma múltiple recidivante o refractario en combinación con doxorubicina (Doxil®), vincristina y/o dexametasona (Decadron®).
- 50 En ciertas realizaciones, un compuesto proporcionado en la presente memoria, *por ejemplo*, el compuesto de Fórmula I, o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo, o una sal, solvato, hidrato, cocrystal, clatrato o polimorfo farmacéuticamente aceptables del mismo, se administra a pacientes con varios tipos o estadios de cáncer de ovario, como carcinoma peritoneal, carcinoma seroso papilar, cáncer de ovario refractario o cáncer de ovario recurrente, en combinación con taxol, carboplatino, doxorubicina, gemcitabina, cisplatino, xeloda, paclitaxel, dexametasona o una combinación de los mismos.
- 55 En ciertas realizaciones, un compuesto proporcionado en la presente memoria, *por ejemplo*, el compuesto de Fórmula I, o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo, o una sal, solvato, hidrato, cocrystal, clatrato o polimorfo farmacéuticamente aceptables del mismo, se administra a pacientes con varios tipos o estadios de cáncer de ovario, como carcinoma peritoneal, carcinoma seroso papilar, cáncer de ovario refractario o cáncer de ovario recurrente, en combinación con taxol, carboplatino, doxorubicina, gemcitabina, cisplatino, xeloda, paclitaxel, dexametasona o una combinación de los mismos.
- 60

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

En ciertas realizaciones, un compuesto proporcionado en la presente memoria, *por ejemplo*, el compuesto de Fórmula I, o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo, o una sal, solvato, hidrato, cocrystal, clatrato o polimorfo farmacéuticamente aceptables del mismo, se administra a pacientes con varios tipos o estadios de cáncer de células renales, en combinación con capecitabina, IFN, tamoxifeno, IL-2, GM-CSF, Celebrex® o una combinación de los mismos.

En ciertas realizaciones, un compuesto proporcionado en la presente memoria, *por ejemplo*, el compuesto de Fórmula I, o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo, o una sal, solvato, hidrato, cocrystal, clatrato o polimorfo farmacéuticamente aceptables del mismo, se administra a pacientes con varios tipos o estadios de cáncer de sarcoma ginecológico, de útero o de tejidos blandos en combinación con IFN, un inhibidor de la COX-2 como Celebrex® y/o sulindaco.

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

En ciertas realizaciones, un compuesto proporcionado en la presente memoria, *por ejemplo*, el compuesto de Fórmula I, o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo, o una sal, solvato, hidrato, cocrystal, clatrato o polimorfo farmacéuticamente aceptables del mismo, se administra a pacientes con esclerodermia o vasculitis cutánea en combinación con celebrex, etopósido, ciclofosfamida, docetaxel, apecitabina, IFN, tamoxifeno, IL-2, GM-CSF o una combinación de los mismos.

También se incluye en la presente memoria un compuesto o una composición de la invención para su uso en un procedimiento para aumentar la dosificación de un fármaco o agente anticanceroso que puede administrarse de manera segura y eficaz a un paciente, donde el procedimiento comprende administrar al paciente (*por ejemplo*, un ser humano) o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo, o una sal, solvato, hidrato, cocrystal, clatrato o polimorfo farmacéuticamente aceptables del mismo. Los pacientes que pueden beneficiarse de este procedimiento son aquellos que sufren un efecto adverso relacionado con fármacos anticancerosos para el tratamiento de un cáncer específico de piel, tejido subcutáneo, ganglios linfáticos, cerebro, pulmones, hígado, huesos, intestino, colon, corazón, páncreas, glándulas suprarrenales, riñón, próstata, mama, colorrectal o combinaciones de los mismos. La administración de un compuesto proporcionado en la presente memoria, *por ejemplo*, el compuesto de Fórmula I, o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo, o una sal, solvato, hidrato, cocrystal, clatrato o polimorfo farmacéuticamente aceptables del mismo, alivia o reduce efectos que son tan graves que de otro modo limitarían la cantidad de fármaco anticanceroso.

En una realización, un compuesto proporcionado en la presente memoria, *por ejemplo*, el compuesto de Fórmula I, o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo, o una sal, solvato, hidrato, cocrystal, clatrato o polimorfo farmacéuticamente aceptables del mismo, se administra por vía oral y de forma diaria en una cantidad que varía de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 150 mg, de aproximadamente 1 a aproximadamente 50 mg o de aproximadamente 2 a aproximadamente 25 mg, antes, durante o después de la aparición del efecto adverso asociado con la administración de un fármaco anticanceroso a un paciente. En ciertas realizaciones, un compuesto proporcionado en la presente memoria, *por ejemplo*, el compuesto de Fórmula I, o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo, o una sal, solvato, hidrato, cocrystal, clatrato o polimorfo farmacéuticamente aceptables del mismo, se administra en combinación con agentes específicos como heparina, aspirina, cumarina o G-CSF para evitar los efectos adversos asociados con los fármacos anticancerosos, como por ejemplo, neutropenia o trombocitopenia.

En una realización, un compuesto proporcionado en la presente memoria, *por ejemplo*, el compuesto de Fórmula I, o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo, o una sal, solvato, hidrato, cocrystal, clatrato o polimorfo farmacéuticamente aceptables del mismo, se administra a pacientes con enfermedades y trastornos asociados o caracterizados por angiogénesis no deseada en combinación con ingredientes activos adicionales, que incluyen, pero no se limitan a, fármacos anticancerosos, antiinflamatorios, antihistamínicos, antibióticos y esteroides.

En otra realización, en la presente memoria se incluye un compuesto o una composición de la invención para su uso en un procedimiento de tratamiento, prevención y/o control del cáncer, donde el procedimiento comprende administrar el compuesto de Fórmula I, o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo, o una sal, solvato, hidrato, 5 cocrystal, clatrato o polimorfo farmacéuticamente aceptables del mismo, junto con (*por ejemplo*, antes, durante o después) la terapia convencional que incluye, pero no se limita a, cirugía, inmunoterapia, terapia biológica, radioterapia u otra terapia no farmacológica usada actualmente para tratar, prevenir o controlar el cáncer. El uso combinado del compuesto que se proporciona en la presente memoria y una terapia convencional puede proporcionar un régimen de tratamiento único que es inesperadamente eficaz en determinados pacientes. Sin pretender limitarse a la teoría, se 10 cree que el compuesto de Fórmula I puede proporcionar efectos sinérgicos o aditivos cuando se administra simultáneamente con terapias convencionales.

Tal como se expone en otra parte en la presente memoria, se incluye en la presente memoria un compuesto o una composición de la invención para su uso en un procedimiento para reducir, tratar y/o prevenir efectos adversos o no 15 deseados asociados con la terapia convencional que incluye, pero no se limita a, cirugía, quimioterapia, radioterapia, terapia hormonal, terapia biológica e inmunoterapia. Un compuesto proporcionado en la presente memoria, *por ejemplo*, el compuesto de Fórmula I, o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo, o una sal, solvato, hidrato, cocrystal, clatrato o polimorfo farmacéuticamente aceptables del mismo, y otro ingrediente activo se puede administrar a un paciente antes, durante o después de la aparición del efecto adverso asociado con la terapia 20 convencional.

En una realización, el compuesto de Fórmula I puede administrarse en una cantidad que varía de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 150 mg, de aproximadamente 1 a aproximadamente 25 mg o de aproximadamente 2 a aproximadamente 10 mg por vía oral y de forma diaria solo, o en combinación con un segundo agente activo descrito 25 en la presente memoria (*véase, por ejemplo*, la sección 5,4), antes, durante o después del uso de terapia convencional.

En ciertas realizaciones, un compuesto proporcionado en la presente memoria, *por ejemplo*, el compuesto de Fórmula I, o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo, o una sal, solvato, hidrato, cocrystal, clatrato o polimorfo farmacéuticamente aceptables del mismo, se administra con doxetaxol a pacientes con cáncer de pulmón no 30 microcítico que han sido tratados previamente con carboVP 16 y radioterapia.

C-2. Uso con terapia de trasplante

El compuesto de Fórmula I, o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo, o una sal, solvato, hidrato, 35 cocrystal, clatrato o polimorfo farmacéuticamente aceptables del mismo, proporcionados en la presente memoria, pueden usarse para reducir el riesgo de enfermedad de injerto contra el huésped (EICH). Por lo tanto, en la presente memoria se incluye un compuesto o una composición de la invención para su uso en un procedimiento de tratamiento, prevención y/o control del cáncer, que comprende la administración del compuesto de Fórmula I, o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo, o una sal aceptable, solvato, hidrato, cocrystal, clatrato o polimorfo 40 farmacéuticamente aceptables del mismo, junto con la terapia de trasplante.

Como conocen los expertos en la materia, el tratamiento del cáncer se basa frecuentemente en los estadios y el mecanismo de la enfermedad. Por ejemplo, a medida que se desarrolla la transformación leucémica inevitable en ciertos estadios del cáncer, puede ser necesario el trasplante de células madre de sangre periférica, la preparación 45 de células madre hematopoyéticas o de médula ósea. El uso combinado del compuesto de Fórmula I, o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo, o una sal, solvato, hidrato, cocrystal, clatrato o polimorfo farmacéuticamente aceptables del mismo, proporcionados en la presente memoria y la terapia de trasplante proporciona una sinergia única e inesperada. En particular, el compuesto de Fórmula I, o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo, o una sal, solvato, hidrato, cocrystal, clatrato o polimorfo farmacéuticamente aceptables del mismo, muestra 50 actividad inmunomoduladora que puede proporcionar efectos aditivos o sinérgicos cuando se administra simultáneamente con terapia de trasplante en pacientes con cáncer.

El compuesto de Fórmula I, o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo, o una sal, solvato, hidrato, cocrystal, clatrato o polimorfo farmacéuticamente aceptables del mismo, puede actuar en combinación con la terapia 55 de trasplante reduciendo las complicaciones asociadas con el procedimiento invasivo de trasplante y el riesgo de EICH. En la presente memoria se incluye un compuesto o una composición de la invención para su uso en un procedimiento de tratamiento, prevención y/o control del cáncer donde el procedimiento comprende administrar a un paciente (*por ejemplo*, un ser humano) el compuesto de Fórmula I, o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo, o una sal, solvato, hidrato, cocrystal, clatrato o polimorfo farmacéuticamente aceptables del mismo, antes, 60 durante o después del trasplante de sangre del cordón umbilical, sangre placentaria, células madre de sangre periférica, preparación de células madre hematopoyéticas o médula ósea. Algunos ejemplos de células madre

adecuadas para su uso en los procedimientos proporcionados en la presente memoria se describen en la patente de EE.UU. nº 7.498.171.

5 En una realización, el compuesto de Fórmula I, o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo, o una sal, solvato, hidrato, cocrystal, clatrato o polimorfo farmacéuticamente aceptables del mismo, se administra a pacientes con mieloma múltiple. antes, durante o después del trasplante de células progenitoras de sangre periférica autólogas.

10 En una realización, el compuesto de Fórmula I, o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo, o una sal, solvato, hidrato, cocrystal, clatrato o polimorfo farmacéuticamente aceptables del mismo, se administra a pacientes con LNH (*por ejemplo*, LDLBG) antes, durante o después del trasplante de células progenitoras de sangre periférica autólogas.

C-3. Terapia de ciclado

15 En ciertas realizaciones, los agentes profilácticos o terapéuticos que se proporcionan en la presente memoria se administran de forma cíclica a un paciente. La terapia de ciclado implica la administración de un agente activo durante un período de tiempo, seguido de un descanso durante un período de tiempo y la repetición de esta administración secuencial. La terapia de ciclado puede reducir el desarrollo de la resistencia a una o más terapias, evitar o reducir los efectos secundarios de una o más terapias y/o mejorar la eficacia del tratamiento.

20 Por consiguiente, en ciertas realizaciones, el compuesto de Fórmula I, o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo, o una sal, solvato, hidrato, cocrystal, clatrato o polimorfo farmacéuticamente aceptables del mismo, proporcionados en la presente memoria se administra diariamente en dosis únicas o divididas en un ciclo de cuatro a seis semanas con un período de descanso de aproximadamente una semana o dos semanas. El procedimiento de
25 ciclado permite además aumentar la frecuencia, cantidad y extensión de los ciclos de dosificación. Por lo tanto, en la presente memoria en ciertas realizaciones se comprende la administración de un compuesto proporcionado en la presente memoria, *por ejemplo*, el compuesto de Fórmula I, o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo, o una sal, solvato, hidrato, cocrystal, clatrato o polimorfo farmacéuticamente aceptables del mismo, durante más ciclos que los típicos cuando se administra en solitario. En ciertas realizaciones, un compuesto proporcionado en
30 la presente memoria, *por ejemplo*, el compuesto de Fórmula I, o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo, o una sal, solvato, hidrato, cocrystal, clatrato o polimorfo farmacéuticamente aceptables del mismo, se administra durante un mayor número de ciclos que los que normalmente causarían toxicidad limitativa de la dosis en un paciente al que no se le está administrando además un segundo ingrediente activo.

35 En una realización, el compuesto de Fórmula I, o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo, o una sal, solvato, hidrato, cocrystal, clatrato o polimorfo farmacéuticamente aceptables del mismo, se administra de forma diaria y continua durante tres o cuatro semanas a una dosis de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 150 mg/día seguido de un descanso de una o dos semanas.

40 En otra realización, el compuesto de Fórmula I, o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo, o una sal, solvato, hidrato, cocrystal, clatrato o polimorfo farmacéuticamente aceptables del mismo, y un segundo ingrediente activo, se administran por vía oral con la administración del compuesto de Fórmula I 30 a 60 minutos antes de un segundo ingrediente activo, durante un ciclo de cuatro a seis semanas. En ciertas realizaciones, la combinación del compuesto de Fórmula I, o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo, o una sal, solvato, hidrato,
45 cocrystal, clatrato o polimorfo farmacéuticamente aceptables del mismo, y un segundo ingrediente activo se administran por infusión intravenosa durante aproximadamente 90 minutos en cada ciclo. En ciertas realizaciones, un ciclo comprende la administración de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 150 mg/día del compuesto de Fórmula I, o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo, o una sal, solvato, hidrato, cocrystal, clatrato farmacéuticamente aceptable, o polimorfo del mismo, y de aproximadamente 50 a aproximadamente 200 mg/m²/día
50 de un segundo ingrediente activo diariamente durante tres a cuatro semanas y después una o dos semanas de descanso. En ciertas realizaciones, el número de ciclos durante los cuales se administra el tratamiento de combinación a un paciente varía de aproximadamente uno a aproximadamente 24 ciclos, de aproximadamente dos a aproximadamente 16 ciclos, o de aproximadamente cuatro a aproximadamente tres ciclos.

55 D. Población de pacientes

En ciertas realizaciones, el sujeto es un animal, preferentemente un mamífero, más preferentemente un primate no humano. En algunas realizaciones, el sujeto es un ser humano. El sujeto puede ser de sexo masculino o femenino.

60 Los sujetos especialmente útiles para los procedimientos que se proporcionan en la presente memoria incluyen pacientes humanos con cáncer, por ejemplo, a los que se les ha diagnosticado leucemia, que incluye leucemia mieloide

aguda, leucemia linfocítica aguda, leucemia mielógena crónica y leucemia mielógena crónica. En ciertas realizaciones, al sujeto no se le ha diagnosticado leucemia promielocítica aguda.

5 En algunas modalidades, el sujeto tiene una población de blastos mayor de lo normal. En algunas realizaciones, el sujeto tiene una población de blastos de al menos el 10 %. En algunas realizaciones, el sujeto tiene una población de blastos de entre el 10 y el 15 %. En algunas realizaciones, el sujeto tiene una población de blastos de al menos el 15 %. En algunas modalidades, el sujeto tiene una población de blastos de entre el 15 y el 20%. En algunas realizaciones, el sujeto tiene una población de blastos de al menos el 20%. En algunas realizaciones, el sujeto tiene una población de blastos de aproximadamente el 10-15 %, aproximadamente el 15-20 % o aproximadamente el 20-25 %. En algunas
10 realizaciones, el sujeto tiene una población de blastos menor del 10 %. En el contexto de los procedimientos que se describen en la presente memoria, los sujetos útiles que tienen una población de blastos menor que el 10 % incluyen los sujetos que, por cualquier motivo según el criterio del profesional experto en la materia, necesitan tratamiento con un compuesto que se proporciona en la presente memoria, solo o en combinación con un segundo agente activo.

15 En algunas realizaciones, el sujeto es tratado basándose en la puntuación del estado de rendimiento del sujeto del Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) en relación con la leucemia. El estado de rendimiento del ECOG se puede calificar en una escala de 0 a 5, donde 0 indica asintomático; 1 indica sintomático pero completamente ambulante; 2 indica sintomático y <50% en cama durante el día; 3 indica sintomático y >50 % en cama, pero no en cama permanentemente; 4 indica en cama permanentemente; y 5 indica muerte. En algunas realizaciones, el individuo
20 presenta una puntuación del estado de rendimiento de ECOG de 0 o 1. En algunas realizaciones, el sujeto presenta una puntuación del estado de rendimiento de ECOG de 0. En algunas realizaciones, el sujeto presenta una puntuación del estado de rendimiento de ECOG de 1. En otras realizaciones, el sujeto presenta una puntuación del estado de rendimiento de ECOG de 2.

25 En ciertas realizaciones, los procedimientos comprenden el tratamiento de sujetos que no han sido tratados previamente para la leucemia. En algunas realizaciones, el sujeto no se ha sometido a trasplante de médula ósea alogénico. En algunas realizaciones, el sujeto no se ha sometido a un trasplante de células madre. En algunas realizaciones, el sujeto no ha recibido tratamiento con hidroxiurea. En algunas realizaciones, el sujeto no ha sido tratado con ningún producto de investigación para la leucemia. En algunas realizaciones, el sujeto no ha sido tratado
30 con glucocorticoides sistémicos.

En otras realizaciones, los procedimientos comprenden tratar a sujetos que han sido tratados previamente o que se encuentran actualmente en tratamiento por leucemia. Por ejemplo, el sujeto puede haber sido tratado previamente o encontrarse actualmente sometido a un régimen de tratamiento estándar por leucemia. El sujeto puede haber sido
35 tratado con cualquier régimen de tratamiento de leucemia estándar conocido por el profesional experto en la materia. En ciertas realizaciones, el sujeto ha sido tratado previamente con al menos un régimen de LMA de inducción/reinducción o consolidación. En algunas realizaciones, el sujeto se ha sometido a un trasplante autólogo de médula ósea o un trasplante de células madre como parte de un régimen de consolidación. En algunas realizaciones, el trasplante de células madre o médula ósea se produjo al menos 3 meses antes del tratamiento según los
40 procedimientos que se proporcionan en la presente memoria. En algunas realizaciones, el sujeto se ha sometido a tratamiento con hidroxiurea. En algunas realizaciones, el tratamiento con hidroxiurea se produjo no más de 24 horas antes del tratamiento según los procedimientos que se proporcionan en la presente memoria. En algunas realizaciones, el sujeto se ha sometido a terapia de consolidación o inducción previa con citarabina (Ara-C). En algunas realizaciones, el sujeto se ha sometido a tratamiento con glucocorticoesteroides sistémicos. En algunas realizaciones,
45 el tratamiento con glucocorticoesteroides sistémicos se produjo no más de 24 horas antes del tratamiento según los procedimientos que se describen en la presente memoria. En otras realizaciones, los procedimientos comprenden tratar a sujetos que han sido tratados previamente contra el cáncer, pero que no responden a terapias estándar.

También se incluyen compuestos o composiciones de la invención para su uso en procedimientos de tratamiento de
50 sujetos que tienen leucemia recidivante o refractaria. En algunas realizaciones, al sujeto se le ha diagnosticado un subtipo de LMA recidivante o refractaria, tal como lo define la Organización Mundial de la Salud (OMS). La enfermedad recidivante o refractaria puede ser LMA de novo o LMA secundaria, por ejemplo, LMA relacionada con la terapia (LMA-t).

55 En algunas realizaciones, los compuestos o composiciones de la invención son para su uso en procedimientos para tratar leucemias resistentes a fármacos, tales como leucemia mielógena crónica (LMC). Por lo tanto, el tratamiento con el compuesto proporcionado en la presente memoria podría proporcionar una alternativa para pacientes que no responden a otros procedimientos de tratamiento. En algunas realizaciones, dichos procedimientos de tratamiento adicionales comprenden tratamiento con Gleevec® (mesilato de imatinib). En algunas realizaciones, en la presente
60 memoria se proporcionan compuestos o composiciones de la invención para su uso en procedimientos de tratamiento de leucemia mielógena crónica positiva para cromosoma Filadelfia (LMC Ph+). En algunas realizaciones, en la

presente memoria se proporcionan procedimientos de tratamiento de leucemia mielógena crónica positiva para el cromosoma Filadelfia (LMC Ph+) resistente con Gleevec® (mesilato de imatinib).

5 También se incluyen compuestos o composiciones de la invención para su uso en procedimientos de tratamiento de un sujeto independientemente de la edad del sujeto, aunque algunas enfermedades o trastornos son más comunes en ciertos grupos de edad. En algunas realizaciones, el sujeto tiene al menos 18 años. En algunas realizaciones, el sujeto tiene más de 18, 25, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65 o 70 años. En otras realizaciones, el sujeto tiene menos de 65 años. En algunas realizaciones, el sujeto tiene menos de 18 años. En algunas realizaciones, el sujeto tiene menos de 18, 15, 12, 10, 9, 8 o 7 años.

10 En algunas realizaciones, los procedimientos pueden ser útiles en sujetos con al menos 50 años, si bien sujetos menores también se podrían beneficiar con el procedimiento. En otras realizaciones, los sujetos tienen al menos 55, al menos 60, al menos 65 y al menos 70 años de edad. En otra realización, los sujetos tienen citogenética adversa. "Citogenética adversa" se define como cualquier cariotipo no diploide, o mayor o igual a 3 anomalías cromosómicas.

15 En otra realización, los sujetos tienen al menos 60 años y tienen citogenética adversa. En otra realización, los sujetos tienen 60-65 años y tienen citogenética adversa. En otra realización, los sujetos tienen 65-70 años y tienen citogenética adversa.

20 En ciertas realizaciones, el sujeto tratado no tiene antecedentes de infarto de miocardio dentro de los tres meses de tratamiento según los usos que se proporcionan en la presente memoria. En algunas realizaciones, el sujeto no tiene antecedentes de accidente cerebrovascular o ataque isquémico transitorio dentro de los tres meses de tratamiento según los usos que se proporcionan en la presente memoria. En algunas realizaciones, el sujeto no ha sufrido ningún evento tromboembólico, lo que incluye trombosis venosa profunda o embolia pulmonar, dentro de los 28 días de tratamiento según los usos que se proporcionan en la presente memoria. En otras realizaciones, el sujeto no ha

25 experimentado o no está experimentando coagulación intravascular diseminada descontrolada.

Debido a que los sujetos con cáncer presentan manifestaciones clínicas heterogéneas y resultados clínicos variables, el tratamiento que se administra a un paciente puede variar dependiendo de su pronóstico. Los expertos en medicina podrán determinar fácilmente, sin experimentación innecesaria, los agentes secundarios específicos, los tipos de cirugía y los tipos de tratamiento estándar no farmacológico que se pueden usar de forma efectiva para tratar a un

30 sujeto individual con cáncer.

Se observará que en la presente memoria se contemplan todas las combinaciones adecuadas de los compuestos que se proporcionan en la presente memoria con uno o más de los compuestos mencionados anteriormente y,

35 opcionalmente, una o más sustancias farmacológicamente activas.

E. Formulación de composiciones farmacéuticas

40 Las composiciones farmacéuticas que se proporcionan en la presente memoria contienen cantidades terapéuticamente efectivas de uno o más de los compuestos que se proporcionan en la presente memoria y un soporte, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

45 Los compuestos pueden formularse en preparaciones farmacéuticas adecuadas tales como soluciones, suspensiones, comprimidos, comprimidos dispersables, píldoras, cápsulas, polvos, formulaciones de liberación sostenida o elixires, para administración oral o en soluciones o suspensiones estériles para administración oftálmica o parenteral, así como preparación de parches transdérmicos e inhaladores de polvo seco. Normalmente, los compuestos descritos anteriormente se formulan en composiciones farmacéuticas usando técnicas y procedimientos bien conocidos en la técnica (véase, *por ejemplo*, Ansel Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms, séptima edición 1999).

50 En las composiciones, las concentraciones efectivas de uno o más compuestos o sales farmacéuticamente aceptables se mezclan con un soporte o vehículo farmacéutico adecuado. En ciertas realizaciones, las concentraciones de los compuestos en las composiciones son efectivas para suministrar una cantidad, tras la administración, que trata, previene o mejora uno o más síntomas y/o la evolución del cáncer, que incluye tumores sólidos y tumores transmitidos por vía hematogéna.

55 Normalmente, las composiciones se formulan para administración de una única dosificación. Para formular una composición, la fracción en peso del compuesto se disuelve, suspende, dispersa o mezcla de otra forma en un vehículo seleccionado a una concentración eficaz de forma tal que la afección tratada se mejore o se alivie. Los vehículos o soportes farmacéuticos adecuados para la administración de la forma sólida del compuesto que se proporciona en la presente memoria incluyen cualquiera de dichos soportes considerados adecuados por los expertos en la materia para

60 el modo de administración en particular.

Además, los compuestos pueden formularse como el único ingrediente farmacéuticamente activo en la composición o pueden combinarse con otros ingredientes activos. Las suspensiones liposómicas, incluso liposomas dirigidos a tejidos, tales como liposomas dirigidos a tumores, también pueden ser adecuadas como soportes farmacéuticamente aceptables. Estos pueden prepararse según procedimientos conocidos por los expertos en la materia. Por ejemplo, las formulaciones de liposomas pueden prepararse como se conoce en la técnica. Brevemente, los liposomas tales como las vesículas multilaminares (VML) se pueden formar secando fosfatidilcolina de huevo y fosfatidilserina cerebral (fracción molar 7:3) en el interior de un matraz. Se agrega una solución del compuesto que se proporciona en la presente memoria en solución salina con tampón de fosfato que carece de cationes divalentes (PBS) y el matraz se agita hasta la dispersión de la película lipídica. Se lavan las vesículas resultantes para eliminar el compuesto no encapsulado, se sedimentan por centrifugación y a continuación se resuspenden en PBS.

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

La concentración del compuesto activo en la composición farmacéutica dependerá de las velocidades de absorción, distribución tisular, inactivación y excreción del compuesto activo, de las características fisicoquímicas del compuesto, del programa de dosificación y de la cantidad administrada, así como de otros factores conocidos por los expertos en la materia. Por ejemplo, la cantidad que se suministra es suficiente para mejorar uno o más de los síntomas del cáncer, que incluye tumores sólidos y tumores transmitidos por vía hematógena.

En ciertas realizaciones, una dosificación terapéuticamente eficaz debe producir una concentración de ingrediente activo en suero de aproximadamente 0,1 ng/mL a aproximadamente 50-100 µg/mL. En una realización, las composiciones farmacéuticas proporcionan una dosificación de aproximadamente 0,001 mg a aproximadamente 2.000 mg del compuesto por kilogramo de peso corporal al día. Se preparan formas de dosificación farmacéutica unitaria para proporcionar de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 1.000 mg y, en ciertas realizaciones, de aproximadamente 10 a aproximadamente 500 mg del ingrediente activo esencial o una combinación de ingredientes esenciales por forma de dosificación unitaria.

El ingrediente activo puede administrarse de una vez, o puede dividirse en una cantidad de dosis más pequeñas que se administrarán en intervalos de tiempo. Debe entenderse que la dosificación precisa y la duración del tratamiento varían en función de la enfermedad que se trata y podrían determinarse de forma empírica mediante protocolos de evaluación conocidos o mediante extrapolación de datos de evaluaciones *in vivo* o *in vitro*. Debe observarse que también podrán variar las concentraciones y los valores de dosificación en función de la gravedad de la afección que se desea mejorar. Debe entenderse además que para cualquier sujeto en particular se deben ajustar las pautas de dosificación específicas en el transcurso del tiempo según la necesidad individual y el criterio profesional de la persona que administra o supervisa la administración de las composiciones, y que los intervalos de concentración que se establecen en la presente memoria se indican únicamente a modo de ejemplo y no se pretende que limiten el alcance o la puesta en práctica de las composiciones reivindicadas.

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

Se pretende que las composiciones sean administradas por una vía adecuada, lo que incluye, pero no se limita a, vía oral, parenteral, rectal, tópica y local. Para la administración oral, se pueden formular cápsulas y comprimidos. Las composiciones están en forma líquida, semilíquida o sólida y están formuladas de manera adecuada para cada vía de administración.

Las soluciones o suspensiones usadas para aplicación parenteral, intradérmica, subcutánea o tópica pueden incluir cualquiera de los siguientes componentes: un diluyente estéril, tal como agua para inyección, solución salina, aceite fijo, polietilenglicol, glicerina, propilenglicol, dimetilacetamida u otro disolvente sintético; agentes antimicrobianos, tales como alcohol bencílico y metilparabenos; antioxidantes, tales como ácido ascórbico y bisulfito de sodio; agentes de

quelación, tales como ácido etilendiaminotetraacético (EDTA); tampones, tales como acetatos, citratos y fosfatos; y agentes para el ajuste de la tonicidad tales como cloruro de sodio o dextrosa. Las preparaciones parenterales pueden incluirse en ampollas, plumas, jeringas desechables o viales de dosis simples o múltiples hechos de vidrio, plástico u otro material adecuado.

5

En los casos en que los compuestos muestran una solubilidad insuficiente, pueden usarse procedimientos para solubilizar compuestos. Dichos procedimientos son conocidos para los expertos en la materia e incluyen, pero no se limitan a, el uso de codisolventes, tales como dimetilsulfóxido (DMSO), el uso de tensioactivos, tales como TWEEN®, o la disolución en bicarbonato de sodio acuoso.

10

Después de la mezcla o adición del o de los compuestos, la mezcla resultante puede ser una solución, suspensión, emulsión o similar. La forma de la mezcla resultante depende de una serie de factores, que incluyen el modo previsto de administración y la solubilidad del compuesto en el soporte o vehículo seleccionado. La concentración efectiva es suficiente para mejorar los síntomas de la enfermedad, trastorno o afección tratados y se puede determinar empíricamente.

15

Las composiciones farmacéuticas se proporcionan para administración a seres humanos y animales en formas de dosificación unitarias, tales como comprimidos, cápsulas, píldoras, polvos, gránulos, soluciones o suspensiones parenterales estériles y soluciones o suspensiones orales, y emulsiones de agua y aceite que contienen cantidades adecuadas de los compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Los compuestos farmacéutica y terapéuticamente activos y derivados de los mismos son formulados y administrados en formas de dosificación unitaria o formas de dosificación múltiple. Las formas de dosis unitarias tal como se usan en la presente memoria se refieren a unidades físicamente discretas adecuadas para sujetos humanos y animales y envasadas individualmente como se conoce en la técnica. Cada dosis unitaria contiene una cantidad predeterminada del compuesto terapéuticamente activo suficiente para producir el efecto terapéutico deseado, en asociación con el soporte, vehículo o diluyente farmacéutico requerido. Los ejemplos de formas de dosis unitarias incluyen ampollas y jeringas, y comprimidos o cápsulas envasados individualmente. Las formas de dosis unitarias se pueden administrar en fracciones o múltiplos de las mismas. Una forma de dosis múltiple es una pluralidad de formas de dosificación unitarias idénticas envasadas en un único recipiente que se administra en forma de dosis unitarias segregadas. Los ejemplos de formas de dosificación múltiples incluyen viales, frascos de comprimidos o cápsulas o botellas de pintas o galones. Por ende, la forma de dosis múltiple es un múltiplo de dosis unitarias que no están segregadas en el envasado.

20

25

30

También se pueden producir preparaciones de liberación sostenida. Los ejemplos adecuados de preparaciones de liberación sostenida incluyen matrices semipermeables de polímeros hidrofóbicos sólidos que contienen el compuesto que se proporciona en la presente memoria, y dichas matrices se encuentran en forma de artículos como, por ejemplo, películas o microcápsulas. Algunos ejemplos de las matrices de liberación sostenida incluyen parches de iontoforesis, poliésteres, hidrogeles (por ejemplo, poli(2-hidroxiethyl-metacrilato) o poli(alcohol vinílico)), polilactidas, copolímeros de ácido L-glutámico y etil-L-glutamato, acetato de etilenvinilo no degradable, copolímeros degradables de ácido glicólico-ácido láctico como LUPRON DEPOT™ (microesferas inyectables compuestas de copolímero de ácido glicólico-ácido láctico y acetato de leuprolida) y ácido poli-D(-)-3-hidroxi-butírico. Si bien los polímeros tales como acetato de etilenvinilo y ácido glicólico-ácido láctico permiten la liberación de moléculas durante más de 100 días, ciertos hidrogeles liberan proteínas durante períodos de tiempo más cortos. Cuando el compuesto encapsulado permanece en el organismo durante un tiempo prolongado, se puede desnaturalizar o agregar como resultado de la exposición a la humedad a 37°C, lo que da como resultado una pérdida de actividad biológica y posibles cambios en su estructura.

35

40

45

Se pueden idear estrategias racionales para la estabilización dependiendo del mecanismo implicado. Por ejemplo, si se descubre que el mecanismo de aglomeración es la formación de enlace S-S intermolecular a través de intercambio tio-disulfuro, la estabilización se puede lograr modificando los residuos de sulfhidrilo, liofilizando a partir de soluciones ácidas, controlando el contenido de humedad, usando aditivos apropiados y desarrollando composiciones de matriz de polímero específicas.

50

Se pueden preparar formas de dosificación o composiciones que contienen ingrediente activo en el intervalo del 0,005% al 100% con el resto compuesto por un soporte no tóxico. Para la administración oral, una composición no tóxica farmacéuticamente aceptable se forma mediante la incorporación de cualquiera de los excipientes empleados normalmente, como, por ejemplo, calidades farmacéuticas de manitol, lactosa, almidón, estearato de magnesio, talco, derivados de celulosa, croscarmelosa de sodio, glucosa, sacarosa, carbonato de magnesio o sacarina sódica. Estas composiciones incluyen soluciones, suspensiones, comprimidos, cápsulas, polvos y formulaciones de liberación controlada, tales como, sin limitarse a, implantes y sistemas de administración microencapsulados y polímeros biodegradables, biocompatibles, como colágeno, acetato de etilenvinilo, polianhídridos, ácido poliglicólico, poliortoésteres, ácido poliláctico y otros. Los procedimientos para la preparación de estas composiciones son conocidos por los expertos en la materia. Las composiciones contempladas pueden contener de aproximadamente el 0,001% de ingrediente activo al 100%, en ciertas realizaciones, de aproximadamente el 0,185% o aproximadamente

55

60

el 75-95%.

Los compuestos activos o las sales farmacéuticamente aceptables pueden prepararse con soportes que protegen el compuesto contra la eliminación rápida del organismo, tales como formulaciones de liberación prolongada o recubrimientos.

Las composiciones pueden incluir otros compuestos activos para obtener combinaciones de propiedades deseadas. Los compuestos proporcionados en la presente memoria, o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos como se describe en la presente memoria, también se pueden administrar de forma conveniente para fines terapéuticos o profilácticos junto con otro agente farmacológico del que se sabe en la técnica general que es valioso para tratar una o más de las enfermedades o afecciones médicas mencionadas anteriormente, tales como enfermedades relacionadas con el estrés oxidativo. Debe entenderse que dicha terapia de combinación constituye un aspecto adicional de las composiciones y procedimientos de tratamiento proporcionados en la presente memoria.

Las composiciones sin lactosa proporcionadas en la presente memoria pueden contener excipientes que son bien conocidos en la técnica y están recogidos, por ejemplo, en la farmacopea estadounidense (USP) SP (XXI)/NF (XVI). En general, las composiciones libres de lactosa contienen un ingrediente activo, un aglutinante/carga y un lubricante en cantidades farmacéuticamente compatibles y farmacéuticamente aceptables. Los ejemplos de formas de dosificación libres de lactosa contienen un ingrediente activo, celulosa microcristalina, almidón gelatinizado previamente y estearato de magnesio.

Además se incluyen composiciones farmacéuticas anhidras y formas de dosificación que contienen un compuesto proporcionado en la presente memoria. Por ejemplo, la adición de agua (*por ejemplo*, el 5%) es ampliamente aceptada en las técnicas farmacéuticas como un medio para simular el almacenamiento a largo plazo y determinar características tales como la vida media o la estabilidad de las formulaciones con el transcurso del tiempo. Véase *por ejemplo* Jens T. Carstensen, *Drug Stability: Principles & Practice*, 2d. Ed., Marcel Dekker, NY, NY, 1995, pp. 379-80. En efecto, el agua y el calor aceleran la descomposición de algunos compuestos. Por lo tanto, el efecto del agua sobre una formulación puede ser muy significativo debido a que comúnmente se encuentra humedad durante la fabricación, la manipulación, el envasado, el almacenamiento, el transporte y el uso de las formulaciones.

Las composiciones farmacéuticas y formas de dosificación anhidras pueden prepararse usando ingredientes anhidros o con bajo contenido en agua y condiciones de bajo contenido en agua o baja humedad. Las composiciones farmacéuticas y las formas de dosificación que comprenden lactosa y al menos un ingrediente activo que comprende una amina primaria o secundaria son anhidras si se espera el contacto considerable con la humedad y/o el contenido en agua durante la fabricación, el envasado y/o el almacenamiento.

Una composición farmacéutica anhidra debe prepararse y almacenarse de manera que se mantenga su naturaleza anhidra. Por consiguiente, las composiciones anhidras se envasan mediante el uso de materiales conocidos para impedir la exposición al agua de modo que puedan incluirse en kits de formulación adecuados. Los ejemplos de envases adecuados incluyen, pero no se limitan a, láminas cerradas herméticamente, plásticos, recipientes para dosis unitarias (*por ejemplo*, viales), blísteres y envases protectores.

E-1. Formas de dosificación oral

Las formas de dosificación farmacéutica oral son sólidas, en gel o líquidas. Las formas de dosificación sólidas son comprimidos, cápsulas, gránulos y polvos a granel. Los tipos de comprimidos orales incluyen píldoras masticables comprimidas y comprimidos que pueden poseer recubrimiento entérico, recubrimiento de azúcar o recubrimiento de película. Las cápsulas pueden ser cápsulas de gelatina blandas o duras, mientras que los gránulos y polvos pueden proporcionarse en forma efervescente o no efervescente con la combinación de otros ingredientes conocidos por los expertos en la materia.

En ciertas realizaciones, las formulaciones son formas de dosificación sólidas, como cápsulas o comprimidos. Los comprimidos, píldoras, cápsulas, pastillas y similares pueden contener cualquiera de los siguientes ingredientes o compuestos de una naturaleza similar: un aglutinante; un diluyente; un agente de desintegración; un lubricante; un deslizante; un agente edulcorante; y un agente aromatizante.

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

maíz, almidón de patata, bentonita, metilcelulosa, agar y carboximetilcelulosa. Los agentes colorantes incluyen, por ejemplo, cualquiera de los colorantes FD y C solubles en agua homologados aprobados, mezclas de los mismos; y colorantes FD y C insolubles en agua suspendidos en hidrato de alúmina. Los agentes edulcorantes incluyen sacarosa, lactosa, manitol y agentes edulcorantes artificiales como sacarina y cualquier serie de aromas secados por pulverización. Los agentes aromatizantes incluyen aromas naturales extraídos de plantas como frutas y mezclas sintéticas de compuestos que producen una sensación agradable, tales como, pero sin limitarse a, menta y salicilato de metilo. Los agentes humectantes incluyen monoestearato de propilenglicol, monooleato de sorbitano, monolaurato de dietilenglicol y lauril-éter de polioxietileno. Los recubrimientos eméticos incluyen ácidos grasos, grasas, ceras, goma laca, goma laca con amoníaco y ftalatos de acetato de celulosa. Los recubrimientos de películas incluyen hidroxietilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio, polietilenglicol 4000 y ftalato de acetato de celulosa.

Si se desea la administración oral, el compuesto podría proporcionarse en una composición que lo proteja del entorno ácido del estómago. Por ejemplo, la composición puede formularse en un recubrimiento entérico que mantiene su integridad en el estómago y libera el compuesto activo en el intestino. La composición también puede formularse en combinación con un antiácido u otro ingrediente similar.

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

Los materiales activos también se pueden mezclar con otros materiales activos que no afectan a la acción deseada, o con materiales que complementan la acción deseada, como antiácidos, bloqueadores de H₂ y diuréticos. El ingrediente activo es un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se describe en la presente memoria. Se pueden incluir concentraciones mayores, de hasta aproximadamente el 98% en peso del ingrediente activo.

Los soportes farmacéuticamente aceptables incluidos en comprimidos son aglutinantes, lubricantes, diluyentes, agentes de desintegración, agentes colorantes, agentes aromatizantes y agentes humectantes. Los comprimidos con recubrimiento entérico, debido al recubrimiento entérico, resisten la acción del ácido del estómago y se disuelven o se desintegran en el intestino neutro o alcalino. Los comprimidos recubiertos con azúcar son pastillas comprimidas a las cuales se les han aplicado diferentes capas de sustancias farmacéuticamente aceptables. Los comprimidos recubiertos con una película son pastillas comprimidas que se han recubierto con un polímero u otro recubrimiento adecuado. Las pastillas comprimidas múltiples son pastillas comprimidas hechas por más de un ciclo de compresión usando las sustancias farmacéuticamente aceptables mencionadas anteriormente. Los agentes colorantes también pueden usarse en las formas de dosificación anteriores. Los agentes aromatizantes y edulcorantes se usan en pastillas comprimidas, recubiertas con azúcar, de compresión múltiple y masticables. Los agentes aromatizantes y edulcorantes son especialmente útiles en la formación de comprimidos y pastillas masticables.

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

Los elixires son preparaciones transparentes, edulcoradas, hidroalcohólicas. Los soportes farmacéuticamente aceptables usados en elixires incluyen disolventes. Los jarabes son soluciones acuosas concentradas de un azúcar, por ejemplo, sacarosa, y pueden contener un conservante. Una emulsión es un sistema de dos fases en el cual un líquido se dispersa en forma de glóbulos pequeños a través de otro líquido. Los soportes farmacéuticamente aceptables usados en emulsiones son líquidos no acuosos, agentes emulsionantes y conservantes. Las suspensiones usan agentes de suspensión y conservantes farmacéuticamente aceptables. Las sustancias farmacéuticamente aceptables usadas en gránulos no efervescentes, para reconstituirse en una forma de dosificación oral líquida, incluyen diluyentes, edulcorantes y agentes humectantes. Las sustancias farmacéuticamente aceptables usadas en gránulos efervescentes, para reconstituirse en una forma de dosificación oral líquida, incluyen ácidos orgánicos y una fuente de dióxido de carbono. Los agentes colorantes y aromatizantes se usan en todas las formas de dosificación anteriores.

Los disolventes incluyen glicerina, sorbitol, alcohol etílico y jarabe. Los ejemplos de conservantes incluyen glicerina, metilo y propilparabeno, ácido benzoico, benzoato de sodio y alcohol. Los ejemplos de líquidos no acuosos usados en las emulsiones incluyen aceite mineral y aceite de semilla de algodón. Los ejemplos de agentes emulsionantes incluyen gelatina, acacia, tragacanto, bentonita y tensioactivos tales como monooleato de polioxietilensorbitano. Los

- agentes de suspensión incluyen carboximetilcelulosa de sodio, pectina, tragacanto, Veegum y acacia. Los diluyentes incluyen lactosa y sacarosa. Los agentes edulcorantes incluyen sacarosa, jarabes, glicerina y agentes edulcorantes artificiales como sacarina. Los agentes humectantes incluyen monoestearato de propilenglicol, monooleato de sorbitano, monolaurato de dietilenglicol y lauril-éter de polioxietileno. Las adiciones orgánicas incluyen ácido cítrico y tartárico. Las fuentes de dióxido de carbono incluyen bicarbonato de sodio y carbonato de sodio. Los agentes colorantes incluyen cualquiera de los colorantes FD y C solubles en agua homologados y mezclas de los mismos. Los agentes aromatizantes incluyen aromas naturales extraídos de plantas tales como frutas y mezclas sintéticas de compuestos que producen una sensación de aroma placentera.
- 10 Para una forma de dosificación sólida, la solución o suspensión, por ejemplo en carbonato de propileno, aceites vegetales o triglicéridos, se encapsula en una cápsula de gelatina. Dichas soluciones, y la preparación y encapsulación de las mismas, se describen en las patentes de EE.UU. n° 4.328.245; 4.409.239; y 4.410.545. Para una forma de dosificación líquida, la solución, por ejemplo, en un polietilenglicol, se puede diluir con una cantidad suficiente de un soporte líquido farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, agua, para medirse fácilmente para la administración.
- 15 Alternativamente, se pueden preparar formulaciones líquidas o semisólidas mediante disolución o dispersión del compuesto activo o sal en aceites vegetales, glicoles, triglicéridos, ésteres de propilenglicol (por ejemplo, carbonato de propileno) y otros soportes y encapsulando estas soluciones o suspensiones en cubiertas de cápsulas de gelatina dura o blanda. Otras formulaciones útiles incluyen, pero no se limitan a, aquellas que contienen un compuesto
- 20 proporcionado en la presente memoria, un mono o poli-alquilenglicol dialquilado, que incluye, pero no se limita a, 1,2-dimetoximetano, diglima, triglima, tetraglima, polietilenglicol-350-dimetiléter, polietilenglicol-550-dimetiléter, polietilenglicol-750-dimetiléter donde 350, 550 y 750 se refieren al peso molecular promedio aproximado del polietilenglicol y uno o más antioxidantes, como hidroxitolueno butilado (BHT), hidroxianisol butilado (BHA), galato de propilo, vitamina E, hidroquinona, hidroxicumarinas, etanolamina, lecitina, cefalina, ácido ascórbico, ácido málico, sorbitol, ácido fosfórico, ácido tiodipropiónico y sus ésteres y ditiocarbamatos.

Otras formulaciones incluyen, pero no se limitan a, soluciones alcohólicas acuosas que incluyen un acetal farmacéuticamente aceptable. Los alcoholes usados en estas formulaciones son cualquier disolvente miscible en agua farmacéuticamente aceptable que tiene uno o más grupos hidroxilo, que incluyen, pero no se limitan a, propilenglicol y etanol. Los acetales incluyen, pero no se limitan a, acetales di(alquilo inferior) de aldehídos de alquilo inferior como diacetal de acetaldehído.

En todas las realizaciones, las formulaciones de comprimidos y cápsulas pueden recubrirse como conocen los expertos en la materia con el fin de modificar o mantener la disolución del ingrediente activo. Así, por ejemplo, se pueden recubrir con un recubrimiento convencional de digestión entérica, como fenilsalicilato, ceras y ftalato acetato de celulosa.

E-2. Inyectables, soluciones y emulsiones

- 40 La administración parenteral, caracterizada generalmente por inyección, ya sea por vía subcutánea, intramuscular o intravenosa, también se contempla en la presente memoria. Los inyectables pueden prepararse en formas convencionales, ya sea como soluciones o suspensiones líquidas, formas sólidas adecuadas para solución o suspensión en líquido antes de la inyección, o como emulsiones. Los excipientes adecuados son, por ejemplo, agua, solución salina, dextrosa, glicerol o etanol. Además, si se desea, las composiciones farmacéuticas que se desea
- 45 administrar también pueden contener cantidades menores de sustancias auxiliares no tóxicas, tales como agentes humectantes o emulsionantes, agentes amortiguadores del pH, estabilizantes, potenciadores de la solubilidad y similares como, por ejemplo, acetato de sodio, monolaurato de sorbitano, oleato de trietanolamina y ciclodextrinas. En la presente memoria también se contempla la implantación de un sistema de liberación lenta o liberación sostenida, de modo que se mantenga un nivel constante de dosificación. En resumen, un compuesto proporcionado en la
- 50 presente se dispersa en una matriz interna sólida, por ejemplo, polimetilmetacrilato, polibutylmetacrilato, policloruro de vinilo plastificado o no plastificado, nailon plastificado, polietilentereftalato plastificado, goma natural, poliisopreno, poliisobutileno, polibutadieno, polietileno, copolímeros de etileno-vinilacetato, gomas de silicona, polidimetilsiloxanos, copolímeros de carbonato de silicona, polímeros hidrofílicos como hidrogeles de ésteres de ácido acrílico y metacrílico, colágeno, polialcohol vinílico reticulado y poliacetato de vinilo reticulado parcialmente hidrolizado, que está rodeado
- 55 por una membrana polimérica exterior, por ejemplo, polietileno, polipropileno, copolímeros de etileno/propileno, copolímeros de etileno/acrilato de etilo, copolímeros de etileno/vinilacetato, gomas de silicona, polidimetilsiloxanos, goma de neopreno, polietileno clorado, policloruro de vinilo, copolímeros de cloruro de vinilo con acetato de vinilo, cloruro de vinilideno, etileno y propileno, tereftalato de polietileno ionómero, goma de butilo, gomas de epiclorhidrina, copolímero de etileno/alcohol vinílico, terc-polímero de etileno/acetato de vinilo/alcohol vinílico y copolímero de
- 60 etileno/viniloxietanol, que es insoluble en los fluidos corporales. El compuesto se difunde a través de la membrana polimérica externa en una etapa de control de la velocidad de liberación. El porcentaje de compuesto activo contenido

en dichas composiciones parenterales depende en gran medida de la naturaleza específica del mismo, así como de la actividad del compuesto y de las necesidades del sujeto.

La administración parenteral de las composiciones incluye administraciones intravenosa, subcutánea e intramuscular.

5 Las preparaciones para la administración parenteral incluyen soluciones estériles listas para inyección, productos estériles solubles en seco, como polvos liofilizados, listos para combinarse con un disolvente justo antes del uso, que incluye comprimidos hipodérmicos, suspensiones estériles listas para inyección, productos estériles insolubles secos listos para combinación con un vehículo justo antes del uso y emulsiones estériles. Las soluciones pueden ser acuosas o no acuosas.

10

Si se administran por vía intravenosa, los soportes adecuados incluyen solución salina fisiológica o solución salina con tampón de fosfato (PBS) y soluciones que contienen agentes espesantes y solubilizantes, tales como glucosa, polietilenglicol y polipropilenglicol y mezclas de los mismos.

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

20 Los ejemplos de vehículos acuosos incluyen inyección de cloruro de sodio, inyección de Ringer, inyección de dextrosa isotónica, inyección de agua estéril, dextrosa e inyección de Ringer de lactato. Los vehículos parenterales no acuosos incluyen aceites fijos de origen vegetal, aceite de semilla de algodón, aceite de maíz, aceite de sésamo y aceite de cacahuete. Los agentes antimicrobianos en concentraciones bacteriostáticas o fungistáticas se deben añadir a preparaciones parenterales envasadas en recipientes de varias dosis que incluyen fenoles o cresoles, mercuriales,

25 alcohol bencílico, clorobutanol, ésteres de ácido metil y propil p-hidroxibenzoico, timerosal, cloruro de benzalconio y cloruro de bencetonio. Los agentes isotónicos incluyen cloruro de sodio y dextrosa. Los tampones incluyen fosfato y citrato. Los antioxidantes incluyen bisulfato de sodio. Los anestésicos locales incluyen clorhidrato de procaína. Los agentes de suspensión y dispersión incluyen carboximetilcelulosa de sodio, hidroxipropilmetilcelulosa y polivinilpirrolidona. Los agentes emulsionantes incluyen Polisorbato 80 (TWEEN® 80). Un agente secuestrante o quelante de iones metálicos incluye EDTA. Los soportes farmacéuticos también incluyen alcohol etílico, polietilenglicol

30 y propilenglicol para vehículos miscibles con agua e hidróxido de sodio, ácido clorhídrico, ácido cítrico o ácido láctico para ajustar el pH.

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

35

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

40

De modo ilustrativo, la infusión intravenosa o intraarterial de una solución acuosa estéril que contiene un compuesto activo es un modo eficaz de administración. Otra realización es una solución o suspensión estéril acuosa u oleosa que contiene un material activo inyectado según sea necesario para producir el efecto farmacológico deseado.

45

Los inyectables están diseñados para administración local y sistémica. Normalmente, una dosificación terapéuticamente eficaz se formula para contener una concentración de al menos aproximadamente el 0,1% p/p a aproximadamente el 90% p/p o más, por ejemplo, más del 1% p/p del compuesto activo con respecto al o a los tejidos tratados. El ingrediente activo puede administrarse de una vez, o puede dividirse en una cantidad de dosis más

50 pequeñas que se administrarán en intervalos de tiempo. Debe entenderse que la dosificación precisa y la duración del tratamiento varían en función de la enfermedad que se trata y podrían determinarse de forma empírica mediante protocolos de evaluación conocidos o mediante extrapolación de datos de evaluaciones *in vivo* o *in vitro*. Debe observarse que las concentraciones y los valores de dosificación también pueden variar con la edad del individuo tratado. Debe entenderse además que para cualquier sujeto en particular se deben ajustar las pautas de dosificación

55 específicas en el transcurso del tiempo según la necesidad individual y el criterio profesional de la persona que administra o supervisa la administración de las composiciones, y que los intervalos de concentración que se establecen en la presente memoria se indican únicamente a modo de ejemplo y no se pretende que limiten el alcance o la puesta en práctica de las formulaciones reivindicadas.

60 El compuesto puede suspenderse en forma micronizada u otra forma adecuada o puede derivatizarse para producir un producto activo más soluble o para producir un profármaco. La forma de la mezcla resultante depende de una serie

de factores, que incluyen el modo previsto de administración y la solubilidad del compuesto en el soporte o vehículo seleccionado. La concentración efectiva es suficiente para mejorar los síntomas de la afección y se puede determinar empíricamente.

5 E-3. Polvos liofilizados

En la presente memoria también son de interés los polvos liofilizados, que se pueden reconstituir para su administración como soluciones, emulsiones u otras mezclas. También pueden reconstituirse y formularse como sólidos o geles.

10

El polvo liofilizado estéril se prepara disolviendo un compuesto proporcionado en la presente memoria, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en un disolvente adecuado. El disolvente puede contener un excipiente que mejora la estabilidad u otro componente farmacológico del polvo o solución reconstituida, preparada a partir del polvo.

15 Los excipientes que pueden usarse incluyen, pero no se limitan a, dextrosa, sorbitol, fructosa, jarabe de maíz, xilitol, glicerina, glucosa, sacarosa u otro agente adecuado. El disolvente también puede contener un tampón, tal como citrato, fosfato de potasio o sodio u otro tampón conocido por los expertos en la materia, en una modalidad, con pH aproximadamente neutro. La filtración estéril posterior de la solución, seguida por liofilización en condiciones estándar, conocida por los expertos en la materia proporciona la formulación deseada. Generalmente, la solución resultante se dividirá en viales para la liofilización. Cada vial contiene una sola dosis (que incluye, pero no se limita a, 10-1.000 mg
20 o 100-500 mg) o múltiples dosis del compuesto. El polvo liofilizado se puede almacenar en condiciones adecuadas, tales como aproximadamente 4°C a temperatura ambiente.

La reconstitución de este polvo liofilizado con agua para inyección proporciona una formulación para su uso en la administración parenteral. Para la reconstitución, se agrega aproximadamente 1-50 mg, aproximadamente 5-35 mg o
25 aproximadamente 9-30 mg de polvo liofilizado por mL de agua u otro soporte adecuado. La cantidad exacta depende del compuesto seleccionado. Dicha cantidad se puede determinar empíricamente.

E-4. Administración tópica

30 Las mezclas tópicas se preparan tal como se describe para la administración local y sistémica. La mezcla resultante puede ser una solución, suspensión, emulsión o similar y se formula como cremas, geles, ungüentos, emulsiones, soluciones, elixires, lociones, suspensiones, tinturas, pastas, espumas, aerosoles, irrigaciones, nebulizaciones, supositorios, vendajes, parches dérmicos o cualquier otra formulación adecuada para administración tópica.

35 Los compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos pueden formularse como aerosoles para aplicación tópica, tal como por inhalación (véanse, por ejemplo, las patentes de EE.UU. nº 4.044.126, 4.414.209 y 4.364.923, que describen aerosoles para la administración de un esteroide útil para el tratamiento de enfermedades inflamatorias, particularmente asma). Estas formulaciones para administración en el tracto respiratorio pueden estar en forma de aerosol o solución para un nebulizador, o como un polvo microfino para insuflación, en solitario o en
40 combinación con un soporte inerte tal como lactosa. En tal caso, las partículas de la formulación tendrán diámetros menores que 50 micrómetros o menores que 10 micrómetros.

Los compuestos pueden formularse para aplicación local o tópica, tal como para aplicación tópica en la piel y las membranas mucosas, por ejemplo en el ojo, en forma de geles, cremas y lociones y para aplicación en el ojo o para
45 aplicación intracisternal o intrarraquídea. La administración tópica se contempla para el suministro transdérmico y también para la administración en los ojos o la mucosa, o para terapias de inhalación. También se pueden administrar soluciones nasales del compuesto solo o en combinación con otros excipientes farmacéuticamente aceptables.

Estas soluciones, en particular las previstas para uso oftálmico, se pueden formular como soluciones isotónicas al
50 0,01%-10%, con pH de aproximadamente 5-7, con sales adecuadas.

E-5. Composiciones para otras vías de administración

En la presente memoria se contemplan también otras vías de administración tales como aplicación tópica, parches
55 transdérmicos y administración rectal.

Por ejemplo, las formas de dosificación farmacéuticas para administración rectal son supositorios rectales, cápsulas y comprimidos para un efecto sistémico. Los supositorios rectales que se usan en la presente memoria significan cuerpos sólidos para inserción en el recto que se derriten o ablandan a temperatura corporal liberando uno o más
60 ingredientes farmacológica o terapéuticamente activos. Las sustancias farmacéuticamente aceptables usadas en los supositorios rectales son bases o vehículos y agentes para elevar el punto de fusión. Los ejemplos de bases incluyen

manteca de cacao (aceite de teobroma), glicerina-gelatina, carbocera (polioxietilenglicol) y mezclas adecuadas de mono, di y triglicéridos de ácidos grasos. Pueden usarse combinaciones de las diversas bases. Los agentes para elevar el punto de fusión de los supositorios incluyen espermaceti y cera. Los supositorios rectales pueden prepararse ya sea mediante el procedimiento comprimido o por moldeo. Un ejemplo de peso de un supositorio rectal es de 5 aproximadamente 2 a 3 gramos.

Los comprimidos y cápsulas para administración rectal se fabrican mediante el uso de la misma sustancia farmacéuticamente aceptable y mediante los mismos procedimientos usados para las formulaciones para administración oral.

10

E-6. Composiciones de liberación sostenida

Los ingredientes activos proporcionados en la presente memoria pueden administrarse por medios de liberación controlada o por dispositivos de administración que son bien conocidos por los expertos en la materia. Los ejemplos 15 incluyen, pero no se limitan a, los descritos en las patentes de EE.UU. n°: 3.845.770; 3.916.899; 3.536.809; 3.598.123; y 4.008.719, 5.674.533, 5.059.595, 5.591.767, 5.120.548, 5.073.543, 5.639.476, 5.354.556, 5.639.480, 5.733.566, 5.739.108, 5.891.474, 5.922.356, 5.972.891, 5.980.945, 5.993.855, 6.045.830, 6.087.324, 6.113.943, 6.197.350, 6.248.363, 6.264.970, 6.267.981, 6.376.461, 6.419.961, 6.589.548, 6.613.358, 6.699.500 y 6.740.634. Dichas formas de dosificación pueden usarse para proporcionar una liberación lenta o controlada de uno o más ingredientes activos 20 usando, por ejemplo, hidropropilmetilcelulosa, otras matrices de polímero, geles, membranas permeables, sistemas osmóticos, recubrimientos con múltiples capas, micropartículas, liposomas, microesferas, o una combinación de los mismos para proporcionar el perfil de liberación deseado en proporciones variadas. Las formulaciones de liberación controlada adecuadas conocidas por los expertos en la materia, incluyendo las que se describen en la presente memoria, se pueden seleccionar fácilmente para su uso con los ingredientes activos.

25

Los productos farmacéuticos de liberación controlada tienen un fin común de mejorar la terapia de fármaco con respecto a lo logrado por sus alternativas no controladas. En una realización, el uso de una preparación de liberación controlada diseñada de manera óptima en el tratamiento médico se caracteriza por un uso mínimo de sustancia del fármaco para curar o controlar la afección en un mínimo de tiempo. En ciertas realizaciones, las ventajas de las 30 formulaciones de liberación controlada incluyen la actividad prolongada del fármaco, la frecuencia de dosificación reducida y el cumplimiento mejorado por parte del paciente. De manera adicional, las formulaciones de liberación controlada pueden usarse para influir en el momento de inicio de la acción u otras características, tales como niveles en sangre del fármaco, y por lo tanto puede influir en la aparición de efectos secundarios (*por ejemplo*, adversos).

35 La mayoría de las formulaciones de liberación controlada están diseñadas para liberar inicialmente una cantidad de fármaco (ingrediente activo) que inmediatamente produce el efecto terapéutico deseado, y libera de forma gradual y continua otras cantidades de fármaco para mantener este nivel de efecto terapéutico o profiláctico durante un período de tiempo prolongado. Para mantener este nivel de fármaco constante en el organismo, el fármaco debe liberarse de la forma de dosificación a una velocidad que repondrá la cantidad de fármaco que se metaboliza y se excreta al exterior 40 del cuerpo. La liberación controlada de un ingrediente activo se puede estimular por varias condiciones que incluyen, pero no se limitan a, pH, temperatura, enzimas, agua u otras condiciones o compuestos fisiológicos.

En ciertas realizaciones, el agente puede administrarse usando infusión intravenosa, una bomba osmótica implantable, un parche transdérmico, liposomas u otros modos de administración. En una modalidad, se puede usar una bomba 45 (véase Sefton, CRC Crit. Ref. Biomed. Eng. 14:201 (1987); Buchwald y col., Surgery 88:507 (1980); Saudek y col., N. Engl. J. Med. 321:574 (1989). En otra realización, se pueden usar materiales poliméricos. En otra realización más, se puede colocar un sistema de liberación controlada cerca de la diana terapéutica, es decir, que requiere solo una fracción de la dosis sistémica (véase, *por ejemplo*, Goodson, Medical Applications of Controlled Release, vol. 2, pp. 115-138 (1984).

50

En algunas realizaciones, se introduce un dispositivo de liberación controlada en un sujeto cerca del sitio de activación inmunitaria inapropiada o un tumor. Se establecen otros sistemas de liberación controlada en la revisión de Langer (Science 249:1527-1533 (1990). El ingrediente activo se puede dispersar en una matriz interna sólida, *por ejemplo*, polimetilmetacrilato, polibutilmetacrilato, policloruro de vinilo plastificado o no plastificado, nailon plastificado, 55 polietilentereftalato plastificado, goma natural, poliisopreno, poliisobutileno, polibutadieno, polietileno, copolímeros de etileno-vinilacetato, gomas de silicona, polidimetilsiloxanos, copolímeros de carbonato de silicona, polímeros hidrófilos como hidrogeles de ésteres de ácido acrílico y metacrílico, colágeno, polialcohol vinílico reticulado y poliacetato de vinilo reticulado parcialmente hidrolizado, que está rodeado por una membrana polimérica exterior, *por ejemplo*, polietileno, polipropileno, copolímeros de etileno/propileno, copolímeros de etileno/acrilato de etilo, copolímeros de 60 etileno/vinilacetato, gomas de silicona, polidimetilsiloxanos, goma de neopreno, polietileno clorado, policloruro de vinilo, copolímeros de cloruro de vinilo con acetato de vinilo, cloruro de vinilideno, etileno y propileno, tereftalato de

polietileno ionómero, goma de butilo, gomas de epiclorhidrina, copolímero de etileno/alcohol vinílico, terc-polímero de etileno/acetato de vinilo/alcohol vinílico y copolímero de etileno/viniloxietanol, que es insoluble en los fluidos corporales. El ingrediente activo se difunde a continuación a través de la membrana polimérica externa en una etapa de control de la velocidad de liberación. El porcentaje de ingrediente activo contenido en dichas composiciones parenterales depende en gran medida de la naturaleza específica del mismo, así como de las necesidades del sujeto.

E-7. Formulaciones dirigidas

Los compuestos proporcionados en la presente memoria, o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, también pueden formularse para dirigirse a un tejido, receptor u otra área particular del cuerpo del sujeto para tratar. Muchos de estos procedimientos de orientación son bien conocidos por los expertos en la materia. Se contempla que todos los compuestos y composiciones de la invención se usen en dichos procedimientos de direccionamiento. Para ejemplos no limitativos de procedimientos de direccionamiento, véanse, por ejemplo, las patentes de EE.UU. nº 6.316.652, 6.274.552, 6.271.359, 6.253.872, 6.139.865, 6.131.570, 6.120.751, 6.071.495, 6.060.082, 6.048.736, 6.039.975, 6.004.534, 5.985.307, 5.972.366, 5.900.252, 5.840.674, 5.759.542 y 5.709.874.

En una realización, las suspensiones liposómicas, que incluyen liposomas dirigidos a tejidos, como liposomas dirigidos a tumores, también pueden ser adecuadas como soportes farmacéuticamente aceptables. Estos pueden prepararse según procedimientos conocidos por los expertos en la materia. Por ejemplo, las formulaciones de liposomas se pueden preparar tal como se describe en la patente de EE.UU. nº 4.522.811. En resumen, los liposomas tales como las vesículas multilaminares (VML) se pueden formar mediante secado de fosfatidilcolina de huevo y fosfatidilserina cerebral (fracción molar de 7:3) en el interior de un matraz. Se agrega una solución del compuesto que se proporciona en la presente memoria en solución salina con tampón de fosfato que carece de cationes divalentes (PBS) y el matraz se agita hasta la dispersión de la película lipídica. Se lavan las vesículas resultantes para eliminar el compuesto no encapsulado, se sedimentan por centrifugación y a continuación se resuspenden en PBS.

E-8. Artículos de fabricación

Los compuestos o sales farmacéuticamente aceptables pueden envasarse como artículos de fabricación que contienen material de envasado, un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo proporcionado en la presente memoria, que se usa para el tratamiento, prevención o mejora de uno o más síntomas o progresión del cáncer, que incluye tumores sólidos y tumores transmitidos por vía hematogena, y una etiqueta que indica que el compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo se usa para el tratamiento, prevención o mejora de uno o más síntomas o progresión del cáncer, que incluye los tumores sólidos y los tumores transmitidos por vía hematogena.

Los artículos de fabricación que se proporcionan en la presente contienen materiales de envasado. Los materiales de envasado para su uso en el envasado de productos farmacéuticos son bien conocidos por los expertos en la materia. Véanse, por ejemplo, las patentes de EE.UU. nº 5.323.907, 5.052.558 y 5.033.252. Algunos ejemplos de materiales de envase farmacéutico incluyen, pero no se limitan a, blísteres, frascos, tubos, inhaladores, bombas, bolsas, viales, recipientes, jeringas, plumas, frascos y cualquier material de envasado adecuado para una formulación seleccionada y un modo de administración y tratamiento deseados. Se contempla una amplia matriz de formulaciones de los compuestos y las composiciones que se proporcionan en la presente memoria.

F. Evaluación de la actividad de los compuestos

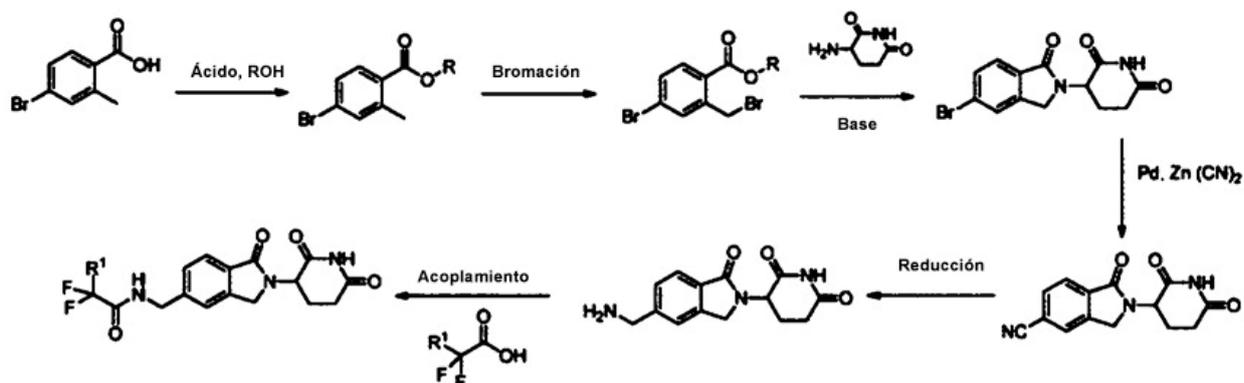
Se encuentran disponibles procedimientos fisiológicos, farmacológicos y bioquímicos estándar para analizar los compuestos con el fin de identificar si estos poseen la actividad antiproliferativa deseada.

Dichos ensayos incluyen, por ejemplo, ensayos bioquímicos tales como ensayos de unión, ensayos de incorporación de radiactividad, así como diversos ensayos basados en células.

G. Preparación de los compuestos

Los compuestos proporcionados en la presente memoria pueden prepararse mediante procedimientos conocidos por un experto en la materia y siguiendo procedimientos similares a los descritos en la sección de Ejemplos de la presente memoria y modificaciones de rutina de los mismos.

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



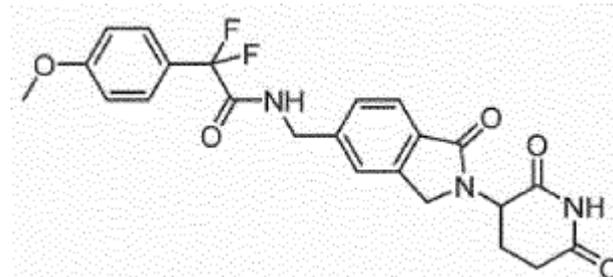
6. EJEMPLOS

5 Ciertas realizaciones de la invención se ilustran mediante el siguiente ejemplo no limitativo.

Ejemplo 1

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

10



4-bromo-2-metilbenzoato de metilo: Se combinó ácido 4-bromo-2-metilbenzoico (100 g, 465,02 mmol), ácido sulfúrico concentrado (52 mL) en metanol (1L) y se calentó hasta 65°C durante 18 horas. Se concentró la reacción y se diluyó el residuo con acetato de etilo (500 mL), se lavó con solución de bicarbonato de sodio saturada (150 mL), agua (200 mL) y salmuera (250 mL) y se secó sobre sulfato de sodio. Se concentró la fase orgánica a presión reducida y se secó adicionalmente al vacío para proporcionar 4-bromo-2-metilbenzoato de metilo (102 g, 445,27 mmol, 95% de rendimiento) como un líquido rojo. 1H RMN (400 MHz, Cloroformo- d_1) δ 7,78 (d, $J=83$ Hz, 1H), 7,45 - 7,30 (m, 2H), 3,88 (s, 3H), 2,57 (s, 3H).

20

Benzoato de metil-4-bromo-2-(bromometil): Se combinó 4-bromo-2-metilbenzoato de metilo (102 g, 445,27 mmol), NBS (79,2 g, 445,27 mmol), Azo-isobutironitrilo (2,58 g, 16 mmol) en acetonitrilo (600 mL) y se sometió a reflujo a 85°C durante 18 horas. Se concentró la mezcla y al residuo se le agregó diclorometano (150 mL). El sólido resultante se retiró mediante filtración. Se concentró el filtrado y se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (EtOAc al 0-4% en hexanos). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se secaron adicionalmente a alto vacío para proporcionar benzoato de 4-bromo-2-(bromometil)metilo (100 g, 324,70 mmol, 72,9% de rendimiento) como un sólido blanquecino. 1H RMN (300 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ 7,88 (d, $J=2,2$ Hz, 1H), 7,82 (dd, $J=8,4, 2,1$ Hz, 1H), 7,72 - 7,64 (m, 1H), 5,00 (s, 2H), 3,88 (s, 3H).

3-(5-bromo-1-oxoisindolin-2-il) piperidina-2,6-diona: Se combinó benzoato de metil-4-bromo-2-(bromometil) (100 g, 324,70 mmol), clorhidrato de 3-aminopiperidina-2,6-diona (53,2 g, 324,70 mmol), trietilamina (113,29 mL, 811,75 mmol), y dimetilformamida seca (400 mL) y se agitó a temperatura ambiente en atmósfera inerte durante 18 horas. Se enfrió la reacción a 5°C y se diluyó con agua (400 mL), ácido acético (115 mL), dietiléter (300 mL) con agitación continua a temperatura ambiente durante 2 horas. El sólido resultante se filtró con éter (100 mL) y se secó adicionalmente a alto vacío para proporcionar 3-(5-bromo-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (46 g, 142,35 mmol, 43,8% de rendimiento) como un sólido azul claro. MS (ESI) m/z 325,0 $[M + 1]^+$.

2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-carbonitrilo: Se combinó 3-(5-bromo-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (46 g, 142,35 mmol), 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (788 mg, 1,423 mmol), cianuro de cinc (25 g, 213,52

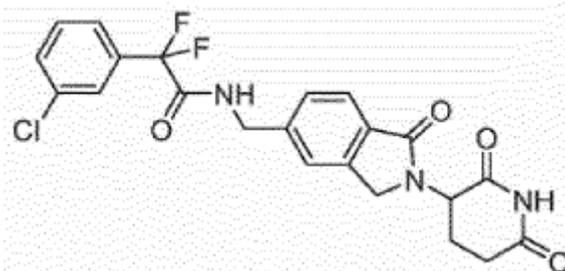
mmol), acetato de cinc (7,83 g, 42,7 mmol) y dimetilformamida seca (360 mL) y se desgasificaron antes de la adición de tris(dibencilideneacetona)dipaladio(0) (0,364 g, 0,398 mmol). Se evacuaron las mezclas y se reemplazó con argón 3 veces, a continuación se agitó a 120°C durante 20 h. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, se filtró y se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (metanol al 0-5% en diclorometano). Se combinaron 5 fracciones que contenían producto y se extrajo el disolvente a presión reducida y a continuación se secó adicionalmente a alto vacío para proporcionar 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolina-5-carbonitrilo (22 g, 81,78 mmol, 57,2% de rendimiento) como un sólido marrón. MS (ESI) m/z 268,0 [M-H⁺].

3-(5-(aminometil)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona: Se combinó 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-carbonitrilo (10 g, 37,13 mmol), ácido metanosulfónico (2,6 mL, 40,85 mmol), paladio seco sobre carbono al 10% (4 g) y dimetilacetamida (320 mL) y se agitó en un recipiente de hidrogenación y se mantuvo a 50 Psi a 40°C durante 20 h. Se evacuó la atmósfera de hidrógeno y se filtró la mezcla a través de un lecho de celite, se lavó con agua (100 mL) y se concentró. Al residuo resultante se le agregó metanol-diclorometano al 1% que, tras el filtrado y el secado a alto vacío, proporcionó 3-(5-(aminometil)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (5,6 g, 15,17 mmol, 40% de rendimiento) 15 como un sólido blanquecino. MS (ESI) m/z 272,0 [M-1].

N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(4-metoxifenil)acetamida. A metanosulfonato de 3-(5-(aminometil)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (,200 g, 0,541 mmol) en DMF (3 mL) se le agregó HATU (0,226 g, 0,596 mmol), ácido 2,2-difluoro-2-(4-fluorofenil)acético (0,109 g, 0,541 mmol) seguido por 20 N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (0,262 mL, 1,624 mmol). Se dejó agitar a 25°C durante 16 h. Se añadieron 30 mL de agua y se filtró. Se enjuagó con EtOAc, se secó al vacío para proporcionar N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(4-metoxifenil)acetamida (0,080 g, 0,175 mmol, 32,3% de rendimiento) como un sólido blanco. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 10,98 (s, 1 H) 9,57 (t, *J*=6,15 Hz, 1 H) 7,69 (d, *J*=7,88 Hz, 1 H) 7,48 - 7,57 (m, 2 H) 7,34 - 7,45 (m, 2 H) 7,07 (m, *J*=8,83 Hz, 2 H) 5,11 (dd, *J*=13,24, 5,36 Hz, 1 H) 4,38 - 4,50 (m, 3 H) 25 4,23 - 4,36 (m, 1 H) 3,81 (s, 3 H) 2,85 - 2,98 (m, 1 H) 2,56 - 2,68 (m, 1 H) 2,39 (dd, *J*=12,93, 4,73 Hz, 1 H) 1,95 - 2,07 (m, 1 H). MS (ESI) m/z 458,2 [M +1]⁺.

Ejemplo 2

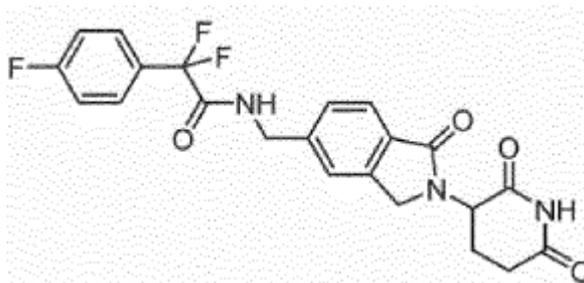
30 **Síntesis de 2-(3-clorofenil)-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoroacetamida**



2-(3-clorofenil)-N-((2-(2,6-dioxopiperidindin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoroacetamida. A metanosulfonato de 3-(5-(aminometil)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (,200 g, 0,541 mmol) en DMF (3 mL) se le agregó HATU (0,226 g, 0,596 mmol), ácido 2-(3-clorofenil)-2,2-difluoroacético (0,112 g, 0,541 mmol) seguido por N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (0,262 mL, 1,624 mmol). Se dejó agitar a 25°C durante 16 h. Se añadieron 30 mL de agua y se filtró. Se enjuagó con EtOAc, se secó al vacío para proporcionar 2-(3-clorofenil)-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoroacetamida (,090 g, 0,195 mmol, 36,0% de rendimiento) como un sólido blanco. 40 ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 10,98 (s, 1 H) 9,70 (t, *J*=5,99 Hz, 1 H) 7,53 - 7,71 (m, 5 H) 7,32 - 7,45 (m, 2 H) 5,11 (dd, *J*=13,40, 5,20 Hz, 1 H) 4,39 - 4,51 (m, 3 H) 4,25 - 4,38 (m, 1 H) 2,85 - 2,99 (m, 1 H) 2,55 - 2,68 (m, 1 H) 2,40 (dd, *J*=13,08, 4,57 Hz, 1 H) 1,95 - 2,05 (m, 1 H). MS (ESI) m/z 462,2 [M+1]⁺.

Ejemplo 3

45 **Síntesis de N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(4-fluorofenil)acetamida**



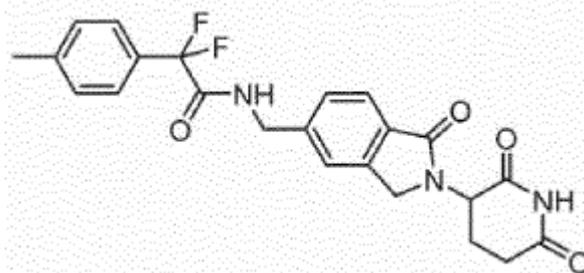
N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)-1-oxoisindolin-5-yl)methyl)-2,2-difluoro-2-(4-fluorophenyl)acetamida.

A

metanosulfonato de 3-(5-(aminometil)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (,200 g, 0,541 mmol) en DMF (3 mL) se le agregó HATU (0,226 g, 0,596 mmol), ácido 2,2-difluoro-2-(4-fluorofenil)acético (0,103 g, 0,541 mmol) seguido por N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (0,262 mL, 1,624 mmol). Se dejó agitar a 25°C durante 16 h. Se añadieron 30 mL de agua y se filtró. Se enjuagó el filtrado con EtOAc, se secó al vacío para obtener N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)-1-oxoisindolin-5-yl)methyl)-2,2-difluoro-2-(4-fluorofenil)acetamida (0,100 g, 0,225 mmol, 41,5% de rendimiento) como un sólido blanco. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 10,98 (br. s., 1 H) 9,66 (t, *J*=5,99 Hz, 1 H) 7,58 - 7,73 (m, 3 H) 7,29 - 7,47 (m, 4 H) 5,11 (dd, *J*=13,40, 5,20 Hz, 1 H) 4,38 - 4,53 (m, 3 H) 4,24 - 4,36 (m, 1 H) 2,81 - 3,00 (m, 1 H) 2,56 - 2,67 (m, 1 H) 2,40 (qd, *J*=13,19, 4,57 Hz, 1 H) 1,91 - 2,07 (m, 1 H).

Ejemplo 4

15 Síntesis de N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)-1-oxoisindolin-5-yl)methyl)-2,2-difluoro-2-(p-tolil)acetamida



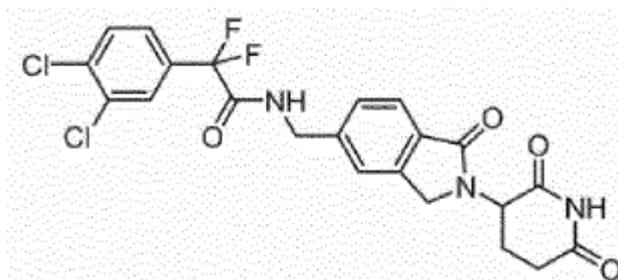
N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)-1-oxoisindolin-5-yl)methyl)-2,2-difluoro-2-(p-tolil)acetamida.

A metanosulfonato de 3-(5-(aminometil)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (,200 g, 0,541 mmol) en DMF (3 mL) se le agregó HATU (0,226 g, 0,596 mmol), ácido 2,2-difluoro-2-(p-tolil)acético (0,101 g, 0,541 mmol) seguido por N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (0,262 mL, 1,624 mmol). Se dejó agitar a 25°C durante 16 h. Se añadieron 30 mL de agua y se filtró. Se enjuagó con EtOAc, se secó al vacío para proporcionar N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)-1-oxoisindolin-5-yl)methyl)-2,2-difluoro-2-(p-tolil)acetamida (,110 g, 0,249 mmol, 46,0% de rendimiento) como un sólido blanco. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 10,98 (s, 1 H) 9,59 (t, *J*=6,15 Hz, 1 H) 7,68 (d, *J*=7,88 Hz, 1 H) 7,48 (d, *J*=8,20 Hz, 2 H) 7,26 - 7,43 (m, 4 H) 5,11 (dd, *J*=13,24, 5,04 Hz, 1 H) 4,37 - 4,50 (m, 3 H) 4,22 - 4,34 (m, 1 H) 2,84 - 2,99 (m, 1 H) 2,56 - 2,67 (m, 1 H) 2,31 - 2,45 (m, 4 H) 1,93 - 2,07 (m, 1 H). MS (ESI) *m/z* 442,2 [M+1]⁺.

Ejemplo 5

30

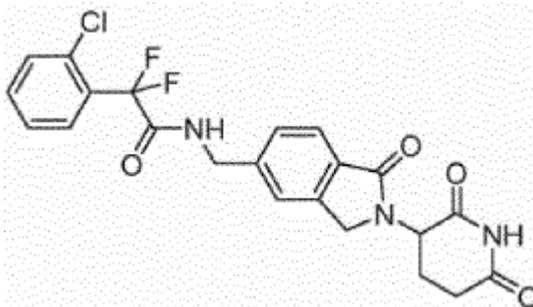
Síntesis de 2-(3,4-diclorofenil)-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)-1-oxoisindolin-5-yl)methyl)-2,2-difluoroacetamida



2-(3,4-diclorofenil)-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)metil)-2,2-difluoroacetamida.

A

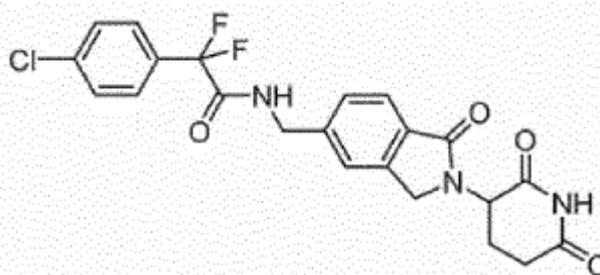
metanosulfonato de 3-(5-(aminometil)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (,200 g, 0,541 mmol) en DMF (3 mL) se le agregó HATU (0,226 g, 0,596 mmol), ácido 2-(3,4-diclorofenil)-2,2-difluoroacético (0,130 g, 0,541 mmol) seguido por N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (0,262 mL, 1,624 mmol). Se dejó agitar a 25°C durante 16 h. Se añadieron 30 mL de agua y se filtró. Se enjuagó con EtOAc, se secó al vacío para proporcionar 2-(3,4-diclorofenil)-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)metil)-2,2-difluoroacetamida (,110 g, 0,222 mmol, 40,9% de rendimiento) como un sólido blanco. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 10,98 (s, 1 H) 9,71 (t, *J*=5,99 Hz, 1 H) 7,79 - 7,88 (m, 2 H) 7,69 (d, *J*=7,88 Hz, 1 H) 7,59 (dd, *J*=8,51, 2,21 Hz, 1 H) 7,43 (s, 1 H) 7,38 (d, *J*=7,88 Hz, 1 H) 5,11 (dd, *J*=13,08, 5,20 Hz, 1 H) 4,39 - 4,51 (m, 3 H) 4,26 - 4,37 (m, 1 H) 2,86 - 2,98 (m, 1 H) 2,61 (d, *J*=18,92 Hz, 1 H) 2,39 (dd, *J*=13,40, 4,89 Hz, 1 H) 1,95 - 2,06 (m, 1 H). MS (ESI) *m/z* 498,0 [M+1]⁺.

Ejemplo 6**15 Síntesis de 2-(2-clorofenil)-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)metil)-2,2-difluoroacetamida****2-(2-clorofenil)-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)metil)-2,2-difluoroacetamida.**

A

metanosulfonato de 3-(5-(aminometil)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (0,200 g, 0,541 mmol) en DMF (3 mL) se le agregó HATU (0,226 g, 0,596 mmol), ácido 2-(2-clorofenil)-2,2-difluoroacético (0,112 g, 0,541 mmol) seguido por N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (0,262 mL, 1,624 mmol). Se dejó agitar a 25°C durante 16 h. Se añadieron 30 mL de agua y se filtró. Se enjuagó con EtOAc, se secó al vacío para proporcionar 2-(2-clorofenil)-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)metil)-2,2-difluoroacetamida (,090 g, 0,195 mmol, 36,0% de rendimiento) como un sólido blanco. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 10,98 (s, 1 H) 9,68 (t, *J*=6,31 Hz, 1 H) 7,68 - 7,79 (m, 2 H) 7,56 - 7,63 (m, 2 H) 7,49 - 7,56 (m, 2 H) 7,46 (d, *J*=7,88 Hz, 1 H) 5,12 (dd, *J*=13,24, 5,36 Hz, 1 H) 4,40 - 4,56 (m, 3 H) 4,27 - 4,38 (m, 1 H) 2,92 (ddd, *J*=17,50, 13,71, 5,36 Hz, 1 H) 2,61 (d, *J*=16,71 Hz, 1 H) 2,32 - 2,46 (m, 1 H) 1,94 - 2,10 (m, 1 H). MS (ESI) *m/z* 462,0 [M+1]⁺.

30

Ejemplo 7**Síntesis de 2-(4-clorofenil)-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)metil)-2,2-difluoroacetamida**

35

2-(4-clorofenil)-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)metil)-2,2-difluoroacetamida.

A

metanosulfonato de 3-(5-(aminometil)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (,200 g, 0,541 mmol) en DMF (3 mL) se le agregó HATU (0,226 g, 0,596 mmol), ácido 2-(4-clorofenil)-2,2-difluoroacético (0,112 g, 0,541 mmol) seguido por N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (0,262 mL, 1,624 mmol). Se dejó agitar a 25°C durante 16 h. Se añadieron 30 mL de agua y se filtró. Se enjuagó con EtOAc, se secó al vacío para proporcionar 2-(4-clorofenil)-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)metil)-2,2-difluoroacetamida (,080 g, 0,173 mmol, 32,0% de rendimiento) como un sólido blanco.

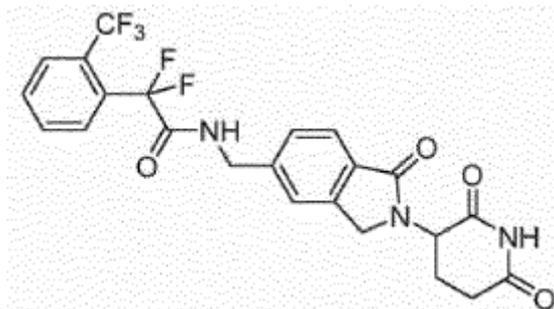
40

¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 10,98 (s, 1 H) 9,68 (t, *J*=6,15 Hz, 1 H) 7,69 (d, *J*=7,88 Hz, 1 H) 7,58 - 7,66 (m, 4 H) 7,33 - 7,44 (m, 2 H) 5,11 (dd, *J*=13,24, 5,04 Hz, 1 H) 4,39 - 4,50 (m, 3 H) 4,24 - 4,35 (m, 1 H) 2,85 - 2,98 (m, 1 H) 2,61 (dd, *J*=15,29, 2,05 Hz, 1 H) 2,39 (dd, *J*=12,93, 4,73 Hz, 1 H) 1,95 - 2,07 (m, 1 H). MS (ESI) *m/z* 462,0 [M+1]⁺.

5

Ejemplo 8

Síntesis de **N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(2-(trifluorometil)fenil)acetamida**



10

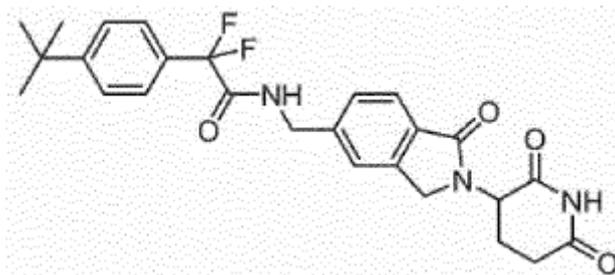
N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(2-(trifluorometil)fenil)acetamida. A metanosulfonato de 3-(5-(aminometil)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (,200 g, 0,541 mmol) en DMF (3 mL) se le agregó HATU (0,226 g, 0,596 mmol), ácido 2,2-difluoro-2-(2-fluorofenil)acético (0,130 g, 0,541 mmol) seguido por N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (0,262 mL, 1,624 mmol). Se dejó agitar a 25°C durante 16 h. Se añadieron 30 mL de agua y se filtró. Se enjuagó con EtOAc, se secó al vacío para proporcionar N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(2-(trifluorometil)fenil)acetamida (,080 g, 0,161 mmol, 29,8% de rendimiento) como un sólido blanco. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 10,98 (s, 1 H) 9,70 (t, *J*=6,15 Hz, 1 H) 7,66 - 7,81 (m, 3 H) 7,47 - 7,59 (m, 3 H) 7,44 (d, *J*=8,51 Hz, 1 H) 5,12 (dd, *J*=13,40, 5,20 Hz, 1 H) 4,40 - 4,54 (m, 3 H) 4,27 - 4,38 (m, 1 H) 2,85 - 3,00 (m, 1 H) 2,57 - 2,67 (m, 1 H) 2,35 - 2,45 (m, 1 H) 1,94 - 2,07 (m, 1 H).

15

20

Ejemplo 9

Síntesis de **2-(4-(terc-butil)fenil)-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoroacetamida**



2-(4-(terc-butil)fenil)-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoroacetamida. A metanosulfonato de 3-(5-(aminometil)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (0,200 g, 0,541 mmol) en DMF (3 mL) se le agregó HATU (0,226 g, 0,596 mmol), ácido 2-(4-(terc-butil)fenil)-2,2-difluoroacético (0,124 g, 0,541 mmol) seguido por N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (0,262 mL, 1,624 mmol). Se dejó agitar a 25°C durante 16 h. Se añadieron 30 mL de agua y se filtró. Se enjuagó con EtOAc, se secó al vacío para proporcionar 2-(4-(terc-butil)fenil)-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoroacetamida (0,095 g, 0,196 mmol, 36,3% de rendimiento) como un sólido blanco. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 10,98 (s, 1 H) 9,61 (t, *J*=5,99 Hz, 1 H) 7,68 (d, *J*=7,88 Hz, 1 H) 7,49 - 7,60 (m, 4 H) 7,33 - 7,44 (m, 2 H) 5,11 (dd, *J*=13,24, 5,04 Hz, 1 H) 4,37 - 4,50 (m, 3 H) 4,24 - 4,35 (m, 1 H) 2,86 - 2,98 (m, 1 H) 2,57 - 2,67 (m, 1 H) 2,38 (dd, *J*=13,40, 4,57 Hz, 1 H) 1,92 - 2,06 (m, 1 H) 1,22 - 1,36 (m, 9 H). MS (ESI) *m/z* 484,0 [M+1]⁺.

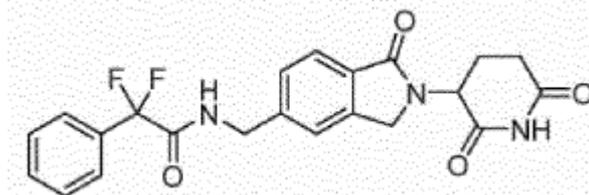
30

35

40

Ejemplo 10

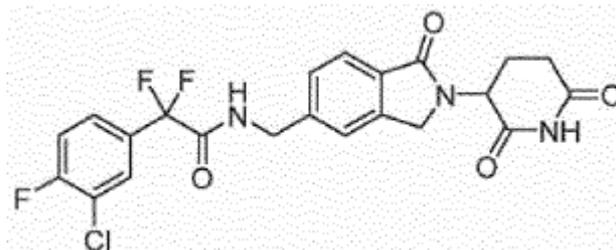
Síntesis de N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-fenilacetamida



- 5 **A. N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-fenilacetamida.** Se colocó ácido mesílico de 3-(5-(aminometil)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (0,050 g, 0,135 mmol) en un vial con N,N-dimetilformamida (1,0 mL), ácido 2,2-difluoro-2-fenilacético (0,023 g, 0,135 mmol), diisopropiletamina (0,071 mL, 0,406 mmol) y 3-óxido hexafluorofosfato de 1-[bis(dimetilamino)metilen]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio (0,057 g, 0,149 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 18 h. Se recogió la mezcla de reacción en dimetilsulfóxido y se purificó usando HPLC semipreparatoria de fase inversa (acetonitrilo al 5-100% + ácido fórmico al 0,1% en agua + ácido fórmico al 0,1%, durante 20 min). Se combinaron las fracciones que contenían el producto deseado y se eliminaron los compuestos orgánicos volátiles a presión reducida para dar N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-fenilacetamida (0,039 g, 0,091 mmol, 67,4% de rendimiento) como un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,00 (s, 1H), 9,67 (t, *J* = 6,25 Hz, 1H), 7,67 (d, *J* = 7,81 Hz, 1H), 7,50 - 7,62 (m, 5H), 7,34 - 7,42 (m, 2H), 5,11 (dd, *J* = 5,08, 13,28 Hz, 1H), 4,38 - 4,47 (m, 3H), 4,24 - 4,31 (m, 1H), 2,86 - 2,97 (m, 1H), 2,55 - 2,64 (m, 1H), 2,32 - 2,45 (m, 1H), 1,99 (dtd, *J* = 2,34, 5,25, 12,55 Hz, 1H). MS (ESI) *m/z* 428,2 [M+1]⁺.

Ejemplo 11

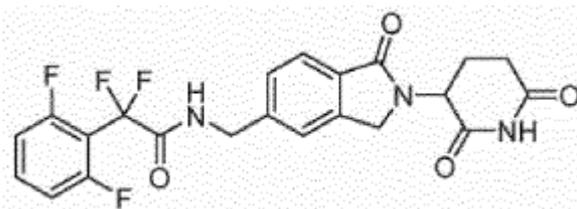
- 20 **Síntesis de 2-(3-cloro-4-metilfenil)-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoroacetamida**



- 25 **A. 2-(3-cloro-4-metilfenil)-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoroacetamida.** Se colocó ácido mesílico de 3-(5-(aminometil)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (0,050 g, 0,135 mmol) en un vial con N,N-dimetilformamida (1,0 mL), ácido 2-(3-cloro-4-fluorofenil)-2,2-difluoroacético (0,030 g, 0,135 mmol), diisopropiletamina (0,071 mL, 0,406 mmol) y 3-óxido hexafluorofosfato de 1-[bis(dimetilamino)metilen]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio (0,057 g, 0,149 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 18 h. Se recogió la mezcla de reacción en dimetilsulfóxido y se purificó usando HPLC semipreparatoria de fase inversa (acetonitrilo al 5-100% + ácido fórmico al 0,1% en agua + ácido fórmico al 0,1%, durante 20 min). Se combinaron las fracciones que contenían el producto deseado y se eliminaron los compuestos orgánicos volátiles a presión reducida para dar 2-(3-cloro-4-fluorofenil)-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoroacetamida como un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,01 (s, 1H), 9,72 (t, *J* = 6,05 Hz, 1H), 7,81 (dd, *J* = 1,76, 7,23 Hz, 1H), 7,69 (d, *J* = 7,81 Hz, 1H), 7,58 - 7,65 (m, 2H), 7,43 (s, 1H), 7,35 - 7,39 (m, 1H), 5,11 (dd, *J* = 5,08, 13,28 Hz, 1H), 4,40 - 4,48 (m, 3H), 4,26 - 4,34 (m, 1H), 2,92 (ddd, *J* = 5,47, 13,77, 17,48 Hz, 1H), 2,56 - 2,64 (m, 1H), 2,31 - 2,45 (m, 1H), 1,95 - 2,04 (m, 1H). MS (ESI) *m/z* 480,0 [M+1]⁺.

Ejemplo 12

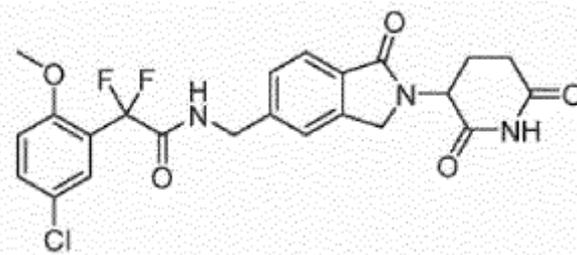
- 40 **Síntesis de 2-(2,6-difluorofenil)-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoroacetamida**



- A. 2-(2,6-difluorofenil)-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)metil)-2,2-difluoroacetamida.** Se colocó ácido mesílico de 3-(5-(aminometil)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (0,050 g, 0,135 mmol) en un vial con N,N-dimetilformamida (1,0 mL), ácido 2-(2,6-difluorofenil)-2,2-difluoroacético (0,028 g, 0,135 mmol), diisopropiletilamina (0,071 mL, 0,406 mmol) y 3-óxido hexafluorofosfato de 1-[bis(dimetilamino)metilen]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio (0,057 g, 0,149 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 18 h. Se recogió la mezcla de reacción en dimetilsulfóxido y se purificó usando HPLC semipreparatoria de fase inversa (acetonitrilo al 5-100% + ácido fórmico al 0,1% en agua + ácido fórmico al 0,1%, durante 20 min). Se combinaron las fracciones que contenían el producto deseado y se eliminaron los compuestos orgánicos volátiles a presión reducida para dar 2-(2,6-difluorofenil)-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)metil)-2,2-difluoroacetamida (0,039 g, 0,084 mmol, 62,2% de rendimiento) como un sólido blanco. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10,98 (s, 1H), 9,73 (t, *J* = 5,99 Hz, 1H), 7,65 - 7,73 (m, 2H), 7,49 (s, 1H), 7,43 (d, *J* = 7,88 Hz, 1H), 7,27 (dd, *J* = 8,67, 9,62 Hz, 2H), 5,11 (dd, *J* = 5,20, 13,40 Hz, 1H), 4,50 (d, *J* = 5,99 Hz, 2H), 4,46 (d, *J* = 17,34 Hz, 1H), 4,29 - 4,35 (m, 1H), 2,91 (ddd, *J* = 5,36, 13,71, 17,50 Hz, 1H), 2,57 - 2,63 (m, 1H), 2,40 (qd, *J* = 4,57, 13,19 Hz, 1H), 2,01 (dtd, *J* = 2,36, 5,26, 12,65 Hz, 1H). MS (ESI) *m/z* 464,2 [M+1]⁺.

Ejemplo 13

- 20 Síntesis de 2-(5-cloro-2-metoxifenil)-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)metil)-2,2-difluoroacetamida**

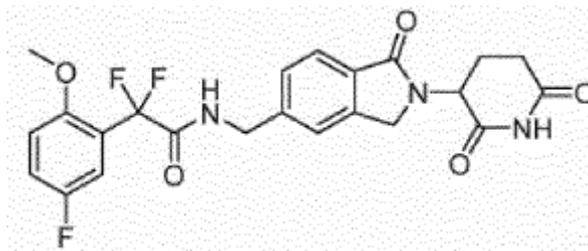


- A. 2-(5-cloro-2-metoxifenil)-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)metil)-2,2-difluoroacetamida.** Se colocó ácido mesílico de 3-(5-(aminometil)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (0,050 g, 0,135 mmol) en un vial con N,N-dimetilformamida (1,0 mL), ácido 2-(5,2-difluorofenil)-2,2-difluoroacético (0,032 g, 0,135 mmol), diisopropiletilamina (0,071 mL, 0,406 mmol) y 3-óxido hexafluorofosfato de 1-[bis(dimetilamino)metilen]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio (0,057 g, 0,149 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 18 h. Se recogió la mezcla de reacción en dimetilsulfóxido y se purificó usando HPLC semipreparatoria de fase inversa (acetonitrilo al 5-100% + ácido fórmico al 0,1% en agua + ácido fórmico al 0,1%, durante 20 min). Se combinaron las fracciones que contenían el producto deseado y se eliminaron los compuestos orgánicos volátiles a presión reducida para dar 2-(5-cloro-2-metoxifenil)-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)metil)-2,2-difluoroacetamida (0,044 g, 0,089 mmol, 66,1% de rendimiento) como un sólido blanco. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10,97 (s, 1H), 9,41 (t, *J* = 5,99 Hz, 1H), 7,73 (d, *J* = 7,88 Hz, 1H), 7,59 (dd, *J* = 2,84, 8,83 Hz, 1H), 7,53 (d, *J* = 2,52 Hz, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,43 (d, *J* = 7,57 Hz, 1H), 7,17 (d, *J* = 8,83 Hz, 1H), 5,11 (dd, *J* = 5,20, 13,40 Hz, 1H), 4,43 - 4,49 (m, 3H), 4,29 - 4,35 (m, 1H), 3,68 (s, 3H), 2,91 (ddd, *J* = 5,36, 13,71, 17,50 Hz, 1H), 2,57 - 2,63 (m, 1H), 2,40 (qd, *J* = 4,26, 13,08 Hz, 1H), 2,00 (dtd, *J* = 2,52, 5,32, 12,69 Hz, 1H). MS (ESI) *m/z* 492,2 [M+1]⁺.

40

Ejemplo 14

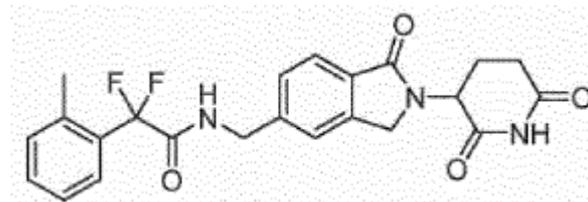
- Síntesis de N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(5-fluoro-2-metoxifenil)acetamida**



A. N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(5-fluoro-2-metoxifenil)acetamida. Se colocó ácido mesílico de 3-(5-(aminometil)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (0,050 g, 0,135 mmol) en un vial con N,N-dimetilformamida (1,0 mL), ácido 2,2-difluoro-2-(5-fluoro-2-metoxifenil)acético (0,030 g, 0,135 mmol), diisopropiletilamina (0,071 mL, 0,406 mmol) y 3-óxido hexafluorofosfato de 1-[bis(dimetilamino)metilen]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio (0,057 g, 0,149 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 18 h. Se recogió la mezcla de reacción en dimetilsulfóxido y se purificó usando HPLC semipreparatoria de fase inversa (acetonitrilo al 5-100% + ácido fórmico al 0,1% en agua + ácido fórmico al 0,1%, durante 20 min). Se combinaron las fracciones que contenían el producto deseado y se eliminaron los compuestos orgánicos volátiles a presión reducida para dar N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(5-fluoro-2-metoxifenil)acetamida (0,043 g, 0,090 mmol, 66,8% de rendimiento) como un sólido blanco. ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 10,97 (s, 1H), 9,40 (t, $J = 5,99$ Hz, 1H), 7,73 (d, $J = 7,57$ Hz, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,44 (d, $J = 7,88$ Hz, 1H), 7,36 - 7,41 (m, 2H), 7,13 - 7,18 (m, 1H), 5,11 (dd, $J = 5,20, 13,40$ Hz, 1H), 4,43 - 4,50 (m, 3H), 4,29 - 4,35 (m, 1H), 3,65 (s, 3H), 2,92 (ddd, $J = 5,52, 13,64, 17,42$ Hz, 1H), 2,57 - 2,63 (m, 1H), 2,40 (qd, $J = 4,10, 13,24$ Hz, 1H), 2,01 (dtd, $J = 2,21, 5,34, 12,65$ Hz, 1H). MS (ESI) m/z 476,0 $[\text{M}+1]^+$.

Ejemplo 15

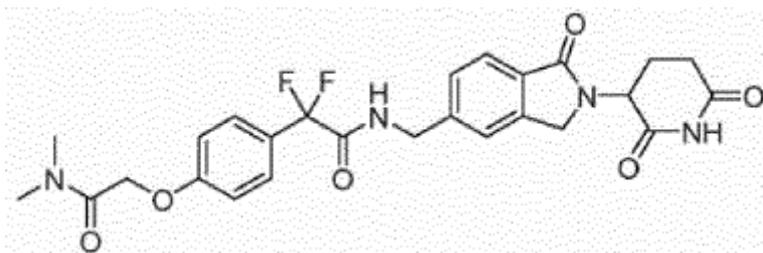
20 Síntesis de N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(o-tolil)acetamida



A. N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(o-tolil)acetamida. Se colocó ácido mesílico de 3-(5-(aminometil)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (0,050 g, 0,135 mmol) en un vial con N,N-dimetilformamida (1,0 mL), ácido 2,2-difluoro-2-(o-tolil)acético (0,025 g, 0,135 mmol), diisopropiletilamina (0,071 mL, 0,406 mmol) y 3-óxido hexafluorofosfato de 1-[bis(dimetilamino)metilen]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio (0,057 g, 0,149 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 18 h. Se recogió la mezcla de reacción en dimetilsulfóxido y se purificó usando HPLC semipreparatoria de fase inversa (acetonitrilo al 5-100% + ácido fórmico al 0,1% en agua + ácido fórmico al 0,1%, durante 20 min). Se combinaron las fracciones que contenían el producto deseado y se eliminaron los compuestos orgánicos volátiles a presión reducida para dar N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(o-tolil)acetamida (0,038 g, 0,086 mmol, 63,6% de rendimiento) como un sólido blanco. ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 10,97 (s, 1H), 9,59 (t, $J = 5,99$ Hz, 1H), 7,69 (d, $J = 8,20$ Hz, 1H), 7,50 - 7,53 (m, 1H), 7,39 - 7,46 (m, 3H), 7,28 - 7,34 (m, 2H), 5,10 (dd, $J = 5,36, 13,24$ Hz, 1H), 4,41 - 4,49 (m, 3H), 4,27 - 4,33 (m, 1H), 2,87 - 2,95 (m, 1H), 2,57 - 2,63 (m, 1H), 2,39 (qd, $J = 4,41, 13,24$ Hz, 1H), 2,33 (s, 3H), 2,00 (dtd, $J = 2,21, 5,32, 12,69$ Hz, 1H). MS (ESI) m/z 442,2 $[\text{M}+1]^+$.

Ejemplo 16

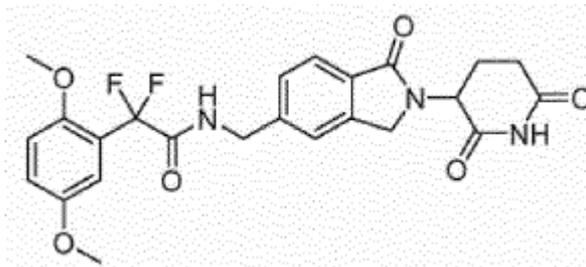
40 Síntesis de 2-(4-(2-(dimetilamino)-2-oxoetoxi)fenil)-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoroacetamida



A. 2-(4-(2-(dimetilamino)-2-oxoetoxi)fenil)-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)metil)-2,2-difluoroacetamida. Se colocó ácido mesílico de 3-(5-(aminometil)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (0,050 g, 0,135 mmol) en un vial con N,N-dimetilformamida (1,0 mL), ácido 2-(4-(2-(dimetilamino)-2-oxoetoxi)fenil)-2,2-difluoroacético (0,037 g, 0,135 mmol), diisopropiletilamina (0,071 mL, 0,406 mmol) y 3-óxido hexafluorofosfato de 1-[bis(dimetilamino)metil]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio (0,057 g, 0,149 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 18 h. Se recogió la mezcla de reacción en dimetilsulfóxido y se purificó usando HPLC semipreparatoria de fase inversa (acetonitrilo al 5-100% + ácido fórmico al 0,1% en agua + ácido fórmico al 0,1%, durante 20 min). Se combinaron las fracciones que contenían el producto deseado y se eliminaron los compuestos orgánicos volátiles a presión reducida para dar 2-(4-(2-(dimetilamino)-2-oxoetoxi)fenil)-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)metil)-2,2-difluoroacetamida (0,021 g, 0,040 mmol, 29,4% de rendimiento) como un sólido blanco. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10,97 (s, 1H), 9,56 (t, *J* = 6,15 Hz, 1H), 7,67 (dd, *J* = 0,63, 7,57 Hz, 1H), 7,46 - 7,50 (m, 2H), 7,35 - 7,38 (m, 2H), 7,00 - 7,04 (m, 2H), 5,10 (dd, *J* = 5,20, 13,40 Hz, 1H), 4,89 (s, 2H), 4,39 - 4,46 (m, 3H), 4,26 - 4,31 (m, 1H), 2,99 (s, 3H), 2,87 - 2,95 (m, 1H), 2,84 (s, 3H), 2,57 - 2,62 (m, 1H), 2,33 - 2,43 (m, 1H), 2,00 (dtd, *J* = 2,36, 5,18, 12,49 Hz, 1H). MS (ESI) *m/z* 529,2 [M+1]⁺.

Ejemplo 17

20 Síntesis de 2-(2,5-dimetoxifenil)-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)metil)-2,2-difluoroacetamida

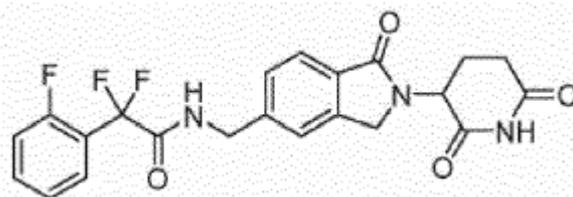


25 A. 2-(2,5-dimetoxifenil)-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)metil)-2,2-difluoroacetamida. Se colocó ácido mesílico de 3-(5-(aminometil)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (0,050 g, 0,135 mmol) en un vial con N,N-dimetilformamida (1,0 mL), ácido 2-(2,5-difluorofenil)-2,2-difluoroacético (0,031 g, 0,135 mmol), diisopropiletilamina (0,071 mL, 0,406 mmol) y 3-óxido hexafluorofosfato de 1-[bis(dimetilamino)metil]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio (0,057 g, 0,149 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 18 h. Se recogió la mezcla de reacción en dimetilsulfóxido y se purificó usando HPLC semipreparatoria de fase inversa (acetonitrilo al 5-100% + ácido fórmico al 0,1% en agua + ácido fórmico al 0,1%, durante 20 min). Se combinaron las fracciones que contenían el producto deseado y se eliminaron los compuestos orgánicos volátiles a presión reducida para dar 2-(2,5-dimetoxifenil)-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)metil)-2,2-difluoroacetamida (0,043 g, 0,088 mmol, 65,2% de rendimiento) como un sólido blanco. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10,97 (s, 1H), 9,33 (t, *J* = 5,99 Hz, 1H), 7,72 (d, *J* = 7,88 Hz, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,42 - 7,46 (m, 1H), 7,04 - 7,10 (m, 3H), 5,11 (dd, *J* = 5,20, 13,40 Hz, 1H), 4,43 - 4,49 (m, 3H), 4,29 - 4,35 (m, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,61 (s, 3H), 2,91 (ddd, *J* = 5,52, 13,56, 17,50 Hz, 1H), 2,57 - 2,64 (m, 1H), 2,40 (qd, *J* = 4,73, 13,24 Hz, 1H), 2,00 (dtd, *J* = 2,36, 5,30, 12,57 Hz, 1H). MS (ESI) *m/z* 488,2 [M+1]⁺.

40

Ejemplo 18

Síntesis de N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(2-fluorofenil)acetamida

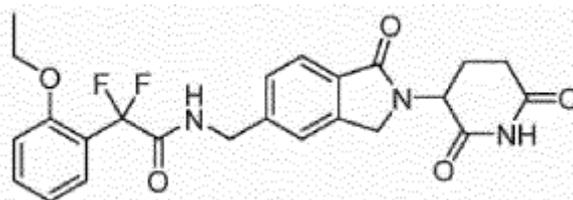


A. N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)-1-oxoisindolin-5-yl)methyl)-2,2-difluoro-2-(2-fluorofenil)acetamida. Se colocó ácido mesílico de 3-(5-(aminometil)-1-oxoisindolin-2-yl)piperidina-2,6-diona (0,050 g, 0,135 mmol) en un vial con N,N-dimetilformamida (1,0 mL), ácido 2,2-difluoro-2-(2-fluorofenil)acético (0,026 g, 0,135 mmol), diisopropiletilamina (0,071 mL, 0,406 mmol) y 3-óxido hexafluorofosfato de 1-[bis(dimetilamino)metilen]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio (0,057 g, 0,149 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 18 h. Se recogió la mezcla de reacción en dimetilsulfóxido y se purificó usando HPLC semipreparatoria de fase inversa (acetonitrilo al 5-100% + ácido fórmico al 0,1% en agua + ácido fórmico al 0,1%, durante 20 min). Se combinaron las fracciones que contenían el producto deseado y se eliminaron los compuestos orgánicos volátiles a presión reducida para dar N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)-1-oxoisindolin-5-yl)methyl)-2,2-difluoro-2-(2-fluorofenil)acetamida (0,030 g, 0,067 mmol, 49,8% de rendimiento) como un sólido blanco. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10,97 (s, 1H), 9,69 (t, *J* = 6,15 Hz, 1H), 7,70 (d, *J* = 8,20 Hz, 1H), 7,61 - 7,67 (m, 2H), 7,47 (s, 1H), 7,40 - 7,44 (m, 1H), 7,34 - 7,40 (m, 2H), 5,11 (dd, *J* = 5,20, 13,40 Hz, 1H), 4,50 (d, *J* = 6,31 Hz, 2H), 4,45 (d, *J* = 17,34 Hz, 1H), 4,29 - 4,34 (m, 1H), 2,91 (ddd, *J* = 5,52, 13,64, 17,42 Hz, 1H), 2,57 - 2,63 (m, 1H), 2,40 (qd, *J* = 4,73, 13,24 Hz, 1H), 2,01 (dtd, *J* = 2,36, 5,26, 12,65 Hz, 1H). MS (ESI) *m/z* 446,2 [M+1]⁺.

Ejemplo 19

Síntesis de N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)-1-oxoisindolin-5-yl)methyl)-2-(2-etoxifenil)-2,2-difluoroacetamida

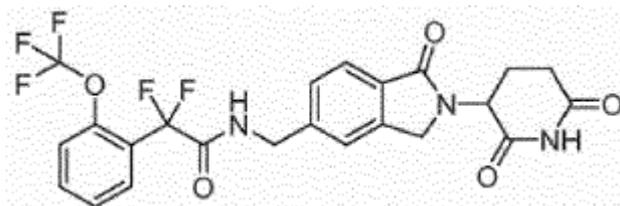
20



A. N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)-1-oxoisindolin-5-yl)methyl)-2-(2-etoxifenil)-2,2-difluoroacetamida. Se colocó ácido mesílico de 3-(5-(aminometil)-1-oxoisindolin-2-yl)piperidina-2,6-diona (0,050 g, 0,135 mmol) en un vial con N,N-dimetilformamida (1,0 mL), ácido 2-(2-etoxifenil)-2,2-difluoroacético (0,029 g, 0,135 mmol), diisopropiletilamina (0,071 mL, 0,406 mmol) y 3-óxido hexafluorofosfato de 1-[bis(dimetilamino)metilen]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio (0,057 g, 0,149 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 18 h. Se recogió la mezcla de reacción en dimetilsulfóxido y se purificó usando HPLC semipreparatoria de fase inversa (acetonitrilo al 5-100% + ácido fórmico al 0,1% en agua + ácido fórmico al 0,1%, durante 20 min). Se combinaron las fracciones que contenían el producto deseado y se eliminaron los compuestos orgánicos volátiles a presión reducida para dar N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)-1-oxoisindolin-5-yl)methyl)-2-(2-etoxifenil)-2,2-difluoroacetamida (0,045 g, 0,095 mmol, 70,5% de rendimiento) como un sólido blanco. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10,97 (s, 1H), 9,31 (t, *J* = 6,15 Hz, 1H), 7,70 (d, *J* = 7,88 Hz, 1H), 7,55 (dd, *J* = 1,58, 7,57 Hz, 1H), 7,47 - 7,52 (m, 2H), 7,45 (d, *J* = 8,51 Hz, 1H), 7,11 (d, *J* = 8,20 Hz, 1H), 7,05 (td, *J* = 0,79, 7,49 Hz, 1H), 5,11 (dd, *J* = 5,20, 13,40 Hz, 1H), 4,42 - 4,48 (m, 3H), 4,28 - 4,34 (m, 1H), 3,99 (q, *J* = 6,94 Hz, 2H), 2,87 - 2,96 (m, 1H), 2,57 - 2,63 (m, 1H), 2,40 (qd, *J* = 4,41, 13,24 Hz, 1H), 2,00 (dtd, *J* = 2,21, 5,08, 12,53 Hz, 1H), 1,13 (t, *J* = 6,94 Hz, 3H). MS (ESI) *m/z* 472,2 [M+1]⁺.

Ejemplo 20

40 Síntesis de N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)-1-oxoisindolin-5-yl)methyl)-2-(2-(trifluorometoxi)fenil)acetamida

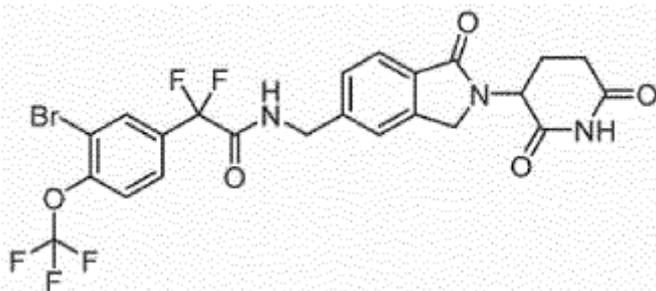


A. N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)-1-oxoisindolin-5-yl)methyl)-2,2-difluoro-2-(2-(trifluorometoxi)fenil)acetamida.

Se colocó ácido mesílico de 3-(5-(aminometil)-1-oxoisindolin-2-yl)piperidina-2,6-diona (0,050 g, 0,135 mmol) en un vial con N,N-dimetilformamida (1,0 mL), ácido 2,2-difluoro-2-(2-(trifluorometoxi)fenil)acético (0,035 g, 0,135 mmol), diisopropiletilamina (0,071 mL, 0,406 mmol) y 3-óxido hexafluorofosfato de 1-[bis(dimetilamino)metilen]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio (0,057 g, 0,149 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 18 h. Se recogió la mezcla de reacción en dimetilsulfóxido y se purificó usando HPLC semipreparatoria de fase inversa (acetonitrilo al 5-100% + ácido fórmico al 0,1% en agua + ácido fórmico al 0,1%, durante 20 min). Se combinaron las fracciones que contenían el producto deseado y se eliminaron los compuestos orgánicos volátiles a presión reducida para dar N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)-1-oxoisindolin-5-yl)methyl)-2,2-difluoro-2-(2-(trifluorometoxi)fenil)acetamida (0,047 g, 0,092 mmol, 67,9% de rendimiento) como un sólido blanco. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10,97 (s, 1H), 9,69 (t, J = 5,83 Hz, 1H), 7,77 (dd, J = 1,58, 7,88 Hz, 1H), 7,68 - 7,74 (m, 2H), 7,48 - 7,56 (m, 3H), 7,43 (d, J = 7,88 Hz, 1H), 5,11 (dd, J = 5,04, 13,24 Hz, 1H), 4,49 (d, J = 6,31 Hz, 2H), 4,44 (d, J = 17,34 Hz, 1H), 4,28 - 4,33 (m, 1H), 2,91 (ddd, J = 5,36, 13,79, 17,42 Hz, 1H), 2,57 - 2,63 (m, 1H), 2,40 (qd, J = 4,26, 13,19 Hz, 1H), 2,00 (dtd, J = 2,36, 5,26, 12,65 Hz, 1H). MS (ESI) m/z 512,2 [M+1]⁺.

Ejemplo 21

20 Síntesis de 2-(3-bromo-4-(trifluorometoxi)fenil)-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)-1-oxoisindolin-5-yl)methyl)-2,2-difluoroacetamida



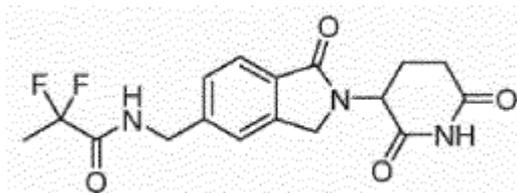
25 A. 2-(3-bromo-4-(trifluorometoxi)fenil)-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)-1-oxoisindolin-5-yl)methyl)-2,2-difluoroacetamida.

Se colocó ácido mesílico de 3-(5-(aminometil)-1-oxoisindolin-2-yl)piperidina-2,6-diona (0,050 g, 0,135 mmol) en un vial con N,N-dimetilformamida (1,0 mL), ácido 2-(3-bromo-4-(trifluorometoxi)fenil)-2,2-difluoroacético (0,045 g, 0,135 mmol), diisopropiletilamina (0,071 mL, 0,406 mmol) y 3-óxido hexafluorofosfato de 1-[bis(dimetilamino)metilen]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio (0,057 g, 0,149 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 18 h. Se recogió la mezcla de reacción en dimetilsulfóxido y se purificó usando HPLC semipreparatoria de fase inversa (acetonitrilo al 5-100% + ácido fórmico al 0,1% en agua + ácido fórmico al 0,1%, durante 20 min). Se combinaron las fracciones que contenían el producto deseado y se eliminaron los compuestos orgánicos volátiles a presión reducida para dar 2-(3-bromo-4-(trifluorometoxi)fenil)-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)-1-oxoisindolin-5-yl)methyl)-2,2-difluoroacetamida (0,048 g, 0,081 mmol, 60,1% de rendimiento) como un sólido blanco. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10,99 (s, 1H), 9,75 (t, J = 6,15 Hz, 1H), 8,01 (d, J = 1,89 Hz, 1H), 7,73 - 7,78 (m, 2H), 7,69 (d, J = 7,57 Hz, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,38 (d, J = 7,88 Hz, 1H), 5,11 (dd, J = 5,04, 13,24 Hz, 1H), 4,41 - 4,49 (m, 3H), 4,28 - 4,34 (m, 1H), 2,92 (ddd, J = 5,36, 13,71, 17,50 Hz, 1H), 2,58 - 2,64 (m, 1H), 2,39 (qd, J = 4,41, 13,24 Hz, 1H), 2,01 (dtd, J = 2,21, 5,20, 12,61 Hz, 1H). MS (ESI) m/z 592,0 [M+2]⁺.

40

Ejemplo 22

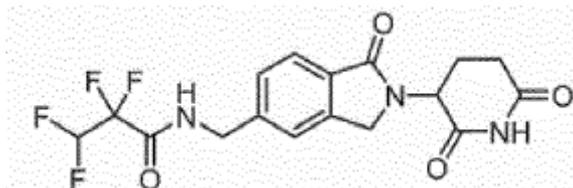
Síntesis de N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)-1-oxoisindolin-5-yl)methyl)-2,2-difluoropropanamida (ejemplo de referencia)



A. N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)-1-oxoisindolin-5-yl)methyl)-2,2-difluoropropanamida. Se colocó ácido mesílico de 3-(5-(aminometil)-1-oxoisindolin-2-yl)piperidina-2,6-diona (0,050 g, 0,135 mmol) en un vial con N,N-dimetilformamida (1,0 mL), ácido 2,2-difluoropropanoico (0,015 g, 0,135 mmol), diisopropiletilamina (0,071 mL, 0,406 mmol) y 3-óxido hexafluorofosfato de 1-[bis(dimetilamino)metilen]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio (0,057 g, 0,149 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 18 h. Se recogió la mezcla de reacción en dimetilsulfóxido y se purificó usando HPLC semipreparatoria de fase inversa (acetonitrilo al 5-100% + ácido fórmico al 0,1% en agua + ácido fórmico al 0,1%, durante 20 min). Se combinaron las fracciones que contenían el producto deseado y se eliminaron los compuestos orgánicos volátiles a presión reducida para dar N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)-1-oxoisindolin-5-yl)methyl)-2,2-difluoropropanamida (0,016 g, 0,044 mmol, 32,4% de rendimiento) como un sólido blanco. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10,98 (s, 1H), 9,36 (t, *J* = 5,99 Hz, 1H), 7,71 (d, *J* = 7,88 Hz, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,42 (d, *J* = 7,88 Hz, 1H), 5,12 (dd, *J* = 5,20, 13,40 Hz, 1H), 4,43 - 4,49 (m, 3H), 4,30 - 4,35 (m, 1H), 2,92 (ddd, *J* = 5,52, 13,64, 17,42 Hz, 1H), 2,58 - 2,64 (m, 1H), 2,40 (qd, *J* = 4,57, 13,19 Hz, 1H), 2,01 (dtd, *J* = 2,21, 5,16, 12,69 Hz, 1H), 1,74 - 1,84 (m, 3H). MS (ESI) *m/z* 366,2 [M+1]⁺.

Ejemplo 23

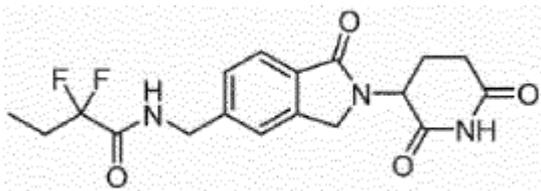
Síntesis de N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)-1-oxoisindolin-5-yl)methyl)-2,2,3,3-tetrafluoropropanamida (ejemplo de referencia)



A. N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)-1-oxoisindolin-5-yl)methyl)-2,2,3,3-tetrafluoropropanamida. Se colocó ácido mesílico de 3-(5-(aminometil)-1-oxoisindolin-2-yl)piperidina-2,6-diona (0,050 g, 0,135 mmol) en un vial con N,N-dimetilformamida (1,0 mL), ácido 2,2,3,3-tetrafluoropropanoico (0,020 g, 0,135 mmol), diisopropiletilamina (0,071 mL, 0,406 mmol) y 3-óxido hexafluorofosfato de 1-[bis(dimetilamino)metilen]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio (0,057 g, 0,149 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 18 h. Se recogió la mezcla de reacción en dimetilsulfóxido y se purificó usando HPLC semipreparatoria de fase inversa (acetonitrilo al 5-100% + ácido fórmico al 0,1% en agua + ácido fórmico al 0,1%, durante 20 min). Se combinaron las fracciones que contenían el producto deseado y se eliminaron los compuestos orgánicos volátiles a presión reducida para dar N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)-1-oxoisindolin-5-yl)methyl)-2,2,3,3-tetrafluoropropanamida (0,013 g, 0,032 mmol, 23,93% de rendimiento) como un sólido blanco. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10,97 (s, 1H), 9,92 (t, *J* = 5,99 Hz, 1H), 7,71 (d, *J* = 7,88 Hz, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,41 (d, *J* = 7,88 Hz, 1H), 6,64 - 6,89 (m, 1H), 5,11 (dd, *J* = 5,04, 13,24 Hz, 1H), 4,50 (d, *J* = 6,31 Hz, 2H), 4,46 (d, *J* = 17,34 Hz, 1H), 4,29-4,34 (m, 1H), 2,87 - 2,95 (m, 1H), 2,57 - 2,63 (m, 1H), 2,39 (qd, *J* = 4,73, 13,24 Hz, 1H), 2,00 (dtd, *J* = 2,21, 5,24, 12,53 Hz, 1H). MS (ESI) *m/z* 402,0 [M+1]⁺.

Ejemplo 24

Síntesis de N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)-1-oxoisindolin-5-yl)methyl)-2,2-difluoropropanamida (ejemplo de referencia)



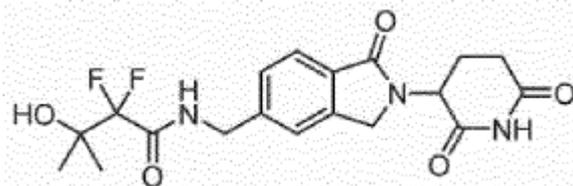
A. N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluorobutanamida. Se colocó ácido mesílico de 3-(5-(aminometil)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (0,050 g, 0,135 mmol) en un vial con N,N-dimetilformamida (1,0 mL), ácido 2,2-difluorobutanoico (0,017 g, 0,135 mmol), diisopropiletilamina (0,071 mL, 0,406 mmol) y 3-óxido hexafluorofosfato de 1-[bis(dimetilamino)metilen]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio (0,057 g, 0,149 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 18 h. Se recogió la mezcla de reacción en dimetilsulfóxido y se purificó usando HPLC semipreparatoria de fase inversa (acetonitrilo al 5-100% + ácido fórmico al 0,1% en agua + ácido fórmico al 0,1%, durante 20 min). Se combinaron las fracciones que contenían el producto deseado y se eliminaron los compuestos orgánicos volátiles a presión reducida para dar N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoropropanamida (0,027 g, 0,071 mmol, 52,6% de rendimiento) como un sólido blanco. ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 10,97 (s, 1H), 9,37 (t, J = 5,99 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 7,88 Hz, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,41 (d, J = 7,88 Hz, 1H), 5,10 (dd, J = 5,20, 13,40 Hz, 1H), 4,42-4,48 (m, 3H), 4,28 - 4,34 (m, 1H), 2,91 (ddd, J = 5,36, 13,64, 17,58 Hz, 1H), 2,57 - 2,63 (m, 1H), 2,39 (qd, J = 4,57, 13,29 Hz, 1H), 1,97 - 2,14 (m, 3H), 0,92 (t, J = 7,41 Hz, 3H). MS (ESI) m/z 380,2 $[M+1]^+$.

15

Ejemplo 25

Síntesis de N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-3-hidroxi-3-metilbutanamida (ejemplo de referencia)

20



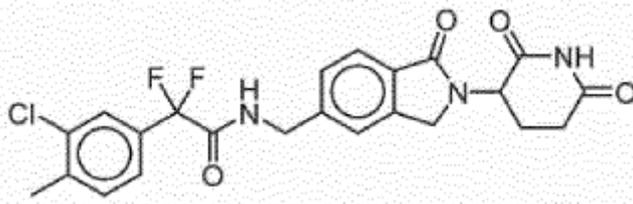
A. N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-3-hidroxi-3-metilbutanamida. Se colocó ácido mesílico de 3-(5-(aminometil)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (0,050 g, 0,135 mmol) en un vial con N,N-dimetilformamida (1,0 mL), ácido 2,2-difluoro-3-hidroxi-3-metilbutanoico (0,021 g, 0,135 mmol), diisopropiletilamina (0,071 mL, 0,406 mmol) y 3-óxido hexafluorofosfato de 1-[bis(dimetilamino)metilen]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio (0,057 g, 0,149 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 18 h. Se recogió la mezcla de reacción en dimetilsulfóxido y se purificó usando HPLC semipreparatoria de fase inversa (acetonitrilo al 5-100% + ácido fórmico al 0,1% en agua + ácido fórmico al 0,1%, durante 20 min). Se combinaron las fracciones que contenían el producto deseado y se eliminaron los compuestos orgánicos volátiles a presión reducida para dar N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-3-hidroxi-3-metilbutanamida (0,049 g, 0,120 mmol, 88% de rendimiento) como un sólido blanco. ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 10,97 (s, 1H), 9,07 (t, J = 5,99 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 8,20 Hz, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,43 (d, J = 7,25 Hz, 1H), 5,46 (br. s., 1H), 5,10 (dd, J = 5,04, 13,24 Hz, 1H), 4,41 - 4,46 (m, 3H), 4,27 - 4,33 (m, 1H), 2,86 - 2,96 (m, 1H), 2,57 - 2,63 (m, 1H), 2,39 (qd, J = 4,57, 13,19 Hz, 1H), 2,00 (dtd, J = 2,36, 5,26, 12,65 Hz, 1H), 1,24 (s, 6H). MS (ESI) m/z 410,2 $[M+1]^+$.

35

Ejemplo 26

2-(3-cloro-4-metilfenil)-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoroacetamida

40



A. 1-(3-cloro-4-metilfenil)etanona: A una solución agitada de 3-cloro-4-metilbenzonitrilo (3 g, 19,86 mmol) en benceno (25 mL) se añadió yoduro de metilmagnesio (6,6 mL, 19,86 mmol, 3 M en éter dietílico) a temperatura ambiente y se agitó a 80°C durante 8 h. A continuación se enfrió la mezcla de reacción a temperatura ambiente y se añadió ácido clorhídrico 6 N (25 mL) y se agitó a 80°C durante 6 h. Se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 mL). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con agua (2 X 20 mL), salmuera (20 mL), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron para proporcionar 1-(3-cloro-4-

45

metilfenil)etanona (2 g, 11,90 mmol, 60% rendimiento) como un sólido blanquecino. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,93 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 7,82 (dd, $J = 7,8, 1,8$ Hz, 1H), 7,51 (dd, $J = 7,7, 1,0$ Hz, 1H), 2,57 (s, 3H), 2,40 (s, 3H).

B. 2-(3-cloro-4-metilfenil)-2-oxoacetato de etilo. A una solución agitada de 1-(3-cloro-4-metilfenil)etanona (500 mg, 2,97 mmol) en piridina (5 mL) se le añadió dióxido de selenio (660 mg, 5,95 mmol) y se agitó durante 12 h a 100°C. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano (20 mL) y se filtró a través de un lecho de Celite. Al filtrado se le añadió cloroformiato de etilo (2 mL) a 0°C y se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se acidificó la mezcla de reacción con ácido clorhídrico acuoso 1 N (hasta pH 4) y se extrajo con acetato de etilo (3 X 10 mL). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con agua (2 X 5 mL), salmuera (5 mL), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron para proporcionar 2-(3-cloro-4-metilfenil)-2-oxoacetato de etilo (300 mg, 1,32 mmol, 45%) como un líquido marrón. ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7,99 (dd, $J = 5,5, 1,7$ Hz, 1H), 7,86 (dd, $J = 7,9, 1,8$ Hz, 1H), 7,59 (dd, $J = 11,6, 7,9$ Hz, 1H), 4,42 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 2,44 (s, 3H), 1,33 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H).

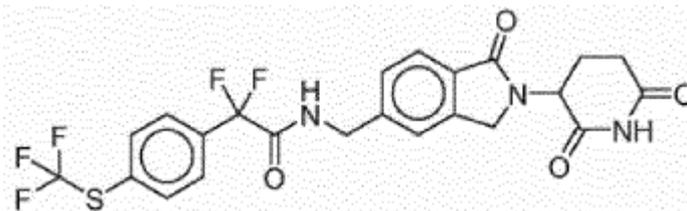
C. 2-(3-cloro-4-metilfenil)-2,2-difluoroacetato de etilo. A 2-(3-cloro-4-metilfenil)-2-oxoacetato de etilo (300 mg, 1,32 mmol) se le añadió trifluoruro de dietilamino azufre (2 mL) y se agitó durante 12 h a temperatura ambiente. Se neutralizó la mezcla de reacción con bicarbonato de sodio acuoso saturado (hasta pH-8) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 mL). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con agua (2 x 5 mL), salmuera (10 mL), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron para proporcionar 2-(3-cloro-4-metilfenil)-2,2-difluoroacetato de etilo (200 mg, 0,804 mmol, 61%) como un líquido marrón. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,63 - 7,52 (m, 2H), 7,47 (dd, $J = 7,9, 1,9$ Hz, 1H), 4,32 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 2,39 (s, 3H), 1,23 (t, $J = 7,1$ Hz, 4H).

D. Ácido 2-(3-cloro-4-metilfenil)-2,2-difluoroacético. A una solución fría (0°C) agitada de 2-(3-cloro-4-metilfenil)-2,2-difluoroacetato de etilo (200 mg, 0,806 mmol) en metanol/tetrahidrofurano/agua (10 mL, 1:1:1) se añadió hidróxido de litio monohidratado (169 mg, 4,03 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se concentró la mezcla de reacción y se neutralizó el residuo con ácido clorhídrico acuoso al 10% (10 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2 X 15 mL). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera (20 mL), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron para proporcionar ácido 2-(3-cloro-4-metilfenil)-2,2-difluoroacético (150 mg, 0,68 mmol, 84% de rendimiento) como un semisólido marrón. ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7,61 - 7,50 (m, 2H), 7,45 (dd, $J = 8,0, 1,8$ Hz, 1H), 2,39 (s, 3H).

E. 2-(3-cloro-4-metilfenil)-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)metil)-2,2-difluoroacetamida. A una solución fría (0°C) agitada de metanosulfonato de 3-(5-(aminometil)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (200 mg, 0,619 mmol) en N, N-dimetilformamida (20 mL) se añadió ácido 2-(3-cloro-4-metilfenil)-2,2-difluoroacético (150 mg, 0,68 mmol) seguido de N,N-diisopropiletilamina (240 mg, 1,85 mmol), 3-óxido hexafluorofosfato de 1-bis(dimetilamino)metileno]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio (352 mg, 0,92 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. Se diluyó la mezcla de reacción con agua (100 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2 X 10 mL) y se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera (20 mL), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron al vacío. Se purificó el producto mediante una columna de fase inversa Reveleris C-18 usando acetonitrilo al 70% en ácido fórmico acuoso (0,1%) para dar 2-(3-cloro-4-metilfenil)-N-((2-(2,6-dioxopiperidina-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)metil)-2,2-difluoroacetamida (40 mg, 0,08 mmol, 14% de rendimiento) como un sólido blanquecino. MS (ESI) m/z 476,18 $[M+1]^+$. ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10,98 (s, 1H), 9,66 (t, $J = 6,0$ Hz, 1H), 7,68 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,61 - 7,50 (m, 2H), 7,49 - 7,33 (m, 3H), 5,10 (dd, $J = 13,3, 5,0$ Hz, 1H), 4,51 - 4,12 (m, 4H), 2,98-2,83 (m, 1H), 2,65-2,55 (m, 1H), 2,46 - 2,27 (m, 4H), 2,06-1,93 (m, 1H).

45

Ejemplo 27

N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(4-(trifluorometil)fenil)acetamida

50

A. 1-(4-(trifluorometil)fenil)etanona. En un matraz de fondo redondo agitado y evacuado se tomaron fosfato de potasio (19,38 g, 91,44 mmol), tamices moleculares (5 g, 4Å), azufre-8 (2,92 g, 91,44 mmol), carbonato de plata (16,80 g, 60,96 mmol), ácido (4-acetilfenil)borónico (5 g, 30,48 mmol), tiocianato de cobre (I) (370 mg, 3,04 mmol) y 1,10-fenantrolina (1,09 g, 6,09). Se añadió trimetil(trifluorometil)silano (21,67 g, 152,43 mmol) en N,N-dimetilformamida seca

(50 mL) al matraz de fondo redondo y se agitó durante 12 h a temperatura ambiente. Se filtró la mezcla de reacción a través de un lecho de Celite, se añadió agua fría (20 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 X 50 mL). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con agua (2 X 10 mL), salmuera (10 mL), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron. Se purificó el residuo resultante por cromatografía en columna (sílice 100-200) usando acetato de etilo al 10% en éter de petróleo para proporcionar 1-(4-(trifluorometiltio)fenil)etanona (2,8 g, 13,20 mmol, 45%) como un líquido amarillo claro. $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8,03 - 7,89 (m, 2H), 7,75 (d, $J = 7,9$ Hz, 2H), 2,80 - 2,42 (m, 3H).

B. 2-oxo-2-(4-(trifluorometiltio)fenil)acetato de etilo. A una solución agitada de 1-(4-(trifluorometiltio)fenil)etanona (2,5 g, 11,79 mmol) en piridina (50 mL) se le añadió dióxido de selenio (2,61 g, 23,58 mmol) y se agitó durante 4 h a 100°C. Se diluyó la mezcla de reacción con diclorometano (50 mL) y se filtró a través de un lecho de Celite. Al filtrado se le añadió diclorometano (30 mL) seguido de cloroforniato de etilo (5 mL) a 0°C y se agitó durante 2 h. El pH de la mezcla de reacción se ajustó a pH-4 con ácido clorhídrico acuoso 1 N y se extrajo con acetato de etilo (3 X 50 mL). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con agua (2 X 10 mL), salmuera (10 mL), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron. Se purificó el residuo resultante por cromatografía en columna (sílice 100-200) usando acetato de etilo al 10% en éter de petróleo para proporcionar 2-oxo-2-(4-(trifluorometiltio)fenil)acetato de etilo (2,0 g, 7,19 mmol, 62%) como un líquido. $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8,12 - 8,04 (m, 2H), 7,84 - 7,72 (m, 2H), 4,61 - 4,33 (m, 2H), 1,49 - 1,34 (m, 3H).

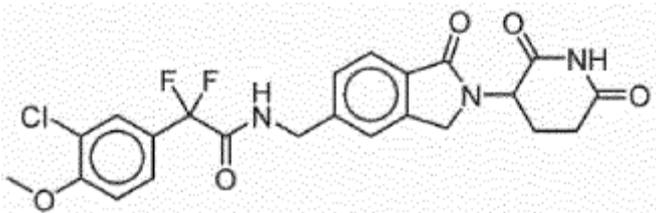
C. 2,2-difluoro-2-(4-(trifluorometiltio)fenil)acetato de etilo. A 2-oxo-2-(4-(trifluorometiltio)fenil)acetato de etilo (2,0 g, 7,19 mmol) se le añadió trifluoruro de dietilamino azufre (1,4 mL, 10,79 mmol) y se agitó durante 12 h a temperatura ambiente. Se neutralizó la mezcla de reacción con bicarbonato de sodio acuoso saturado (hasta pH-8) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 mL). Se lavó la capa orgánica combinada con agua (2 X 10 mL), salmuera (10 mL), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para proporcionar 2,2-difluoro-2-(4-(trifluorometiltio)fenil)acetato de etilo (2,0 g, 6,66 mmol, 95%) como un líquido. $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7,75 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 4,32 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 1,32 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H).

D. Ácido 2,2-difluoro-2-(4-(trifluorometiltio)fenil)acético. A una solución fría agitada (0°C) de 2,2-difluoro-2-(4-(trifluorometiltio)fenil)acetato de etilo (1,5 g, 5,0 mmol) en metanol acuoso (10 mL, 80%) se le añadió hidróxido de sodio (0,4 g, 10,0 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 6 h. Se concentró la mezcla de reacción y se neutralizó el residuo con ácido clorhídrico acuoso al 10% (10 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2 X 20 mL). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera (20 mL), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron para proporcionar ácido 2,2-difluoro-2-(4-(trifluorometiltio)fenil)acético (1 g, 3,67 mmol, 73% de rendimiento) como un sólido marrón. MS (ESI) m/z 271,22 $[\text{M}-1]^+$.

E. N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(4-(trifluorometiltio)fenil)acetamida. A una solución fría (0°C) agitada de metanosulfonato de 3-(5-(aminometil)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (500 mg, 1,61 mmol) en N,N-dimetilformamida (20 mL) se añadió ácido 2,2-difluoro-2-(4-(trifluorometiltio)fenil)acético (520 mg, 1,94 mmol), N,N-diisopropiletilamina (0,86 mL, 4,8 mmol) seguido de 3-óxido hexafluorofosfato de 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio (920 mg, 2,4 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. Se diluyó la mezcla de reacción con agua (100 mL) y se filtró el sólido precipitado, se secó al vacío y se purificó mediante una columna de fase inversa Reveleris C-18 usando acetonitrilo al 70% en ácido fórmico acuoso (0,1%) para dar N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(4-(trifluorometiltio)fenil)acetamida (60 mg, 0,11 mmol, 7% rendimiento) como un sólido blanquecino. MS (ESI) m/z 528,07 $[\text{M}+1]^+$. $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10,98 (s, 1H), 9,76 (t, $J = 6,1$ Hz, 1H), 7,91 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 7,81 - 7,61 (m, 3H), 7,53 - 7,21 (m, 2H), 5,10 (dd, $J = 13,4, 5,1$ Hz, 1H), 4,57-4,10 (m, 4H), 2,85-2,93 (m, 1H), 2,72 - 2,56 (m, 1H), 2,42 - 2,26 (m, 1H), 2,10 - 1,94 (m, 1H).

Ejemplo 28

2-(3-cloro-4-metilfenil)-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)metil)-2,2-difluoroacetamida



A. 2-(3-cloro-4-metoxifenil)-2-oxoacetato de etilo. A una solución agitada de 1-(3-cloro-4-metoxifenil)etanona (2 g, 10,83 mmol) en piridina (15 mL) se añadió dióxido de selenio (3 g, 27,08 mmol) a temperatura ambiente. Se agitó la

mezcla de reacción a 100°C durante 16 h. Se filtró la mezcla de reacción a través de un lecho de Celite y se lavó con diclorometano (30 mL). Se añadió cloroformiato de etilo (6 mL) al filtrado a 0°C y se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Se inactivó la mezcla de reacción con agua con hielo y se extrajo con diclorometano (3 x 25 mL). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con solución de clorhidrato 1 N (20 mL) y salmuera (20 mL), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron para proporcionar 2-(3-cloro-4-metoxifenil)-2-oxoacetato de etilo (1,45 g, 5,98 mmol, 55% de rendimiento) como un líquido incoloro. MS (ESI) m/z 242,1 [M]⁺

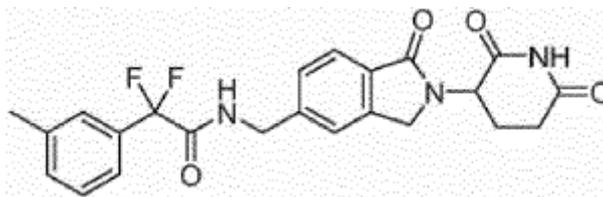
B. 2-(3-cloro-4-metoxifenil)-2,2-difluoroacetato de etilo. Se añadió en porciones 2-(3-cloro-4-metoxifenil)-2-oxoacetato de etilo (1,45 g, 5,99 mmol) en trifluoruro de dietilamino azufre (2,35 mL) a 0°C y se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Se inactivó la mezcla de reacción con solución acuosa de bicarbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 mL). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera (20 mL), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. Se purificó el producto en bruto obtenido por cromatografía instantánea en columna (gel de sílice 100-200, acetato de etilo al 10% en éter de petróleo) para proporcionar 2-(3-cloro-4-metoxifenil)-2,2-difluoroacetato de etilo (1 g, 3,78 mmol, 63% de rendimiento) como un líquido incoloro. MS (ESI) m/z 264,1 [M]⁺

C. Ácido 2-(3-cloro-4-metoxifenil)-2,2-difluoroacético. A una solución agitada de 2-(3-cloro-4-metoxifenil)-2,2-difluoroacetato de etilo (1 g, 3,78 mmol) en tetrahidrofurano: etanol: agua (15 mL, 1:1:1) se le añadió hidróxido de litio monohidratado (480 mg, 11,36 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida y se disolvió el residuo resultante en agua (20 mL) y se lavó con acetato de etilo (2 X 15 mL). Se acidificó la capa acuosa con solución de clorhidrato 1 N y se extrajo con acetato de etilo (3 X 15 mL). Se lavó la capa orgánica combinada con salmuera (15 mL), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró para proporcionar ácido 2-(3-cloro-4-metoxifenil)-2,2-difluoroacético (550 mg, 2,32 mmol, 61% rendimiento) como compuesto semisólido. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7,57 - 7,52 (m, 2H), 7,29 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 3,92 (s, 3H).

D. 2-(3-cloro-4-metoxifenil)-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)metil)-2,2-difluoroacetamida. A una solución agitada de clorhidrato de 3-(5-(aminometil)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (300 mg, 0,97 mmol) en N, N-dimetilformamida seca (6 mL) se añadió ácido 2-(3-cloro-4-metoxifenil)-2,2-difluoroacético (252 mg, 1,07 mmol) seguido de 3-óxido hexafluorofosfato de 1-bis(dimetilamino)metileno]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio (442 mg, 1,16 mmol) y diisopropiletilamina (375 mg, 2,91 mmol) a 0°C y se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida y se disolvió el residuo obtenido en agua (15 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 X 15 mL). Se lavó la capa orgánica con salmuera (10 mL), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró. Se purificó el residuo resultante por cromatografía en columna Grace de fase inversa Reveleris C-18 (acetonitrilo al 45-55% en ácido fórmico acuoso al 0,1%) para proporcionar 2-(3-cloro-4-metoxifenil)-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)metil)-2,2-difluoroacetamida (58 mg, 11,7 mmol, 12% de rendimiento) como un sólido blanquecino. MS (ESI) m/z 492,47 [M+1]⁺. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 10,98 (s, 1H), 9,62 (t, 1H), 7,68 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,60 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 7,53 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,37 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,29 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 5,10 (dd, *J* = 13,2, 5,1 Hz, 1H), 4,45 (d, *J* = 5,4 Hz, 2H), 4,42 (d, *J* = 17,9 Hz, 1H), 4,28 (d, *J* = 17,9 Hz, 1H), 3,91 (s, 3H), 2,96 - 2,86 (m, 1H), 2,64 - 2,55 (m, 1H), 2,47 - 2,25 (m, 1H), 2,08 - 1,94 (m, 1H).

Ejemplo 29

N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(*m*-tolil)acetamida



A. 2-oxo-2-*m*-tolilacetato de etilo. A una solución agitada de 1-*m*-toliletanona (3,0 g, 22,37 mmol) en piridina (50 mL) se le añadió dióxido de selenio (4,96 g, 44,74 mmol) y se agitó durante 16 h a 100°C. Se diluyó la mezcla de reacción con diclorometano (50 mL) y se filtró a través de un lecho de Celite. Al filtrado se le añadió cloroformiato de etilo (6 mL) a 0°C y se agitó durante 2 h. Se neutralizó la mezcla de reacción con ácido clorhídrico acuoso 1 N (hasta pH=4) y se extrajo con acetato de etilo (2 X 100 mL). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con agua (2 X 100 mL), salmuera (100 mL) y se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron. Se purificó el residuo resultante por cromatografía en columna (sílice 100-200) usando acetato de etilo al 10% en éter de petróleo para proporcionar 2-oxo-2-*m*-tolilacetato de etilo (2,0 g, 10,41 mmol, 46,6%) como un líquido. GC-MS (ESI) m/z 192,2.

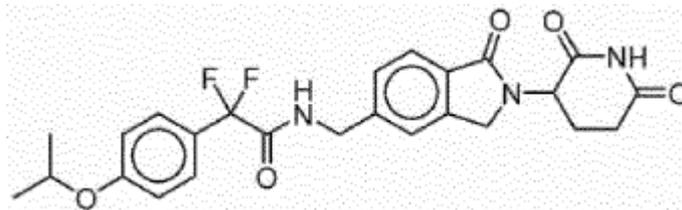
B. 2,2-difluoro-2-*m*-tolilacetato de etilo. Una solución agitada de 2-oxo-2-*m*-tolilacetato de etilo (2,0 g, 10,41 mmol) se hizo reaccionar con trifluoruro de dietilamino azufre (3,41 mL, 26,02 mmol) y se agitó durante 12 h a temperatura ambiente. Se neutralizó la mezcla de reacción con bicarbonato de sodio acuoso saturado (hasta pH=8) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 mL). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con agua (2 X 50 mL), salmuera (50 mL), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron para proporcionar 2,2-difluoro-2-*m*-tolilacetato de etilo (1,2 g, 5,60 mmol, 52,4%) como un líquido. GC-MS (ESI) *m/z* 214,1.

C. Ácido 2,2-difluoro-2-*m*-tolilacético. A una solución fría (0°C) agitada de acetato de 2,2-difluoro-2-*m*-tolilacetato de etilo (1,2 g, 7,47 mmol) en una mezcla de disolvente de tetrahidrofurano-metanol-agua (45 mL, 1:1:1), se añadió hidróxido de litio (1,85 g, 44,84 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se concentró la mezcla de reacción y se neutralizó el residuo con ácido clorhídrico acuoso al 10% (10 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2 X 20 mL). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera (20 mL), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron para proporcionar ácido 2,2-difluoro-2-*m*-tolilacético (900 mg, 4,83 mmol, 86,5% de rendimiento) como un sólido marrón. MS (ESI) *m/z* 185,21 [M-1].

D. N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(*m*-tolil)acetamida. A una solución agitada fría (0°C) de ácido 2,2-difluoro-2-*m*-tolilacético (216,6 mg, 0,970 mmol) en piridina (10 mL) se le añadió tricloruro de fósforo (0,3 mL, 2,912 mmol) y se agitó a 0°C-5°C durante 1 h. (300 mg, 2,40 mmol) se añadió a la mezcla de reacción a 0°C y se continuó agitando a temperatura ambiente durante 1 h. Se neutralizó la mezcla de reacción con bicarbonato de sodio acuoso saturado (hasta pH=8) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 mL). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con agua (2 X 50 mL), salmuera (50 mL), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron. Se purificó el producto en bruto por cromatografía en columna Grace de fase inversa Reveleris C-18 usando acetonitrilo al 45% en ácido fórmico acuoso (0,1%) para proporcionar N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(*m*-tolil)acetamida (63 mg, 0,147 mmol, 14,7% de rendimiento) como un sólido blanquecino. MS (ESI) *m/z* 442,25 [M+1]⁺. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,98 (s, 1H), 9,61 (t, *J* = 6,1 Hz, 1H), 7,68 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,48 - 7,32 (m, 6H), 5,10 (dd, *J* = 13,3, 5,0 Hz, 1H), 4,49 - 4,22 (m, 4H), 2,98 - 2,82 (m, 1H), 2,64 - 2,53 (m, 1H), 2,45 - 2,24 (m, 4H), 2,05 - 1,93 (m, 1H).

Ejemplo 30

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



A. 1-(4-isopropoxifenil)etanona. A una solución agitada de 1-(4-hidroxifenil)etanona (2,5 g, 18,38 mmol) en N,N-dimetilformamida se le añadió carbonato de potasio (6,34 g, 45,95 mmol) seguido de yoduro de isopropilo (4,59 g, 27,57 mmol) a 0°C y a continuación se calentó a 100°C durante 16 h. Se inactivó la mezcla de reacción con agua con hielo y se extrajo con acetato de etilo (3 x 25 mL). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera (25 mL), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. Se purificó el compuesto en bruto obtenido por cromatografía en columna instantánea (gel de sílice 100-200, acetato de etilo al 20%/éter de petróleo) para proporcionar 1-(4-isopropoxifenil)etanona (2 g, 11,23 mmol, 61% de rendimiento) como un líquido. MS (ESI) *m/z* 179,13 [M+H]⁺

B. 2-(4-isopropoxifenil)-2-oxoacetato de etilo. A una solución agitada de 1-(4-isopropoxifenil)etanona (3 g, 16,85 mmol) en piridina (15 mL) se le añadió dióxido de selenio (4,67 g, 42,1 mmol) a temperatura ambiente y se agitó a 100°C durante 16 h. Se filtró la mezcla de reacción a través de un lecho de Celite y se lavó con diclorometano (30 mL). Se enfrió el filtrado a 0°C, se trató con cloroformiato de etilo (6 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Se inactivó la mezcla de reacción con agua con hielo y se extrajo con diclorometano (3 x 30 mL). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con solución de clorhidrato 1 N (30 mL), salmuera (30 mL), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron para proporcionar 2-(4-isopropoxifenil)-2-oxoacetato de etilo (3 g, 12,76 mmol, 75% de rendimiento) como un líquido incoloro. MS (ESI) *m/z* 236,2 [M]⁺

C. 2,2-difluoro-2-(4-isopropoxifenil)acetato de etilo. A 2-(4-isopropoxifenil)-2-oxoacetato de etilo (3 g, 12,76 mmol) se le añadió trifluoruro de dietilamino azufre (4,9 mL) a 0°C y se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Se inactivó

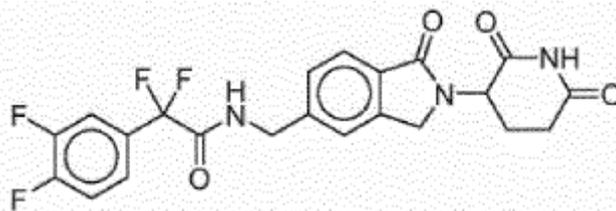
la mezcla de reacción con solución acuosa de bicarbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 mL). Se lavó la capa orgánica con salmuera (30 mL), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. Se purificó el producto en bruto obtenido por cromatografía instantánea en columna (gel de sílice 100-200, acetato de etilo al 10%/éter de petróleo) para proporcionar acetato de 2,2-difluoro-2-(4-isopropoxifenil)etilo (2 g, 7,75 mmol, 61% de rendimiento) como un líquido incoloro. MS (ESI) m/z 258,2 $[M+H]^+$.

D. Ácido 2,2-difluoro-2-(4-isopropoxifenil)acético. A una solución agitada de 2,2-difluoro-2-(4-isopropoxifenil)acetato de etilo (2 g, 7,75 mmol) en tetrahidrofurano: etanol: agua (20 mL, 1:1:1) se le añadió hidróxido de litio monohidratado (1,6 g, 38,75 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida y se disolvió el residuo resultante en agua (20 mL) y se lavó con acetato de etilo (2 X 20 mL). Se acidificó la capa acuosa con solución de clorhidrato 1 N y se extrajo con acetato de etilo (3 X 20 mL). Se lavó la capa orgánica combinada con salmuera (20 mL), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró para proporcionar ácido 2,2-difluoro-2-(4-isopropoxifenil)acético (1,2 g, 5,21 mmol, 67% de rendimiento) como compuesto semisólido. 1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7,47 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,03 (d, J = 9 Hz, 2H), 4,71 - 4,63 (m, 1H), 1,28 (d, J = 6 Hz, 6H).

E. N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(4-isopropoxifenil)acetamida. A una solución enfriada con hielo de ácido 2,2-difluoro-2-(4-isopropoxifenil)acético (267 mg, 1,16 mmol) en piridina (6 mL) se le añadió cloruro de fosforilo (0,27 mL, 2,91 mmol) gota a gota y se agitó a 0-5°C durante 1 h. A continuación, se añadió clorhidrato de 3-(5-(aminometil)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (300 mg, 0,97 mmol) a la mezcla de reacción y se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se neutralizó la mezcla de reacción con bicarbonato de sodio acuoso saturado (hasta pH-8) y se extrajo con acetato de etilo (3 X 15 mL). Se lavó la capa orgánica combinada con agua (15 mL) salmuera (15 mL), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. Se purificó el residuo resultante por cromatografía en columna de fase inversa Reveleris C-18 (acetonitrilo al 45-55% en ácido fórmico acuoso al 0,1%) para proporcionar N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(4-isopropoxifenil)acetamida (27 mg, 0,05 mmol, 6% de rendimiento) como un sólido blanquecino. MS (ESI) m/z 486,09 $[M+1]^+$. 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,98 (s, 1H), 9,56 (t, J = 6,3 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,43 - 7,33 (m, 2H), 7,03 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 5,10 (dd, J = 13,3, 5,2 Hz, 1H), 4,74 - 4,62 (m, 1H), 4,49 - 4,27 (m, 4H), 3,02 - 2,83 (m, 1H), 2,69 - 2,58 (m, 1H), 2,39 - 2,28 (m, 1H), 2,05 - 1,95 (m, 1H), 1,27 (d, J = 6,0 Hz, 6H).

Ejemplo 31

2-(3,4-difluorofenil)-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)metil)-2,2-difluoroacetamida



35

A. 2-(3,4-difluorofenil)-2-oxoacetato de etilo. A una solución agitada de 1-(3,4-difluorofenil)etanona (1 g, 6,4 mmol) en piridina (15 mL) se le añadió dióxido de selenio (1,7 g, 16,01 mmol) a temperatura ambiente. Se agitó la mezcla de reacción a 100°C durante 16 h. Se filtró la mezcla de reacción a través de un lecho de Celite y se lavó con diclorometano (30 mL). Se añadió cloroformiato de etilo (4 mL) al filtrado a 0°C y se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Se inactivó la mezcla de reacción con agua con hielo y se extrajo con diclorometano (3 x 25 mL). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con solución de clorhidrato 1 N (20 mL) y salmuera (20 mL), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron para proporcionar 2-(3,4-difluorofenil)-2-oxoacetato de etilo (750 mg, 3,50 mmol, 55% de rendimiento) como un líquido incoloro. MS (ESI) m/z 214,1 $[M]^+$.

45

B. 2-(3,4-fluorofenil)-2,2-difluoroacetato de etilo. Se añadió 2-(3,4-difluorofenil)-2-oxoacetato de etilo (750 mg, 3,5 mmol) al trifluoruro de dietilamino azufre (1,37 mL) en atmósfera de nitrógeno a 0°C y se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Se inactivó la mezcla de reacción con solución acuosa de bicarbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 mL). Se lavó la capa orgánica con salmuera (20 mL), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró. Se purificó el producto en bruto obtenido por cromatografía instantánea en columna (gel de sílice 100-200, acetato de etilo al 10% en éter de petróleo) para proporcionar 2-(3,4-difluorofenil)-2,2-difluoroacetato de etilo (520 g, 2,20 mmol, 63% de rendimiento) como un líquido incoloro. MS (ESI) m/z 236,1 $[M]^+$.

50

C. Ácido 2-(3,4-difluorofenil)-2,2-difluoroacético. A una solución agitada de 2-(3,4-difluorofenil)-2,2-difluoroacetato

de etilo (500 mg, 2,11 mmol) en tetrahidrofurano: etanol: agua (15 mL, 1: 1: 1) se le añadió hidróxido de litio monohidratado (267 mg, 6,35 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Se extrajeron los productos volátiles a presión reducida y se disolvió el producto en bruto obtenido en agua (15 mL) y se lavó con acetato de etilo (2 X 10 mL). Se acidificó la capa acuosa con solución de clorhidrato 1 N y se extrajo con acetato de etilo (3 X 15 mL).

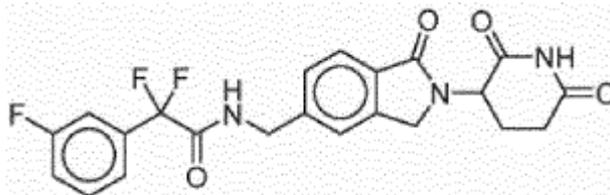
- 5 Se lavó la capa orgánica combinada con salmuera (10 mL), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró para proporcionar ácido 2-(3,4-difluorofenil)-2,2-difluoroacético (300 mg, 1,44 mmol, 68% de rendimiento) como compuesto semisólido. MS (ESI) m/z 208,1 [M]⁺.

- D. 2-(3,4-difluorofenil)-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)metil)-2,2-difluoroacetamida.** A una solución agitada de clorhidrato de 3-(5-(aminometil)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (300 mg, 0,97 mmol) en N,N-dimetilformamida seca (6 mL) se añadió ácido 2-(3,4-difluorofenil)-2,2-difluoroacético (222 mg, 1,07 mmol) seguido de 3-óxido hexafluorofosfato de 1-bis(dimetilamino)metileno]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio (442 mg, 1,16 mmol) y diisopropiletilamina (0,5 mL, 2,91 mmol) a 0°C y se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida y se disolvió el producto en bruto obtenido en agua (10 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 X 10 mL). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera (10 mL), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron. Se purificó el residuo resultante por cromatografía en columna Grace de fase inversa Reveleris C-18 (acetonitrilo al 45-55% en ácido fórmico acuoso al 0,1%) para proporcionar 2-(3,4-difluorofenil)-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)metil)-2,2-difluoroacetamida (75 mg, 0,16 mmol, 17% de rendimiento) como un sólido blanquecino. MS (ESI) m/z 463,99 [M+1]⁺. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 10,98 (s, 1H), 9,69 (t, *J* = 5,9 Hz, 1H), 7,72 - 7,62 (m, 2H), 7,61 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,51 - 7,44 (m, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,37 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 5,10 (dd, *J* = 13,3, 5,0 Hz, 1H), 4,46 (d, *J* = 5,4 Hz, 2H), 4,43 (d, *J* = 17,4 Hz, 1H), 4,29 (d, *J* = 17,1 Hz, 1H), 2,98 - 2,87 (m, 1H), 2,65 - 2,56 (m, 1H), 2,45 - 2,29 (m, 1H), 2,08 - 1,90 (m, 1H).

Ejemplo 32

25

N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(3-fluorofenil)acetamida



- 30 **A. 2-(3-fluorofenil)-2-oxoacetato de etilo.** A una solución agitada de 1-(3-fluorofenil)etanona (2 g, 14,48 mmol) en piridina (15 mL) se le añadió dióxido de selenio (4,01 g, 36,19 mmol) a temperatura ambiente. Se agitó la mezcla de reacción a 100°C durante 16 h. Se filtró la mezcla de reacción a través de un lecho de Celite y se lavó con diclorometano (30 mL). Se añadió cloroformiato de etilo (6 mL) al filtrado a 0°C y se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Se inactivó la mezcla de reacción con agua con hielo y se extrajo con diclorometano (3 x 25 mL). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con solución de clorhidrato 1 N (20 mL) y salmuera (20 mL), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron para proporcionar 2-(3-fluorofenil)-2-oxoacetato de etilo (1,5 g, 7,65 mmol, 53% de rendimiento) como un líquido incoloro. MS (ESI) m/z 196,1 [M]⁺.

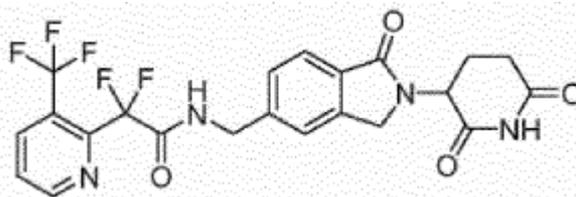
- 40 **B. 2,2-difluoro-2-(3-fluorofenil)acetato de etilo.** Se añadió 2-(3-fluorofenil)-2-oxoacetato de etilo (1,5 g, 7,65 mmol) al trifluoruro de dietilamino azufre (3 mL) a 0°C y se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Se inactivó la mezcla de reacción con solución acuosa de bicarbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 mL). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera (20 mL), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron. Se purificó el producto en bruto obtenido por cromatografía instantánea en columna (gel de sílice 100-200, acetato de etilo al 10% en éter de petróleo) para proporcionar 2,2-difluoro-2-(3-fluorofenil)acetato de etilo (850 mg, 3,89 mmol, 90% de rendimiento) como un líquido incoloro. MS (ESI) m/z 218,1 [M]⁺.

- 50 **C. Ácido 2,2-difluoro-2-(3-fluorofenil)acético.** A una solución agitada de 2,2-difluoro-2-(3-fluorofenil)acetato de etilo (850 mg, 3,89 mmol) en tetrahidrofurano: etanol: agua (15 mL, 1:1:1) se añadió hidróxido de litio monohidratado (491 mg, 11,69 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida y se disolvió el producto en bruto en agua (15 mL) y se lavó con acetato de etilo (2 X 10 mL). Se acidificó la capa acuosa con solución de clorhidrato 1 N y se extrajo con acetato de etilo (3 X 15 mL). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera (10 mL) se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró para proporcionar ácido 2,2-difluoro-2-(3-fluorofenil)acético (500 mg, 2,63 mmol, 67% de rendimiento) como un compuesto semisólido. MS (ESI) m/z 190,1 [M]⁺.

D. N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(3-fluorofenil)acetamida. A una solución agitada de clorhidrato de 3-(5-(aminometil)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (203 mg, 1,07 mmol) en N,N-dimetilformamida seca. (6 mL) se añadió ácido 2,2-difluoro-2-(3-fluorofenil)acético (300 mg, 0,97 mmol) seguido por 3-óxido hexafluorofosfato de 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio (442 mg, 1,16 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (375 mg, 2,91 mmol) a 0°C y se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida y se disolvió el producto en bruto obtenido en agua (10 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 X 10 mL). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera (10 mL), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. Se purificó el compuesto en bruto obtenido por cromatografía de columna en fase inversa Reveleris C-18 (acetonitrilo al 45-55% en ácido fórmico acuoso al 0,1% para proporcionar N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(3-fluorofenil)acetamida (45 mg, 0,1 mmol, 10% de rendimiento) como un sólido blanquecino. MS (ESI) m/z 446,04 $[M+1]^+$. 1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10,98 (s, 1H), 9,68 (t, $J = 5,9$ Hz, 1H), 7,67 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,60 (dd, $J = 13,5, 7,8$ Hz, 1H), 7,47 - 7,41 (m, 4H), 7,36 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 5,10 (dd, $J = 13,3, 5,0$ Hz, 1H), 4,46 (d, $J = 5,7$ Hz, 2H), 4,42 (d, $J = 15,0$ Hz, 1H), 4,28 (d, $J = 17,4$ Hz, 1H), 2,96 - 2,86 (m, 1H), 2,65 - 2,54 (m, 1H), 2,46 - 2,28 (m, 1H), 2,05 - 1,92 (m, 1H).

Ejemplo 33

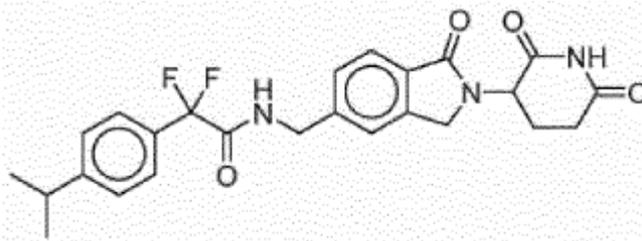
N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(3-(trifluorometil)piridin-2-il)acetamida



A. N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(3-(trifluorometil)piridin-2-il)acetamida. Se colocó ácido mesílico de 3-(5-(aminometil)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (0,050 g, 0,135 mmol) en un vial con N,N-dimetilformamida (1,0 mL), ácido 2,2-difluoro-2-(3-(trifluorometil)piridin-2-il)acético (0,033 g, 0,135 mmol), diisopropiletilamina (0,071 mL, 0,406 mmol) y 3-óxido hexafluorofosfato de 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio (0,057 g, 0,149 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a t.a. durante 18 h. Se recogió la mezcla de reacción en dimetilsulfóxido y se purificó usando HPLC semipreparatoria de fase inversa (acetonitrilo al 5-100% + ácido fórmico al 0,1% en agua + ácido fórmico al 0,1%, durante 20 min). Se combinaron fracciones que contenían el producto deseado y se eliminaron los productos orgánicos volátiles a presión reducida para dar N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(3-(trifluorometil)piridin-2-il)acetamida (0,033 g, 0,066 mmol, 49,1% de rendimiento) como un sólido blanco. 1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 10,98 (s, 1H), 9,59 (t, $J = 6,15$ Hz, 1H), 8,99 (d, $J = 4,73$ Hz, 1H), 8,47 (dd, $J = 1,26, 8,20$ Hz, 1H), 7,88 (dd, $J = 4,73, 8,20$ Hz, 1H), 7,74 (d, $J = 7,57$ Hz, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,51 (dd, $J = 0,63, 7,88$ Hz, 1H), 5,12 (dd, $J = 5,20, 13,40$ Hz, 1H), 4,55 (d, $J = 6,31$ Hz, 2H), 4,49 (d, $J = 17,34$ Hz, 1H), 4,32-4,37 (m, 1H), 2,88 - 2,97 (m, 1H), 2,58 - 2,64 (m, 1H), 2,36 - 2,46 (m, 1H), 2,02 (dtd, $J = 2,21, 5,16, 12,69$ Hz, 1H). MS (ESI) m/z 497,4 $[M+1]^+$.

Ejemplo 34

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



A. 2-(4-isopropilfenil)-2-oxoacetato de etilo. A una solución agitada de 1-(4-isopropilfenil)etanona (2,0 g, 12,33 mmol) en piridina (25 mL) se añadió dióxido de selenio (3,42 g, 30,82 mmol) y se agitó durante 16 h a 100°C. Se diluyó la mezcla de reacción con diclorometano (50 mL) y se filtró a través de un lecho de Celite. Al filtrado se añadió

cloroformiato de etilo (6 mL) a 0°C y se agitó durante 2 h. Se diluyó la mezcla de reacción con agua (50 mL) y se extrajo con diclorometano (3 X 100 mL). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con agua (2 X 50 mL), salmuera (50 mL), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para proporcionar 2-(4-isopropilfenil)-2-oxoacetato de etilo (2,0 g, 9,09 mmol, 74% de rendimiento). MS (ESI) m/z 221,29 [M+1]⁺.

5

B. 2,2-difluoro-2-(4-isopropilfenil)acetato de etilo. A 2-(4-isopropilfenil)-2-oxoacetato de etilo (1,0 g, 4,27 mmol) se añadió trifluoruro de dietilamino azufre (3 mL) a 0°C y se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Se neutralizó la mezcla de reacción con bicarbonato de sodio acuoso saturado (hasta pH-8) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 mL). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con agua (2 X 25 mL), salmuera (25 mL), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para proporcionar 2,2-difluoro-2-(4-isopropilfenil)acetato de etilo (1,0 g, 4,13 mmol, 91% de rendimiento). GCMS (m/z) 242,2 [M]⁺.

C. Ácido 2,2-difluoro-2-(4-isopropilfenil)acético. A una solución agitada de 2,2-difluoro-2-(4-isopropilfenil)acetato de etilo (1,0 g, 4,13 mmol) en tetrahidrofurano:metanol:agua (30 mL, 1:1:1) se añadió hidróxido de litio (868 mg, 20,66 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Se concentró la mezcla de reacción y se neutralizó el residuo con bisulfato de potasio saturado (20 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2 X 25 mL). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera (25 mL), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para proporcionar ácido 2,2-difluoro-2-(4-isopropilfenil)acético (700 mg, 3,27 mmol, 79% de rendimiento) como un líquido marrón. MS (ESI) m/z 213,33 [M-1]⁺.

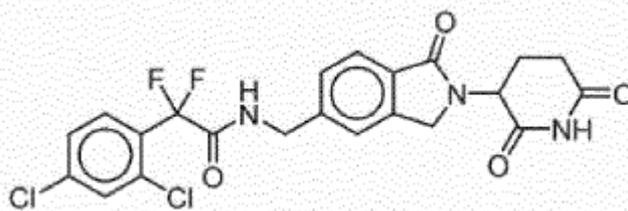
20

D. N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(4-isopropilfenil)acetamida. A una solución agitada en frío (0°C) de ácido 2,2-difluoro-2-(4-isopropilfenil)acético (200 mg, 0,93 mmol) en piridina (20 mL) se añadió cloruro de fosforilo (429 mg, 2,80 mmol) gota a gota y se agitó a 0-5°C durante 1 h. A esta mezcla de reacción se añadió a continuación clorhidrato de 3-(5-(aminometil)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (290 mg, 0,93 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Se neutralizó la mezcla de reacción con bicarbonato de sodio saturado acuoso (hasta pH-8) y se extrajo con acetato de etilo (3 X 50 mL). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con agua (2 X 50 mL), salmuera (50 mL), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron. Se purificó el residuo resultante por cromatografía de columna en fase inversa Reveleris C-18 usando acetoneitrilo al 50-55% en ácido fórmico acuoso (0,1%) para proporcionar N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(4-isopropilfenil)acetamida (85 mg, 0,18 mmol, 19% de rendimiento) como un sólido amarillo claro. MS (ESI) m/z 470,21 [M+1]⁺. ¹H RMN (300MHz, DMSO-d₆) δ 10,99 (s, 1H), 9,60 (t, J=6,1 Hz, 1H), 7,67 (d, J=8,1 Hz, 1H), 7,57 - 7,47 (m, 2H), 7,45 - 7,30 (m, 4H), 5,10 (dd, J=5,1, 13,2 Hz, 1H), 4,48 - 4,22 (m, 4H), 3,02 - 2,84 (m, 2H), 2,74 - 2,54 (m, 1H), 2,46 - 2,30 (m, 1H), 2,05 - 1,93 (m, 1H), 1,3-1,12 (m, 6H).

35

Ejemplo 35

2-(2,4-diclorofenil)-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoroacetamida



40

A. 2-(2,4-diclorofenil)-2-oxoacetato de etilo. A una solución agitada de 1-(2,4-diclorofenil)etanona (3,0 g, 15,87 mmol) en piridina (20 mL) se añadió dióxido de selenio (3,5 g, 31,74 mmol) y se agitó a 100°C durante 16 h. Se diluyó la mezcla de reacción con diclorometano (30 mL) y se filtró a través de un lecho de Celite. Al filtrado se le añadió cloroformiato de etilo (6 mL) a 0°C y se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Se neutralizó la mezcla de reacción con ácido clorhídrico acuoso 1 N (hasta pH-4) y se extrajo con acetato de etilo (2 X 100 mL). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con agua (2 X 50 mL), salmuera (50 mL), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para proporcionar 2-(2,4-diclorofenil)-2-oxoacetato de etilo (3,0 g, 12,19 mmol, 76% de rendimiento). ¹H RMN cumple. ¹H RMN (400MHz, DMSO-d₆) δ 7,88 - 7,82 (m, 2H), 7,65 (d, J=8,4 Hz, 1H), 4,37 (q, J=7,0 Hz, 2H), 1,30 (t, J=7,0 Hz, 3H),

B. 2-(2,4-diclorofenil)-2,2-difluoroacetato de etilo. Se agitó una solución de 2-(2,4-diclorofenil)-2-oxoacetato de etilo (1,0 g, 4,58 mmol) y trifluoruro de dietilamino azufre (3,7 g, 22,89 mmol) a temperatura ambiente durante 16 h. Se neutralizó la mezcla de reacción con bicarbonato de sodio acuoso saturado (hasta pH-8) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 mL). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con agua (2 X 30 mL), salmuera (30 mL), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para proporcionar 2-(2,4-diclorofenil)-2,2-difluoroacetato de etilo (1,0 g, 3,73 mmol,

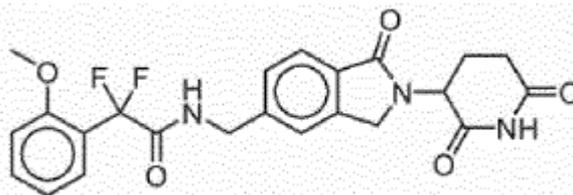
92% de rendimiento). GCMS (m/z) 268 [M]⁺.

C. Ácido 2-(2,4-diclorofenil)-2,2-difluoroacético. A una solución agitada de 2-(2,4-diclorofenil)-2,2-difluoroacetato de etilo (1,0 g, 3,73 mmol) en mezcla de tetrahidrofurano:metanol:agua (30 mL, 1:1:1) se añadió hidróxido de litio monohidratado (940,2 mg, 22,38 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se concentró la mezcla de reacción y se neutralizó el residuo con ácido clorhídrico acuoso al 10% (10 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2 X 50 mL). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera (20 mL), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para proporcionar ácido 2-(2,4-diclorofenil)-2,2-difluoroacético (800 mg, 3,33 mmol, 89% de rendimiento). MS (ESI) m/z 241 [M+2]⁺.

D. 2-(2,4-diclorofenil)-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)metil)-2,2-difluoroacetamida. A una solución agitada en frío (0°C) de ácido 2-(2,4-diclorofenil)-2,2-difluoroacético (279,6 mg, 1,165 mmol) en piridina (10 mL) se añadió cloruro de fosforilo (0,3 mL, 2,91 mmol) y se agitó a 0-5°C durante 30 min. A una mezcla de reacción se le añadió a continuación clorhidrato de 3-(5-(aminometil)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (300 mg, 0,97 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se neutralizó la mezcla de reacción con bicarbonato de sodio acuoso saturado (hasta pH=8) y se extrajo con acetato de etilo (2 X 25 mL). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con agua (25 mL), salmuera (25 mL), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. Se purificó el residuo resultante por cromatografía en columna Grace de fase inversa Reveleris C-18 usando acetonitrilo al 50-55% en ácido fórmico acuoso (0,1%) para proporcionar 2-(2,4-diclorofenil)-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)metil)-2,2-difluoroacetamida (60 mg, 0,12 mmol, 12% de rendimiento) como un sólido blanquecino. MS (ESI) m/z 496,03 [M+1]⁺. ¹H RMN (300MHz, DMSO-d₆) δ 10,99 (m, 1H), 9,70 (t, J=6,3 Hz, 1H), 7,84 - 7,65 (m, 3H), 7,66 - 7,57 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,44 (d, J=80 Hz, 1H), 5,11 (dd, J=5,1, 13,2 Hz, 1H), 4,49 (br d, J=5,5 Hz, 2H), 4,43 (s, 1H), 4,34 (s, 1H), 4,28 (s, 1H), 2,99 - 2,84 (m, 1H), 2,60 - 2,57 (m, 1H), 2,44 - 2,31 (m, 1H), 2,05 - 1,94 (m, 1H).

Ejemplo 36

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



A. 2-(2-metoxifenil)-2-oxoacetato de etilo. A una solución agitada de 1-(2-metoxifenil)etanonona (2,0 g, 13,32 mmol) en piridina (25 mL) se añadió dióxido de selenio (3,7 g, 33,29 mmol) y se agitó durante 16 h a 100°C. Se diluyó la mezcla de reacción con diclorometano (50 mL) y se filtró a través de un lecho de Celite. Al filtrado se le añadió cloroformiato de etilo (6 mL) a 0°C y se agitó durante 2 h. Se diluyó la mezcla de reacción con agua (30 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 X 100 mL). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con agua (2 X 50 mL), salmuera (50 mL), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para proporcionar 2-(2-metoxifenil)-2-oxoacetato de etilo (2,0 g, 9,62 mmol, 72% de rendimiento). GCMS (m/z) 208,2 [M]⁺.

B. 2,2-difluoro-2-(2-metoxifenil)acetato de etilo. A 2-(2-metoxifenil)-2-oxoacetato de etilo (1,0 g, 4,81 mmol) se añadió trifluoruro de dietilamino azufre (3 mL) a 0°C y se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Se neutralizó la mezcla de reacción con bicarbonato de sodio acuoso saturado (hasta pH=8) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 mL). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con agua (2 X 25 mL), salmuera (25 mL), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para proporcionar 2,2-difluoro-2-(2-metoxifenil)acetato de etilo (1,0 g, 4,35 mmol, 90% de rendimiento). GCMS (m/z) 230,2 [M]⁺.

C. Ácido 2,2-difluoro-2-(2-metoxifenil)acético. A una solución agitada de 2,2-difluoro-2-(2-metoxifenil)acetato de etilo (1,0 g, 4,35 mmol) en mezcla de tetrahidrofurano:metanol:agua (30 mL, 1:1:1) se añadió hidróxido de litio monohidratado (913 mg, 21,74 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Se concentró la mezcla de reacción y se neutralizó el residuo con bisulfato de potasio saturado (20 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2 X 25 mL). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera (25 mL), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para proporcionar ácido 2,2-difluoro-2-(2-metoxifenil)acético (700 mg, 3,46 mmol, 79% de rendimiento). MS (ESI) m/z 201,29 [M-1]⁺.

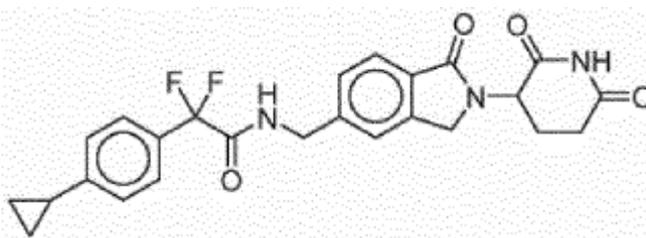
D. N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(2-metoxifenil)acetamida. A una

solución agitada en frío (0°C) de ácido 2,2-difluoro-2-(2-metoxifenil)acético (200 mg, 0,99 mmol) en piridina (20 mL) se añadió cloruro de fosforilo (454 mg, 0,99 mmol) gota a gota y se agitó a 0-5°C durante 1 h y a continuación se añadió clorhidrato de 3-(5-(aminometil)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (306 mg, 0,99 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Se neutralizó la mezcla de reacción con bicarbonato de sodio acuoso saturado (hasta pH=8) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 mL). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con agua (2 X 50 mL), salmuera (50 mL), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron. Se purificó el residuo resultante por cromatografía de columna en fase inversa Reveleris C-18 usando acetonitrilo al 50-55% en ácido fórmico acuoso (0,1%) para dar N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(2-metoxifenil)acetamida (80 mg, 0,17 mmol, 17% de rendimiento) como un sólido blanquecino. MS (ESI) m/z 458,15 $[M+1]^+$. 1H RMN (300MHz, DMSO- d_6) δ 10,99 (s, 1H), 9,37 (t, $J=5,9$ Hz, 1H), 7,73 (d, $J=77$ Hz, 1H), 7,59 - 7,41 (m, 4H), 7,17 - 7,03 (m, 2H), 5,11 (dd, $J=5,0$, 13,0 Hz, 1H), 4,53 - 4,26 (m, 4H), 3,66 (s, 3H), 3,01 - 2,85 (m, 1H), 2,74 - 2,54 (m, 1H), 2,45 - 2,29 (m, 1H), 2,09 - 1,90 (m, 1H)

Ejemplo 37

15

2-(4-ciclopropilfenil)-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoroacetamida



20 **A. 1-(4-ciclopropilfenil)etanona.** A una solución agitada y desgasificada de 1-(4-bromofenil)etanona (1 g, 5,02 mmol) en agua: a 1,4-dioxano (1:10, 50 mL) se le añadió ácido ciclopropilborónico (519 mg, 6,02 mmol) seguido por fosfato de potasio (3,2 g, 15,07 mmol), complejo [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) diclorometano (205 mg, 0,25 mmol). Se desgasificó la mezcla de reacción durante 10 min y se calentó a 100°C durante 8 h. Se enfrió la mezcla de reacción a temperatura ambiente y se filtró a través del lecho de celite. Al filtrado se le añadió agua fría (50 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 X 50 mL). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con agua (2 X 50 mL), salmuera (50 mL), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron. Se purificó el residuo resultante por cromatografía de columna (sílice 100-200) usando acetato de etilo en éter de petróleo al 20% para proporcionar 1-(4-ciclopropilfenil)etanona (700 mg, 4,37 mmol, 87% de rendimiento). GCMS (m/z) 160,2 $[M]^+$.

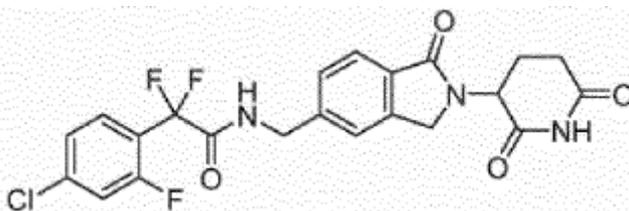
30 **B. 2-(4-ciclopropilfenil)-2-oxoacetato de etilo.** A una solución agitada de 1-(4-ciclopropilfenil)etanona (700 mg, 4,37 mmol) en piridina (10 mL) se añadió dióxido de selenio (1,2 g, 10,93 mmol) y se agitó a 100°C durante 16 h. Se diluyó la mezcla de reacción con diclorometano (20 mL) y se filtró a través de un lecho de Celite. Al filtrado se le añadió cloroformato de etilo (2 mL) a 0°C y se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Se neutralizó la mezcla de reacción con ácido clorhídrico acuoso 1 N (hasta pH=4) y se extrajo con acetato de etilo (2 X 60 mL). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con agua (2 X 30 mL), salmuera (30 mL), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para proporcionar 2-(4-ciclopropilfenil)-2-oxoacetato de etilo (890 mg, 4,08 mmol, 93% de rendimiento). GCMS (m/z) 218,2 $[M]^+$

45 **C. 2-(4-ciclopropilfenil)-2,2-difluoroacetato de etilo.** Se agitó una solución de 2-(4-ciclopropilfenil)-2-oxoacetato de etilo (890 mg, 4,08 mmol) y trifluoruro de dietilamino azufre (3,7 g, 22,89 mmol) a temperatura ambiente durante 16 h. Se neutralizó la mezcla de reacción con bicarbonato de sodio acuoso saturado (hasta pH=8) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 mL). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con agua (2 X 30 mL), salmuera (30 mL), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para proporcionar 2-(4-ciclopropilfenil)-2,2-difluoroacetato de etilo (920 mg, 3,83 mmol, 94% de rendimiento). GCMS (m/z) 240,2 $[M]^+$

50 **D. Ácido 2-(4-ciclopropilfenil)-2,2-difluoroacético.** A una solución agitada de 2-(4-ciclopropilfenil)-2,2-difluoroacetato de etilo (920 mg, 3,83 mmol) en tetrahidrofurano-metanol-agua (30 mL, 1:1:1) se añadió hidróxido de litio monohidratado (483 mg, 11,49 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se concentró la mezcla de reacción y se neutralizó el residuo con ácido clorhídrico acuoso al 10% (10 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2 X 50 mL). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera (20 mL), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para proporcionar ácido 2-(4-ciclopropilfenil)-2,2-difluoroacético (750 mg, 3,53 mmol, 92% de rendimiento). GCMS (m/z) 212,1 $[M]^+$.

E. 2-(4-ciclopropilfenil)-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoroacetamida. A una solución agitada en frío (0°C) de ácido 2-(4-ciclopropilfenil)-2,2-difluoroacético (200 mg, 0,943 mmol) en piridina (10 mL) se añadió cloruro de fosforilo (0,4 mL, 2,830 mmol) y se agitó a 0-5°C durante 30 min. A esta mezcla de reacción se le añadió a continuación clorhidrato de 3-(5-(aminometil)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (359 mg, 1,16 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se neutralizó la mezcla de reacción con bicarbonato de sodio acuoso saturado (hasta pH=8) y se extrajo con acetato de etilo (2 X 25 mL). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con agua (25 mL), salmuera (25 mL), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. Se purificó el residuo resultante por cromatografía de columna en fase inversa Reveleris C-18 usando acetonitrilo al 40-45% en ácido fórmico acuoso (0,1%) para proporcionar 2-(4-ciclopropilfenil)-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoroacetamida (90 mg, 0,192 mmol, 20,0% de rendimiento) como un sólido blanquecino. MS (ESI) *m/z* 468,13 [M+1]⁺. ¹H RMN (300MHz, DMSO-d₆) δ 10,99 (s, 1H), 9,58 (t, *J*=5,9 Hz, 1H), 7,67 (d, *J*=8,1 Hz, 1H), 7,44 (d, *J*=8,1 Hz, 2H), 7,39 - 7,31 (m, 2H), 7,21 (d, *J*=8,1 Hz, 2H), 5,10 (dd, *J*=5,1, 13,2 Hz, 1H), 4,49 - 4,21 (m, 4H), 3,00 - 2,81 (m, 1H), 2,67 - 2,56 (m, 1H), 2,45 - 2,29 (m, 1H), 2,07 - 1,92 (m, 2H), 1,04 - 0,97 (m, 2H), 0,55 - 0,77 (m, 2H).

15

Ejemplo 38**2-(4-cloro-2-fluorofenil)-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoroacetamida**

20

A. 2-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-oxoacetato de etilo. A una solución agitada de 1-(4-cloro-2-fluorofenil)etanona (2,0 g, 11,588 mmol) en piridina (30 mL) se añadió dióxido de selenio (2,57 g, 23,176 mmol) y se agitó durante 16 h a 100°C. Se diluyó la mezcla de reacción con diclorometano (30 mL) y se filtró a través de un lecho de Celite. Al filtrado se le añadió cloroformiato de etilo (4 mL) a 0°C y se agitó durante 2 h. A la mezcla de reacción se le añadió agua (30 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 X 50 mL). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con agua (2 X 20 mL), salmuera (20 mL), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. Se purificó el residuo resultante por cromatografía de columna (sílice 100-200) usando acetato de etilo al 5-10% en éter de petróleo para proporcionar 2-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-oxoacetato de etilo (1,71 g, 7,434 mmol, 64% de rendimiento) como un líquido incoloro. MS (ESI) *m/z* 230,1.

30

B. 2-(4-cloro-2-fluorofenil)-2,2-difluoroacetato de etilo. Se hizo reaccionar 2-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-oxoacetato de etilo (1,71 g, 7,434 mmol) con trifluoruro de dietilamino azufre (2,45 mL, 18,585 mmol) y se agitó durante 12 h a temperatura ambiente. Se neutralizó la mezcla de reacción con bicarbonato de sodio acuoso saturado (hasta pH=8) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 mL). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con agua (2 X 10 mL), salmuera (10 mL), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para proporcionar 2-(4-cloro-2-fluorofenil)-2,2-difluoroacetato de etilo (1,0 g, 4,087 mmol, 55% de rendimiento) como un líquido incoloro. MS (ESI) *m/z* 252,1.

35

C. Ácido 2-(4-cloro-2-fluorofenil)-2,2-difluoroacético. A una solución agitada en frío (0°C) de 2-(4-cloro-2-metilfenil)-2,2-difluoroacetato de etilo (1,0 g, 4,087 mmol) en mezcla de tetrahidrofurano:etanol:agua (30 mL, 1:1:1) se añadió hidróxido de litio monohidratado (0,85 g, 20,436 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 6 h. Se concentró la mezcla de reacción y se neutralizó el residuo con ácido clorhídrico acuoso al 10% (10 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2 X 20 mL). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera (20 mL), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a ácido 2-(4-cloro-2-fluorofenil)-2,2-difluoroacético (550 mg, 2,455 mmol, 62% de rendimiento) como un sólido marrón. MS (ESI) *m/z* 224,0.

45

D. 2-(4-cloro-2-fluorofenil)-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoroacetamida. A una solución agitada en frío (0°C) de ácido 2-(4-cloro-2-fluorofenil)-2,2-difluoroacético (217 mg, 0,968 mmol) en piridina se añadió oxiclorigenato de fósforo (0,27 mL, 2,906 mmol) gota a gota y se agitó a 0-5°C durante 1 h. A esta mezcla de reacción se le añadió clorhidrato de 3-(5-(aminometil)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (300 mg, 0,968 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Se neutralizó la mezcla de reacción con bicarbonato de sodio acuoso saturado (hasta pH=8) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 mL). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con agua (2 X 10 mL), salmuera (10 mL), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron. Se purificó el residuo resultante por cromatografía de columna en fase inversa Reveleris C-18 usando acetonitrilo al 40-55% en ácido fórmico acuoso (0,1%) para dar 2-(4-cloro-2-fluorofenil)-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-

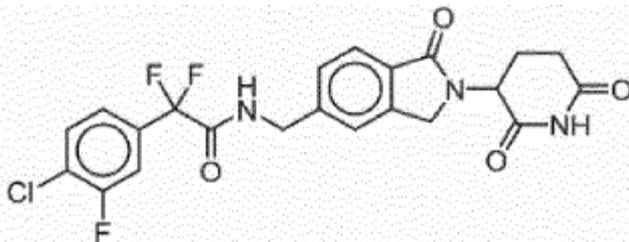
50

difluoroacetamida (59 mg, 0,123 mmol, 12% de rendimiento) como un sólido blanquecino. MS (ESI) m/z 480,07 $[M+1]^+$. 1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10,99 (s, 1H), 9,74 (s, 1H), 7,69 (dd, $J = 11,1, 7,8$ Hz, 3H), 7,55 - 7,29 (m, 3H), 5,16-5,09 (dd, $J = 5,1$ Hz, 1H), 4,52 - 4,27 (m, 4H), 3,00 - 2,84 (m, 1H), 2,66-2,55 (m, 1H), 2,41-2,30 (m, 1H), 2,04-1,94 (m, 1H).

5

Ejemplo 39

2-(4-cloro-3-fluorofenil)-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoroacetamida



10

A. 2-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-oxoacetato de etilo. A una solución agitada de 1-(4-cloro-3-fluorofenil)etanona (2,0 g, 11,62 mmol) en piridina (20 mL) se añadió dióxido de selenio (2,5 g, 23,25 mmol) y se agitó a 100°C durante 16 h. Se diluyó la mezcla de reacción con diclorometano (30 mL) y se filtró a través de un lecho de Celite. Al filtrado se le añadió cloroformiato de etilo (6 mL) a 0°C y se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Se neutralizó la mezcla de reacción con ácido clorhídrico acuoso 1 N (hasta pH-4) y se extrajo con acetato de etilo (2 X 100 mL). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con agua (2 X 50 mL), salmuera (50 mL), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para proporcionar 2-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-oxoacetato de etilo (2,0 g, 8,69 mmol, 75% de rendimiento). GCMS (m/z) 230 $[M]^+$.

15

20

B. 2-(4-cloro-3-fluorofenil)-2,2-difluoroacetato de etilo. Se agitó una solución de 2-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-oxoacetato de etilo (1,0 g, 4,34 mmol) y trifluoruro de dietilamino azufre (3,7 g, 22,89 mmol) a temperatura ambiente durante 16 h. Se neutralizó la mezcla de reacción con bicarbonato de sodio acuoso saturado (hasta pH-8) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 mL). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con agua (2 X 30 mL), salmuera (30 mL), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para proporcionar 2-(4-cloro-3-fluorofenil)-2,2-difluoroacetato de etilo (900 mg, 3,57 mmol, 82% de rendimiento). GCMS (m/z) 252,1 $[M]^+$.

25

C. Ácido 2-(4-cloro-3-fluorofenil)-2,2-difluoroacético. A una solución agitada de 2-(4-cloro-3-fluorofenil)-2,2-difluoroacetato de etilo (800 mg, 3,17 mmol) en mezcla de tetrahidrofurano:metanol:agua (20 mL, 1:1:1) se añadió hidróxido de litio monohidratado (798 mg, 19,04 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se concentró la mezcla de reacción y se neutralizó el residuo con ácido clorhídrico acuoso al 10% (10 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2 X 50 mL). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera (20 mL), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para proporcionar ácido 2-(4-cloro-3-fluorofenil)-2,2-difluoroacético (600 mg, 2,67 mmol, 84% de rendimiento). MS (ESI) m/z 223,1 $[M-1]^+$.

30

35

D. 2-(4-cloro-3-fluorofenil)-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoroacetamida. A una solución agitada en frío (0°C) de ácido 2-(4-cloro-3-fluorofenil)-2,2-difluoroacético (261 mg, 1,165 mmol) en piridina (10 mL) se añadió cloruro de fosforilo (0,3 mL, 2,91 mmol) y se agitó a 0-5°C durante 30 min. A una mezcla de reacción se le añadió a continuación clorhidrato de 3-(5-(aminometil)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (300 mg, 0,97 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se neutralizó la mezcla de reacción con bicarbonato de sodio acuoso saturado (hasta pH-8) y se extrajo con acetato de etilo (2 X 25 mL). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con agua (25 mL), salmuera (25 mL), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. Se purificó el residuo resultante por cromatografía de columna Grace de fase inversa C-18 Reveleris usando acetonitrilo al 50-55% en ácido fórmico acuoso (0,1%) para proporcionar 2-(4-cloro-3-fluorofenil)-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoroacetamida (50 mg, 0,10 mmol, 11% de rendimiento) como un sólido blanquecino. MS (ESI) m/z 480,05 $[M+1]^+$. 1H RMN (300MHz, DMSO- d_6) δ 10,99 (s, 1H), 9,70 (br s, 1H), 7,81 (br t, $J=7,9$ Hz, 1H), 7,71 - 7,60 (m, 2H), 7,49 - 7,32 (m, 3H), 5,10 (br dd, $J=5,1, 13,2$ Hz, 1H), 4,49 - 4,38 (m, 3H), 4,34 - 4,25 (m, 1H), 2,99 - 2,83 (m, 1H), 2,63 - 2,56 (br s, 1H), 2,44 - 2,26 (m, 1H), 2,06 - 1,94 (m, 1H).

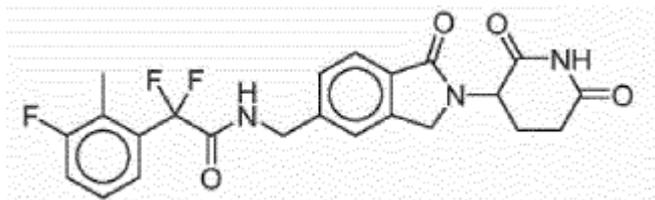
40

45

50

Ejemplo 40

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

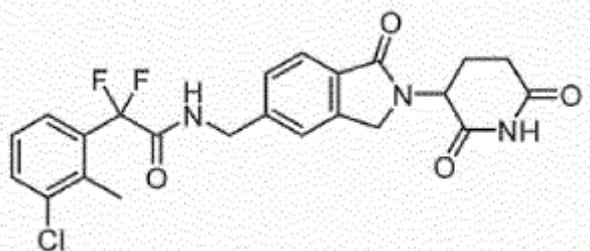


- 5 **A. 1-(3-fluoro-2-metilfenil)etanona.** A una solución agitada de 3-fluoro-2-metilbenzonitrilo (3 g, 22,22 mmol) en benceno (20 mL) se añadió yoduro de metilmagnesio (9,0 mL, 26,64 mmol, 3 M en éter dietílico) a 0°C y se agitó a 80°C durante 8 h. A continuación se enfrió la mezcla de reacción a temperatura ambiente, se añadió ácido clorhídrico 6 N (25 mL) y se agitó calentada a 80°C durante 8 h. Se enfrió la mezcla de reacción a temperatura ambiente y se extrajo con acetato de etilo (3 X 100 mL). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con agua (2 X 100 mL), salmuera (100 mL), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para proporcionar 1-(3-fluoro-2-metilfenil)etanona (920 mg, 6,05 mmol, 27% de rendimiento). GCMS (*m/z*) 152,2 [M]⁺
- 10 **B. 2-(3-fluoro-2-metilfenil)-2-oxoacetato de etilo.** A una solución agitada de 1-(3-fluoro-2-metilfenil)etanona (900 mg, 5,91 mmol) en piridina (25 mL) se añadió dióxido de selenio (1,7 g, 14,79 mmol) y se agitó durante 12 h a 100°C. Se diluyó la mezcla de reacción con diclorometano (20 mL) y se filtró a través de un lecho de Celite. Al filtrado se le se añadió cloroformiato de etilo (3 mL) a 0°C y se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se neutralizó la mezcla de reacción con ácido clorhídrico acuoso 1 N (hasta pH=4) y se extrajo con acetato de etilo (3 X 50 mL). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con agua (2 X 50 mL), salmuera (50 mL), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para proporcionar 2-(3-fluoro-2-metilfenil)-2-oxoacetato de etilo (1,2 g, 5,71 mmol, 96%). GCMS (*m/z*) 210,2 [M]⁺
- 15 **C. 2,2-difluoro-2-(3-fluoro-2-metilfenil)acetato de etilo.** Se agitó una solución de 2-(3-fluoro-2-metilfenil)-2-oxoacetato de etilo (1,2 g, 5,71 mmol) y trifluoruro de dietilamino azufre (4,3 g, 26,67 mmol) a temperatura ambiente durante 16 h. Se neutralizó la mezcla de reacción con bicarbonato de sodio acuoso saturado (hasta pH=8) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 mL). Se lavó la capa orgánica combinada con agua (2 X 50 mL), salmuera (50 mL), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para proporcionar 2,2-difluoro-2-(3-fluoro-2-metilfenil)acetato de etilo (1,0 g, 4,31 mmol, 76%) como un líquido marrón. GCMS (*m/z*) 232,2 [M]⁺
- 20 **D. Ácido 2,2-difluoro-2-(3-fluoro-2-metilfenil)acético.** A una solución agitada en frío (0°C) de 2,2-difluoro-2-(3-fluoro-2-metilfenil)acetato de etilo (1,0 g, 4,31 mmol) en metanol: tetrahidrofurano:agua (1:1:1, 30 mL) se añadió hidróxido de litio monohidratado (543 mg, 12,93 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se concentró la mezcla de reacción y se neutralizó el residuo con ácido clorhídrico acuoso al 10% (10 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2 X 50 mL). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera (50 mL), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para proporcionar ácido 2,2-difluoro-2-(3-fluoro-2-metilfenil)acético (800 mg, 3,92 mmol, 91% de rendimiento). GCMS (*m/z*) 204,1 [M]⁺
- 30 **E. N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(3-fluoro-2-metilfenil)acetamida.** A una solución agitada en frío (0°C) de ácido 2,2-difluoro-2-(3-fluoro-2-metilfenil)acético (200 mg, 0,98 mmol) en piridina (10 mL) se añadió cloruro de fosforilo (0,3 mL, 2,94 mmol) gota a gota y se agitó a 0-5°C durante 30 min. A esta mezcla de reacción se le añadió a continuación clorhidrato de 3-(5-(aminometil)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (303 mg, 0,98 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se neutralizó la mezcla de reacción con bicarbonato de sodio acuoso saturado (hasta pH=8) y se extrajo con acetato de etilo (2 X 25 mL). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con agua (25 mL), salmuera (25 mL), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. Se purificó el residuo resultante por cromatografía de columna en fase inversa Reveleris C-18 usando acetonitrilo al 40-45% en ácido fórmico acuoso (0,1%) para proporcionar N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(3-fluoro-2-metilfenil)acetamida (80 mg, 0,17 mmol, 18,0% de rendimiento) como un sólido blanquecino. MS (ESI) *m/z* 460,10 [M+1]⁺. ¹H RMN (300MHz, DMSO-d₆) δ 10,98 (s, 1H), 9,68 (t, *J*=5,9 Hz, 1H), 7,70 (d, *J*=8,1 Hz, 1H), 7,49 - 7,31 (m, 5H), 5,10 (dd, *J*=4,8, 13,2 Hz, 1H), 4,52 - 4,22 (m, 4H), 3,00 - 2,82 (m, 1H), 2,67 - 2,54 (m, 1H), 2,46 - 2,30 (m, 1H), 2,21 (br s, 3H), 2,09 - 1,92 (m, 1H).
- 45

Ejemplo 41

50

2-(3-cloro-2-metilfenil)-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoroacetamida



A. 1-(3-cloro-2-metilfenil)etanona. A una solución agitada de 3-cloro-2-metilbenzonitrilo (2,0 g, 13,245 mmol) en benceno (30 mL) se añadió yoduro de metilmagnesio (3M) en solución de éter dietílico (5,3 mL, 15,89 mmol) a 0°C y se agitó durante 16 h a 75°C. Se trató la mezcla de reacción con solución de ácido clorhídrico acuoso 6 N (20 mL) a 0°C y se agitó durante 4 h a 75°C. Se inactivó la mezcla de reacción con agua (50 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 X 50 mL). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con agua (2 X 20 mL), salmuera (20 mL), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. Se purificó el residuo obtenido por cromatografía en columna (sílice 100-200) usando acetato de etilo al 5-8% en éter de petróleo para proporcionar 1-(4-cloro-2-metilfenil)etanona (1,4 g, 8,333 mmol, 63% de rendimiento) como un líquido incoloro. GCMS (ESI) *m/z*. 168,1.

B. 2-(3-cloro-2-metilfenil)-2-oxoacetato de etilo. A una solución agitada de 1-(4-cloro-2-metilfenil)etanona (1,4 g, 8,333 mmol) en piridina (30 mL) a 0°C, se añadió dióxido de selenio (1,85 g, 16,666 mmol) y se agitó durante 16 h a 100°C. Se diluyó la mezcla de reacción con diclorometano (30 mL) y se filtró a través de un lecho de Celite. Al filtrado se le añadió cloroformiato de etilo (3 mL) a 0°C y se agitó durante 2 h. Se inactivó la mezcla de reacción con agua y se extrajo con acetato de etilo (3 X 50 mL). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con agua (2 X 20 mL), salmuera (20 mL), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. Se purificó el residuo resultante por cromatografía en columna (sílice 100-200) usando acetato de etilo al 5-10% en éter de petróleo para dar 2-(3-cloro-2-metilfenil)-2-oxoacetato de etilo (1,1 g, 4,867 mmol, 58,5% de rendimiento) como un líquido incoloro. GCMS (ESI) *m/z* 226,1.

C. 2-(3-cloro-2-metilfenil)-2,2-difluoroacetato de etilo. Al 2-(3-cloro-2-metilfenil)-2-oxoacetato de etilo (1,1 g, 4,867 mmol) se le añadió trifluoruro de dietilamino azufre (1,6 mL, 12,168 mmol) y se agitó durante 12 h a temperatura ambiente. Se neutralizó la mezcla de reacción con bicarbonato de sodio acuoso saturado (hasta pH-8) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 mL). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con agua (2 X 10 mL), salmuera (10 mL), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para proporcionar 2-(3-cloro-2-metilfenil)-2,2-difluoroacetato de etilo (710 mg, 2,862 mmol, 58% de rendimiento) como un líquido incoloro. GCMS (ESI) *m/z* 248,1.

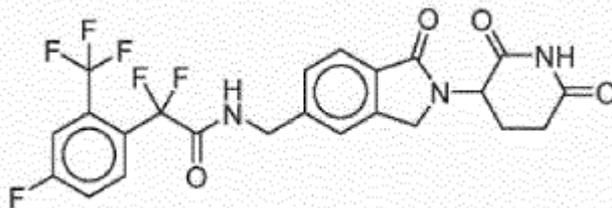
D. Ácido 2-(3-cloro-2-metilfenil)-2,2-difluoroacético. A una solución agitada en frío (0°C) de 2-(3-cloro-2-metilfenil)-2,2-difluoroacetato de etilo (710 mg, 2,862 mmol) en mezcla de tetrahidrofurano:etanol:agua (30 mL, 1:1:1) se añadió hidróxido de litio (0,6 g, 14,314 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 6 h. Se concentró la mezcla de reacción y se neutralizó el residuo con ácido clorhídrico acuoso al 10% (10 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2 X 30 mL). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera (20 mL), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para proporcionar ácido 2-(3-cloro-2-metilfenil)-2,2-difluoroacético (382 g, 1,736 mmol, 60% de rendimiento) como un sólido. MS (ESI) *m/z* 219,17 [M-1].

E. 2-(3-cloro-2-metilfenil)-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)metil)-2,2-difluoroacetamida. A una solución agitada en frío (0°C) de ácido 2-(3-cloro-2-metilfenil)-2,2-difluoroacético (213 mg, 0,968 mmol) en piridina se añadió oxocloruro de fósforo (0,27 mL, 2,906 mmol) gota a gota y se agitó a 0-5°C durante 1 h y a continuación se añadió clorhidrato de 3-(5-(aminometil)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (300 mg, 0,968 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Se neutralizó la mezcla de reacción con bicarbonato de sodio acuoso saturado (hasta pH-8) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 mL). Se lavó la capa orgánica combinada con agua (2 X 10 mL), salmuera (10 mL) y se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. Se purificó el residuo resultante por cromatografía de columna en fase inversa Reveleris C-18 usando acetonitrilo al 40-55% en ácido fórmico acuoso (0,1%) para proporcionar 2-(3-cloro-2-metilfenil)-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)metil)-2,2-difluoroacetamida (62 mg, 0,130 mmol, 13% de rendimiento) como un sólido blanco. MS (ESI) *m/z* 476,07 [M+1]⁺. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 10,98 (s, 1H), 9,68 (s, 1H), 7,68 (dd, *J* = 15,3, 7,9 Hz, 2H), 7,55 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,44 - 7,34 (m, 2H), 5,11 (dd, *J* = 13,3, 5,0 Hz, 1H), 4,52 - 4,27 (m, 4H), 3,00 - 2,84 (m, 1H), 2,66-2,55 (m, 1H), 2,43-2,30 (m, 4H), 2,04-1,94 (m, 1H).

50

Ejemplo 42

N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(4-fluoro-2-

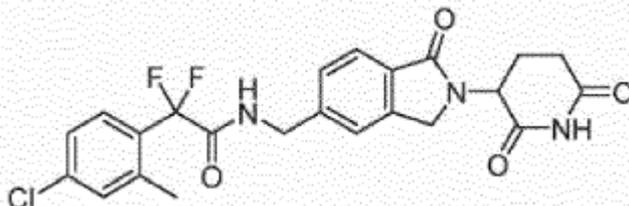
(trifluorometil)fenil)acetamida

5 **A. 2,2-difluoro-2-(4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil)acetato de etilo.** A una solución agitada de 4-fluoro-1-yodo-2-(trifluorometil)benceno (500 mg, 1,72 mmol) en dimetilsulfóxido (5,2 mL) se añadió cobre (329 mg, 5,17 mmol) y 2-bromo-2,2-difluoroacetato de etilo (418 mg, 2,07 mmol) a temperatura ambiente y se agitó a 55°C durante 16 h. Se neutralizó la mezcla de reacción con solución de cloruro de amonio saturada acuosa y se extrajo con acetato de etilo (3 X 25 mL). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con agua (2 X 25 mL), salmuera (25 mL), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para proporcionar 2,2-difluoro-2-(4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil)acetato de etilo (300 mg, 1,05 mmol, 61%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,87 - 7,83 (m, 1H), 7,51 - 7,48 (m, 1H), 7,39 - 7,34 (m, 1H), 4,35 - 4,30 (m, 2H), 1,30 (t, J = 5,1 Hz, 3H).

10 **B. Ácido 2,2-difluoro-2-(4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil)acético.** A una solución agitada de 2,2-difluoro-2-(4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil)acetato de etilo (300 mg, 1,05 mmol) en mezcla de tetrahidrofurano:metanol:agua (15 mL, 1:1:1) se añadió hidróxido de litio (132 mg, 3,15 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Se concentró la mezcla de reacción y se neutralizó el residuo con bisulfato de potasio saturado (20 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2 X 25 mL). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera (25 mL), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para proporcionar ácido 2,2-difluoro-2-(4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil)acético (220 mg, 0,85 mmol, 81% de rendimiento). MS (ESI) *m/z* 257,1[M-1]⁺.

25 **C. N-((2,6-dioxopiperidin-3-yl)-1-oxoisindolin-5-yl)metil)-2,2-difluoro-2-(4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil)acetamida.** A una solución agitada en frío (0°C) de ácido 2,2-difluoro-2-(4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil)acético (200 mg, 0,78 mmol) en piridina (20 mL) se añadió cloruro de fosforilo (356 mg, 2,32 mmol) gota a gota y se agitó a 0-5°C durante 1 h y a continuación se añadió clorhidrato de 3-(5-(aminometil)-1-oxoisindolin-2-yl)piperidina-2,6-diona (302 mg, 0,78 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Se neutralizó la mezcla de reacción con bicarbonato de sodio acuoso saturado (hasta pH=8) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 mL). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con agua (2 X 50 mL), salmuera (50 mL), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron. Se purificó el residuo resultante por cromatografía de columna en fase inversa Reveleris 30 C-18 usando acetonitrilo al 55-60% en ácido fórmico acuoso (0,1%) para proporcionar N-((2,6-dioxopiperidin-3-yl)-1-oxoisindolin-5-yl)metil)-2,2-difluoro-2-(4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil)acetamida (75 mg, 0,17 mmol, 21% de rendimiento) como un sólido blanco. MS (ESI) *m/z* 514,07 [M+1]⁺. ¹H RMN (300MHz, DMSO-d₆) δ = 10,98 (s, 1H), 9,73 - 9,62 (m, 1H), 7,96 - 7,82 (m, 2H), 7,78 - 7,67 (m, 2H), 7,49 - 7,37 (m, 2H), 5,11 (dd, J=4,8, 13,2 Hz, 1H), 4,53 - 4,26 (m, 4H), 3,00 - 2,82 (m, 1H), 2,77 - 2,54 (m, 1H), 2,44 - 2,23 (m, 1H), 2,08 - 1,93 (m, 1H)

35

Ejemplo 43**2-(4-cloro-2-metilfenil)-N-((2,6-dioxopiperidin-3-yl)-1-oxoisindolin-5-yl)metil)-2,2-difluoroacetamida**

40

45 **A. 1-(4-cloro-2-metilfenil)etanona.** A una solución agitada de 4-cloro-2-metilbenzonitrilo (2,0 g, 13,193 mmol) en benceno (30 mL) se añadió yoduro de metilmagnesio (3M) en solución de éter dietílico (5,27 mL, 15,83 mmol) a 0°C y se agitó durante 16 h a 75°C. Se enfrió la mezcla de reacción a 0°C y se inactivó con solución de ácido clorhídrico 6 N (20 mL) y se siguió agitando a 75°C durante 4 h. Se inactivó la mezcla de reacción con agua y se extrajo con acetato de etilo (3 X 50 mL). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con agua (2 X 20 mL), salmuera (20 mL), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. Se purificó el residuo obtenido por cromatografía en columna (sílice 100-200)

usando acetato de etilo en éter de petróleo al 5-10% para proporcionar 1-(4-cloro-2-metilfenil)etanona (1,5 g, 8,928 mmol, 67% de rendimiento) como un líquido incoloro. GCMS (ESI) m/z 168,1.

B. 2-(4-cloro-2-metilfenil)-2-oxoacetato de etilo. A una solución agitada de 1-(4-cloro-2-metilfenil)etanona (1,5 g, 8,928 mmol) en piridina (30 mL) se añadió dióxido de selenio (2 g, 17,857 mmol) y se agitó durante 16 h a 100°C. Se enfrió la mezcla de reacción a temperatura ambiente, se diluyó con diclorometano (30 mL) y se filtró a través de un lecho de Celite. Al filtrado se añadió cloroformiato de etilo (3 mL) a 0°C y se agitó durante 2 h. Se inactivó la mezcla de reacción con agua y se extrajo con acetato de etilo (3 X 50 mL). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con agua (2 X 20 mL), salmuera (20 mL), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. Se purificó el residuo obtenido por cromatografía en columna (sílice 100-200) usando acetato de etilo en éter de petróleo al 5-10% para proporcionar 2-(4-cloro-2-metilfenil)-2-oxoacetato de etilo (1,1 g, 4,867 mmol, 54% de rendimiento) como un líquido incoloro. MS (ESI) m/z 226,2.

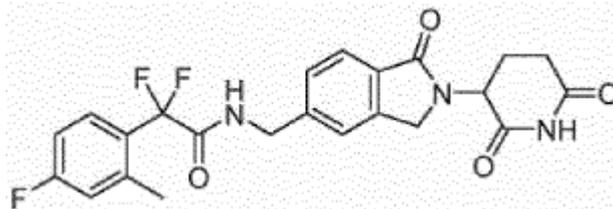
C. 2-(4-cloro-2-metilfenil)-2,2-difluoroacetato de etilo. A 2-(4-cloro-2-metilfenil)-2-oxoacetato de etilo (1,1 g, 4,867 mmol) se añadió trifluoruro dietilamino azufre (1,6 mL, 12,168 mmol) y se agitó durante 12 h a temperatura ambiente. Se neutralizó la mezcla de reacción con bicarbonato de sodio acuoso saturado (hasta pH-8) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 mL). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con agua (2 X 10 mL), salmuera (10 mL), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para proporcionar 2-(4-cloro-2-metilfenil)-2,2-difluoroacetato de etilo (692 mg, 2,790 mmol, 57% de rendimiento) como un líquido incoloro. GCMS (ESI) m/z 248,1.

D. Ácido 2-(4-cloro-2-metilfenil)-2,2-difluoroacético. A una solución agitada en frío (0°C) de 2-(4-cloro-2-metilfenil)-2,2-difluoroacetato de etilo (692 mg, 2,790 mmol) en mezcla de tetrahidrofurano:etanol:agua (30 mL, 1:1:1) se añadió hidróxido de litio (585 mg, 13,951 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 6 h. Se concentró la mezcla de reacción y se neutralizó el residuo con ácido clorhídrico acuoso al 10% (10 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2 X 20 mL). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera (20 mL), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para proporcionar ácido 2-(4-cloro-2-metilfenil)-2,2-difluoroacético (446 g, 2,027 mmol, 72% de rendimiento) como un líquido marrón. MS (ESI) m/z 219,29 [M-1].

E. 2-(4-cloro-2-metilfenil)-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)metil)-2,2-difluoroacetamida. A una solución agitada en frío (0°C) de ácido 2-(4-cloro-2-metilfenil)-2,2-difluoroacético (213 mg, 0,968 mmol) en piridina se añadió oxiclorigenato de fósforo (0,27 mL, 2,906 mmol) gota a gota y se agitó a 0-5°C durante 1 h y a continuación se añadió clorhidrato de 3-(5-(aminometil)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (300 mg, 0,968 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Se neutralizó la mezcla de reacción con bicarbonato de sodio acuoso saturado (hasta pH-8) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 mL). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con agua (2 X 10 mL), salmuera (10 mL), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron. Se purificó el residuo obtenido por cromatografía de columna en fase inversa Reveleris C-18 usando acetonitrilo al 40-60% en ácido fórmico acuoso (0,1%) para proporcionar 2-(4-cloro-2-metilfenil)-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)metil)-2,2-difluoroacetamida (90 mg, 0,189 mmol, 19,5% de rendimiento) como un sólido blanquecino. MS (ESI) m/z 476,09 [M+1]⁺. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 10,99 (s, 1H), 9,65 (t, *J* = 5,9 Hz, 1H), 7,70 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,54 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,50 - 7,31 (m, 4H), 5,11 (dd, *J* = 13,2, 5,1 Hz, 1H), 4,52 - 4,25 (m, 4H), 3,00 - 2,85 (m, 1H), 2,65-2,55 (m, 1H), 2,45-2,31 (m, 4H), 2,08 - 1,94 (m, 1H).

Ejemplo 44

45 N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(4-fluoro-2-metilfenil)acetamida



A. 1-(4-fluoro-2-metilfenil)etanona. A una solución agitada de 4-fluoro-2-metilbenzonitrilo (2,0 g, 14,803 mmol) en benceno (30 mL) se añadió yoduro de metilmagnesio (3M) en solución de éter dietílico (5,92 mL, 17,764 mmol) a 0°C y se agitó durante 16 h a 75°C. Se enfrió la mezcla de reacción a 0°C y se inactivó con solución de ácido clorhídrico 6 N (20 mL) y se siguió agitando a 75°C durante 4 h. Se inactivó la mezcla de reacción con agua y se extrajo con acetato de etilo (3 X 50 mL). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con agua (2 X 20 mL), salmuera (20 mL), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. Se purificó el residuo obtenido por cromatografía en columna (sílice 100-200)

usando acetato de etilo en éter de petróleo al 5-10% para proporcionar 1-(4-fluoro-2-metilfenil)etanona (1,6 g, 10,526 mmol, 71% de rendimiento) como un líquido incoloro. GCMS (ESI) m/z 152,2.

B. 2-(4-fluoro-2-metilfenil)-2-oxoacetato de etilo. A una solución agitada de 1-(4-fluoro-2-metilfenil)etanona (1,6 g, 10,526 mmol) en piridina (30 mL) se añadió dióxido de selenio (2,3 g, 21,052 mmol) y se agitó durante 16 h a 100°C. Se enfrió la mezcla de reacción a temperatura ambiente, se diluyó con diclorometano (30 mL) y se filtró a través de un lecho de Celite. Al filtrado se le añadió cloroformiato de etilo (3,2 mL) a 0°C y se agitó durante 2 h. Se inactivó la mezcla de reacción con agua y se extrajo con acetato de etilo (3 X 50 mL). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con agua (2 X 20 mL), salmuera (20 mL), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. Se purificó el residuo obtenido por cromatografía en columna (sílice 100-200) usando acetato de etilo en éter de petróleo al 5-10% para proporcionar 2-(4-fluoro-2-metilfenil)-2-oxoacetato de etilo (1,37 g, 6,523 mmol, 62% de rendimiento) como un líquido incoloro. GCMS (ESI) m/z 210,1.

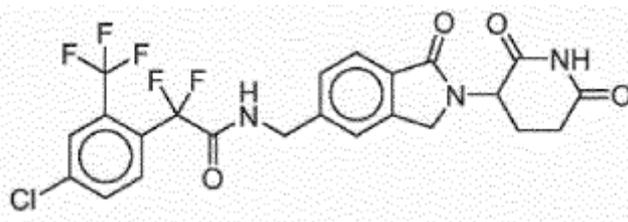
C. 2,2-difluoro-2-(4-fluoro-2-metilfenil)acetato de etilo. A 2-(4-cloro-2-metilfenil)-2-oxoacetato de etilo (1,37 g, 6,523 mmol) se añadió trifluoruro de dietilamino azufre (2,1 mL, 16,307 mmol) y se agitó durante 12 h a temperatura ambiente. Se neutralizó la mezcla de reacción con bicarbonato de sodio acuoso saturado (hasta pH-8) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 mL). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con agua (2 X 20 mL), salmuera (20 mL), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para proporcionar 2,2-difluoro-2-(4-fluoro-2-metilfenil)acetato de etilo (860 mg, 3,706 mmol, 57% de rendimiento) como un líquido incoloro. GCMS (ESI) m/z 232,2.

D. Ácido 2,2-difluoro-2-(4-fluoro-2-metilfenil)acético. A una solución agitada en frío (0°C) de 2-(4-cloro-2-metilfenil)-2,2-difluoroacetato de etilo (860 mg, 3,706 mmol) en mezcla de tetrahidrofurano:etanol:agua (30 mL, 1:1:1) se añadió hidróxido de litio monohidratado (933 mg, 22,241 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 6 h. Se concentró la mezcla de reacción y se neutralizó el residuo con ácido clorhídrico acuoso al 10% (10 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2 X 20 mL). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera (20 mL), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para proporcionar ácido 2,2-difluoro-2-(4-fluoro-2-metilfenil)acético (684 g, 2,948 mmol, 72% de rendimiento) como un líquido marrón. LCMS (ESI) m/z 203,37 [M-1]^{ve}.

E. N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(4-fluoro-2-metilfenil)acetamida. A una solución agitada en frío (0°C) de ácido 2,2-difluoro-2-(4-fluoro-2-metilfenil)acético (197 mg, 0,968 mmol) en piridina se añadió oxiclورو de fósforo (0,27 mL, 2,906 mmol) gota a gota y se agitó a 0-5°C durante 1 h. A continuación se añadió a esta mezcla de reacción clorhidrato de 3-(5-(aminometil)-1-oxoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (300 mg, 0,968 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Se neutralizó la mezcla de reacción con bicarbonato de sodio acuoso saturado (hasta pH-8) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 mL). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con agua (2 X 10 mL), salmuera (10 mL), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron. Se purificó el residuo obtenido por cromatografía en columna de fase inversa Reveleris C-18 usando acetonitrilo al 50-60% en ácido fórmico acuoso (0,1%) para proporcionar N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(4-fluoro-2-metilfenil)acetamida (79 mg, 0,172 mmol, 18% de rendimiento) como un sólido blanquecino. MS (ESI) m/z 460,10 [M+1]⁺. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 10,99 (s, 1H), 9,63 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,56 (dd, J = 8,7, 5,8 Hz, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,40 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,25 - 7,11 (m, 2H), 5,11 (dd, J = 13,3, 5,0 Hz, 1H), 4,50 - 4,27 (m, 4H), 2,98-2,86 (m, 1H), 2,68 - 2,55 (m, 1H), 2,46-2,28 (m, 4H), 2,08-1,94 (m, 1H).

Ejemplo 45

2-(4-cloro-2-(trifluorometil)fenil)-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoroacetamida



A. 2-(4-cloro-2-(trifluorometil)fenil)-2,2-difluoroacetato de etilo. A una solución agitada de 4-cloro-1-yodo-2-(trifluorometil)benceno (1,0 g, 3,26 mmol) en dimetilsulfóxido (15 mL) se añadió cobre (539 mg, 8,48 mmol) y 2-bromo-2,2-difluoroacetato de etilo (994 mg, 4,89 mmol) a temperatura ambiente y se agitó a 55°C durante 16 h. Se neutralizó la mezcla de reacción con solución de cloruro de amonio saturada acuosa y se extrajo con acetato de etilo (2 X 100 mL). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con agua (2 X 100 mL), salmuera (100 mL), se secó sobre sulfato

de sodio y se concentró para proporcionar 2-(4-cloro-2-(trifluorometil)fenil)-2,2-difluoroacetato de etilo (900 mg, 2,98 mmol, 91%). GCMS (m/z) 302,0 $[M]^+$.

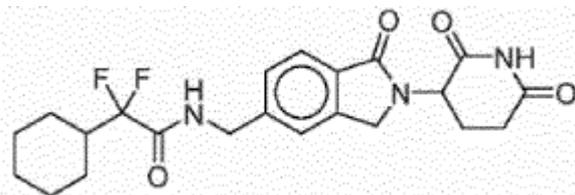
B. Ácido 2-(4-cloro-2-(trifluorometil)fenil)-2,2-difluoroacético. A una solución agitada de 2-(4-cloro-2-(trifluorometil)fenil)-2,2-difluoroacetato de etilo (900 mg, 2,98 mmol) en tetrahidrofurano:metanol:agua (15 mL, 1:1:1) se añadió hidróxido de litio (375 mg, 8,94 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Se concentró la mezcla de reacción y se neutralizó el residuo con hidrogenosulfato de potasio saturado (20 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2 X 100 mL). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera (100 mL), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para proporcionar ácido 2-(4-cloro-2-(trifluorometil)fenil)-2,2-difluoroacético (700 mg, 2,55 mmol, 86% de rendimiento). GCMS (m/z) 274,1 $[M]^+$.

C. 2-(4-cloro-2-(trifluorometil)fenil)-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)metil)-2,2-difluoroacetamida. A una solución agitada en frío (0°C) de ácido 2-(4-cloro-2-(trifluorometil)fenil)-2,2-difluoroacético (200 mg, 0,72 mmol) en piridina (10 mL) se añadió cloruro de fosforilo (336 mg, 2,18 mmol) gota a gota y se agitó a 0-5°C durante 1 h y a continuación se añadió clorhidrato de 3-(5-(aminometil)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (226 mg, 0,72 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se neutralizó la mezcla de reacción con bicarbonato de sodio acuoso saturado (hasta pH=8) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 mL). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con agua (2 X 50 mL), salmuera (50 mL), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron. Se purificó el residuo resultante por cromatografía de columna en fase inversa Reveleris C-18 usando acetonitrilo al 80-90% en ácido fórmico acuoso (0,1%) para proporcionar 2-(4-cloro-2-(trifluorometil)fenil)-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)metil)-2,2-difluoroacetamida (80 mg, 0,11 mmol, 21% de rendimiento) como un sólido blanquecino. LCMS (ESI) m/z 530,05 $[M+1]^+$. ¹H RMN (300MHz, DMSO- d_6) δ 10,98 (s, 1H), 9,70 (brt, $J=5,9$ Hz, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,97 (br d, $J=8,4$ Hz, 1H), 7,85 (d, $J=9$ Hz, 1H), 7,70 (d, $J=7,7$ Hz, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,41 (br d, $J=7,7$ Hz, 1H), 5,11 (br dd, $J=4,8, 13,2$ Hz, 1H), 4,53 - 4,25 (m, 4H), 3,01 - 2,82 (m, 1H), 2,67 - 2,54 (m, 1H), 2,48 - 2,30 (m, 1H), 2,08 - 1,94 (m, 1H).

Ejemplo 46

2-ciclohexil-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)metil)-2,2-difluoroacetamida

30



A. 2-ciclohexil-2,2-difluoroacetato de etilo. Se añadió 2-ciclohexil-2-oxoacetato de etilo (1 g, 5,43 mmol) en trifluoruro de dietilamino azufre (2,5 mL) a 0°C y se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Se inactivó la mezcla de reacción con solución acuosa de bicarbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 mL). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera (20 mL), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se evaporó el disolvente. Se purificó el producto en bruto obtenido por cromatografía en columna (gel de sílice 100-200, acetato de etilo en éter de petróleo al 10%) para proporcionar 2-ciclohexil-2,2-difluoroacetato de etilo (900 mg, 4,36 mmol, 80% de rendimiento) como un líquido incoloro. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) 4,32 (q, $J = 6,9$ Hz, 2H), 2,06 - 2,04 (m, 1H), 1,80 - 1,60 (m, 6H), 1,37 - 1,30 (m, 4H), 1,26 - 1,19 (m, 3H).

B. Ácido 2-ciclohexil-2,2-difluoroacético. A una solución agitada de 2-ciclohexil-2,2-difluoroacetato de etilo (900 mg, 4,36 mmol) en mezcla de tetrahidrofurano: etanol: agua (15 mL, 1:1:1), se añadió hidróxido de litio monohidratado (550 mg, 13,10 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Se evaporaron los productos volátiles a presión reducida y se disolvió el residuo resultante en agua (15 mL) y se lavó con acetato de etilo (2 X 15 mL). Se acidificó la capa acuosa con solución acuosa de clorhidrato 1 N y se extrajo con acetato de etilo (3 X 20 mL). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera (20 mL), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se evaporó el disolvente para proporcionar ácido 2-ciclohexil-2,2-difluoroacético (550 mg, 3,08 mmol, 70% de rendimiento) como un compuesto semisólido. MS (ESI) m/z 178 $[M]^+$.

C. 2-ciclohexil-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)metil)-2,2-difluoroacetamida. A una solución enfriada en hielo de ácido 2-ciclohexil-2,2-difluoroacético (207 mg, 1,16 mmol) en piridina (6 mL) se añadió oxiclóruo de fósforo (0,27 mL, 2,9 mmol) gota a gota y se agitó a 0-5°C durante 1 h. A continuación, se trató la mezcla de reacción con clorhidrato de 3-(5-(aminometil)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (300 mg, 0,97 mmol) y se agitó

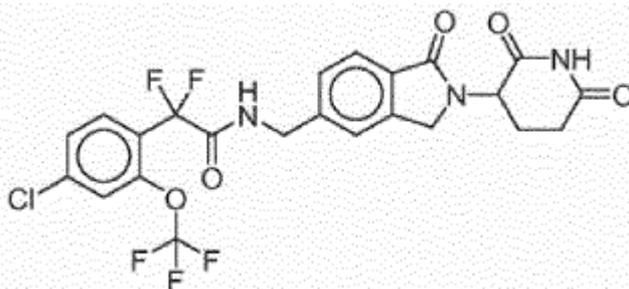
a temperatura ambiente durante 2 h. Se basificó la mezcla de reacción con solución de bicarbonato de sodio saturada acuosa y se extrajo con acetato de etilo (3 X 15 mL). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con agua (15 mL), salmuera (15 mL), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se evaporó el disolvente. Se purificó el residuo resultante por cromatografía de columna en fase inversa Reveleris C-18 (acetonitrilo al 50-55% en ácido fórmico acuoso al 0,1%) para proporcionar 2-ciclohexil-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)metil)-2,2-difluoroacetamida (53 mg, 0,122 mmol, 12% de rendimiento) como un sólido blanco. MS (ESI) m/z 434,07 $[M+1]^+$. 1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10,99 (s, 1H), 9,35 (t, $J = 6,0$ Hz, 1H), 7,70 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,41 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 5,11 (dd, $J = 13,2, 5,4$ Hz, 1H), 4,45 (d, $J = 16,8$ Hz, 1H), 4,44 (d, $J = 6,6$ Hz, 2H), 4,31 (d, $J = 17,7$ Hz, 1H), 2,93 - 2,85 (m, 1H), 2,63 - 2,56 (m, 1H), 2,45 - 2,36 (m, 1H), 2,10 - 1,97 (m, 2H), 1,74 - 1,64 (m, 5H), 1,23 - 1,08 (m, 5H).

10

Ejemplo 47

2-(4-cloro-2-(trifluorometoxi)fenil)-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)metil)-2,2-difluoroacetamida

15



A. 4-cloro-1-yodo-2-(trifluorometoxi)benceno. A una solución de 4-cloro-2-(trifluorometoxi)anilina (2 g, 10,025 mmol) en ácido sulfúrico acuoso al 66% (10 mL) se añadió una solución de nitrito de sodio (760 mg, 11,027 mmol) en agua (2 mL) a 0°C y se agitó a 0°C durante 20 min. A continuación se añadió una solución de urea (90 mg, 1,5 mmol) en agua (1 mL) a 0°C y se agitó a la misma temperatura durante 10 min. A continuación se añadió una solución de yoduro de potasio (3,49 g, 21,052 mmol) en agua (5 mL) a 0°C y se agitó a 50°C durante 2 h. A la mezcla de reacción se le añadió acetato de etilo (300 mL) y se lavó con agua (2 X 100 mL), salmuera (100 mL) y se secó sobre sulfato de sodio, y se concentró. Se purificó el residuo resultante por cromatografía con gel de sílice gel (100-200) usando pentano como eluyente para proporcionar el 4-cloro-1-yodo-2-(trifluorometoxi)benceno (2,1 g, 6,52 mmol, 69% de rendimiento) como un jarabe incoloro. 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 7,79 (d, $J=88$ Hz, 1H), 7,32 - 7,26 (m, 1H), 7,05 (dd, $J=2,4, 8,3$ Hz, 1H).

B. 2-(4-cloro-2-(trifluorometoxi)fenil)-2,2-difluoroacetato de etilo. A una solución agitada de 4-fluoro-1-yodo-2-(trifluorometil)benceno (2,1 g, 6,525 mmol) en dimetilsulfóxido (10 mL) se añadió polvo de cobre (1,03 g, 16,31 mmol) y 2-bromo-2,2-difluoroacetato de etilo (1,25 mL, 9,78 mmol) a temperatura ambiente y se agitó a 60°C durante 16 h. Se neutralizó la mezcla de reacción con solución de cloruro de amonio saturada acuosa y se extrajo con acetato de etilo (3 X 50 mL). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con agua (2 X 50 mL), salmuera (25 mL), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. Se purificó el residuo resultante por cromatografía en gel de sílice (100-200) usando éter dietílico en pentano al 5% como eluyente para proporcionar 2-(4-cloro-2-(trifluorometoxi)fenil)-2,2-difluoroacetato de etilo (1,8 g, 5,66 mmol, 87%). 1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 7,70 (d, $J=8,4$ Hz, 1H), 7,44 - 7,32 (m, 2H), 4,34 (q, $J=7,3$ Hz, 2H), 1,32 (t, $J=7,1$ Hz, 3H).

C. Ácido 2-(4-cloro-2-(trifluorometoxi)fenil)-2,2-difluoroacético. A una solución agitada de 2-(4-cloro-2-(trifluorometoxi)fenil)-2,2-difluoroacetato (1,8 g, 6,14 mmol) en mezcla de tetrahidrofurano:metanol:agua (15 mL, 1:1:1) se añadió hidróxido de litio monohidratado (774 mg, 18,42 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se concentró la mezcla de reacción y se neutralizó el residuo con bisulfato de potasio saturado (20 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2 X 50 mL). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera (25 mL), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para proporcionar ácido 2-(4-cloro-2-(trifluorometoxi)fenil)-2,2-difluoroacético (1,2 g, 4,137 mmol, 73% de rendimiento). MS (ESI) m/z 289,14 $[M-1]^+$.

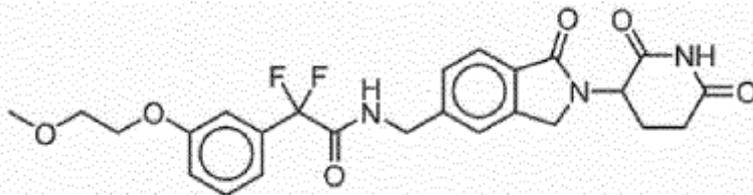
D. 2-(4-cloro-2-(trifluorometoxi)fenil)-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoboisindolin-5-il)metil)-2,2-difluoroacetamida. A una solución agitada en frío (0°C) clorhidrato de 3-(5-(aminometil)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (300 mg, 0,97 mmol) y ácido 2-(4-cloro-2-(trifluorometoxi)fenil)-2,2-difluoroacético (280 mg, 0,97 mmol) en N,N-dimetilformamida (10 mL) se añadió N,N-diisopropiletilamina (375 mg, 2,91 mmol) seguido por 3-óxido hexafluorofosfato de 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio (480 mg, 1,26 mmol) y se siguió

50

agitando a temperatura ambiente durante 16 h. Se diluyó la mezcla de reacción con agua (100 mL) y se filtró el sólido obtenido, se lavó con éter dietílico (20 mL), se secó y se purificó usando cromatografía en gel de sílice (metanol en cloroformo al 3%) para proporcionar 2-(4-cloro-2-(trifluorometoxi)fenil)-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)metil)-2,2-difluoroacetamida (70 mg, 0,128 mmol, 13% de rendimiento) como un sólido blanco. MS (ESI) m/z 545,97 ($M+1$)⁺. ¹H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) 10,95 (br s, 1H), 9,72 (br t, $J=5,7$ Hz, 1H), 7,79 (d, $J=9,2$ Hz, 1H), 7,71 - 7,61 (m, 3H), 7,46 (s, 1H), 7,41 (d, $J=8,1$ Hz, 1H), 5,10 (br dd, $J=5,1, 13,2$ Hz, 1H), 4,50 - 4,25 (m, 4H), 2,99 - 2,80 (m, 1H), 2,68 - 2,53 (m, 1H), 2,47 - 2,30 (m, 2H), 2,04 - 1,92 (m, 1H).

Ejemplo 48

10

N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(3-(2-metoxietoxi)fenil)acetamida

15 **A. 1-yodo-3-(2-metoxietoxi)benceno.** A una solución agitada de 3-yodofenol (2 g, 9,09 mmol) en N,N-dimetilformamida (20 mL) se añadió carbonato de potasio (3,13 g, 22,72 mmol) seguido por 1-bromo-2-metoxietano (1,51 g, 10,90 mmol) a TA y se agitó a 70°C durante 16 h. Se inactivó la mezcla de reacción con agua con hielo (30 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 X 20 mL). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con agua (20 mL), salmuera (20 mL), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. Se purificó el producto en bruto obtenido por cromatografía en columna (gel de sílice 100-200) usando acetato de etilo en éter de petróleo al 15% como eluyente para proporcionar 1-yodo-3-(2-metoxietoxi)benceno (1,3 g, 4,69 mmol, 52% de rendimiento) como un líquido incoloro. MS (ESI) m/z 279,04 [$M+1$]⁺.

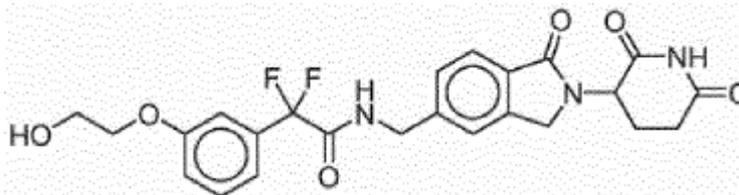
25 **B. 2,2-difluoro-2-(3-(2-metoxietoxi)fenil)acetato de etilo.** A una solución agitada de 1-yodo-3-(2-metoxietoxi)benceno (1 g, 3,6 mmol) en dimetilsulfóxido (15 mL) se añadió 2-bromo-2,2-difluoroacetato de etilo (0,69 mL, 5,41 mmol) y cobre (0,59 g, 9,36 mmol) a 0°C y se agitó a 60°C durante 5 h. Se inactivó la mezcla de reacción con agua con hielo y se filtró a través de lecho de celite; se extrajo el filtrado con acetato de etilo (3 X 20 mL). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con agua (15 mL), salmuera (15 mL), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró para proporcionar 2,2-difluoro-2-(3-(2-metoxietoxi)fenil)acetato de etilo (0,60 g, 2,19 mmol, 61%) como un líquido marrón. MS (ESI) m/z 274,1 [M]⁺.

35 **C. Ácido 2,2-difluoro-2-(3-(2-metoxietoxi)fenil)acético.** A una solución agitada en frío (0°C) de 2,2-difluoro-2-(3-(2-metoxietoxi)fenil)acetato de etilo (800 mg, 2,93 mmol) en mezcla de metanol: tetrahydrofurano:agua (15 mL, 1:1:1) se añadió hidróxido de litio monohidratado (370 mg, 8,79 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. Se concentró la mezcla de reacción y se diluyó el producto en bruto obtenido con agua (10 mL) y se lavó con acetato de etilo (2 X 10 mL). Se acidificó la capa acuosa con ácido clorhídrico 2 N (10 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 X 15 mL). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera (15 mL), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró; se concentró el filtrado para proporcionar ácido 2,2-difluoro-2-(3-(2-metoxietoxi)fenil)acético (600 mg, 3,47 mmol, 83% de rendimiento) como un semisólido marrón. ¹H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7,37 - 7,33 (m, 1H), 7,22 - 7,15 (m, 2H), 40 7,05 - 7,03 (m, 1H), 4,84 (brs, 1H), 4,14 (s, 3H), 3,86 - 3,77 (m, 4H).

45 **D. N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(3-(2-metoxietoxi)fenil)acetamida.** A una solución agitada en frío (0°C) de ácido 2,2-difluoro-2-(3-(2-metoxietoxi)fenil)acético (285 mg, 1,16 mmol) en piridina (3 mL) se añadió cloruro de fosforilo (0,27 mL, 2,91 mmol) gota a gota y se agitó a 0-5°C durante 1 h y a continuación se añadió clorhidrato de 3-(5-(aminometil)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (300 mg, 0,97 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Se basificó la mezcla de reacción con bicarbonato de sodio saturado acuoso (hasta pH-8) y se extrajo con acetato de etilo (3 X 15 mL). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con agua (15 mL), salmuera (15 mL), se secó sobre sulfato de sodio y se filtró y se concentró. Se purificó el residuo resultante por cromatografía de columna en fase inversa Reveleris C-18 usando acetonitrilo al 50-55% en ácido fórmico acuoso (0,1%) para producir N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(3-(2-metoxietoxi)fenil)acetamida (48 mg, 0,09 mmol, 9% de rendimiento) como un sólido blanquecino. MS (ESI) m/z 501,96 [$M+1$]⁺. ¹H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10,98 (s, 1H), 9,54 (t, $J=5,8$ Hz, 1H), 7,67 (d, $J=8,1$ Hz, 1H), 7,47 - 7,35 (m, 3H), 7,16-7,11 (m, 3H), 5,12 (dd, $J=13,2, 5,1$ Hz, 1H), 4,45 - 4,27 (m, 4H), 4,11 (t, $J=4,2$ Hz, 2H), 3,65 (t, $J=4,5$ Hz, 2H), 3,30 (s, 3H), 2,91 - 2,80 (m, 1H), 2,63 - 2,57 (m, 1H), 2,44 - 2,36 (m, 1H), 2,08 - 2,05 (m, 1H).

55

Ejemplo 49

N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(3-(2-hidroxi)etoxi)fenil)acetamida

5

A. (2-bromoetoxi)(*terc*-butil)dimetilsilano. A una solución agitada de 2-bromoetanol (10 g, 80 mmol) en diclorometano (100 mL) se añadió *terc*-butilclorodimetilsilano (14,5 g, 96,77 mmol) e imidazol (10 g, 161,2 mmol) a 0°C y se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. Se inactivó la mezcla de reacción con solución de bicarbonato de sodio acuosa (40 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 X 50 mL). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con agua (40 mL), salmuera (40 mL), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para proporcionar (2-bromoetoxi)(*terc*-butil)dimetilsilano (8 g, 33,61 mmol, 42% de rendimiento) como un líquido incoloro.

B. *Terc*-butil(2-(3-yodofenoxi)etoxi)dimetilsilano. A una solución agitada de (2-bromoetoxi)(*terc*-butil)dimetilsilano (5,19 g, 21,8 mmol) en N,N-dimetilformamida (20 mL) se añadió carbonato de potasio (6,27 g, 45,45 mmol), yoduro de tetrabutilamonio (1,34 g, 3,63 mmol) seguido por 3-yodofenol (4 g, 18,18 mmol) a TA y se agitó a 70°C durante 16 h. Se inactivó la mezcla de reacción con agua con hielo (20 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 X 50 mL). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con agua (40 mL), salmuera (40 mL), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. Se purificó el producto en bruto obtenido por cromatografía en columna (gel de sílice 100-200, acetato de etilo en éter de petróleo al 15%) para proporcionar *terc*-butil(2-(3-yodofenoxi)etoxi)dimetilsilano (3,5 g, 9,25 mmol, 43% de rendimiento) como un líquido incoloro. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7,28 - 7,26 (m, 2H), 6,98 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 6,89 - 6,86 (m, 1H), 4,02 - 3,94 (m, 4H), 0,90 (s, 9H), 0,07 (s, 6H).

C. 2,2-difluoro-2-(3-(2-hidroxi)etoxi)fenil)acetato de metilo. A una solución agitada de *terc*-butil(2-(3-yodofenoxi)etoxi)dimetilsilano (1 g, 2,64 mmol) en dimetilsulfóxido (20 mL) se añadió 2-bromo-2,2-difluoroacetato de etilo (0,8 g, 3,97 mmol) y cobre (0,43 g, 6,87 mmol) a 0°C y se agitó a 60°C durante 5 h. Se inactivó la mezcla de reacción con agua con hielo y se filtró a través de un lecho de Celite. Se extrajo el filtrado con acetato de etilo (3 X 20 mL) y se lavaron las capas orgánicas combinadas con agua (15 mL), salmuera (15 mL), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró para proporcionar 2,2-difluoro-2-(3-(2-hidroxi)etoxi)fenil)acetato de metilo (0,2 g, 0,77 mmol, 29%) como un líquido marrón. MS (ESI) *m/z* 260,2 [M]⁺.

D. Ácido 2,2-difluoro-2-(3-(2-hidroxi)etoxi)fenil)acético. A una solución enfriada en hielo de 2,2-difluoro-2-(3-(2-hidroxi)etoxi)fenil)acetato de metilo (200 mg, 0,77 mmol) en mezcla de metanol:tetrahidrofurano:agua (15 mL, 1:1:1) se añadió hidróxido de litio monohidratado (97 mg, 2,31 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. Se extrajeron los productos volátiles a presión reducida y se diluyó el residuo resultante con agua (6 mL) y se lavó con acetato de etilo (2 X 5 mL). Se acidificó la capa acuosa con ácido clorhídrico acuoso 2 N (5 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 X 5 mL). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera (5 mL), se secó sobre sulfato de sodio, se concentró para proporcionar ácido 2,2-difluoro-2-(3-(2-hidroxi)etoxi)fenil)acético (150 mg, 0,65 mmol, 84% de rendimiento) como un semisólido marrón. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7,49 - 7,43 (m, 1H), 7,19 - 7,05 (m, 3H), 4,05 - 3,99 (m, 2H), 3,85 (brs, 1H), 3,73 - 3,70 (m, 2H).

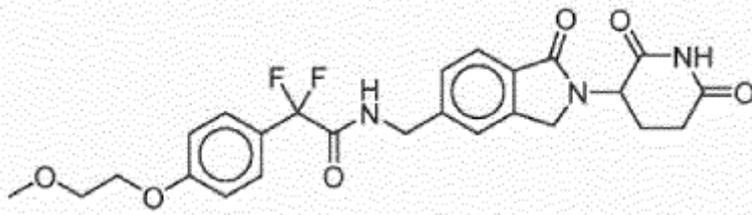
E. N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(3-(2-hidroxi)etoxi)fenil)acetamida. A una solución enfriada en hielo de clorhidrato de 3-(5-(aminometil)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (300 mg, 0,97 mmol) y ácido 2,2-difluoro-2-(3-(2-hidroxi)etoxi)fenil)acético (225 mg, 0,97 mmol) en N,N-dimetilformamida (10 mL) se añadió N,N-diisopropiletilamina (0,52 mL, 2,91 mmol) seguido por 3-óxido hexafluorofosfato de 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio (479 mg, 1,26 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Se diluyó la mezcla de reacción con agua con hielo (15 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 X 15 mL). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera (15 mL), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, se concentró y el producto en bruto obtenido se purificó por columna de fase inversa Reveleris C-18 (acetonitrilo al 50% en ácido fórmico acuoso al 0,1%) para proporcionar N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(3-(2-hidroxi)etoxi)fenil)acetamida (61 mg, 0,16 mmol, 16% de rendimiento) como un sólido blanquecino. MS (ESI) *m/z* 488,08 [M+1]⁺. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 10,99 (s, 1H), 9,56 (s, 1H), 7,67 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,47 - 7,35 (m, 3H), 7,15 - 7,12 (m, 3H), 5,10 (dd, J = 12,6, 4,5 Hz, 1H), 4,88 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 4,45 - 4,27 (m, 4H), 4,11 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 3,71 (q, J = 4,8 Hz, 2H), 2,91 - 2,87 (m, 1H), 2,62 - 2,56 (m, 1H), 2,41 - 2,35 (m, 1H), 2,02 - 1,97 (m, 1H).

55

Ejemplo 50

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

5



A. 1-yodo-4-(2-metoxietoxi)benceno. A una solución agitada de 4-yodofenol (2 g, 9,09 mmol) en N,N-dimetilformamida (25 mL) se añadió 1-bromo-2-metoxietano (1,5 g, 10,90 mmol), yoduro de tetrabutilamonio (670 mg, 1,818 mmol) y carbonato de potasio (3,13 g, 22,72 mmol) a TA y se agitó a 70°C durante 16 h. Se inactivó la mezcla de reacción con agua enfriada con hielo (40 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 X 50 mL). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con agua (2 X 10 mL), salmuera (10 mL), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para proporcionar 1-yodo-4-(2-metoxietoxi)benceno (600 mg, 2,15 mmol, 24% de rendimiento) como un líquido incoloro. MS (ESI) m/z 277,9 [M+1]⁺.

15

B. 2,2-difluoro-2-(4-(2-metoxietoxi)fenil)acetato de etilo. Se hizo reaccionar una solución agitada de 1-yodo-4-(2-metoxietoxi)benceno (500 mg, 1,798 mmol) en dimetilsulfóxido (5 mL) con 2-bromo-2,2-difluoroacetato de etilo (0,34 mL, 2,69 mmol), cobre (297 mg, 4,67 mmol) y se agitó durante 12 h a 50°C. Se neutralizó la mezcla de reacción con solución de cloruro de amonio saturada acuosa y se extrajo con acetato de etilo (3 X 50 mL). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con agua (2 X 10 mL), salmuera (10 mL), se secó sobre sulfato de sodio concentrado para proporcionar 2,2-difluoro-2-(4-(2-metoxietoxi)fenil)acetato de etilo (120 mg, 0,437 mmol, 24%) como un líquido marrón. GCMS (m/z) 274 [M]⁺

20

C. Ácido 2,2-difluoro-2-(4-(2-metoxietoxi)fenil)acético. A una solución agitada en frío (0°C) de 2,2-difluoro-2-(4-(2-metoxietoxi)fenil)acetato de etilo (1 g, 3,64 mmol) en mezcla de etanol/tetrahidrofurano/agua (15 mL, 1:1:1) se añadió hidróxido de litio monohidratado (460 mg, 10,94 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. Se concentró la mezcla de reacción y se neutralizó el residuo con ácido clorhídrico acuoso al 10% (10 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2 X 20 mL). Se lavó la capa orgánica combinada con salmuera (10 mL), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para proporcionar ácido 2,2-difluoro-2-(4-(2-metoxietoxi)fenil)acético (600 mg, 2,43 mmol, 66% de rendimiento) como un semisólido marrón. El compuesto en bruto se usó sin purificación adicional para la etapa siguiente.

25

D. N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(4-(2-hidroxi)fenil)acetamida. A una solución agitada en frío (0°C) de ácido 2,2-difluoro-2-(4-(2-metoxietoxi)fenil)acético (573 mg, 2,33 mmol) en piridina se añadió oxicluro de fósforo (0,54 mL, 5,82 mmol) gota a gota y se agitó a 0-5°C durante 1 h y a continuación se añadió clorhidrato de 3-(5-(aminometil)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (600 mg, 1,94 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Se neutralizó la mezcla de reacción con bicarbonato de sodio acuoso saturado (hasta pH=8) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 mL). Se lavó la capa orgánica combinada con agua (2 X 20 mL), salmuera (20 mL) y se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. Se purificó el residuo resultante por cromatografía de columna en fase inversa Reveleris C-18 usando acetonitrilo al 40-55% en ácido fórmico acuoso (0,1%) para proporcionar N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(4-(2-metoxietoxi)fenil)acetamida (40 mg, 0,079 mmol, 4% de rendimiento) como un sólido blanco. MS (ESI) m/z 502,08 [M+1]⁺. ¹H RMN (300MHz, DMSO-d₆): δ 10,98 (s, 1H), 9,57 (br t, J=6,1 Hz, 1H), 7,68 (d, J=7,7 Hz, 1H), 7,50 (d, J=8,8 Hz, 2H), 7,42-7,32 (m, 2H), 7,07 (d, J=8,8 Hz, 2H), 5,10 (dd, J=13,2, 5,1 Hz, 1H), 4,44-4,25 (m, 4H), 4,20-4,10 (m, 2H), 3,78-3,60 (m, 2H), 3,25 (s, 3H), 3,00-2,83 (m, 1H), 2,66-2,56 (m, 1H), 2,45-2,32 (m, 1H), 2,05-1,94 (m, 1H).

30

35

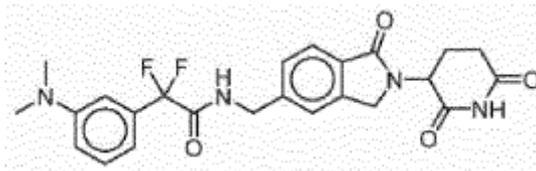
40

45

Ejemplo 51

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

50



5 **A. 3-yodo-N,N-dimetilanilina.** A una solución agitada de 3-yodoanilina (300 mg, 1,36 mmol) en etanol (10 mL) se añadió formaldehído (82 mg, 2,73 mmol), tamices moleculares (1 g) y ácido acético (2 mL) a 0°C, se agitó a temperatura ambiente durante 8 h. Se enfrió la mezcla de reacción a 0°C y se trató con cianoborohidruro de sodio (200 g, 2,73 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Se filtró la mezcla de reacción a través de un lecho de Celite y se diluyó el filtrado con agua (10 mL) y se basificó con solución de bicarbonato de sodio acuosa y se extrajo con acetato de etilo (3 X 10 mL). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con agua (10 mL) y salmuera (10 mL), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida para dar el compuesto en bruto. Se purificó el producto en bruto por cromatografía en columna en gel de sílice (acetato de etilo en éter de petróleo al 30%) para proporcionar 3-yodo-N,N-dimetilanilina (210 mg, 0,85 mmol, 74% de rendimiento) como un líquido. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7,03 - 6,89 (m, 3H), 6,67 - 6,64 (m, 1H), 2,92 (s, 6H).

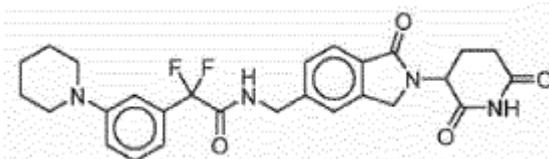
15 **B. 2-(3-(dimetilamino)fenil)-2,2-difluoroacetato de etilo.** A una solución agitada de 3-yodo-N,N-dimetilanilina (250 mg, 1,01 mmol) en dimetilsulfóxido (10 mL) se añadió 2-bromo-2,2-difluoroacetato de etilo (0,19 mL, 1,52 mmol) seguido por polvo de cobre (167 mg, 2,63 mmol) a TA y se agitó a 55°C durante 5 h. Se diluyó la mezcla de reacción con agua y se filtró a través de un lecho de Celite. Se basificó el filtrado con solución de bicarbonato de sodio saturada acuosa y se extrajo con acetato de etilo (3 X 10 mL). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con agua (10 mL), salmuera (10 mL), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, se concentró para proporcionar 2-(3-(dimetilamino)fenil)-2,2-difluoroacetato de etilo (80 mg, 6,99 mmol, 33%) como un líquido marrón. MS (ESI) *m/z* 243,2 [M]⁺

20 **C. Ácido 2-(3-(dimetilamino)fenil)-2,2-difluoroacético.** A una solución enfriada con hielo de 2-(3-(dimetilamino)fenil)-2,2-difluoroacetato de etilo (500 mg, 2,06 mmol) en mezcla de metanol/tetrahidrofurano/agua (15 mL, 1:1:1) se añadió hidróxido de litio monohidratado (260 mg, 6,17 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Se concentró la mezcla de reacción y se diluyó el residuo resultante con agua (10 mL) y se lavó con acetato de etilo (2 X 10 mL). Se acidificó la capa acuosa con bisulfato de potasio acuoso (10 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 X 10 mL). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera (10 mL), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró para proporcionar ácido 2-(3-(dimetilamino)fenil)-2,2-difluoroacético (400 mg, 1,86 mmol, 91% de rendimiento) como un semisólido marrón ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7,64 - 7,55 (m, 3H), 7,38 - 7,32 (m, 1H), 2,56 (s, 6H).

30 **D. 2-(3-(dimetilamino)fenil)-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoroacetamida.** A una solución enfriada en hielo de clorhidrato de 3-(5-(aminometil)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (300 mg, 0,97 mmol) y ácido 2-(3-(dimetilamino)fenil)-2,2-difluoroacético (208 mg, 0,97 mmol) en N,N-dimetilformamida (10 mL) se añadió N,N-diisopropiletilamina (0,52 mL, 2,91 mmol) seguido por 3-óxido hexafluorofosfato de 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio (479 mg, 1,26 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Se diluyó la mezcla de reacción con agua (15 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 X 15 mL). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera (15 mL), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. Se purificó el producto en bruto obtenido por columna de fase inversa Reveleris C-18 (acetonitrilo al 50% en ácido fórmico acuoso al 0,1%) para proporcionar 2-(3-(dimetilamino)fenil)-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoroacetamida (63 mg, 0,13 mmol, 13% de rendimiento) como un sólido blanquecino. MS (ESI) *m/z* 470,8 [M+1]⁺. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 10,98 (s, 1H), 9,21 (t, *J* = 5,8 Hz, 1H), 7,72 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,62 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,57 - 7,48 (m, 4H), 7,32 (dd, *J* = 8,4, 6,9 Hz, 1H), 5,11 (dd, *J* = 13,2, 4,8 Hz, 1H), 4,48 (d, *J* = 6,6 Hz, 2H), 4,46 (d, *J* = 16,5 Hz, 1H), 4,32 (d, *J* = 17,4 Hz, 1H), 2,98 - 2,86 (m, 1H), 2,73 - 2,57 (m, 1H), 2,51 - 2,33 (m, 1H), 2,34 (s, 6H), 2,07 - 1,98 (m, 1H).

Ejemplo 53

50 **N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(3-(piperidin-1-il)fenil)acetamida**



5 **A. 1-(3-yodofenil)piperidina.** A una solución agitada de 3-yodoanilina (5 g, 22,83 mmol) en tolueno (50 mL) se añadió N,N-diisopropiletilamina (20 mL, 114,1 mmol) seguido por 1,5-dibromopentano (4,06 mL, 29,68 mmol) a 0°C y se agitó a 100°C durante 16 h. Se basificó la mezcla de reacción solución de bicarbonato de sodio saturada acuosa y se extrajo con acetato de etilo (3 X 40 mL). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con agua (40 mL), salmuera (40 mL), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró; se concentró el filtrado. Se purificó el producto en bruto obtenido por cromatografía en columna instantánea (acetato de etilo en éter de petróleo al 25%) para proporcionar 1-(3-yodofenil)piperidina (2,8 g, 9,75 mmol, 43% de rendimiento) como un líquido incoloro. MS (ESI) m/z 287,90 $[M+1]^+$.

10

15 **B. Etilo 2,2-difluoro-2-(piperidin-1-il)fenil)acetato de etilo.** A una solución agitada de 1-(3-yodofenil)piperidina (500 mg, 1,74 mmol) en dimetilsulfóxido (5 mL) se añadió 2-bromo-2,2-difluoroacetato de etilo (690 mg, 2,61 mmol) seguido por polvo de cobre (290 mg, 4,53 mmol) a temperatura ambiente y se agitó a 55°C durante 16 h. Se diluyó la mezcla de reacción con agua y se filtró a través de un lecho de Celite. Se extrajo el filtrado con acetato de etilo (3 X 10 mL) y se lavaron las capas orgánicas combinadas con agua (10 mL), salmuera (10 mL), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. Se purificó el producto en bruto resultante por cromatografía en columna (acetato de etilo en éter de petróleo al 25%) para proporcionar 2,2-difluoro-2-(3-(piperidin-1-il)fenil)acetato de etilo (200 mg, 0,71 mmol, 41% de rendimiento) como un líquido incoloro. MS (ESI) m/z 283,2 $[M]^+$.

20 **C. Ácido 2,2-difluoro-2-(3-(piperidin-1-il)fenil)acético.** A una solución agitada de 2,2-difluoro-2-(3-(piperidin-1-il)fenil)acetato de etilo (250 mg, 0,88 mmol) en mezcla de tetrahidrofurano: metanol: agua (5 mL, 1:1:1) se añadió hidróxido de litio monohidratado (110 mg, 2,65 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida y se disolvió el residuo obtenido en agua (10 mL) y se lavó con acetato de etilo (2 X 10 mL). Se acidificó la capa acuosa con bisulfato de potasio acuoso y se extrajo con acetato de etilo (3 X 10 mL). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera (10 mL), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró para proporcionar ácido 2,2-difluoro-2-(3-(piperidin-1-il)fenil)acético (200 mg, 0,78 mmol, 88% de rendimiento) como un compuesto semisólido. 1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,27 (d, $J = 9,3$ Hz, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,70 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,49 (dd, $J = 7,8$ Hz, 7,6 Hz, 1H), 4,28 (brs, 1H), 3,49-3,39 (m, 4H), 2,12 - 2,08 (m, 4H), 1,69 - 1,65 (m, 2H).

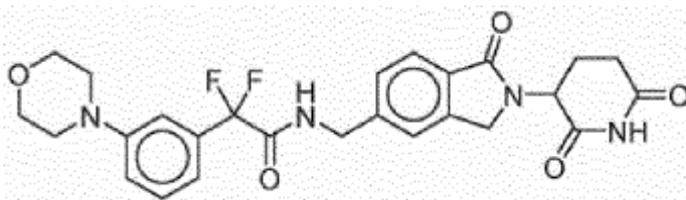
30

35 **D. N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(3-(piperidin-1-il)fenil)acetamida.** A una solución enfriada con hielo de ácido 2,2-difluoro-2-(3-(piperidin-1-il)fenil)acético (206 mg, 0,81 mmol) en piridina (6 mL) se añadió oxiclorigo de fósforo (371 mg, 2,43 mmol) gota a gota y se agitó a 0-5°C durante 1 h. A continuación, se añadió clorhidrato de 3-(5-(aminometil)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (250 mg, 0,81 mmol) se añadió en la mezcla de reacción y se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se basificó la mezcla de reacción con bicarbonato de sodio saturado acuoso y se extrajo con acetato de etilo (3 X 15 mL). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con agua (15 mL), salmuera (15 mL), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. Se purificó el residuo resultante por cromatografía de columna en fase inversa Reveleris C-18 (acetonitrilo al 50-55% en ácido fórmico acuoso al 0,1% para proporcionar N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(3-(piperidin-1-il)fenil)acetamida (62 mg, 0,12 mmol, 15% de rendimiento) como un sólido blanco. MS (ESI) m/z 510,81 $[M+1]^+$. 1H RMN (300 MHz, $DMSO-d_6$) δ 10,99 (s, 1H), 9,57 (t, $J = 5,7$ Hz, 1H), 7,66 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,35 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 7,30 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,08 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,00 (s, 1H), 6,92 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 5,10 (dd, $J = 13,2$, 4,8 Hz, 1H), 4,45 (d, $J = 6,0$ Hz, 2H), 4,41 (d, $J = 17,7$ Hz, 1H), 4,27 (d, $J = 17,4$ Hz, 1H), 3,31 - 3,11 (m, 4H), 2,98 - 2,86 (m, 1H), 2,63 - 2,57 (m, 1H), 2,40 - 2,27 (m, 2H), 2,01 - 1,97 (m, 1H), 1,57 - 1,54 (m, 5H).

45

Ejemplo 54

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

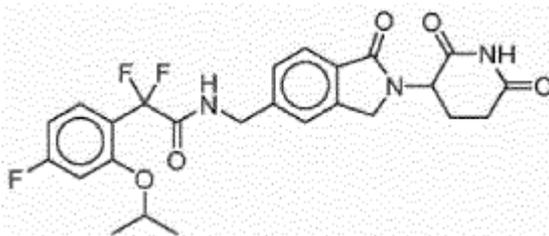


50

- A. Dimetanosulfonato de 2,2'-oxibis(etano-2,1-diilo).** A una solución agitada de 2,2'-oxidietanol (2,0 g, 18,86 mmol) en diclorometano (20 mL) se añadió sulfonilcloruro de metano (2,1 g, 47,16 mmol), trietilamina (13 mL, 94,33 mmol) a 0°C y se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se inactivó la mezcla de reacción con agua (100 mL) y se extrajo con diclorometano (2 X 100 mL). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera (50 mL), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para proporcionar dimetanosulfonato de 2,2'-oxibis(etano-2,1-diilo) (4,0 g, 15,26 mmol, 81% de rendimiento). GC MS (*m/z*) 263,1.
- B. 4-(3-yodofenil)morfolina.** A una solución agitada de 3-yodo anilina (1,0 g, 4,56 mmol) en tolueno (20 mL) se añadió dimetanosulfonato de 2,2'-oxibis(etano-2,1-diilo) (2,1 g, 9,13 mmol), diisopropiletilamina (4 mL, 22,82 mmol) y se agitó a reflujo durante 16 h. Se inactivó la mezcla de reacción con agua (100 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2 X 100 mL). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera (50 mL), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para dar 4-(3-yodofenil)morfolina (1,2 g, 4,15 mmol, 91% de rendimiento). LCMS (ESI) *m/z* 290,16[M+1]⁺.
- C. 2,2-difluoro-2-(3-morfolinofenil)acetato de etilo.** A una solución agitada de 4-(3-yodofenil)morfolina (1,2 g, 4,15 mmol) en dimetilsulfóxido (50 mL) se añadió 2-bromo-2,2-difluoroacetato de etilo (0,6 mL, 4,98 mmol), cobre (686 mg, 10,79 mmol) y se agitó durante 6 h a 55°C. Se neutralizó la mezcla de reacción con solución de cloruro de amonio saturada acuosa y se extrajo con acetato de etilo (3 X 100 mL). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con agua (2 X 50 mL), salmuera (50 mL), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para proporcionar 2,2-difluoro-2-(3-morfolinofenil)acetato de etilo (700 mg, 2,45 mmol, 59% de rendimiento). GC MS (*m/z*) 285,2.
- D. Ácido 2,2-difluoro-2-(3-morfolinofenil)acético.** A una solución agitada en frío (0°C) de 2,2-difluoro-2-(3-morfolinofenil)acetato de etilo (700 mg, 2,45 mmol) en tetrahidrofurano-metanol-agua (20 mL, 1:1:1) se añadió hidróxido de litio monohidratado (309 mg, 7,36 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se concentró la mezcla de reacción y se neutralizó el residuo con bisulfato de potasio acuoso al 10% (5 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2 X 50 mL). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera (20 mL), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para proporcionar ácido 2,2-difluoro-2-(3-morfolinofenil)acético (550 mg, 2,14 mmol, 87% de rendimiento). LCMS (ESI) *m/z* 258,12[M+1]⁺.
- E. N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(3-morfolinofenil)acetamida.** A una solución agitada en frío (0°C) de ácido 2,2-difluoro-2-(3-morfolinofenil)acético (300 mg, 1,16 mmol) en piridina (5 mL) se añadió cloruro de fosforilo (0,4 mL, 3,50 mmol) y se agitó a 0-5°C durante 1 h. A esta mezcla de reacción se le añadió clorhidrato de 3-(5-(aminometil)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (361 mg, 1,16 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se neutralizó la mezcla de reacción con bicarbonato de sodio acuoso saturado (hasta pH=8) y se extrajo con acetato de etilo (2 X 25 mL). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con agua (15 mL), salmuera (15 mL), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. Se purificó el residuo resultante por cromatografía de columna en fase inversa Reveleris C-18 usando acetonitrilo al 40-45% en ácido fórmico acuoso (0,1%) para proporcionar N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(3-morfolinofenil)acetamida (80 mg, 0,15 mmol, 13% de rendimiento) como un sólido blanquecino. LCMS (ES1) *m/z* 512,95 [M+1]⁺. ¹H RMN (400MHz, DMSO-d₆) δ = 10,98 (s, 1H), 9,58 (br t, J=6,1 Hz, 1H), 7,67 (d, J=7,8 Hz, 1H), 7,52 - 7,31 (m, 2H), 7,11 (br d, J=8,3 Hz, 1H), 7,07 - 6,95 (m, 1H), 5,10 (dd, J=4,9, 13,2 Hz, 1H), 4,51 - 4,26 (m, 4H), 3,77 - 3,66 (m, 4H), 3,14 - 3,03 (m, 4H), 2,98 - 2,84 (m, 1H), 2,66 - 2,55 (m, 1H), 2,45 - 2,30 (m, 1H), 2,06 - 1,94 (m, 1H)

Ejemplo 55

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



- A. 1-(4-fluoro-2-isopropoxiclohexil)etanona.** A una solución agitada de 1-(4-fluoro-2-hidroxifenil)etanona (3 g, 19,48 mmol) en N,N-dimetilformamida (15 mL) se añadió 2-bromopropano (5,94 g, 48,76 mmol) y carbonato de potasio (8,06 g 58,44 mmol) y se agitó durante 16 h a 90°C. Se diluyó la mezcla de reacción con acetato de etilo (30 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2 X 100 mL). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con agua (2 X 50 mL), salmuera

(50 mL) y se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para proporcionar 1-(4-fluoro-2-isopropoxifenil)etanona (2,5 g, 12,75 mmol, 65% de rendimiento) como un líquido marrón. MS (ESI) m/z 197,33 [M]⁺

B. 2-(4-fluoro-2-isopropoxifenil)-2-oxoacetato de etilo. A una solución agitada de 1-(4-fluoro-2-isopropoxifenil)etanona (2,0 g, 10,20 mmol) en piridina (15 mL) se añadió dióxido de selenio (2,83 g, 25,51 mmol) y se agitó durante 16 h a 100°C. Se diluyó la mezcla de reacción con diclorometano (30 mL) y se filtró a través de un lecho de Celite. Se trató el filtrado con cloroformiato de etilo (6 mL) a 0°C y se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Se neutralizó la mezcla de reacción con ácido clorhídrico acuoso 1 N (hasta pH-4) y se extrajo con acetato de etilo (2 X 100 mL). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con agua (2 X 50 mL), salmuera (50 mL) y se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. Se purificó el producto en bruto con cromatografía en columna usando gel de sílice en malla 100-200 eluyendo acetato de etilo al 10% en hexanos para proporcionar 2-(4-fluoro-2-isopropoxifenil)-2-oxoacetato de etilo (800 g, 3,14 mmol, 32% de rendimiento) como un líquido marrón. MS (ESI) m/z 255,33 [M]⁺

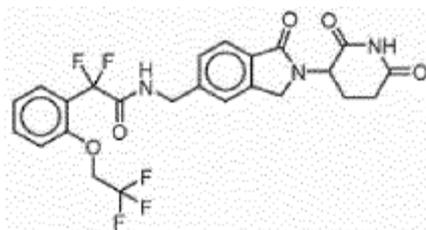
C. 2,2-difluoro-2-(4-fluoro-2-isopropoxifenil)acetato de etilo. A una solución agitada de 2-(4-fluoro-2-isopropoxifenil)-2-oxoacetato de etilo (450 mg, 1,77 mmol) se añadió trifluoruro de dietilamino azufre (714 mg, 4,42 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Se basificó la mezcla de reacción con bicarbonato de sodio saturado acuoso a pH-8 y se extrajo con acetato de etilo (3 X 50 mL). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con agua (2 X 30 mL), salmuera (30 mL), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para proporcionar 2,2-difluoro-2-(4-fluoro-2-isopropoxifenil)acetato de etilo (200 mg, 0,724 mmol, 40% de rendimiento) como un líquido marrón. GC-MS (ESI) m/z 276 [M]⁺

D. Ácido 2,2-difluoro-2-(4-fluoro-2-isopropoxifenil)acético. A una solución agitada de 2,2-difluoro-2-(4-fluoro-2-isopropoxifenil)acetato de etilo (350 mg, 1,26 mmol) en mezcla de tetrahidrofurano/metanol/agua (30 mL, 1:1:1) se añadió hidróxido de litio monohidratado (160 mg, 3,80 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Se concentró la mezcla de reacción; se neutralizó el residuo obtenido con ácido clorhídrico acuoso al 10% (10 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2 X 50 mL). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera (20 mL), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para proporcionar ácido 2,2-difluoro-2-(4-fluoro-2-isopropoxifenil)acético (200 mg, 0,806 mmol, 63% de rendimiento) como un semisólido marrón. GC-MS (ESI) m/z 224,0 [M]⁺; ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,62 (dd, J = 8,4, 2,1 Hz, 1H), 7,19 (brs, 1H), 6,72 (ddd, J = 10,8, 8,4, 2,1 Hz, 1H), 6,65 (brd, J = 10,5 Hz, 1H), 4,58 (sep, J = 5,7 Hz, 1H), 1,33 (d, J = 6,3 Hz, 6H).

E. N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(4-fluoro-2-isopropoxifenil)acetamida. A una solución enfriada con hielo de ácido 2,2-difluoro-2-(4-fluoro-2-isopropoxifenil)acético (289 mg, 1,165 mmol) en piridina (10 mL) se añadió POCl₃ (446 mg, 2,91 mmol) y en agitación a 0-5°C durante 1 h. A continuación se trató la mezcla de reacción con clorhidrato de 3-(5-(aminometil)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (300 mg, 0,970 mmol) y se agitó a 0-30°C durante 1 h. Se neutralizó la mezcla de reacción con bicarbonato de sodio acuoso saturado (hasta pH-8) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 mL). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con agua (2 X 10 mL), salmuera (10 mL), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron. Se purificó el producto en bruto por columna de fase inversa Reveleris C-18 (acetonitrilo al 45-55% en ácido fórmico acuoso al 0,1%) para proporcionar N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(4-fluoro-2-isopropoxifenil)acetamida (35 mg, 0,069 mmol, 7% de rendimiento) como un sólido blanquecino. MS (ESI) m/z 503,95 [M+1]⁺. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10,98 (s, 1 H), 9,32 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 7,70 Hz, 1 H), 7,60-7,50 (m, 2H), 7,46 (br d, J = 7,7 Hz, 1 H), 7,08 (br d, J = 11,0 Hz, 1 H), 6,85 (dd, J = 8,7, 6,3 Hz, 1 H), 5,11 (dd, J = 13,6, 4,77 Hz, 1 H), 4,68 (sep, J = 6,3 Hz, 1 H), 4,53 - 4,23 (m, 3 H), 3,00 - 2,81 (m, 1 H), 2,68 - 2,49 (m, 1H), 2,44 - 2,30 (m, 1 H), 2,07 - 1,93 (m, 1 H), 1,11 (dd, J = 4,5 Hz, 0,2 Hz, 6H).

Ejemplo 56

N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(2-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil)acetamida



A. 1-yodo-2-(2,2,2-trifluoroetoxi)benceno. A una solución agitada de 2-yodofenol (2 g, 9,09 mmol) en N,N-dimetilformamida (30 mL) se añadió 1,1,1-trifluoro-2-yodoetano (1,34 mL, 13,63 mmol), seguido por carbonato de

potasio (3,76 g 2,72 mmol) y se agitó a 50°C durante 16 h. Se diluyó la mezcla de reacción con agua con hielo (40 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 X 40 mL). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con agua (40 mL), salmuera (40 mL), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró para proporcionar 1-yodo-2-(2,2,2-trifluoroetoxi)benceno (1,6 g, 5,46 mmol, 58% de rendimiento) como un líquido incoloro. MS (ESI) m/z 302,0 [M]⁺.

5

B. 2,2-difluoro-2-(2-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil)acetato de etilo. A una solución agitada de 1-yodo-2-(2,2,2-trifluoroetoxi)benceno (1,5 g, 5,63 mmol) en dimetilsulfóxido (20 mL) se añadió 2-bromo-2,2-difluoroacetato de etilo (1,1 mL, 8,44 mmol) seguido por cobre (0,92 g, 14,63 mmol) a TA y se agitó a 55°C durante 6 h. Se basificó la mezcla de reacción con solución de bicarbonato de sodio saturada acuosa y se extrajo con acetato de etilo (3 X 20 mL). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con agua (20 mL), salmuera (20 mL), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. Se purificó el producto en bruto obtenido por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo en éter de petróleo al 20%) para proporcionar 2,2-difluoro-2-(2-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil)acetato de etilo (410 mg, 1,37 mmol, 24%) como un líquido incoloro. MS (ESI) m/z 298,1 [M]⁺.

15 C. Ácido 2,2-difluoro-2-(2-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil)acético. A una solución agitada de 2,2-difluoro-2-(2-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil)acetato de etilo (400 mg, 1,34 mmol) en tetrahidrofurano: metanol: agua (15 mL, 1:1:1) se añadió hidróxido de litio monohidratado (169 mg, 4,02 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Se extrajeron los productos volátiles a presión reducida y se disolvió el producto en bruto obtenido en agua (15 mL) y se lavó con acetato de etilo (2 X 10 mL). Se acidificó la capa acuosa con solución acuosa de clorhidrato 1 N y se extrajo con acetato de etilo (3 X 10 mL). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera (15 mL), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró el disolvente para proporcionar ácido 2,2-difluoro-2-(2-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil)acético (270 mg, 1 mmol, 59% de rendimiento) como un compuesto semisólido. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,72 (d, *J* = 6,3 Hz, 1H), 7,51 (t, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,19 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 6,93 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,68 (brs, 1 H), 4,38 (q, *J* = 8,1 Hz, 1H).

20

25 D. N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(2-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil)acetamida. A una solución enfriada con hielo de ácido 2,2-difluoro-2-(2-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil)acético (262 mg, 1,16 mmol) en piridina (6 mL) se añadió oxiclورو de fósforo (0,27 mL, 2,9 mmol) gota a gota y se agitó a 0-5°C durante 1 h y a continuación se añadió clorhidrato de 3-(5-(aminometil)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (300 mg, 0,97 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se basificó la mezcla de reacción con solución de bicarbonato de sodio saturada acuosa y se extrajo con acetato de etilo (3 X 15 mL). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con agua (15 mL), salmuera (15 mL), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. Se purificó el residuo resultante por cromatografía de columna en fase inversa Reveleris C-18 (acetonitrilo al 50-55% en ácido fórmico acuoso al 0,1%) para proporcionar N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(2-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil)acetamida (60 mg, 0,11 mmol, 11% de rendimiento) como un sólido blanco. MS (ESI) m/z 525,89 [M+1]⁺. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 10,98 (s, 1H), 9,42 (t, *J* = 5,4 Hz, 1H), 7,70 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,63 - 7,52 (m, 2H), 7,49 (s, 1H), 7,43 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,26 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,18 (dd, *J* = 7,7, 7,6 Hz, 1H), 5,11 (dd, *J* = 13,2, 4,8 Hz, 1H), 4,75 (q, *J* = 8,7 Hz, 2H), 4,46 (d, *J* = 17,1 Hz, 1H), 4,45 (d, *J* = 6,0 Hz, 2H), 4,31 (d, *J* = 17,4 Hz, 1H), 2,92 - 2,86 (m, 1H), 2,63 - 2,57 (m, 1H), 2,42 - 2,37 (m, 1H), 2,02 - 1,98 (m, 1H).

30

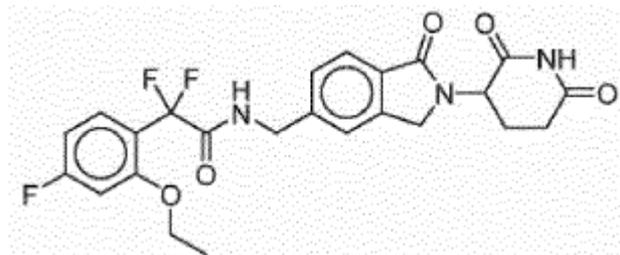
35

40

Ejemplo 57

N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)metil)-2-(2-etoxi-4-fluorofenil)-2,2-difluoroacetamida

45



A. 1-(2-etoxi-4-fluorofenil)etanona. A una solución agitada de 1-(4-fluoro-2-hidroxifenil)etanona (3 g, 19,48 mmol) en N,N-dimetilformamida (15 mL) se añadió bromoetano (5,30 g, 48,76 mmol) carbonato de potasio (8,06 g 58,44 mmol) y se agitó durante 16 h a 100°C. Se diluyó la mezcla de reacción con acetato de etilo (30 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2 X 100 mL). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con agua (2 X 50 mL), salmuera (50 mL), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para proporcionar 1-(2-etoxi-4-fluorofenil)etanona (2,6 g, 14,28 mmol, 74% de rendimiento) como un líquido marrón. MS (ESI) m/z 183,17 [M]⁺.

50

B. 2-(2-etoxi-4-fluorofenil)-2-oxoacetato de etilo. A una solución agitada de 1-(2-etoxi-4-fluorofenil)etanona (1,0 g, 5,49 mmol) en piridina (15 mL) se añadió dióxido de selenio (1,52 g, 13,73 mmol) y se agitó durante 16 h a 100°C. Se diluyó la mezcla de reacción con diclorometano (30 mL) y se filtró a través de un lecho de Celite. Al filtrado se le añadió cloroformiato de etilo (3 mL) a 0°C y se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Se neutralizó la mezcla de reacción con ácido clorhídrico acuoso 1 N (hasta pH=4) y se extrajo con acetato de etilo (2 X 100 mL). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con agua (2 X 50 mL), salmuera (50 mL), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron. Se purificó el producto en bruto con cromatografía en columna usando gel de sílice de malla 100-200 eluyendo acetato de etilo-éter de petróleo al 10% para proporcionar 2-(2-etoxi-4-fluorofenil)-2-oxoacetato de etilo (880 g, 3,66 mmol, 67% de rendimiento) como un líquido marrón. MS (ESI) m/z 241,14 [M]⁺

C. 2-(2-etoxi-4-fluorofenil)-2,2-difluoroacetato de etilo. A una solución agitada de 2-(2-etoxi-4-fluorofenil)-2-oxoacetato de etilo (800 mg, 3,33 mmol) se añadió trifluoruro de dietilamino azufre (1,34 g, 8,33 mmol) y se agitó durante 16 h a temperatura ambiente. Se neutralizó la mezcla de reacción con bicarbonato de sodio acuoso saturado (hasta pH=8) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 mL). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con agua (2 X 30 mL), salmuera (30 mL), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para proporcionar 2-(2-etoxi-4-fluorofenil)-2,2-difluoroacetato de etilo (450 mg, 1,71 mmol, 51% de rendimiento) como un líquido marrón. GC-MS (ESI) m/z 262 [M]⁺

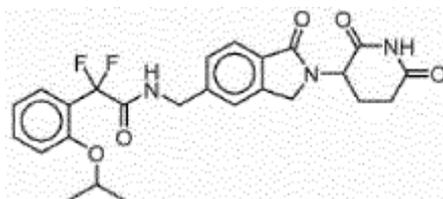
D. Ácido 2-(2-etoxi-4-fluorofenil)-2,2-difluoroacético. A una solución agitada de 2-(2-etoxi-4-fluorofenil)-2,2-difluoroacetato de etilo (1 g, 3,81 mmol) en mezcla de tetrahidrofurano/metanol/agua (30 mL, 1:1:1) se añadió hidróxido de litio monohidratado (480 mg, 11,45 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Se concentró la mezcla de reacción y se neutralizó el residuo con ácido clorhídrico acuoso al 10% (10 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2 X 50 mL). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera (20 mL), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para proporcionar ácido 2-(2-etoxi-4-fluorofenil)-2,2-difluoroacético (600 mg, 2,56 mmol, 67% de rendimiento) como un semisólido marrón. El compuesto en bruto se usó para la etapa siguiente sin purificación adicional.

E. N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)metil)-2-(2-etoxi-4-fluorofenil)-2,2-difluoroacetamida. A una solución agitada en frío (0°C) de ácido 2-(2-etoxi-4-fluorofenil)-2,2-difluoroacético (181 mg, 0,776 mmol) en piridina (10 mL) se añadió cloruro de fosforilo (294 mg, 1,93 mmol) y se agitó a 0°C-5°C durante 1 h. A esta mezcla de reacción se le añadió a continuación clorhidrato de 3-(5-(aminometil)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (200 mg, 0,647 mmol) a 0°C y se dejó calentar agitando a temperatura ambiente durante un periodo de 1 h. Se neutralizó la mezcla de reacción con bicarbonato de sodio acuoso saturado (hasta pH=8) y se extrajo con acetato de etilo (3 X 50 mL). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con agua (2 X 10 mL), salmuera (10 mL), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron. Se purificó el producto en bruto por columna de fase inversa Reveleris C-18 usando acetonitrilo al 45-55% en ácido fórmico acuoso (0,1%) para proporcionar N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)metil)-2-(2-etoxi-4-fluorofenil)-2,2-difluoroacetamida (80 mg, 0,163 mmol, 25% de rendimiento) como un sólido blanquecino. MS (ESI) m/z 489,95 [M+1]⁺. ¹H RMN (300MHz, DMSO-d₆) δ 10,98 (s, 1H), 9,35 (br t, J=5,8 Hz, 1H), 7,71 (d, J=7,7 Hz, 1H), 7,59 (dd, J=8,6, 6,8 Hz, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,44 (d, J=7,7 Hz, 1H), 7,05 (br d, J=11,0 Hz, 1H), 6,88 (td, J=8,5, 2,4 Hz, 1H), 5,11 (dd, J=13,3, 5,3 Hz, 1H), 4,50-4,26 (m, 4H), 4,00 (q, J=6,9 Hz, 2H), 3,00-2,85 (m, 1H), 2,67-2,55 (m, 1H), 2,44-2,31 (m, 1H), 2,06-1,95 (m, 1H), 1,11 (t, J=6,9 Hz, 3H).

Ejemplo 58

45

N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(2-isopropoxifenil)acetamida



A. 1-yodo-2-isopropoxibenceno. A una solución agitada de 2-yodofenol (2 g, 9,09 mmol) en N,N-dimetilformamida (20 mL) se añadió 2-bromopropano (3,38 mL, 36,3 mmol) seguido por carbonato de potasio (3,76 g, 27,27 mmol) y se agitó a 90°C durante 16 h. Se diluyó la mezcla de reacción con agua con hielo (25 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 X 20 mL). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con agua (20 mL), salmuera (20 mL), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró para proporcionar 1-yodo-2-isopropoxibenceno (2,0 g, 7,63 mmol, 84% de rendimiento) como un líquido incoloro. MS (ESI) m/z 262,21 [M]⁺

55

B. 2,2-difluoro-2-(2-isopropoxifenil)acetato de etilo. A una solución agitada de 1-yodo-2-isopropoxibenceno (2 g, 7,6 mmol) en dimetilsulfóxido (20 mL) se añadió 2-bromo-2,2-difluoroacetato de etilo (1,5 mL, 11,45 mmol) seguido por cobre (1,26 g, 19,84 mmol) a TA y se agitó a 55°C durante 6 h. Se basificó la mezcla de reacción con solución de bicarbonato de sodio saturada acuosa y se extrajo con acetato de etilo (3 X 20 mL). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con agua (20 mL), salmuera (20 mL), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. Se purificó el producto en bruto obtenido por cromatografía instantánea (acetato de etilo en éter de petróleo al 20%) para proporcionar 2,2-difluoro-2-(2-isopropoxifenil)acetato de etilo (1,3 g, 5,03 mmol, 66%) como un líquido incoloro. MS (ESI) m/z 259,23 $[M+1]^+$.

10

C. Ácido 2,2-difluoro-2-(2-isopropoxifenil)acético. A una solución agitada de 2,2-difluoro-2-(2-isopropoxifenil)acetato de etilo (1 g, 3,87 mmol) en tetrahidrofurano: metanol: agua (15 mL, 1:1:1) se añadió hidróxido de litio monohidratado (0,49 g, 11,62 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Se extrajeron los productos volátiles a presión reducida y se disolvió el producto en bruto obtenido en agua (15 mL), se lavó con acetato de etilo (2 X 10 mL). Se acidificó la capa acuosa con solución acuosa de clorhidrato 1 N y se extrajo con acetato de etilo (3 X 15 mL). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera (15 mL), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró para proporcionar ácido 2,2-difluoro-2-(2-isopropoxifenil)acético (600 mg, 2,60 mmol, 67% de rendimiento) como un compuesto semisólido. 1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,75 (brs, 1H), 7,65 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,44 (dd, $J = 8,0, 7,6$ Hz, 1H), 7,03 (dd, $J = 8,0, 7,2$ Hz, 1H), 6,94 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 4,66 (Sep, $J = 6,0$ Hz, 1H), 1,32 (d, $J = 6,0$ Hz, 6H).

15

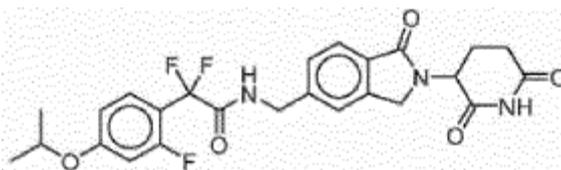
D. N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(2-isopropoxifenil)acetamida. A una solución enfriada con hielo de ácido 2,2-difluoro-2-(2-isopropoxifenil)acético (267 mg, 1,16 mmol) en piridina (6 mL) se añadió oxiclóruo de fósforo (0,27 mL, 2,9 mmol) gota a gota y se agitó a 0-5°C durante 1 h. A continuación, se añadió clorhidrato de 3-(5-(aminometil)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (300 mg, 0,97 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se basificó la mezcla de reacción con solución de bicarbonato de sodio saturada acuosa y se extrajo con acetato de etilo (3 X 15 mL). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con agua (15 mL), salmuera (15 mL), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. Se purificó el residuo resultante por cromatografía de columna en fase inversa Reveleris C-18 (acetonitrilo al 50-55% en ácido fórmico acuoso al 0,1%) para proporcionar N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(2-isopropoxifenil)acetamida (40 mg, 0,08 mmol, 8% de rendimiento) como un sólido blanco. MS (ESI) m/z 485,98 $[M+1]^+$. 1H RMN (300 MHz, $DMSO-d_6$) δ 10,99 (s, 1H), 9,26 (t, $J = 5,8$ Hz, 1H), 7,70 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,55 - 7,45 (m, 4H), 7,12 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,02 (dd, $J = 7,2, 7,0$ Hz, 1H), 5,11 (dd, $J = 13,2, 5,1$ Hz, 1H), 4,46 (Sep, $J = 6,0$ Hz, 1H), 4,45 (d, $J = 6,3$ Hz, 2H), 4,44 (d, $J = 17,2, 1H$), 4,31 (d, $J = 17,4$ Hz, 1H), 2,98 - 2,86 (m, 1H), 2,57 - 2,49 (m, 1H), 2,43 - 2,30 (m, 1H), 2,04 - 1,94 (m, 1H), 1,13 (d, $J = 6,0$ Hz, 3H), 1,12 (d, $J = 6,0$ Hz, 3H).

20

Ejemplo 59

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

40



A. 1-(2-fluoro-4-isopropoxifenil)etanona. A una solución agitada de 1-(2-fluoro-4-hidroxifenil)etanona (300 mg, 1,95 mmol) en N,N-dimetilformamida (3 mL) se añadió yoduro de isopropilo (397 mg, 2,33 mmol) seguido por carbonato de potasio (672 mg, 4,87 mmol) y se agitó a 90°C durante 16 h. Se diluyó la mezcla de reacción con agua con hielo (20 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 X 10 mL). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con agua (10 mL), salmuera (10 mL), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró para proporcionar 1-(2-fluoro-4-isopropoxifenil)etanona (300 mg, 1,53 mmol, 79% de rendimiento) como un líquido incoloro. MS (ESI) m/z 197,2 $[M+1]^+$.

45

50

B. 2-(2-fluoro-4-isopropoxifenil)-2-oxoacetato de etilo. A una solución agitada de 1-(2-fluoro-4-isopropoxifenil)etanona (300 mg, 1,63 mmol) en piridina (3 mL) se añadió dióxido de selenio (452 mg, 3,38 mmol) a temperatura ambiente. Se agitó la mezcla de reacción a 100°C durante 16 h. Se filtró la mezcla de reacción a través de un lecho de Celite y se lavó minuciosamente con diclorometano (10 mL). Se añadió cloroformiato de etilo (0,64 mL) al filtrado a 0°C y se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Se inactivó la mezcla de reacción con agua con hielo

55

y se extrajo con diclorometano (3 X 10 mL). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con solución de clorhidrato 1 N (10 mL), salmuera (10 mL), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró para proporcionar 2-(2-fluoro-4-isopropoxifenil)-2-oxoacetato de etilo (200 mg, 0,787 mmol, 48% de rendimiento) como un líquido incoloro. MS (ESI) m/z 255,28 $[M+1]^+$.

5

C. 2,2-difluoro-2-(2-fluoro-4-isopropoxifenil)acetato de etilo. Se añadió 2-(2-fluoro-4-isopropoxifenil)-2-oxoacetato de etilo (200 mg, 0,787 mmol) en trifluoruro de dietilamino azufre (0,4 mL) a 0°C y se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Se inactivó la mezcla de reacción con solución de bicarbonato de sodio acuosa y se extrajo con acetato de etilo (3 X 10 mL). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera (10 mL), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron. Se purificó el producto en bruto obtenido por cromatografía en columna instantánea (gel de sílice 100-200, acetato de etilo en éter de petróleo al 10%) para proporcionar 2,2-difluoro-2-(2-fluoro-4-isopropoxifenil)acetato de etilo (200 mg, 0,72 mmol, 92% de rendimiento) como un líquido incoloro. MS (ESI) m/z 276,1 $[M+1]^+$.

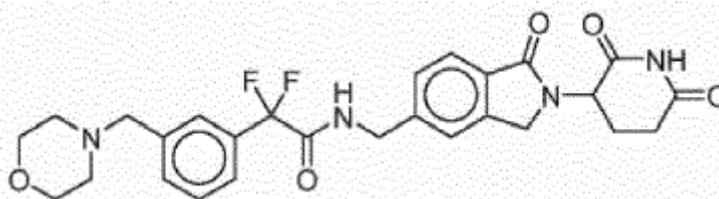
15 D. Ácido 2,2-difluoro-2-(2-fluoro-4-isopropoxifenil)acético. A una solución agitada de 2,2-difluoro-2-(2-fluoro-4-isopropoxifenil)acetato de etilo (200 mg, 0,72 mmol) en mezcla de tetrahidrofurano: metanol: agua (10 mL, 1:1:1) se añadió hidróxido de litio monohidratado (91 mg, 2,17 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida y se disolvió el residuo resultante en agua (10 mL) y se lavó con acetato de etilo (2 X 10 mL). Se acidificó la fase acuosa con solución acuosa de clorhidrato 1 N y se extrajo con acetato de etilo (3 X 10 mL). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera (10 mL), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró para proporcionar ácido 2,2-difluoro-2-(2-fluoro-4-isopropoxifenil)acético (160 mg, 0,65 mmol, 89% de rendimiento) como un compuesto semisólido.

E. N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(2-fluoro-4-isopropoxifenil)acetamida. A una solución enfriada con hielo de ácido 2,2-difluoro-2-(2-fluoro-4-isopropoxifenil)acético (289 mg, 1,16 mmol) en piridina (9 mL) se añadió oxiclórico de fósforo (0,27 mL, 2,9 mmol) gota a gota y se agitó a 0-5°C durante 1 h. A continuación, se añadió clorhidrato de 3-(5-(aminometil)-1-oxoisoindolin-2-il) piperidina-2,6-diona (300 mg, 0,97 mmol) se añadió en la mezcla de reacción y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se basificó la mezcla de reacción con solución de bicarbonato de sodio saturada acuosa y se extrajo con acetato de etilo (3 X 15 mL). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera (15 mL), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. Se purificó el producto en bruto resultante por cromatografía de columna en fase inversa Reveleris C-18 (acetoniitrilo al 50-55% en ácido fórmico acuoso al 0,1%) para proporcionar N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(2-fluoro-4-isopropoxifenil)acetamida (60 mg, 0,12 mmol, 12% de rendimiento) como un sólido blanco. MS (ESI) m/z 503,99 $[M+1]^+$. 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,99 (s, 1H), 9,59 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,70 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,48 (dd, $J = 8,8, 8,7$ Hz, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,41 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,96 (dd, $J = 13,2, 2,0$ Hz, 1H), 6,87 (dd, $J = 8,3, 2,0$ Hz, 1H), 5,11 (dd, $J = 13,2, 5,2$ Hz, 1H), 4,71 (sep, $J = 6,0$ Hz, 1H), 4,48 (d, $J = 6,4$ Hz, 2H), 4,45 (d, $J = 17,2$ Hz, 1H), 4,31 (d, $J = 18,0$ Hz, 1H), 2,95 - 2,87 (m, 1H), 2,62 - 2,58 (m, 1H), 2,41 - 2,37 (m, 1H), 2,02 - 1,99 (m, 1H), 1,28 (d, $J = 5,6$ Hz, 6H).

40

Ejemplo 60

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



45

A. 2,2-difluoro-2-(3-(morfolinometil)fenil)acetato de etilo. A una solución agitada de 2,2-difluoro-2-(3-formilfenil)acetato de etilo (1,2 g, 5,26 mmol) en etanol (25 mL) se añadió morfolina (0,91 g, 10,52 mmol), ácido acético (0,63 mL, 10,52 mmol) y se agitó a 0°C durante 1 h y a continuación se añadió cianoborohidruro de sodio (0,661 g, 10,52 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Se inactivó la mezcla de reacción con agua (50 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 X 50 mL). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con agua (2 X 20 mL), salmuera (30 mL), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para proporcionar 2,2-difluoro-2-(3-(morfolinometil)fenil)acetato de etilo (0,8 g, 2,67 mmol, 51% de rendimiento) como un líquido marrón. LCMS (ESI) m/z 300,0.

50

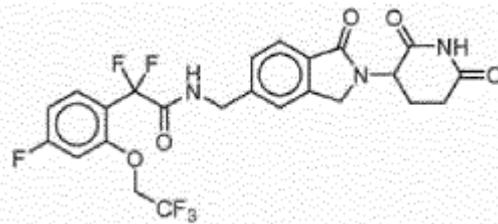
B. Ácido 2,2-difluoro-2-(3-(morfolinometil)fenil)acético. A una solución agitada en frío (0°C) de 2,2-difluoro-2-(3-

(morfolinometil)fenil)acetato de etilo (0,8 g, 2,67 mmol) en mezcla de metanol/tetrahidrofurano/agua (15 mL, 1:1:1) se añadió hidróxido de litio monohidratado (337 mg, 8,02 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se concentró la mezcla de reacción y se neutralizó el residuo con bisulfato de potasio acuoso al 10% (20 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2 X 40 mL). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera (20 mL), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para proporcionar ácido 2,2-difluoro-2-(3-(morfolinometil)fenil)acético (600 mg, 2,21 mmol, 82% de rendimiento) como un sólido marrón. LCMS (ESI) *m/z* 272.

C. N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(3-(morfolinometil)fenil)acetamida. A una solución agitada en frío (0°C) de ácido 2,2-difluoro-2-(3-(morfolinometil)fenil)acético (290 mg, 1,06 mmol) y clorhidrato de 3-(5-(aminometil)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (300 mg, 0,970 mmol) en N,N-dimetilformamida (20 mL) se añadió N,N-diisopropiletamina (0,6 mL, 3,33 mmol) seguido por 3-óxido hexafluorofosfato de 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio (553,3 mg, 1,45 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Se diluyó la mezcla de reacción con agua (50 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2 X 40 mL). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera (30 mL), se secó sobre sulfato de sodio, se concentró y se secó al vacío. Se purificó el producto por columna de fase inversa Reveleris C-18 usando acetonitrilo al 40% en ácido fórmico acuoso (0,1%) para proporcionar N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(3-(morfolinometil)fenil)acetamida (40 mg, 0,06 mmol, 8% de rendimiento) como un sólido blanquecino. LCMS (ESI) *m/z* 526,7 [M+1]⁺. ¹H RMN (300 MHz, TFA-d₄) δ = 8,03 - 7,92 (m, 2H), 7,83 (br s, 1H), 7,72 (br s, 2H), 7,64 - 7,54 (m, 2H), 5,64-5,0 (m, 1H), 4,80 (br s, 2H), 4,73 (br s, 2H), 4,6 (br s, 2H), 4,4 (s, 2H), 4,08 (t, J=11,7 Hz, 2H), 3,73 (d, J=11,7 Hz, 1H), 3,51 (d, J=12,1 Hz, 1H), 3,33 - 3,04 (m, 2H), 2,92 - 2,61 (m, 1H), 2,53 (s, 1H).

Ejemplo 61

N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(4-fluoro-2-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil)acetamida



A. 1-(4-fluoro-2-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil)etanona. A una solución agitada de 1-(4-fluoro-2-hidroxifenil)etanona (1 g, 6,48 mmol) en N,N-dimetilformamida (20 mL) se añadió 1,1,1-trifluoro-2-yodoetano (0,64 mL, 6,48 mmol) seguido por carbonato de potasio (2,68 g, 19,46 mmol) y se agitó a 90°C durante 16 h. Se diluyó la mezcla de reacción con agua con hielo (30 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 X 20 mL). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con agua (20 mL), salmuera (20 mL), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró el disolvente para proporcionar 1-(4-fluoro-2-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil)etanona (325 mg, 1,36 mmol, 20% de rendimiento) como un líquido incoloro. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,90 (dd, J = 6,8, 6,8 Hz, 1H), 6,85 - 6,81 (m, 1H), 6,61 (dd, J = 2,0, 2,4 Hz, 1H), 4,42 - 4,38 (m, 2H), 2,61 (s, 3H).

B. 2-(4-fluoro-2-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil)-2-oxoacetato de etilo. A una solución agitada de 1-(4-fluoro-2-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil)etanona (320 mg, 1,35 mmol) en piridina (10 mL) se añadió dióxido de selenio (376 mg, 3,38 mmol) a temperatura ambiente. Se agitó la mezcla de reacción a 100°C durante 16 h. Se filtró la mezcla de reacción a través de lecho de celite y se lavó con diclorometano (10 mL). Se añadió cloroformiato de etilo (0,64 mL) al filtrado a 0°C y se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Se inactivó la mezcla de reacción con agua con hielo y se extrajo con diclorometano (3 X 10 mL). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con en solución de clorhidrato (15 mL), salmuera (10 mL), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró para proporcionar 2-(4-fluoro-2-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil)-2-oxoacetato de etilo (300 mg, 1,02 mmol, 75% de rendimiento) como un líquido incoloro. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,99 - 7,95 (m, 1H), 6,94 - 6,89 (m, 1H), 6,66 (dd, J = 2,4, 9,6 Hz, 1H), 4,42 - 4,35 (m, 4H), 1,38 (t, J = 7,6 Hz, 3H).

C. 2,2-difluoro-2-(4-fluoro-2-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil)acetato de etilo. Se añadió 2-(4-fluoro-2-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil)-2-oxoacetato de etilo (300 mg, 1,02 mmol) en trifluoruro de dietilamino azufre (DAST, 0,9 mL) a 0°C y se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Se inactivó la mezcla de reacción con solución de bicarbonato de sodio acuosa y se extrajo con acetato de etilo (3 X 10 mL). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera (10 mL), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron. Se purificó el producto en bruto obtenido por cromatografía en columna (gel de sílice 100-200, acetato de etilo en éter de petróleo al 10%) para

proporcionar 2,2-difluoro-2-(4-fluoro-2-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil)acetato de etilo (250 mg, 0,79 mmol, 77% de rendimiento) como un líquido incoloro. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7,71 - 7,66 (m, 1H), 6,91 - 6,85 (m, 1H), 6,66 (d, $J = 9,6$ Hz, 1H), 4,39 - 4,28 (m, 4H), 1,33 (t, $J = 4,2$ Hz, 3H).

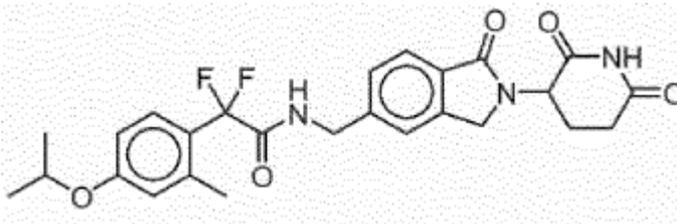
5 **D. Ácido 2,2-difluoro-2-(4-fluoro-2-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil)acético.** A una solución agitada de 2,2-difluoro-2-(4-fluoro-2-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil)acetato de etilo (390 mg, 1,23 mmol) en tetrahidrofurano: metanol: agua (12 mL, 1:1:1) se añadió hidróxido de litio monohidratado (155 mg, 3,70 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida y se disolvió el producto en bruto obtenido en agua (10 mL) y se lavó con acetato de etilo (2 X 10 mL). Se acidificó la capa acuosa con solución acuosa de clorhidrato 1 N y se extrajo con acetato de etilo (3 X 10 mL). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera (10 mL), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró el disolvente para proporcionar ácido 2,2-difluoro-2-(4-fluoro-2-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil)acético (280 mg, 0,98 mmol, 79% de rendimiento) como un compuesto semisólido. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,72 - 7,69 (m, 1H), 6,91 - 6,87 (m, 1H), 6,66 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 6,57 (brs, 1H), 4,39 - 4,34 (m, 2H).

15 **E. N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(4-fluoro-2-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil)acetamida.** A una solución enfriada con hielo de ácido 2,2-difluoro-2-(4-fluoro-2-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil)acético (280 mg, 0,97 mmol) en piridina (9 mL) se añadió oxiclورو de fósforo (0,27 mL, 2,9 mmol) gota a gota y se agitó a 0-5°C durante 1 h. A continuación, se añadió clorhidrato de 3-(5-(aminometil)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (300 mg, 0,97 mmol) en la mezcla de reacción y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se basificó la mezcla de reacción con solución de bicarbonato de sodio saturada acuosa y se extrajo con acetato de etilo (3 X 15 mL). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera (15 mL), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. Se purificó el residuo resultante por cromatografía de columna en fase inversa Reveleris C-18 (acetonitrilo al 50-55% en 0,1% ácido fórmico acuoso) para dar N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(4-fluoro-2-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil)acetamida (45 mg, 0,08 mmol, 8% de rendimiento) como un sólido blanco. MS (ESI) m/z 544,03 $[\text{M}+1]^+$. ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10,99 (s, 1H), 9,44 (t, $J = 5,7$ Hz, 1H), 7,70 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,64 (dd, $J = 9,0, 6,6$ Hz, 1H), 8,49 (s, 1H), 7,42 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,26 (dd, $J = 11,1, 0,6$ Hz, 1H), 7,02 (ddd, $J = 10,8, 8,7, 2,4$ Hz, 1H), 5,11 (dd, $J = 13,2, 5,1$ Hz, 1H), 4,81 (q, $J = 8,7$ Hz, 2H), 4,45 (d, $J = 7,2$ Hz, 2H), 4,44 (d, $J = 16,2$ Hz, 1H), 4,31 (d, $J = 17,1$ Hz, 1H), 2,93-2,90 (m, 1H), 2,63 - 2,54 (m, 1H), 2,45 - 2,36 (m, 1H), 2,01 - 1,98 (m, 1H).

30

Ejemplo 62

N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(4-isopropoxi-2-metilfenil)acetamida



35

A. 1-(4-Isopropoxi-2-metilfenil)etanona. A una solución agitada de 1-(4-hidroxi-2-metilfenil)etanona (2,0 g, 13,333 mmol) en N,N-dimetilformamida (20 mL) se añadió carbonato de potasio (5,5 g, 49,0 mmol) seguido por yoduro de isopropilo (2 mL, 20,0 mmol) y se agitó a 80°C durante 4 h. Se filtró la mezcla de reacción y agua (20 mL), se añadió y se extrajo con acetato de etilo (2 X 40 mL). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera (30 mL), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. Se purificó el residuo resultante por cromatografía en columna (sílice 100-200) usando acetato de etilo en hexanos al 0-10% para proporcionar 1-(4-isopropoxi-2-metilfenil)etanona (1,58 g, 8,229 mmol, 62% de rendimiento). MS (ESI) m/z 193,48 $[\text{M}+1]^+$.

45 **B. 2-(4-isopropoxi-2-metilfenil)-2-oxoacetato de etilo.** A una solución agitada de 1-(4-isopropoxi-2-metilfenil)etanona (1,58 g, 8,229 mmol) en piridina (30 mL) se añadió dióxido de selenio (1,82 g, 16,46 mmol) y se agitó durante 16 h a 100°C. Se diluyó la mezcla de reacción con diclorometano (40 mL) y se filtró a través de un lecho de Celite. Al filtrado se le añadió cloroformiato de etilo (3 mL) a 0°C y se agitó durante 2 h. Se neutralizó la mezcla de reacción con ácido clorhídrico acuoso 1 N (hasta pH-4) y se extrajo con acetato de etilo (3 X 50 mL). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con agua (2 X 10 mL), salmuera (10 mL), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron. Se purificó el residuo resultante por cromatografía en columna (sílice 100-200) usando acetato de etilo en éter de petróleo al 10% para proporcionar 2-(4-isopropoxi-2-metilfenil)-2-oxoacetato de etilo (1,0 g, 4,01 mmol, 49%) como un líquido incoloro. MS (ESI) m/z 251,40 $[\text{M}+1]^+$.

50

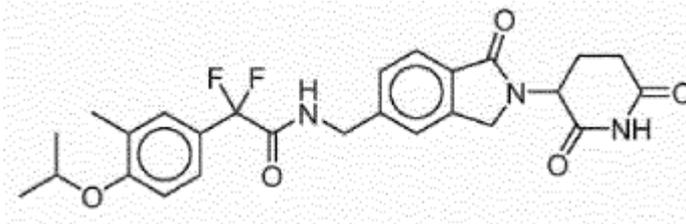
C. 2,2-difluoro-2-(4-isopropoxi-2-metilfenil)acetato de etilo. Una solución agitada de 2-(4-isopropoxi-2-metilfenil)-2-oxoacetato (1,0 g, 4,01 mmol) de etilo se hizo reaccionar con trifluoruro de dietilamino azufre (1,32 mL, 10,025 mmol) y se agitó durante 12 h a temperatura ambiente. Se neutralizó la mezcla de reacción con bicarbonato de sodio acuoso saturado (hasta pH-8) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 mL). Se lavó la capa orgánica combinada con agua (2 X 10 mL), salmuera (10 mL), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para proporcionar 2,2-difluoro-2-(4-isopropoxi-2-metilfenil)acetato de etilo (990 mg, 3,639 mmol, 91%) como un líquido. GC-MS (*m/z*) 272,2 [M]⁺.

D. Ácido 2,2-difluoro-2-(4-isopropoxi-2-metilfenil)acético. A una solución agitada en frío (0°C) de 2,2-difluoro-2-(4-isopropoxi-2-metilfenil)acetato de etilo (990 mg, 3,694 mmol) en mezcla de tetrahidrofurano: metanol:agua (1:1:1, 10 mL) se añadió hidróxido de litio (916 mg, 21,838 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se concentró la mezcla de reacción y se neutralizó el residuo con ácido clorhídrico acuoso al 10% (10 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2 X 20 mL). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera (20 mL), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para proporcionar ácido 2,2-difluoro-2-(4-isopropoxi-2-metilfenil)acético (719 mg, 2,618 mmol, 81% de rendimiento) como un sólido marrón. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 9,59 (br s, 1 H) 7,49 (d, *J* = 8,80 Hz, 1 H) 6,58 - 6,85 (m, 2 H) 4,41 - 4,67 (m, 1 H) 2,41 (s, 3 H) 1,34 (m, 6H).

E. N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(4-isopropoxi-2-metilfenil)acetamida. A una solución agitada de ácido 2,2-difluoro-2-(4-isopropoxi-2-metilfenil)acético (236 mg, 0,968 mmol) en piridina (25 mL) se añadió cloruro de fosforilo (0,3 mL, 2,16 mmol) gota a gota y se agitó a 0-5°C durante 1 h y a continuación se añadió clorhidrato de 3-(5-(aminometil)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (300 mg, 0,968 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se neutralizó la mezcla de reacción con bicarbonato de sodio acuoso saturado (hasta pH-8) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 mL). Se lavó la capa orgánica combinada con agua (2 X 50 mL), salmuera (50 mL), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. Se purificó el residuo resultante por cromatografía en columna Grace de fase inversa Reveleris C-18 usando acetonitrilo al 40-50% en ácido fórmico acuoso (0,1%) para proporcionar N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(4-isopropoxi-2-metilfenil)acetamida (79 mg, 0,158 mmol, 16% de rendimiento) como un sólido blanquecino. MS (ESI) *m/z* 500,2329 [M+1]⁺. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10,98 (s, 1 H), 9,51 (br t, *J*=6,05 Hz, 1H), 7,69 (d, *J*=7,70 Hz, 1H), 7,51 - 7,28 (m, 3H), 6,83 (s, 2H), 5,11 (br dd, *J*=13,20, 5,14 Hz, 1 H), 4,66 (dt, *J*= 12,10, 6,05 Hz, 1 H), 4,51 - 4,25 (m, 4 H), 2,99 - 2,82 (m, 1H), 2,67 - 2,54 (m, 1 H), 2,46 - 2,30 (m, 1 H), 2,28 (s, 3 H), 2,07 - 1,95 (m, 1 H), 1,26 (m, 6H).

Ejemplo 63

N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(4-isopropoxi-3-metilfenil)acetamida



35

A. 1-(4-isopropoxi-3-metilfenil)etanona. A una solución agitada de 1-(4-hidroxi-3-metilfenil)etanona (3,0 g, 19,97 mmol) en N,N-dimetilformamida (20 mL) se añadió carbonato de potasio (8,3 g, 59,91 mmol), yoduro de isopropilo (4,0 g, 23,96 mmol) a temperatura ambiente y se agitó a 100°C durante 4 h. Se inactivó la mezcla de reacción con agua (150 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2 X 100 mL). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con agua (2 X 100 mL), salmuera (100 mL), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para proporcionar 1-(4-isopropoxi-3-metilfenil)etanona (3,2 g, 16,66 mmol, 84% de rendimiento). LCMS (ESI) *m/z* 193,3 [M+1]⁺.

B. 2-(4-isopropoxi-3-metilfenil)-2-oxoacetato de etilo. A una solución agitada de 1-(4-isopropoxi-3-metilfenil)etanona (3,2 g, 16,66 mmol) en piridina (15 mL) se añadió dióxido de selenio (4,6 g, 41,66 mmol) y se agitó a 100°C durante 16 h. Se diluyó la mezcla de reacción con diclorometano (30 mL) y se filtró a través de un lecho de Celite. Al filtrado se le añadió cloroformiato de etilo (9 mL) a 0°C y se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Se neutralizó la mezcla de reacción con ácido clorhídrico acuoso 1 N (hasta pH-4) y se extrajo con acetato de etilo (2 X 100 mL). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con agua (2 X 50 mL), salmuera (50 mL), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para proporcionar 2-(4-isopropoxi-3-metilfenil)-2-oxoacetato de etilo (2,5 g, 10,0 mmol, 60% de rendimiento). LCMS (ESI) *m/z* 251,28 [M+1]⁺.

C. 2,2-difluoro-2-(4-isopropoxi-3-metilfenil)acetato de etilo. Una solución agitada de 2-(4-isopropoxi-3-metilfenil)-

2-oxoacetato de etilo (500 mg, 2,00 mmol) se hizo reaccionar con trifluoruro de dietilamino azufre (2,5 g, 15,26 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Se neutralizó la mezcla de reacción con bicarbonato de sodio acuoso saturado (hasta pH-8) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 mL). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con agua (2 X 30 mL), salmuera (30 mL) y se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para dar 2,2-difluoro-2-(4-isopropoxi-3-metilfenil)acetato de etilo (450 mg, 1,65 mmol, 83% de rendimiento). GCMS (*m/z*) 272,2 [M]⁺.

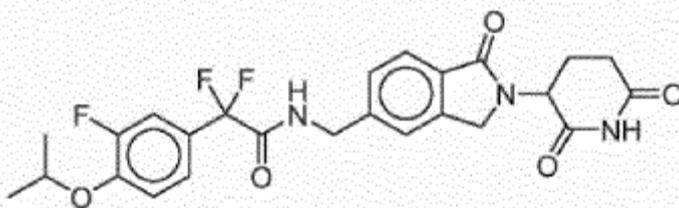
D. Ácido 2,2-difluoro-2-(4-isopropoxi-3-metilfenil)acético. A una solución agitada de 2,2-difluoro-2-(4-isopropoxi-3-metilfenil)acetato de etilo (450 mg, 1,65 mmol) en tetrahidrofurano-metanol-agua (20 mL, 1:1:1) se añadió hidróxido de litio monohidratado (208 mg, 4,96 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se concentró la mezcla de reacción y se neutralizó el residuo con ácido clorhídrico al 10% (5 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2 X 50 mL). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera (20 mL), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para dar ácido 2,2-difluoro-2-(4-isopropoxi-3-metilfenil)acético (200 mg, 0,81 mmol, 50% de rendimiento). LCMS (ESI) *m/z* 243,34 [M-1]⁺.

15 E. N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(4-isopropoxi-3-metilfenil)acetamida. A una solución agitada en frío (0°C) de ácido 2,2-difluoro-2-(4-isopropoxi-3-metilfenil)acético (200 mg, 0,81 mmol) en piridina (5 mL) se añadió cloruro de fosforilo (0,3 mL, 2,45 mmol) y se agitó a 0-5°C durante 1 h. A continuación se añadió clorhidrato de 3-(5-(amino metil)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (253 mg, 0,81 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se neutralizó la mezcla de reacción con bicarbonato de sodio acuoso saturado (hasta pH-8) y se extrajo con acetato de etilo (2 X 25 mL). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con agua (25 mL), salmuera (25 mL), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. Se purificó el residuo resultante por cromatografía de columna en fase inversa Reveleris C-18 usando acetonitrilo al 40-45% en ácido fórmico acuoso (0,1%) para proporcionar N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(4-isopropoxi-3-metilfenil)acetamida (90 mg, 0,18 mmol, 22,0% de rendimiento) como un sólido blanquecino. LCMS (ESI) *m/z* 500,57 [M+1]⁺. ¹H RMN (400MHz, DMSO-d₆) δ = 10,98 (s, 1H), 9,52 (br t, *J*=6,1 Hz, 1H), 7,68 (d, *J*=7,8 Hz, 1H), 7,44 - 7,26 (m, 2H), 7,06 (d, *J*=8,3 Hz, 1H), 5,11 (dd, *J*=4,9, 13,2 Hz, 1H), 4,72 - 4,60 (m, 1H), 4,50 - 4,20 (m, 4H), 3,00 - 2,83 (m, 1H), 2,67 - 2,54 (m, 1H), 2,44 - 2,29 (m, 1H), 2,14 (s, 3H), 2,05 - 1,95 (m, 1H), 1,29 (d, *J*=6,4 Hz, 6H).

Ejemplo 64

30

N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(3-fluoro-4-isopropoxifenil)acetamida



35 A. 1-(3-fluoro-4-isopropoxifenil)etanona. A una solución agitada de 1-(3-fluoro-4-hidroxifenil)etanona (3,0 g, 19,46 mmol) en N,N-dimetilformamida (20 mL) se añadió carbonato de potasio (8,0 g, 58,38 mmol), yoduro de isopropilo (3,9 g, 23,35 mmol) a temperatura ambiente y se agitó a 100°C durante 4 h. Se inactivó la mezcla de reacción con agua (150 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2 X 100 mL). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con agua (2 X 100 mL), salmuera (100 mL), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para proporcionar 1-(3-fluoro-4-isopropoxifenil)etanona (3,1 g, 15,81 mmol, 81% de rendimiento). LCMS (ESI) *m/z* 197,3 [M+1]⁺.

45 B. 2-(3-fluoro-4-isopropoxifenil)-2-oxoacetato de etilo. A una solución agitada de 1-(3-fluoro-4-isopropoxifenil)etanona (3,1 g, 15,81 mmol) en piridina (15 mL) se añadió dióxido de selenio (4,6 g, 39,54 mmol) y se agitó a 100°C durante 16 h. Se diluyó la mezcla de reacción con diclorometano (30 mL) y se filtró a través de un lecho de Celite. Al filtrado se le añadió cloroformiato de etilo (9 mL) a 0°C y se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Se neutralizó la mezcla de reacción con ácido clorhídrico acuoso 1 N (hasta pH-4) y se extrajo con acetato de etilo (2 X 100 mL). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con agua (2 X 50 mL), salmuera (50 mL), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para proporcionar 2-(3-fluoro-4-isopropoxifenil)-2-oxoacetato de etilo (2,5 g, 9,84 mmol, 62% de rendimiento). LCMS (ESI) *m/z* 255,28 [M+1]⁺.

50

C. 2,2-difluoro-2-(3-fluoro-4-isopropoxifenil)acetato de etilo. A una solución agitada de 2-(3-fluoro-4-isopropoxifenil)-2-oxoacetato de etilo (1,2 g, 4,72 mmol) se añadió clorhidrato de dietilamino azufre (3,1 g, 19,23 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Se neutralizó la mezcla de reacción con bicarbonato de sodio saturado acuoso (hasta pH-8) y se extrajo con acetato de etilo (3 X 100 mL). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con

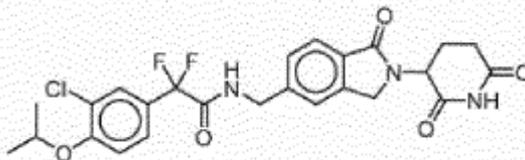
agua (2 X 50 mL), salmuera (50 mL), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para proporcionar 2,2-difluoro-2-(3-fluoro-4-isopropoxifenil)acetato de etilo (900 mg, 3,26 mmol, 69% de rendimiento). GCMS (m/z) 276,2 $[M]^+$.

D. Ácido 2,2-difluoro-2-(3-fluoro-4-isopropoxifenil)acético. A una solución agitada de 2,2-difluoro-2-(3-fluoro-4-isopropoxifenil)acetato de etilo (900 mg, 3,26 mmol) en tetrahidrofurano-metanol-agua (20 mL, 1:1:1) se añadió hidróxido de litio monohidratado (410 mg, 9,78 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se concentró la mezcla de reacción y se neutralizó el residuo con ácido clorhídrico al 10% (5 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2 X 50 mL). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera (20 mL), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para proporcionar ácido 2,2-difluoro-2-(3-fluoro-4-isopropoxifenil)acético (700 mg, 2,82 mmol, 87% de rendimiento). LCMS (ESI) m/z 247,52 $[M-1]^+$.

E. N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(3-fluoro-4-isopropoxifenil)acetamida. A una solución agitada en frío (0°C) de ácido 2,2-difluoro-2-(3-fluoro-4-isopropoxifenil)acético (300 mg, 1,20 mmol) en piridina (10 mL) se añadió cloruro de fosforilo (0,4 mL, 3,62 mmol) y se agitó a 0-5°C durante 1 h. A continuación se añadió clorhidrato de 3-(5-(amino metil)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (374 mg, 1,20 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se neutralizó la mezcla de reacción con bicarbonato de sodio acuoso saturado (hasta pH=8) y se extrajo con acetato de etilo (2 X 25 mL). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con agua (25 mL), salmuera (25 mL), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. Se purificó el residuo resultante por cromatografía de columna en fase inversa Reveleris C-18 usando acetonitrilo al 35-40% en ácido fórmico acuoso (0,1%) para proporcionar N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(3-fluoro-4-isopropoxifenil)acetamida (80 mg, 0,15 mmol, 13,0% de rendimiento) como un sólido blanquecino. LCMS (ESI) m/z 504,56 $[M+1]^+$. 1H RMN (400MHz, DMSO- d_6) δ = 10,98 (s, 1H), 9,60 (br t, $J=6,1$ Hz, 1H), 7,68 (d, $J=7,8$ Hz, 1H), 7,45 - 7,26 (m, 5H), 5,10 (dd, $J=5,1, 13,5$ Hz, 1H), 4,73 (m, 1H), 4,50 - 4,23 (m, 4H), 2,98 - 2,85 (m, 1H), 2,67 - 2,55 (m, 1H), 2,45 - 2,30 (m, 1H), 2,04 - 1,95 (m, 1H), 1,30 (d, $J=5,9$ Hz, 6H).

Ejemplo 65

2-(3-cloro-4-isopropoxifenil)-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoroacetamida



A. 1-(3-cloro-4-isopropoxifenil)etanona. A una solución agitada de 1-(3-cloro-4-hidroxifenil)etanona (2,5 g, 14,62 mmol) en N,N-dimetilformamida (30 mL) se añadió 2-yodopropano (2,98 g, 17,54 mmol) seguido por carbonato de potasio (5,04 g, 36,55 mmol) y se agitó a 90°C durante 16 h. Se diluyó la mezcla de reacción con agua con hielo (40 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 X 30 mL). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con agua (30 mL), salmuera (30 mL), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró para proporcionar 1-(3-cloro-4-isopropoxifenil)etanona (2,3 g, 10,84 mmol, 74% de rendimiento) como un líquido incoloro. MS (ESI) m/z 213,23 $[M]^+$.

B. 2-(3-cloro-4-isopropoxifenil)-2-oxoacetato de etilo. A una solución agitada de 1-(3-cloro-4-isopropoxifenil)etanona (2 g, 8,26 mmol) en piridina (30 mL) se añadió dióxido de selenio (2,69 g, 24,79 mmol) a temperatura ambiente. Se agitó la mezcla de reacción a 100°C durante 16 h. Se filtró la mezcla de reacción a través de un lecho de Celite y se lavó con diclorometano (30 mL). Se añadió cloroformato de etilo (6 mL) al filtrado a 0°C y se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Se inactivó la mezcla de reacción con agua con hielo y se extrajo con diclorometano (3 x 30 mL). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con solución de clorhidrato 1 N (30 mL), salmuera (30 mL), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró para proporcionar 2-(3-cloro-4-isopropoxifenil)-2-oxoacetato de etilo (1,8 g, 6,66 mmol, 80% de rendimiento) como un líquido incoloro. 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,08 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,92 (dd, $J = 8,8, 2,8$ Hz, 1H), 7,00 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 4,71 (sep, $J = 6,2$ Hz, 1H), 4,44 (q, $J = 6,8$ Hz, 2H), 1,44 (d, $J = 6,5$ Hz, 6H), 1,38 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H).

C. 2-(3-cloro-4-isopropoxifenil)-2,2-difluoroacetato de etilo. Se añadió trifluoruro de dietilamino azufre (1,47 mL) en 2-(3-cloro-4-isopropoxifenil)-2-oxoacetato de etilo (1 g, 3,7 mmol) a 0°C y se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Se inactivó la mezcla de reacción con solución de bicarbonato de sodio acuosa y se extrajo con acetato de etilo (3 X 15 mL). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera (15 mL), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. Se purificó el producto en bruto obtenido por cromatografía en columna (gel de sílice 100-200, acetato de etilo en éter de petróleo al 10%) para proporcionar 2-(3-cloro-4-isopropoxifenil)-2,2-difluoroacetato de etilo

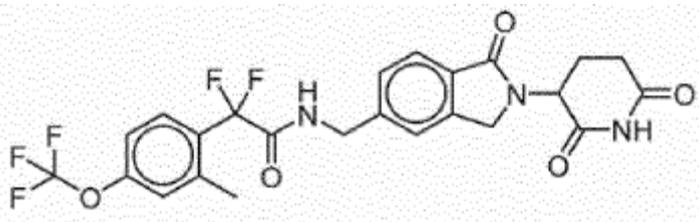
(900 mg, 3,08 mmol, 89% de rendimiento) como un líquido incoloro. MS (ESI) m/z 293,1 $[M+1]^+$.

D. Ácido 2-(3-cloro-4-isopropoxifenil)-2,2-difluoroacético. A una solución agitada de 2-(3-cloro-4-isopropoxifenil)-2,2-difluoroacetato de etilo (0,45 g, 1,54 mmol) en tetrahidrofurano:metanol:agua (15 mL, 1:1:1) se añadió hidróxido de litio monohidratado (195 mg, 4,54 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Se extrajeron los productos volátiles a presión reducida y se disolvió el residuo obtenido en agua (10 mL), se lavó con acetato de etilo (2 X 10 mL). Se acidificó la capa acuosa con solución de clorhidrato 1 N y se extrajo con acetato de etilo (3 X 10 mL). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera (10 mL), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró para proporcionar ácido 2-(3-cloro-4-isopropoxifenil)-2,2-difluoroacético (300 mg, 1,13 mmol, 74% de rendimiento) como un compuesto semisólido. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,41 (brs, 1H), 7,65 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 7,47 (dd, $J = 8,7, 2,1$ Hz, 1H), 6,97 (dd, $J = 5,1, 8,7$ Hz, 1H), 4,62 (sep, $J = 5,7$ Hz, 1H), 1,40 (d, $J = 6,3$ Hz, 6H).

E. 2-(3-cloro-4-isopropoxifenil)-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)metil)-2,2-difluoroacetamida. A una solución enfriada con hielo de ácido 2-(3-cloro-4-isopropoxifenil)-2,2-difluoroacético (235 mg, 0,89 mmol) en piridina (6 mL) se añadió oxocloruro de fósforo (0,23 mL, 2,43 mmol) gota a gota y se agitó a 0-5°C durante 1 h. A continuación, se añadió clorhidrato de 3-(5-(aminometil)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (250 mg, 0,81 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se basificó la mezcla de reacción con solución de bicarbonato de sodio saturada acuosa y se extrajo con acetato de etilo (3 X 15 mL). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con agua (15 mL), salmuera (15 mL), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. Se purificó el residuo resultante por cromatografía de columna en fase inversa Reveleris C-18 (acetonitrilo al 50-55% en ácido fórmico acuoso al 0,1%) para dar 2-(3-cloro-4-isopropoxifenil)-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)metil)-2,2-difluoroacetamida (60 mg, 0,11 mmol, 14% de rendimiento) como un sólido blanco. MS (ESI) m/z 520,01 $[M+1]^+$. ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10,98 (s, 1H), 9,62 (t, $J = 5,7$ Hz, 1H), 7,68 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,59 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,49 (dd, $J = 8,7, 2,1$ Hz, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,37 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,31 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 5,11 (dd, $J = 13,2, 5,4$ Hz, 1H), 4,76 (sep, $J = 6,3$ Hz, 1H), 4,45 (d, $J = 5,7$ Hz, 2H), 4,42 (d, $J = 18,0$ Hz, 1H), 4,28 (d, $J = 17,7$, 1H), 2,93 - 2,87 (m, 1H), 2,63 - 2,57 (m, 1H), 2,40 - 2,30 (m, 1H), 2,04 - 1,94 (m, 1H), 1,31 (d, $J = 5,7$ Hz, 6H).

Ejemplo 66

30 N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(2-metil-4-(trifluorometoxi)fenil)acetamida



35 A. 2,2-difluoro-2-(2-metil-4-(trifluorometoxi)fenil)acetato de etilo. A una solución agitada de 1-yodo-2-metil-4-(trifluorometoxi)benzeno (1,0 g, 3,31 mmol) en dimetilsulfóxido (13 mL) se añadió cobre (546 mg, 8,60 mmol) y 2-bromo-2,2-difluoroacetato de etilo (0,638 mL 4,96 mmol) a temperatura ambiente y se agitó a 55°C durante 2 h. Se neutralizó la mezcla de reacción con solución de cloruro de amonio saturado (50 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2 X 100 mL). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con agua (2 X 100 mL), salmuera (100 mL), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para proporcionar 2,2-difluoro-2-(2-metil-4-(trifluorometoxi)fenil)acetato de etilo (900 mg, 3,02 mmol, 91%). ^1H RMN (400MHz, CDCl_3) δ 7,65-7,58 (d, 1H), 7,18-7,02 (m, 2H), 4,41 - 4,25 (m, 2H), 2,43 (s, 3H), 1,36 - 1,29 (m, 3H). (trazas de acetato de etilo indicadas junto con el producto en la ^1H RMN)

B. Ácido 2,2-difluoro-2-(2-metil-4-(trifluorometoxi)fenil)acético. A una solución agitada de 2,2-difluoro-2-(2-metil-4-(trifluorometoxi)fenil)acetato de etilo (900 mg, 3,020 mmol) en mezcla de tetrahidrofurano:metanol:agua (30 mL, 1:1:1) se añadió hidróxido de litio monohidratado (634 mg, 15,106 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Se concentró la mezcla de reacción y se neutralizó el residuo con bisulfato de potasio saturado (25 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2 X 50 mL). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera (50 mL), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para proporcionar ácido 2,2-difluoro-2-(2-metil-4-(trifluorometoxi)fenil)acético (450 mg, 1,66 mmol, 55% de rendimiento). ^1H RMN (400MHz, CDCl_3) δ 7,65-7,49 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 7,20-7,16 (m, 2H), 2,18 (s, 3H).

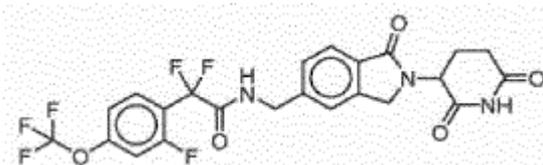
C. N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(2-metil-4-(trifluorometoxi)fenil)acetamida. A una solución agitada en frío (0°C) de ácido 2,2-difluoro-2-(2-metil-4-

(trifluorometoxi)fenil)acético (261 mg, 0,968 mmol) en piridina se añadió cloruro de fosforilo (0,27 mL, 2,906 mmol) gota a gota y se agitó a 0-5°C durante 1 h. A continuación se añadió a esta mezcla de reacción clorhidrato de 3-(5-(aminometil)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (300 mg, 0,968 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Se neutralizó la mezcla de reacción con bicarbonato de sodio acuoso saturado (hasta pH=8) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 mL). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con agua (2 X 10 mL), salmuera (10 mL), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron. Se purificó el residuo resultante por cromatografía de columna en fase inversa Reveleris C-18 usando acetonitrilo al 40-60% en ácido fórmico acuoso (0,1%) para proporcionar N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(2-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)acetamida (60 mg, 0,114 mmol, 11% de rendimiento) como un sólido blanquecino. MS (ESI) m/z 526,52 $[M+1]^+$. 1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10,99 (s, 1H), 9,65 (t, $J = 5,9$ Hz, 1H), 7,73 - 7,63 (m, 2H), 7,46 (s, 1H), 7,43 - 7,38 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,38 - 7,32 (m, 2H), 5,10 (dd, $J = 13,2, 5,1$ Hz, 1H), 4,52 - 4,28 (m, 4H), 2,96 - 2,85 (m, 1H), 2,68 - 2,53 (m, 1H), 2,47 - 2,31 (m, 4H), 2,08 - 1,94 (m, 1H).

Ejemplo 67

15

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



20

A. 2-fluoro-1-yodo-4-(trifluorometoxi)benceno. A una solución agitada de 1-bromo-2-fluoro-4-(trifluorometoxi)benceno (500 mg, 1,93 mmol) en 1,4-dioxano (10 mL) se añadió yoduro de sodio (579 mg, 3,86 mmol), yoduro de cobre (18 mg, 0,09 mmol) y *trans*-N,N'-dimetilciclohexano-1,2-diamina (30 mg, 0,11 mmol) a temperatura ambiente, a continuación se calentó a 110°C durante 16 h. Se inactivó la mezcla de reacción con agua (10 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 X 10 mL). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con agua (10 mL), salmuera (10 mL), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró para proporcionar 2-fluoro-1-yodo-4-(trifluorometoxi)benceno (400 mg, 1,3 mmol, 68% de rendimiento) como un líquido marrón. 1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,78 (dd, $J = 8,4, 6,9$ Hz, 1H), 6,98 (dd, $J = 8,1, 1,5$ Hz, 1H), 6,84 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H).

B. 2,2-difluoro-2-(2-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)acetato de etilo. A una solución agitada de 2-fluoro-1-yodo-4-(trifluorometoxi)benceno (1 g, 3,27 mmol) en dimetilsulfóxido (20 mL) se añadió 2-bromo-2,2-difluoroacetato de etilo (0,6 mL, 4,9 mmol) seguido por cobre (0,54 g, 8,49 mmol) a TA y se agitó a 60°C durante 6 h. Se basificó la mezcla de reacción con solución de bicarbonato de sodio saturada acuosa y se extrajo con acetato de etilo (3 X 15 mL). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con agua (15 mL), salmuera (15 mL), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El producto en bruto obtenido se purificó por cromatografía instantánea (acetato de etilo en éter de petróleo al 20%) para proporcionar 2,2-difluoro-2-(2-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)acetato de etilo (800 mg, 2,64 mmol, 81% de rendimiento) como un líquido incoloro. MS (ESI) m/z 302,1 $[M]^+$.

C. Ácido 2,2-difluoro-2-(2-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)acético. A una solución agitada de 2,2-difluoro-2-(2-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)acetato de etilo (800 mg, 2,64 mmol) en mezcla de tetrahidrofurano:metanol:agua (15 mL, 1:1:1) se añadió hidróxido de litio monohidratado (333 mg, 7,94 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Se extrajeron los productos volátiles a presión reducida y se disolvió el producto en bruto obtenido en agua (15 mL) y se lavó con acetato de etilo (2 X 10 mL). Se acidificó la capa acuosa con solución acuosa de clorhidrato 1 N y se extrajo con acetato de etilo (3 X 10 mL). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera (15 mL), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró para proporcionar ácido 2,2-difluoro-2-(2-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)acético (450 mg, 1,64 mmol, 62% de rendimiento) como un compuesto semisólido. MS (ESI) m/z 298,1 $[M]^+$. 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,70 (dd, $J = 9,6$ Hz, 1,6 Hz, 1H), 7,14 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,06 (dd, $J = 7,8$ Hz, 1,8 Hz, 1H), 5,02 (brs, 1H).

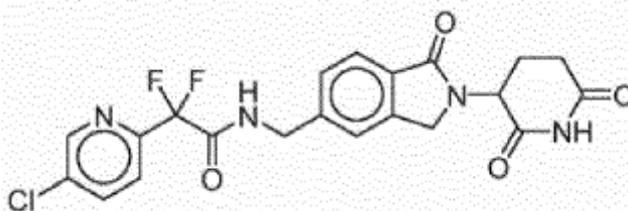
D. N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(2-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)acetamida. A una solución agitada enfriada con hielo de ácido 2,2-difluoro-2-(2-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)acético (274 mg, 1,55 mmol) en piridina (6 mL) se añadió oxiclóruo de fósforo (0,36 mL, 3,87 mmol) gota a gota y se agitó a 0-5°C durante 1 h. A continuación, se trató la mezcla de reacción con clorhidrato de 3-(5-(aminometil)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (400 mg, 1,29 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se basificó la mezcla de reacción con solución de bicarbonato de sodio saturada acuosa y se extrajo con acetato de etilo (3 X 15 mL). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con agua (15 mL), salmuera (15 mL), se

secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. Se purificó el residuo resultante por cromatografía de columna en fase inversa Reveleris C-18 (acetonitrilo al 50-55% en ácido fórmico acuoso al 0,1% para proporcionar N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(2-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)acetamida (60 mg, 0,11 mmol, 9% de rendimiento) como un sólido blanco. MS (ESI) m/z 529,6 $[M+1]^+$. 1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10,99 (s, 1H), 9,76 (t, $J = 5,8$ Hz, 1H), 7,82 (dd, $J = 8,4, 8,3$ Hz, 1H), 7,70 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,63 (d, $J = 11,4$ Hz, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,43 - 7,40 (m, 2H), 5,11 (dd, $J = 12,9, 4,8$ Hz, 1H), 4,50 (d, $J = 6,3$ Hz, 2H), 4,46 (t, $J = 17,7$ Hz, 1H), 4,31 (d, $J = 17,4, 1H$), 2,90 - 2,63 (m, 1H), 2,63 - 2,56 (m, 1H), 2,42 - 2,27 (m, 1H), 2,02 - 1,98 (m, 1H).

Ejemplo 68

10

2-(5-cloropiridin-2-il)-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)metil)-2,2-difluoroacetamida



15 **A. 2-(5-cloropiridin-2-il)-2,2-difluoroacetato de etilo.** A una solución agitada de 5-cloro-2-yodopiridina (1,0 g, 4,18 mmol) en dimetilsulfóxido (11 mL) se añadió cobre (690 mg, 10,86 mmol) y 2-bromo-2,2-difluoroacetato de etilo (1,01 g, 5,01 mmol) a temperatura ambiente y se agitó a 55°C durante 6 h. Se neutralizó la mezcla de reacción con solución de cloruro de amonio acuosa saturada y se extrajo con acetato de etilo (2 X 50 mL). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con agua (2 X 50 mL), salmuera (50 mL), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para proporcionar
20 2-(5-cloropiridin-2-il)-2,2-difluoroacetato de etilo (700 mg, 2,98 mmol, 70%). GCMS (m/z) 235,1 $[M]^+$.

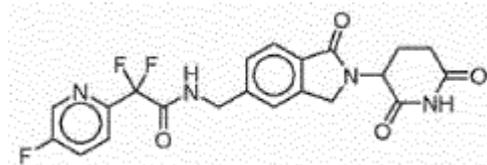
B. Ácido 2-(5-cloropiridin-2-il)-2,2-difluoroacético. A una solución agitada de 2-(5-cloropiridin-2-il)-2,2-difluoroacetato de etilo (800 mg, 3,40 mmol) en mezcla de tetrahidrofurano:metanol:agua (30 mL, 1:1:1) se añadió hidróxido de litio monohidratado (429 mg, 10,21 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Se concentró
25 la mezcla de reacción y se neutralizó el residuo con bisulfato de potasio saturado (20 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2 X 25 mL). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera (25 mL), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para proporcionar ácido 2-(5-cloropiridin-2-il)-2,2-difluoroacético (400 mg, 1,94 mmol, 57% de rendimiento). MS (ESI) m/z 208,30 $[M+1]^+$.

30 **C. 2-(5-cloropiridin-2-il)-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)metil)-2,2-difluoroacetamida.** A una solución agitada en frío (0°C) de ácido 2-(5-cloropiridin-2-il)-2,2-difluoroacético (200 mg, 0,96 mmol) en piridina (20 mL) se añadió cloruro de fosforilo (443 mg, 2,89 mmol) gota a gota y se agitó a 0-5°C durante 30 min. A esta mezcla de reacción se añadió a continuación clorhidrato de 3-(5-(aminometil)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (300 mg, 0,96 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se neutralizó la mezcla de reacción con bicarbonato
35 de sodio acuoso saturado (hasta pH=8) y se extrajo con acetato de etilo (3 X 50 mL). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con agua (2 X 50 mL), salmuera (50 mL), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron. Se purificó el residuo resultante por cromatografía de columna en fase inversa Reveleris C-18 usando acetonitrilo al 40-45% en ácido fórmico acuoso (0,1%) para proporcionar 2-(5-cloropiridin-2-il)-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)metil)-2,2-difluoroacetamida (65 mg, 0,14 mmol, 14% de rendimiento) como un sólido blanquecino. MS (ESI) m/z
40 462,69 $[M+1]^+$. 1H RMN (300MHz, DMSO- d_6) $\delta = 10,99$ (s, 1H), 9,69 (t, $J=5,9$ Hz, 1H), 8,81 (d, $J=2,2$ Hz, 1H), 8,19 (dd, $J=2,6, 8,4$ Hz, 1H), 7,85 (d, $J=8,4$ Hz, 1H), 7,72 (d, $J=8,1$ Hz, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,44 (d, $J=7,7$ Hz, 1H), 5,11 (dd, $J=5,0, 13,0$ Hz, 1H), 4,56 - 4,27 (m, 4H), 3,00 - 2,84 (m, 1H), 2,74 - 2,55 (m, 1H), 2,45 - 2,22 (m, 1H), 2,09 - 1,91 (m, 1H).

Ejemplo 69

45

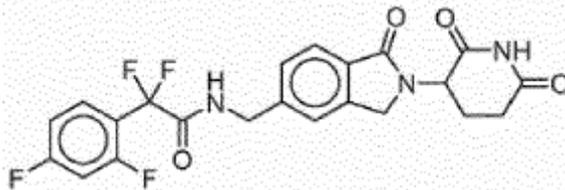
N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(5-fluoropiridin-2-il)acetamida



- A. 5-fluoro-2-yodopiridina.** A una solución agitada de 2-bromo-5-fluoropiridina (2,5 g, 14,2 mmol) en 1,4-dioxano (10 mL) se añadió yoduro de sodio (4,26 g, 28,4 mmol), yoduro de cobre (135 mg, 0,71 mmol) seguido por *trans*-N,N-dimetilciclohexano-1,2-diamina (0,24 mL, 1,56 mmol) a temperatura ambiente y se agitó a 110°C durante 16 h. Se inactivó la mezcla de reacción con agua (30 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 X 25 mL). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con agua (25 mL), salmuera (25 mL), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró para proporcionar 5-fluoro-2-yodopiridina (2,2 g, 9,86 mmol, 71% de rendimiento) como un líquido marrón. LCMS (*m/z*) 224,3 [M⁺].
- 10 **B. 2,2-difluoro-2-(5-fluoropiridin-2-il)acetato de etilo.** A una solución agitada de 5-fluoro-2-yodopiridina (300 mg, 1,34 mmol) en dimetilsulfóxido (3,4 mL) se añadió 2-bromo-2,2-difluoroacetato de etilo (409 mg, 2,02 mmol) seguido por cobre (22 mg, 3,49 mmol) a TA y se agitó a 60°C durante 6 h. Se basificó la mezcla de reacción con solución de bicarbonato de sodio saturada acuosa y se extrajo con acetato de etilo (3 X 10 mL). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con agua (10 mL), salmuera (10 mL), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. Se purificó el producto en bruto obtenido por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo en éter de petróleo al 20%) para proporcionar 2,2-difluoro-2-(5-fluoropiridin-2-il)acetato de etilo (200 mg, 0,72 mmol, 54% de rendimiento) como un líquido incoloro. MS (ESI) *m/z* 278 [M]⁺.
- 15 **C. Ácido 2,2-difluoro-2-(5-fluoropiridin-2-il)acético.** A una solución agitada de 2,2-difluoro-2-(5-fluoropiridin-2-il)acetato de etilo (250 mg, 1,14 mmol) en mezcla de tetrahidrofurano:metanol:agua (10 mL, 1:1:1) se añadió hidróxido de litio monohidratado (144 mg, 3,42 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Se extrajeron los productos volátiles a presión reducida y se disolvió el producto en bruto obtenido en agua (10 mL), se lavó con acetato de etilo (2 X 10 mL). Se acidificó la capa acuosa con solución acuosa de clorhidrato 1 N y se extrajo con acetato de etilo (3 X 10 mL). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera (10 mL), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró para proporcionar ácido 2,2-difluoro-2-(5-fluoropiridin-2-il)acético (150 mg, 0,78 mmol, 69% de rendimiento) como un compuesto semisólido. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,56 (s, 1H), 8,37 (brs, 1H), 7,84 (dd, *J* = 8,8 Hz, 4,4 Hz, 1H), 7,64 (ddd, *J* = 10,8 Hz, 8,8 Hz, 2,4 Hz, 1H).
- 20 **D. N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(5-fluoropiridin-2-il)acetamida.** A una solución enfriada con hielo de ácido 2,2-difluoro-2-(5-fluoropiridin-2-il)acético (221 mg, 1,16 mmol) en piridina (6 mL) se añadió oxiclóruo de fósforo (0,27 mL, 2,91 mmol) gota a gota y se agitó a 0-5°C durante 1 h. A continuación, se añadió clorhidrato de 3-(5-(aminometil)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (300 mg, 0,97 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se basificó la mezcla de reacción con solución de bicarbonato de sodio saturada acuosa y se extrajo con acetato de etilo (3 X 15 mL). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con agua (15 mL), salmuera (15 mL), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. Se purificó el residuo resultante por cromatografía de columna en fase inversa Reveleris C-18 (acetonitrilo al 50-55% en ácido fórmico acuoso al 0,1% para proporcionar N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(5-fluoropiridin-2-il)acetamida (60 mg, 0,11 mmol, 14% de rendimiento) como un sólido blanco. MS (ESI) *m/z* 446,7 [M+1]⁺. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,98 (s, 1H), 9,67 (t, *J* = 5,7 Hz, 1H), 8,76 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,01 - 7,89 (m, 2H), 7,71 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,45 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 5,11 (dd, *J* = 13,5, 5,1 Hz, 1H), 4,50 (d, *J* = 5,4 Hz, 2H), 4,47 (d, *J* = 17,4 Hz, 1H), 4,32 (d, *J* = 17,1, 1H), 2,98 - 2,84 (m, 1H), 2,66 - 2,58 (m, 1H), 2,43 - 2,30 (m, 1H), 2,02 - 1,94 (m, 1H).
- 25 30 35 40

Ejemplo 70

- 45 **2-(2,4-difluorofenil)-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)metil)-2,2-difluoroacetamida**



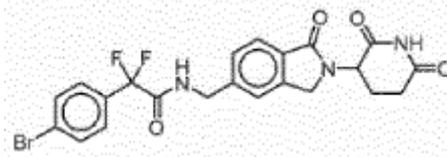
- A. 2-(2,4-difluorofenil)-2,2-difluoroacetato de etilo.** A una solución agitada de 2,4-difluoro-1-yodobenceno (800 mg, 3,33 mmol) en dimetilsulfóxido (10 mL) se añadió 2-bromo-2,2-difluoroacetato de etilo (1,01 g, 4,99 mmol), cobre (550 mg, 8,65 mmol) y se agitó a 55°C durante 6 h. Se neutralizó la mezcla de reacción con solución de cloruro de amonio saturada acuosa y se extrajo con acetato de etilo (3 X 50 mL). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con agua (2 X 50 mL), salmuera (50 mL), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para proporcionar 2-(2,4-difluorofenil)-2,2-difluoroacetato de etilo (400 mg, 1,69 mmol, 51%) como un líquido marrón. GCMS: 236,1 [M]⁺.
- 50 55

B. Ácido 2-(2,4-difluorofenil)-2,2-difluoroacético. A una solución agitada de 2-(2,4-difluorofenil)-2,2-difluoroacetato de etilo (400 mg, 1,69 mmol) en etanol:tetrahidrofurano: agua (10 mL, 1:1:1) se añadió hidróxido de litio (214 mg, 5,08 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Se concentró la mezcla de reacción y se neutralizó el residuo con hidrogenosulfato de potasio saturado (20 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2 X 50 mL). Se lavó la capa orgánica combinada con salmuera (25 mL), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para dar ácido 2-(2,4-difluorofenil)-2,2-difluoroacético (250 mg, 1,20 mmol, 71% de rendimiento). MS (ESI) m/z 207,43 $[M-1]^+$

C. 2-(2,4-difluorofenil)-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)metil)-2,2-difluoroacetamida. A una solución agitada (0°C) de clorhidrato de 3-(5-(aminometil)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (300 mg, 0,97 mmol) en N,N-dimetilformamida (10 mL) se añadió ácido 2-(2,4-difluorofenil)-2,2-difluoroacético (202 mg, 0,97 mmol) seguido por diisopropiletilamina (0,52 mL, 2,91 mmol), 3-óxido hexafluorofosfato de 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio (480 mg, 1,26 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Se diluyó la mezcla de reacción con agua (100 mL) y se filtró el sólido obtenido, se lavó con éter dietílico (20 mL), se secó y se purificó por cromatografía en columna (sílice 100-200) usando metanol al 4% en diclorometano como eluyente para proporcionar 2-(2,4-difluorofenil)-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)metil)-2,2-difluoroacetamida (60 mg, 0,129 mmol, 13% de rendimiento) como un sólido blanquecino. MS (ESI) m/z 463,68 $[M+1]^+$. 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 10,98 (s, 1H), 9,72 (br t, $J=5,9$ Hz, 1H), 7,78 - 7,65 (m, 2H), 7,55 - 7,34 (m, 3H), 7,29 - 7,18 (m, 1H), 5,11 (br dd, $J=5,1$, 13,2 Hz, 1H), 4,56 - 4,16 (m, 4H), 3,08 - 2,80 (m, 1H), 2,75 - 2,59 (m, 1H), 2,44 - 2,32 (m, 1H), 2,06 - 1,92 (m, 1H).

Ejemplo 71

2-(4-bromofenil)-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)metil)-2,2-difluoroacetamida



A. 2-(4-bromofenil)-2,2-difluoroacetato de etilo. A una solución agitada de 1-bromo-4-yodobenceno (300 mg, 2,81 mmol) en dimetilsulfóxido (3 mL) se añadió 2-bromo-2,2-difluoroacetato de etilo (324 mg, 1,6 mmol) seguido por polvo de cobre (175 mg, 2,75 mmol) a temperatura ambiente y se agitó a 55°C durante 6 h. Se basificó la mezcla de reacción con solución de bicarbonato de sodio acuosa y se extrajo con acetato de etilo (3 X 10 mL). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con agua (10 mL), salmuera (10 mL), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. Se purificó el producto en bruto obtenido por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo en éter de petróleo al 20%) para proporcionar 2-(4-bromofenil)-2,2-difluoroacetato de etilo (200 mg, 0,72 mmol, 25% de rendimiento) como un líquido incoloro. GCMS (ESI) m/z 278,1 $[M]^+$

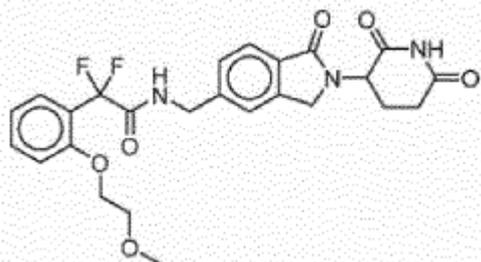
B. Ácido 2-(4-bromofenil)-2,2-difluoroacético. A una solución agitada de 2-(4-bromofenil)-2,2-difluoroacetato de etilo (200 mg, 0,72 mmol) en mezcla de tetrahidrofurano: metanol: agua (15 mL, 1:1:1) se añadió hidróxido de litio monohidratado (90 mg, 2,15 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Se extrajeron los productos volátiles a presión reducida y se disolvió el residuo obtenido en agua (15 mL), se lavó con acetato de etilo (2 X 10 mL). Se acidificó la capa acuosa con solución acuosa de clorhidrato 1 N y se extrajo con acetato de etilo (3 X 10 mL). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera (10 mL), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró el disolvente para proporcionar ácido 2-(4-bromofenil)-2,2-difluoroacético (150 mg, 0,60 mmol, 84% de rendimiento) como un compuesto semisólido. MS (ESI) m/z 251,43 $[M-H]^+$

C. 2-(4-bromofenil)-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)metil)-2,2-difluoroacetamida. A una solución enfriada con hielo de ácido 2-(4-bromofenil)-2,2-difluoroacético (291 mg, 1,16 mmol) en piridina (6 mL) se añadió oxiclórico de fósforo (0,27 mL, 2,9 mmol) gota a gota y se agitó a 0-5°C durante 1 h. A continuación, se añadió clorhidrato de 3-(5-(aminometil)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (300 mg, 0,97 mmol) en la mezcla de reacción y se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se basificó la mezcla de reacción con solución de bicarbonato de sodio saturada acuosa y se extrajo con acetato de etilo (3 X 15 mL). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con agua (15 mL), salmuera (15 mL), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. Se purificó el residuo resultante por cromatografía de columna en fase inversa Reveleris C-18 (acetonitrilo al 50-55% en ácido fórmico acuoso al 0,1%) para proporcionar 2-(4-bromofenil)-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)metil)-2,2-difluoroacetamida (50 mg, 0,098 mmol, 10% de rendimiento) como un sólido blanco. MS (ESI) m/z 505,6 $[M+1]^+$. 1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10,99 (s, 1H), 9,68 (t, $J = 5,8$ Hz, 1H), 7,77 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,68 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,54 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 7,39 (s, 1H), 7,36 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 5,10 (dd, $J = 13,2$, 4,8 Hz, 1H), 4,45 (d, $J = 6,0$ Hz, 2H), 4,43 (d, $J = 18,1$ Hz,

1H), 4,28 (d, $J = 17,4$ Hz, 1H), 2,96 - 2,86 (m, 1H), 2,63 - 2,49 (m, 1H), 2,41 - 2,30 (m, 1H), 2,07 - 1,94 (m, 1H).

Ejemplo 72

5 N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(2-(2-metoxietoxi)fenil)acetamida



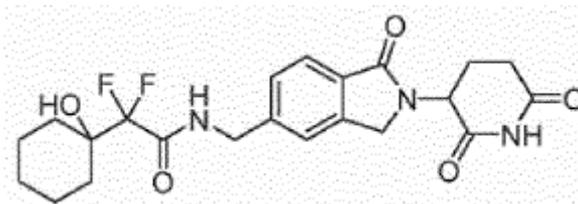
A. 1-yodo-2-(2-metoxietoxi)benceno. A una solución agitada de 2-yodofenol (1 g, 4,54 mmol) en N,N-dimetilformamida (10 mL) se añadió carbonato de potasio (1,88 g, 13,64 mmol) seguido por yoduro de potasio (0,07 g, 0,45 mmol) y 1-bromo-2-metoxietano (0,46 mL, 4,99 mmol) a temperatura ambiente y se agitó a 70°C durante 16 h. Se inactivó la mezcla de reacción con agua (15 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 X 15 mL). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con agua (15 mL), salmuera (15 mL), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró para proporcionar 1-yodo-2-(2-metoxietoxi)benceno (0,8 g, 2,87 mmol, 84% de rendimiento) como un líquido incoloro.
15 GCMS (m/z) 278,1 [M^+].

B. 2,2-difluoro-2-(2-(2-metoxietoxi)fenil)acetato de etilo. A una solución agitada de 1-yodo-2-(2-metoxietoxi)benceno (800 mg, 2,87 mmol) en dimetilsulfóxido (15 mL) se añadió 2-bromo-2,2-difluoroacetato de etilo (0,42 mL, 4,31 mmol) seguido por polvo de cobre (470 mg, 7,46 mmol) a TA y se agitó a 60°C durante 6 h. Se inactivó la mezcla de reacción con agua y se filtró a través de un lecho de Celite. Se basificó el filtrado con solución de bicarbonato de sodio saturada acuosa y se extrajo con acetato de etilo (3 X 15 mL). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con agua (15 mL), salmuera (15 mL), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. Se purificó el producto en bruto obtenido por cromatografía en columna instantánea (acetato de etilo en éter de petróleo al 20%) para proporcionar 2,2-difluoro-2-(2-(2-metoxietoxi)fenil)acetato de etilo (460 mg, 1,37 mmol, 24% de rendimiento) como un líquido incoloro. MS (ESI) m/z 274,2 [M]⁺.
20
25

C. Ácido 2,2-difluoro-2-(2-(2-metoxietoxi)fenil)acético. A una solución agitada de 2,2-difluoro-2-(2-(2-metoxietoxi)fenil)acetato de etilo (450 mg, 1,64 mmol) en mezcla de tetrahidrofurano: metanol:agua (15 mL, 1:1:1) se añadió hidróxido de litio monohidratado (206 mg, 4,92 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Se extrajeron los productos volátiles a presión reducida y se disolvió el producto en bruto obtenido en agua (10 mL), se lavó con acetato de etilo (2 X 10 mL). Se acidificó la capa acuosa con solución acuosa de clorhidrato 1 N y se extrajo con acetato de etilo (3 X 10 mL). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera (10 mL), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró para proporcionar ácido 2,2-difluoro-2-(2-(2-metoxietoxi)fenil)acético (290 mg, 1,17 mmol, 72% de rendimiento) como un compuesto semisólido. MS (ESI) m/z 247,28 [$M+H$]⁺.
30
35

D. N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(2-(2-metoxietoxi)fenil)acetamida. A una solución enfriada con hielo de ácido 2,2-difluoro-2-(2-(2-metoxietoxi)fenil)acético (262 mg, 1,07 mmol) en piridina (9 mL) se añadió oxicloruro de fósforo (0,27 mL, 2,9 mmol) gota a gota y se agitó a 0-5°C durante 1 h. A continuación, se trató la mezcla de reacción con clorhidrato de 3-(5-(aminometil)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (300 mg, 0,97 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se basificó la mezcla de reacción con solución de bicarbonato de sodio saturada acuosa y se extrajo con acetato de etilo (3 X 15 mL). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con agua (15 mL), salmuera (15 mL), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró el disolvente. Se purificó el residuo resultante por cromatografía de columna en fase inversa Reveleris C-18 (acetonitrilo al 50-55% en ácido fórmico acuoso al 0,1% para proporcionar N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(2-(2-metoxietoxi)fenil)acetamida (60 mg, 0,12 mmol, 12% de rendimiento) como un sólido blanco. MS (ESI) m/z 502,34 [$M+1$]⁺. ¹H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10,99 (s, 1H), 9,23 (t, $J = 5,6$ Hz, 1H), 7,71 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,55 (dd, $J = 9,6, 1,5$ Hz, 1H), 7,52 - 7,48 (m, 2H), 7,45 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,15 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,07 (dd, $J = 7,8, 7,2$ Hz, 1H), 5,11 (dd, $J = 13,5, 5,1$ Hz, 1H), 4,47 (d, $J = 6,3$ Hz, 2H), 4,45 (d, $J = 15,9$ Hz, 1H), 4,31 (d, $J = 17,4$ Hz, 1H), 4,05 (t, $J = 4,8$ Hz, 2H), 3,45 (t, $J = 5,1$ Hz, 2H), 3,24 (s, 3H), 2,96 - 2,86 (m, 1H), 2,66 - 2,57 (m, 1H), 2,45 - 2,30 (m, 1H), 2,04 - 1,94 (m, 1H).
40
45
50

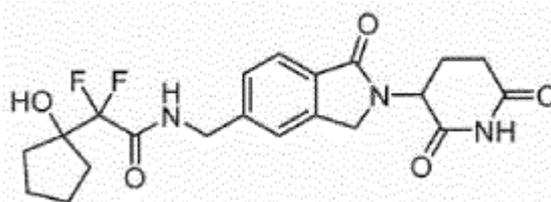
Ejemplo 73

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

5

A. N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(1-hidroxiciclohexil)acetamida. Se colocó 3-(5-(aminometil)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona, ácido mesílico (0,050 g, 0,135 mmol) (0,050 g, 0,113 mmol) en un vial con ácido 2,2-difluoro-2-(1-hidroxiciclohexil)acético (0,026 g, 0,135 mmol), diisopropiltilamina (0,071 mL, 0,406 mmol), 3-óxido hexafluorofosfonato de 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio (0,057 g, 0,149 mmol) y N,N-dimetilformamida (1,0 mL). Se agitó la mezcla de reacción a 40°C durante 18 h. Se recogió la mezcla de reacción en dimetilsulfóxido y se purificó usando HPLC semipreparatoria de fase inversa (acetonitrilo al 5-100% + ácido fórmico al 0,1% en agua + ácido fórmico al 0,1%, durante 20 min). Se combinaron fracciones que contenían el producto deseado y se extrajeron los compuestos orgánicos volátiles a presión reducida para dar N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(1-hidroxiciclohexil)acetamida (0,041 g, 0,091 mmol, 67,4% de rendimiento) como un sólido blanco. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10,97 (s, 1H), 9,04 (t, J = 6,15 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 7,88 Hz, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,43 (d, J = 7,88 Hz, 1H), 5,19 (s, 1H), 5,10 (dd, J = 5,04, 13,24 Hz, 1H), 4,40 - 4,47 (m, 3H), 4,27 - 4,34 (m, 1H), 2,86 - 2,96 (m, 1H), 2,57 - 2,63 (m, 1H), 2,40 (qtd, J = 4,57, 13,19 Hz, 1H), 2,00 (dtd, J = 2,05, 5,28, 12,61 Hz, 1H), 1,70 (d, J = 12,30 Hz, 2H), 1,45 - 1,61 (m, 5H), 1,34 - 1,43 (m, 2H), 1,00 - 1,13 (m, 1H). MS (ESI) *m/z* 450,2 [M+1]⁺.

20

Ejemplo 74**N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(1-hidroxiciclohexil)acetamida**

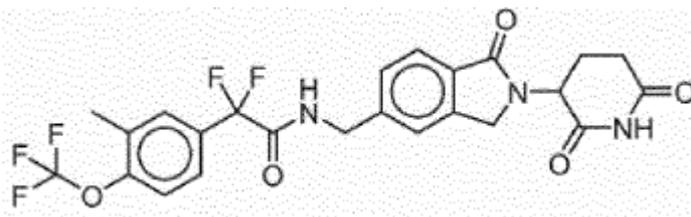
25

A. N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(1-hidroxiciclohexil)acetamida. Se colocó 3-(5-(aminometil)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona, ácido mesílico (0,050 g, 0,135 mmol) (0,050 g, 0,113 mmol) en un vial con ácido 2,2-difluoro-2-(1-hidroxiciclohexil)acético (0,024 g, 0,135 mmol), diisopropiltilamina (0,071 mL, 0,406 mmol), 3-óxido hexafluorofosfato de 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio (0,057 g, 0,149 mmol) y N,N-dimetilformamida (1,0 mL). Se agitó la mezcla de reacción a 40°C durante 18 h. Se recogió la mezcla de reacción en dimetilsulfóxido y se purificó usando HPLC semipreparatoria de fase inversa (acetonitrilo al 5-100% + ácido fórmico al 0,1% en agua + ácido fórmico al 0,1%, durante 20 min). Se combinaron fracciones que contenían el producto deseado y se extrajeron los compuestos orgánicos volátiles a presión reducida para dar N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(1-hidroxiciclohexil)acetamida (0,044 g, 0,101 mmol, 74,7% de rendimiento) como un sólido blanco. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10,97 (s, 1H), 9,10 (t, J = 6,15 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 7,57 Hz, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,43 (d, J = 7,88 Hz, 1H), 5,35 (s, 1H), 5,10 (dd, J = 5,20, 13,40 Hz, 1H), 4,40 - 4,49 (m, 3H), 4,27 - 4,33 (m, 1H), 2,91 (ddd, J = 5,36, 13,79, 17,42 Hz, 1H), 2,57 - 2,63 (m, 1H), 2,39 (qtd, J = 4,57, 13,29 Hz, 1H), 2,00 (dtd, J = 2,36, 5,26, 12,65 Hz, 1H), 1,88 - 1,96 (m, 2H), 1,62 - 1,76 (m, 4H), 1,52 - 1,60 (m, 2H). MS (ESI) *m/z* 436,2 [M+1]⁺.

40

Ejemplo 75**N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-(difluoro-2-(3-metil-4-(trifluorometoxi)fenil)acetamida**

45



A. 4-yodo-2-metil-1-(trifluorometoxi)benceno. A una solución agitada de 4-bromo-2-metil-1-(trifluorometoxi)benceno (1 g, 3,92 mmol) en 1,4-dioxano (10 mL) se añadió yoduro de sodio (1,17 g, 7,84 mmol), yoduro de cobre (37,3 mg, 0,19 mmol), trans-N,N'-dimetilciclohexano-1,2-diamina (61,3 mg, 0,43 mmol) a temperatura ambiente y se agitó a 110°C durante 16 h. Se inactivó la mezcla de reacción con agua (50 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 X 50 mL). Se lavó la capa orgánica combinada con agua (2 X 50 mL), salmuera (50 mL), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para proporcionar 4-yodo-2-metil-1-(trifluorometoxi)benceno (1,0 g, 3,31 mmol, 84%) como un líquido marrón. GCMS (*m/z*) 302[M⁺].

10

B. 2,2-difluoro-2-(3-metil-4-(trifluorometoxi)fenil)acetato de etilo. Se hizo reaccionar una solución agitada de 4-yodo-2-metil-1-(trifluorometoxi)benceno (1,0 g, 3,31 mmol) en dimetilsulfóxido (10 mL) con 2-bromo-2,2-difluoroacetato de etilo (802 mg, 3,97 mmol), cobre (547 mg, 8,61 mmol) y se agitó a 55°C durante 6 h. Se neutralizó la mezcla de reacción con solución de cloruro de amonio saturada acuosa y se extrajo con acetato de etilo (3 X 50 mL). Se lavó la capa orgánica combinada con agua (2 X 50 mL), salmuera (50 mL) y se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para proporcionar 2,2-difluoro-2-(3-metil-4-(trifluorometoxi)fenil)acetato de etilo (700 mg, 2,35 mmol, 70%) como un líquido marrón. GCMS (*m/z*) 298,1[M⁺].

15

C. Ácido 2,2-difluoro-2-(3-metil-4-(trifluorometoxi)fenil)acético. A una solución agitada de 2,2-difluoro-2-(3-metil-4-(trifluorometoxi)fenil)acetato de etilo (700 mg, 2,35 mmol) en etanol:tetrahidrofurano: agua (15 mL, 1:1:1) se añadió hidróxido de litio (296 mg, 7,05 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Se concentró la mezcla de reacción y se neutralizó el residuo con bisulfato de potasio saturado (20 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2 X 25 mL). Se lavó la capa orgánica combinada con salmuera (25 mL), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para proporcionar ácido 2,2-difluoro-2-(3-metil-4-(trifluorometoxi)fenil)acético (400 mg, 1,48 mmol, 63% de rendimiento). MS (ESI) *m/z* 269,45 [M-1]⁺.

20

D. N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)-1-oxoisindolin-5-yl)metil)-2,2-difluoro-2-(3-metil-4-(trifluorometoxi)fenil)acetamida. A una solución agitada en frío (0°C) de ácido 2,2-difluoro-2-(3-metil-4-(trifluorometoxi)fenil)acético (200 mg, 0,74 mmol) en piridina (20 mL) se añadió cloruro de fosforilo (340 mg, 2,22 mmol) gota a gota y se agitó a 0-5°C durante 1 h y a continuación se añadió clorhidrato de 3-(5-(aminometil)-1-oxoisindolin-2-yl)piperidina-2,6-diona (229 mg, 0,74 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Se neutralizó la mezcla de reacción con bicarbonato de sodio acuoso saturado (hasta pH=8) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 mL). Se lavó la capa orgánica combinada con agua (2 X 50 mL), salmuera (50 mL), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. Se purificó el residuo resultante por cromatografía de columna en fase inversa Reveleris C-18 usando acetonitrilo al 40-50% en ácido fórmico acuoso (0,1%) para proporcionar N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)-1-oxoisindolin-5-yl)metil)-2,2-difluoro-2-(3-metil-4-(trifluorometoxi)fenil)acetamida (80 mg, 0,15 mmol, 20% de rendimiento) como un sólido blanco. MS (ESI) *m/z* 526,26 [M+1]⁺. ¹H RMN (400MHz, DMS)-d₆) δ = 10,98 (s, 1H), 9,68 (t, J=6,1 Hz, 1H), 7,68 (d, J=7,9 Hz, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,57 - 7,47 (m, 2H), 7,42 (s, 1H), 7,37 (d, J=7,9 Hz, 1H), 5,10 (dd, J=5,2, 13,4 Hz, 1H), 4,49 - 4,25 (m, 4H), 2,98 - 2,85 (m, 1H), 2,69 - 2,55 (m, 1H), 2,44 - 2,34 (m, 1H), 2,33 (s, 3H), 2,05 - 1,94 (m, 1H).

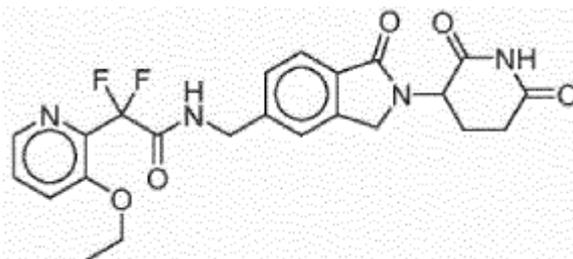
30

35

40

Ejemplo 76

N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)-1-oxoisindolin-5-yl)metil)-2-(3-etoxipiridin-2-yl)-2,2-difluoroacetamida

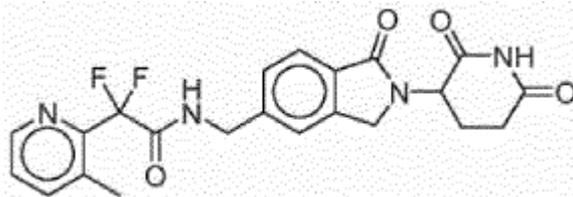


45

- A. 3-etoxi-2-yodopiridina.** A una solución agitada de 2-yodopiridin-3-ol (1 g, 4,52 mmol) en N,N-dimetilformamida (20 mL) se añadió carbonato de potasio (0,936 g, 6,78 mmol) a temperatura ambiente, y se agitó durante 10 min. A esta mezcla de reacción se le añadió yoduro de etilo (1,41 g, 9,04 mmol) a temperatura ambiente y se agitó durante 2 h a 80°C. Se inactivó la mezcla de reacción con agua (50 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2 X 100 mL). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con agua (2 X 100 mL), salmuera (100 mL), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. Se purificó el residuo resultante por cromatografía en columna (gel de sílice 100-200) 100% hexano como eluyente para proporcionar 3-etoxi-2-yodopiridina (1 g, 4,0 mmol, 88,8% de rendimiento) como un líquido marrón. LCMS (ESI) m/z 251,1 [M]⁺.
- 10 **B. 2-(3-etoxipiridin-2-il)-2,2-difluoroacetato de etilo.** A una solución agitada de 3-etoxi-2-yodopiridina (1,0 g, 4,01 mmol) en dimetilsulfóxido (20 mL) se añadió 2-bromo-2,2-difluoroacetato de etilo (1,6 mL, 8,03 mmol), cobre (0,66 g, 10,44 mmol) y se agitó a 55°C durante 16 h. Se neutralizó la mezcla de reacción con solución de cloruro de amonio saturada acuosa y se extrajo con acetato de etilo (3 X 100 mL). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con agua (2 X 100 mL), salmuera (10 mL), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para proporcionar 2-(3-etoxipiridin-2-il)-2,2-difluoroacetato de etilo (800 mg, 3,26 mmol, 81%) como un líquido marrón. LCMS (ESI) m/z 246,1 [M]⁺.
- 15 **C. Ácido 2-(3-etoxipiridin-2-il)-2,2-difluoroacético.** A una solución agitada en frío (0°C) de 2-(3-etoxipiridin-2-il)-2,2-difluoroacetato de etilo (800 mg, 3,26 mmol) en metanol: tetrahidrofurano:agua (9 mL, 1:1:1) se añadió hidróxido de litio monohidratado (410 mg, 9,78 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se concentró la mezcla de reacción, se neutralizó el residuo con bisulfato de potasio acuoso al 10% (10 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2 X 50 mL). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera (20 mL), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para proporcionar ácido 2-(3-etoxipiridin-2-il)-2,2-difluoroacético (500 mg, 2,13 mmol, 88% de rendimiento) como un semisólido marrón. Se llevó la mezcla de reacción a la etapa siguiente sin purificación adicional.
- 20 **D. N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2-(3-etoxipiridin-2-il)-2,2-difluoroacetamida.** A una solución agitada en frío (0°C) de ácido 2-(3-etoxipiridin-2-il)-2,2-difluoroacético (252 mg, 1,16 mmol) en piridina (20 mL) se añadió cloruro de fosforilo (446,4 mg, 2,91 mmol) gota a gota y se agitó a 0-5°C durante 30 min. A esta mezcla de reacción se añadió a continuación clorhidrato de 3-(5-(aminometil)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (300 mg, 0,97 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se neutralizó la mezcla de reacción con bicarbonato de sodio acuoso saturado (hasta pH=8) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 mL). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con agua (2 X 50 mL), salmuera (50 mL), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron. Se purificó el residuo resultante por cromatografía en columna Grace de fase inversa Reveleris C-18 usando acetonitrilo al 45-50% en ácido fórmico acuoso (0,1%) para proporcionar N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2-(3-etoxipiridin-2-il)-2,2-difluoroacetamida (60 mg, 0,12 mmol, 13% de rendimiento) como un sólido blanquecino. LCMS (ESI) m/z 473,29 [M+1]⁺. ¹H RMN (400MHz, DMSO-d₆) δ = 10,98 (s, 1H), 9,41 (br t, J=6,3 Hz, 1H), 8,22 (dd, J=1,1, 4,4 Hz, 1H), 7,72 (d, J=7,9 Hz, 1H), 7,66 - 7,61 (m, 1H), 7,59 - 7,53 (m, 2H), 7,48 (d, J=7,9 Hz, 1H), 5,12 (dd, J=5,6, 13,2 Hz, 1H), 4,53 - 4,27 (m, 4H), 4,08 (q, J=7,2, 2H), 2,99 - 2,86 (m, 1H), 2,70 - 2,56 (m, 1H), 2,47 - 2,32 (m, 1H), 2,05 - 1,96 (m, 1H), 1,19 (t, J=72 Hz, 3H).
- 30
35
40

Ejemplo 77

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



- 45 **A. 2,2-difluoro-2-(3-metilpiridin-2-il)acetato de etilo.** A una solución agitada de 2-yodo-3-metilpiridina (0,7 g, 3,19 mmol) en dimetilsulfóxido (20 mL) se añadió 2-bromo-2,2-difluoroacetato de etilo (0,8 mL, 6,39 mmol), cobre (0,52 g, 8,29 mmol) y se agitó durante 16 h a 50°C. Se neutralizó la mezcla de reacción con solución de cloruro de amonio saturada acuosa y se extrajo con acetato de etilo (3 X 50 mL). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con agua (2 X 10 mL), salmuera (10 mL) y se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para proporcionar 2,2-difluoro-2-(3-metilpiridin-2-il)acetato de etilo (500 mg, 2,32 mmol, 73%) como un líquido marrón. GCMS (m/z) 215,2.
- 50 **B. Ácido 2,2-difluoro-2-(3-metilpiridin-2-il)acético.** A una solución agitada en frío (0°C) de 2,2-difluoro-2-(3-metilpiridin-2-il)acetato de etilo (500 mg, 2,32 mmol) en mezcla de metanol/tetrahidrofurano/agua (9 mL, 1:1:1) se

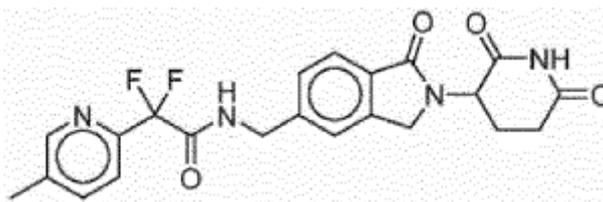
añadió hidróxido de litio monohidratado (327 mg, 6,97 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se concentró la mezcla de reacción y se neutralizó el residuo con bisulfato de potasio acuoso al 10% (10 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2 X 30 mL). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera (10 mL), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para proporcionar ácido 2,2-difluoro-2-(3-metilpiridin-2-il)acético (400 mg, 2,13 mmol, 5 88% de rendimiento) como un semisólido marrón. MS (ESI) m/z 188,31.

C. N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(3-metilpiridin-2-il)acetimida. A una solución agitada en frío (0°C) de ácido 2,2-difluoro-2-(3-metilpiridin-2-il)acético (300 mg, 1,60 mmol) en piridina (20 mL) se añadió cloruro de fosforilo (735 mg, 4,80 mmol) gota a gota y se agitó a 0-5°C durante 30 min. A la mezcla de
10 reacción se añadió a continuación clorhidrato de 3-(5-(aminometil)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (395 mg, 1,60 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se neutralizó la mezcla de reacción con bicarbonato de sodio acuoso saturado (hasta pH-8) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 mL). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con agua (2 X 50 mL), salmuera (50 mL) y se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. Se purificó el residuo resultante por cromatografía de columna en fase inversa Reveleris C-18 usando acetonitrilo al 45-50% en
15 ácido fórmico acuoso (0,1%) para proporcionar N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(3-metilpiridin-2-il)acetamida (40 mg, 0,09 mmol, 7% de rendimiento) como un sólido blanquecino. MS (ESI) m/z 443,30 [M+1]⁺. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 10,99 (s, 1H), 9,45 (br t, J=6,1 Hz, 1H), 8,51 (br d, J=3,9 Hz, 1H), 7,84 (br d, J=7,8 Hz, 1H), 7,72 (d, J=7,8 Hz, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,51 (br d, J=7,8 Hz, 2H), 5,19 - 5,03 (m, 1H), 4,58 - 4,28 (m, 4H), 2,92 - 2,85(m, 1H), 2,68 - 2,54 (m, 1H), 2,45 - 2,30 (m, 4H), 2,10 - 1,92 (m, 1H).

20

Ejemplo 78

N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(5-metilpiridin-2-il)acetamida



25

A. 2-yodo-5-metilpiridina. A una solución agitada de 2-bromo-5-metilpiridina (2 g, 11,63 mmol) en 1,4-dioxano (30 mL) se añadió yoduro de sodio (3,4 g, 23,24 mmol), yoduro de cobre (110 mg, 0,58 mmol), trans-N,N'-dimetilciclohexano-1,2-diamina (180 mg, 1,26 mmol) a temperatura ambiente y se agitó a 110°C durante 16 h en tubo
30 sellado. Se inactivó la mezcla de reacción con agua (30 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 X 30 mL). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con agua (2 X 20 mL), salmuera (20 mL), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para proporcionar 2-yodo-5-metilpiridina (1,3 g, 5,93 mmol, 52% de rendimiento) como un líquido marrón. ¹H RMN (300MHz, CDCl₃) δ 8,2 (s, 1H), 7,6 - 7,56 (d, J=8,1 Hz, 1H), 7,18 - 7,12 (m, 1H), 2,3 - 2,25(s, 1H).

B. 2,2-difluoro-2-(5-metilpiridin-2-il)acetato de etilo. A una solución agitada de 2-yodo-5-metilpiridina (1 g, 4,56 mmol) en dimetilsulfóxido (20 mL) se añadió 2-bromo-2,2-difluoroacetato de etilo (1,2 mL, 9,13 mmol), cobre (0,75 g, 11,85 mmol) y se agitó durante 16 h a 50°C. Se neutralizó la mezcla de reacción con solución de cloruro de amonio saturada acuosa y se extrajo con acetato de etilo (3 X 50 mL). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con agua (2 X 10 mL), salmuera (10 mL), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para proporcionar 2,2-difluoro-2-(5-
40 metilpiridin-2-il)acetato de etilo (600 mg, 2,72 mmol, 60%) como un líquido marrón. GCMS (m/z) 215,0

C. Ácido 2,2-difluoro-2-(5-metilpiridin-2-il)acético. A una solución agitada en frío (0°C) de 2,2-difluoro-2-(5-metilpiridin-2-il)acetato de etilo (500 mg, 2,32 mmol) en mezcla de metanol/tetrahidrofurano/agua (9 mL, 1:1:1) se añadió hidróxido de litio monohidratado (327 mg, 6,97 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se
45 concentró la mezcla de reacción y se neutralizó el residuo con bisulfato de potasio acuoso al 10% (10 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2 X 30 mL). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera (10 mL), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para proporcionar ácido 2,2-difluoro-2-(5-metilpiridin-2-il)acético (350 mg, 1,87 mmol, 87% de rendimiento) como un semisólido marrón. MS (ESI) m/z 188,39.

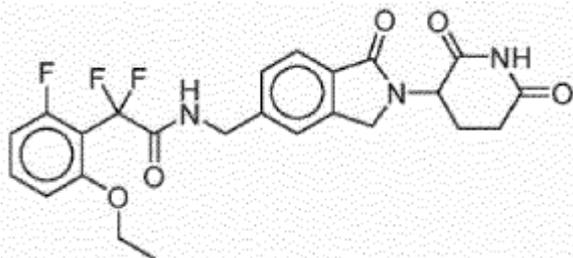
D. N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(5-metilpiridin-2-il)acetamida. A una solución agitada en frío (0°C) de ácido 2,2-difluoro-2-(5-metilpiridin-2-il)acético (180 mg, 0,97 mmol) en piridina (20 mL) se añadió cloruro de fosforilo (0,2 mL, 2,91 mmol) gota a gota y se agitó a 0-5°C durante 30 min. A esta mezcla de reacción se añadió a continuación clorhidrato de 3-(5-(aminometil)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (300 mg, 0,97 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se neutralizó la mezcla de reacción con bicarbonato
55 de sodio acuoso saturado (hasta pH-8) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 mL). Se lavaron las capas orgánicas

combinadas con agua (2 X 50 mL), salmuera (50 mL) y se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. Se purificó el residuo resultante por cromatografía de columna en fase inversa Reveleris C-18 usando acetonitrilo al 45-50% en ácido fórmico acuoso (0,1%) para proporcionar N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(5-metilpiridin-2-il)acetamida (64 mg, 0,14 mmol, 13% de rendimiento) como un sólido blanquecino. MS (ESI) m/z 443,30 [M+1]⁺. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 10,99 (s, 1H), 9,60 (br t, J=5,9 Hz, 1H), 8,55 (bs, 1H), 7,88 - 7,98 (m, 1H), 7,69-7,63 (t, J=86 Hz, 2H), 7,52 (s, 1H), 7,49 - 7,40 (m, 1H), 5,11 (dd, J=5,1, 13,5 Hz, 1H), 4,59 - 4,21 (m, 4H), 2,98 - 2,85 (m, 1H), 2,68 - 2,53 (m, 1H), 2,45 - 2,39 (m, 4H), 2,06 - 1,97 (m, 1H).

Ejemplo 79

10

N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2-(2-etoxi-6-fluorofenil)-2,2-difluoroacetamida



15 **A. 1-etoxi-3-fluoro-2-yodobenceno.** A una solución agitada de 2-bromo-1-etoxi-3-fluorobenceno (1 g, 4,58 mmol) en 1,4-dioxano (30 mL) se añadió yoduro de sodio (1,37 g, 9,17 mmol), yoduro de cobre (43,6 mg, 0,22 mmol), trans-N,N'-dimetilciclohexano-1,2-diamina (71,2 mg, 0,504 mmol) a temperatura ambiente y se agitó a 110°C durante 16 h en tubo sellado. Se inactivó la mezcla de reacción con agua (100 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 X 100 mL). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con agua (2 X 50 mL), salmuera (50 mL), se secó sobre sulfato de sodio
20 y se concentró para proporcionar 1-etoxi-3-fluoro-2-yodobenceno (1 g, 5,93 mmol, 52% de rendimiento) como un líquido marrón. GC-MS (ESI) m/z 266.

B. 2-(2-etoxi-6-fluorofenil)-2,2-difluoroacetato de etilo. A una solución agitada de 1-etoxi-3-fluoro-2-yodobenceno (1 g, 3,17 mmol) en dimetilsulfóxido (20 mL) se añadió 2-bromo-2,2-difluoroacetato de etilo (1,53 g, 7,54 mmol), cobre (0,62 g, 9,80 mmol) y se agitó durante 16 h a 50°C. Se neutralizó la mezcla de reacción con solución de cloruro de amonio saturada acuosa y se extrajo con acetato de etilo (3 X 50 mL). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con agua (2 X 20 mL), salmuera (20 mL), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para proporcionar 2-(2-etoxi-6-fluorofenil)-2,2-difluoroacetato de etilo (800 mg, 3,05 mmol, 81%) como un líquido marrón. GC-MS (ESI) m/z 262,2

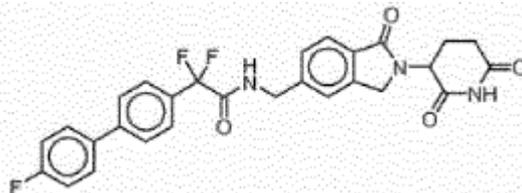
30 **C. Ácido 2-(2-etoxi-6-fluorofenil)-2,2-difluoroacético.** A una solución agitada en frío (0°C) de ácido y se concentró para dar 2-(2-etoxi-6-fluorofenil)-2,2-difluoroacetato de etilo (500 mg, 2,32 mmol) en mezcla de etanol/tetrahidrofurano/agua (9 mL, 1:1:1) se añadió hidróxido de litio monohidratado (327 mg, 6,97 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se concentró la mezcla de reacción y se neutralizó el residuo con bisulfato de potasio acuoso al 10% (10 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2 X 30 mL). Se lavaron las capas orgánicas
35 combinadas con salmuera (10 mL), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para proporcionar ácido 2-(2-etoxi-6-fluorofenil)-2,2-difluoroacético (400 mg, 1,70 mmol, 56% de rendimiento) como un semisólido marrón. LCMS (ESI) m/z 233,4 [M-1]⁻.

D. N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(5-metilpiridin-2-il)acetamida. A una
40 solución agitada en frío (0°C) de ácido 2,2-difluoro-2-(5-metilpiridin-2-il)acético (272 mg, 1,16 mmol) en piridina (20 mL) se añadió cloruro de fosforilo (0,3 mL, 2,91 mmol) gota a gota y se agitó a 0-5°C durante 30 min. A esta mezcla de reacción se añadió a continuación clorhidrato de 3-(5-(aminometil)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (300 mg, 0,97 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se neutralizó la mezcla de reacción con bicarbonato de sodio acuoso saturado (hasta pH=8) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 mL). Se lavaron las capas orgánicas
45 combinadas con agua (2 X 50 mL), salmuera (50 mL) y se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. Se purificó el residuo resultante por cromatografía en columna Grace de fase inversa Reveleris C-18 usando acetonitrilo al 45-50% en ácido fórmico acuoso (0,1%) para proporcionar N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(5-metilpiridin-2-il)acetamida (60 mg, 0,12 mmol, 12% de rendimiento) como un sólido blanquecino. LCMS (ESI) m/z 490,3 [M+1]⁺. ¹H RMN (400MHz, DMSO-d₆) δ = 10,98 (s, 1H), 9,36 (br t, J=6,1 Hz, 1H), 7,71 (d, J=7,6 Hz, 1H), 7,54 - 7,47 (m, 3H), 7,45 (d, J=7,6 Hz, 1H), 7,00 - 6,84 (m, 1H), 5,11 (br dd, J=5,0, 13,3 Hz, 1H), 4,52 - 4,27 (m, 4H), 3,99 (q, J=7,0 Hz, 1H), 3,04 - 2,82 (m, 1H), 2,71 - 2,54 (m, 1H), 2,46 - 2,28 (m, 1H), 2,04 - 1,94 (m, 1H), 1,14 (t, J=7,0 Hz, 1H).

Ejemplo 80

N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(4'-fluorobifenil-4-il)acetamida

5



A. 1-(4'-fluorobifenil-4-il)etanona. A una solución de 1-(4-bromofenil)etanona (2 g, 10,05 mmol) en tolueno/etanol ((10 mL, 2:1) se añadió ácido 4-fluorofenilborónico (1,68 g, 12,06 mmol) seguido por carbonato de potasio (3,46 g, 25,12 mmol) y se desgasificó durante 10 min. Se cargó adicionalmente la mezcla de reacción con tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (1,16 mg, 1,005 mmol) y se desgasificó durante 10 min adicionales y se calentó a 80°C en un tubo sellado durante 6 h. Se enfrió la mezcla de reacción a temperatura ambiente, se filtró a través del lecho de celite. Se diluyó el filtrado con agua fría y se extrajo con acetato de etilo (3 X 10 mL). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con agua (10 mL), salmuera (10 mL), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. Se purificó el residuo obtenido por cromatografía en columna (gel de sílice 100-200, acetato de etilo en hexano al 30%) para proporcionar 1-(4'-fluorobifenil-4-il)etanona (1 g, 4,67 mmol, 48% de rendimiento) como un sólido blanquecino. MS (ESI) *m/z* 215,27 [M+1]⁺.

B. 2-(4'-fluorobifenil-4-il)-2-oxoacetato de etilo. A una solución agitada de 1-(4'-fluorobifenil-4-il)etanona (1,5 g, 7,009 mmol) en piridina (10 mL) se añadió dióxido de selenio (1,94 g, 17,52 mmol) a temperatura ambiente. Se agitó la mezcla de reacción a 100°C durante 16 h. Se filtró la mezcla de reacción a través de lecho de celite y se lavó con diclorometano (15 mL). Se añadió cloroformiato de etilo (15 mL) se añadió al filtrado a 0°C y se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Se inactivó la mezcla de reacción con agua con hielo y se extrajo con diclorometano (3 X 10 mL). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con clorhidrato 1 N (15 mL), salmuera (10 mL), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró para proporcionar 2-(4'-fluorobifenil-4-il)-2-oxoacetato de etilo (900 mg, 3,308 mmol, 47% de rendimiento) como un líquido incoloro. MS (ESI) *m/z* 273,51 [M+1]⁺.

C. 2,2-difluoro-2-(4'-fluorobifenil-4-il)acetato de etilo. Se añadió 2-(4'-fluorobifenil-4-il)-2-oxoacetato de etilo (1 g, 3,676 mmol) porciones en trifluoruro de dietilamino azufre (1,4 mL) a 0°C y se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Se inactivó la mezcla de reacción con bicarbonato de sodio acuoso y se extrajo con acetato de etilo (3 X 10 mL). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera (10 mL), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron. Se purificó el producto en bruto obtenido por cromatografía en columna [usando gel de sílice (100-200), acetato de etilo en éter de petróleo al 10%] para proporcionar 2,2-difluoro-2-(4'-fluorobifenil-4-il)acetato de etilo (800 mg, 2,72 mmol, 80% de rendimiento) como un líquido incoloro. GCMS (ESI) *m/z* 294 [M+1]⁺.

D. Ácido 2,2-difluoro-2-(4'-fluorobifenil-4-il)acético. A una solución agitada de 2,2-difluoro-2-(4'-fluorobifenil-4-il)acetato de etilo (900 mg, 3,06 mmol) en mezcla de tetrahidrofurano: metanol: agua (12 mL, 1:1:1) se añadió hidróxido de litio monohidratado (385 mg, 9,18 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida y se disolvió el residuo obtenido en agua (10 mL), se lavó con acetato de etilo (2 X 10 mL). Se acidificó la fase acuosa con solución acuosa de clorhidrato 1 N y se extrajo con acetato de etilo (3 X 10 mL). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera (10 mL), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró para proporcionar ácido 2,2-difluoro-2-(4'-fluorobifenil-4-il)acético (400 mg, 2,91 mmol, 44% de rendimiento) como un compuesto semisólido. El producto en bruto se usó en la siguiente etapa sin purificación.

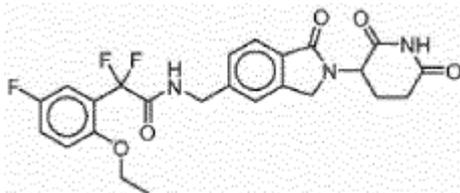
E. N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(4'-fluorobifenil-4-il)acetamida. A una solución enfriada con hielo de ácido 2,2-difluoro-2-(4'-fluorobifenil-4-il)acético (266 mg, 1,16 mmol) en piridina (15 mL) se añadió oxiclóruo de fósforo (445 mL, 2,91 mmol) gota a gota y se agitó a 0-5°C durante 1 h. A continuación, se añadió clorhidrato de 3-(5-(aminometil)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (300 mg, 0,97 mmol) en la mezcla de reacción y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se basificó la mezcla de reacción con solución de bicarbonato de sodio saturada acuosa y se extrajo con acetato de etilo (3 X 15 mL). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera (15 mL), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. Se purificó el residuo resultante por cromatografía de columna en fase inversa Reveleris C-18 (acetónitrilo al 50-55% en ácido fórmico acuoso al 0,1%) para proporcionar N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(4'-fluorobifenil-4-il)acetamida (60 mg, 0,114 mmol, 11% de rendimiento) como un sólido blanco. MS (ESI) *m/z* 522,46 [M+1]⁺. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10,98 (s, 1 H), 9,68 (t, *J* = 5,8 Hz, 1 H), 7,86 - 7,72 (m, 4H), 7,72 - 7,62 (m, 3H), 7,43 -

7,28 (m, 4H), 5,09 (dd, $J = 13,2, 5,1$ Hz, 1H), 4,47 (d, $J = 5,7$ Hz, 2H), 4,38 (d, $J = 17,1$ Hz, 1H), 4,24 (d, $J = 17,1$ Hz, 1H), 3,00 - 2,81 (m, 1H), 2,64 - 2,53 (m, 1H), 2,38 - 2,20 (m, 1H), 2,03- 1,90 (m, 1H).

Ejemplo 81

5

N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2-(2-etoxi-5-fluorofenil)-2,2-difluoroacetamida



10 **A. 1-(2-etoxi-5-fluorofenil)etanona.** A una solución agitada de 1-(5-fluoro-2-hidroxifenil)etanona (500 mg, 3,24 mmol) en N,N-dimetilformamida (15 mL) se añadió bromuro de etilo (607 mg, 3,89 mmol) seguido por carbonato de potasio (1,11 g, 8,10 mmol) y se agitó a 90°C durante 16 h. Se diluyó la mezcla de reacción con agua con hielo (15 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 X 10 mL). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con agua (10 mL), salmuera (10 mL), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró para proporcionar 1-(2-etoxi-5-fluorofenil)etanona (350 mg, 1,36 mmol, 20% de rendimiento) como un líquido incoloro. MS (ESI) m/z 183,34 $[M+1]^+$.

20 **B. 2-(2-etoxi-5-fluorofenil)-2-oxoacetato de etilo.** A una solución agitada de 1-(2-etoxi-5-fluorofenil)etanona (2 g, 10,99 mmol) en piridina (10 mL) se añadió dióxido de selenio (3,05 g, 27,47 mmol) a temperatura ambiente calentado a 100°C durante 16 h. Se filtró la mezcla de reacción a través de un lecho de Celite y se lavó con diclorometano (15 mL). Se añadieron 4 mL de clorofornato de etilo se añadió al filtrado a 0°C y se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Se inactivó la mezcla de reacción con agua con hielo y se extrajo con diclorometano (3 x 30 mL). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con solución de clorhidrato 1 N (30 mL), salmuera (30 mL), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró para proporcionar 2-(2-etoxi-5-fluorofenil)-2-oxoacetato de etilo (1,7 g, 7,08 mmol, 75% de rendimiento) como un líquido incoloro. Se usó sin purificación adicional en la etapa siguiente.

25

30 **C. 2-(2-etoxi-5-fluorofenil)-2,2-difluoroacetato de etilo.** Se añadió 2-(2-etoxi-5-fluorofenil)-2-oxoacetato de etilo (1 g, 4,16 mmol) en trifluoruro de dietilamino azufre (2 mL) a 0°C y se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Se inactivó la mezcla de reacción con solución de bicarbonato de sodio acuosa y se extrajo con acetato de etilo (3 X 10 mL). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera (10 mL), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron. Se purificó el producto en bruto obtenido por cromatografía en columna (gel de sílice 100-200, acetato de etilo en éter de petróleo al 10%) para proporcionar 2-(2-etoxi-5-fluorofenil)-2,2-difluoroacetato de etilo (800 mg, 3,05 mmol, 73% de rendimiento) como un líquido incoloro. MS (ESI) m/z 262,2 $[M]^+$.

35 **D. Ácido 2-(2-etoxi-5-fluorofenil)-2,2-difluoroacético.** A una solución agitada de 2-(2-etoxi-5-fluorofenil)-2,2-difluoroacetato de etilo (600 mg, 2,29 mmol) en mezcla de tetrahidrofurano: metanol: agua (12 mL, 1:1:1) se añadió hidróxido de litio monohidratado (288 mg, 6,87 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Se extrajeron los productos volátiles a presión reducida y se disolvió el residuo obtenido en agua (10 mL) y se lavó con acetato de etilo (2 X 10 mL). Se acidificó la capa acuosa con solución acuosa de clorhidrato 1 N y se extrajo con acetato de etilo (3 X 10 mL). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera (10 mL), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró disolvente para proporcionar ácido 2-(2-etoxi-5-fluorofenil)-2,2-difluoroacético (310 mg, 1,32 mmol, 87% de rendimiento) como un compuesto semisólido. 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,38 (dd, $J = 8,8, 3,2$ Hz, 1H), 7,16 (ddd, $J = 11,2, 8,8, 3,2$ Hz, 1H), 6,91 (dd, $J = 9,2, 4,4$ Hz, 1H), 4,08 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H), 2,68 (brs, 1H), 1,39 (t, $J = 6,8$ Hz, 3H).

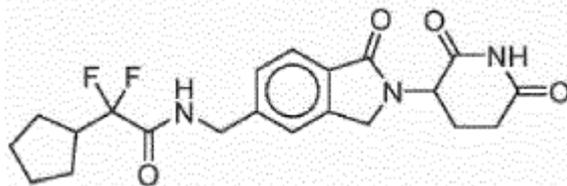
45 **E. N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2-(2-etoxi-5-fluorofenil)-2,2-difluoroacetamida.** A una solución enfriada con hielo de ácido 2-(2-etoxi-5-fluorofenil)-2,2-difluoroacético (151 mg, 0,65 mmol) en piridina (9 mL) se añadió oxocloruro de fósforo (0,18 mL, 1,94 mmol) gota a gota y se agitó a 0 - 5°C durante 1 h. A continuación, se añadió clorhidrato de 3-(5-(aminometil)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (200 mg, 0,65 mmol) en la mezcla de reacción y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se basificó la mezcla de reacción con solución de bicarbonato de sodio saturada acuosa y se extrajo con acetato de etilo (3 X 15 mL). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera (15 mL), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. Se purificó el residuo resultante por cromatografía de columna en fase inversa Reveleris C-18 (acetonitrilo al 50-55% en ácido fórmico acuoso al 0,1%) para dar N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2-(2-etoxi-5-fluorofenil)-2,2-difluoroacetamida (55 mg, 0,11 mmol, 17% de rendimiento) como un sólido blanco. MS (ESI) m/z 490,1 $[M+1]^+$. 1H RMN (300 MHz, $DMSO-d_6$) δ 10,98 (s, 1H), 9,38 (t, $J = 5,6$ Hz, 1H), 7,70 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,44 (d, $J =$

55

8,4 Hz, 1H), 7,39 - 7,34 (m, 2H), 7,19 - 7,11 (m, 1H), 5,11 (dd, $J = 13,2, 5,1$ Hz, 1H), 4,47 (d, $J = 6,6$ Hz, 2H), 4,45 (d, $J = 16,5$ Hz, 1H), 4,31 (d, $J = 17,7$, 1H), 3,97 (q, $J = 6,9$ Hz, 2H), 2,96 - 2,85 (m, 1H), 2,67 - 2,55 (m, 1H), 2,45 - 2,30 (m, 1H), 2,04 - 1,94 (m, 1H), 1,11 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H).

5

Ejemplo 82

2-ciclopentil-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)metil)-2,2-difluoroacetamida

10

A. 2,2-difluoro-2-(1-hidroxiciclopentil)acetato de etilo. A una solución agitada de ciclopentanona (1 g, 11,90 mmol) en tetrahidrofurano (20 mL) se le añadió cloruro de cerio (III) anhidro (0,06 g, 0,24 mmol) seguido por polvo de cinc activado (0,93 g, 14,28 mmol) y 2-bromo-2,2-difluoroacetato de etilo (2,01 mL, 15,47 mmol) a 0°C y se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Se diluyó la mezcla de reacción con agua (20 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 X 20 mL). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con agua (20 mL), salmuera (20 mL), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró el disolvente y se purificó el producto en bruto obtenido por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo en éter de petróleo al 30%) para proporcionar 2,2-difluoro-2-(1-hidroxiciclopentil)acetato de etilo (0,55 g, 2,40 mmol, 22% de rendimiento) como un líquido incoloro. ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 5,48 (s, 1H), 4,27 (q, $J = 6,9$ Hz, 2H), 1,87 - 1,81 (m, 2H), 1,75 - 1,57 (m, 6H), 1,26 (t, $J = 6,9$ Hz, 3H).

20

B. 2-ciclopentenil-2,2-difluoroacetato de etilo. A una solución agitada de 2,2-difluoro-2-(1-hidroxiciclopentil)acetato de etilo (50 mg, 0,24 mmol) en piridina (1,7 mL) se añadió cloruro de tionilo (0,17 mL, 2,40 mmol) a 0°C y se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Se diluyó la mezcla de reacción con agua (4 mL) y se basificó con solución de bicarbonato de sodio acuosa y se extrajo con acetato de etilo (3 X 4 mL). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con agua (4 mL), salmuera (4 mL), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. Se purificó el producto en bruto obtenido por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo en éter de petróleo al 30%) para proporcionar 2-ciclopentenil-2,2-difluoroacetato de etilo (25 mg, 0,13 mmol, 45% de rendimiento) como un líquido incoloro. MS (ESI) m/z 190,1 $[\text{M}]^+$.

30

C. 2-ciclopentil-2,2-difluoroacetato de etilo. A una solución agitada de 2-ciclopentenil-2,2-difluoroacetato de etilo (100 mg, 0,52 mmol) en acetato de etilo (10 mL) se le añadió una suspensión espesa de hidróxido de paladio al 10% (30 mg) en acetato de etilo bajo una corriente de nitrógeno y se agitó bajo una presión de balón de hidrógeno a temperatura ambiente durante 4 h. Se evacuó la atmósfera de hidrógeno y se filtró la mezcla de reacción a través de un lecho de Celite, se concentró el filtrado para proporcionar 2-ciclopentil-2,2-difluoroacetato de etilo (60 mg, 0,31 mmol, 59% de rendimiento) como un líquido incoloro. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 4,32 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H), 2,67 - 2,57 (m, 1H), 1,79 - 1,55 (m, 8H), 1,35 (t, $J = 6,9$ Hz, 3H).

35

D. Ácido 2-ciclopentil-2,2-difluoroacético. A una solución agitada de 2-ciclopentil-2,2-difluoroacetato de etilo (450 mg, 2,34 mmol) en mezcla de tetrahidrofurano: metanol: agua (15 mL, 1:1:1) se añadió hidróxido de litio monohidratado (295 mg, 7,03 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Se extrajeron los productos volátiles a presión reducida y se disolvió el residuo resultante en agua (10 mL) y se lavó con acetato de etilo (2 X 10 mL). Se acidificó la capa acuosa con solución acuosa de clorhidrato 1 N y se extrajo con acetato de etilo (3 X 10 mL). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera (10 mL), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró para proporcionar ácido 2-ciclopentil-2,2-difluoroacético (280 mg, 1,70 mmol, 72% de rendimiento) como un compuesto semisólido. ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,68 (brs, 1H), 2,69 - 2,59 (m, 1H), 1,84 - 1,59 (m, 8H).

45

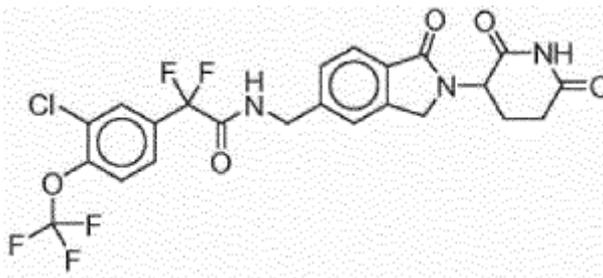
E. 2-ciclopentil-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)metil)-2,2-difluoroacetamida. A una solución enfriada con hielo de ácido 2-ciclopentil-2,2-difluoroacético (159 mg, 0,97 mmol) en piridina (9 mL) se añadió oxiclórico de fósforo (0,27 mL, 2,9 mmol) gota a gota y se agitó a 0-5°C durante 1 h. A continuación, se añadió clorhidrato de 3-(5-(aminometil)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (300 mg, 0,97 mmol) en la mezcla de reacción y se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se basificó la mezcla de reacción con solución de bicarbonato de sodio saturada acuosa y se extrajo con acetato de etilo (3 X 15 mL). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera (15 mL), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. Se purificó el residuo resultante por cromatografía de columna en fase inversa Reveleris C-18 (acetonitrilo al 50-55% en ácido fórmico acuoso al 0,1%) para proporcionar 2-

55

ciclopentil-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)metil)-2,2-difluoroacetamida (50 mg, 0,12 mmol, 12% de rendimiento) como un sólido blanco. MS (ESI) m/z 420,17 $[M+1]^+$. 1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10,98 (s, 1H), 9,36 (t, $J = 6,3$ Hz, 1H), 7,70 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,40 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 5,11 (dd, $J = 13,5, 5,1$ Hz, 1H), 4,46 (d, $J = 17,1$ Hz, 1H), 4,44 (d, $J = 6,0$ Hz, 2H), 4,31 (d, $J = 17,7$ Hz, 1H), 2,92 - 2,87 (m, 1H), 2,73 - 2,57 (m, 2H), 2,40 - 2,36 (m, 1H), 2,02 - 1,98 (m, 1H), 1,70 - 1,53 (m, 8H).

Ejemplo 83

10 N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(3-metil-4-(trifluorometoxi)fenil)acetamida



A. 2-cloro-4-yodo-1-(trifluorometoxi)benceno. A una solución agitada en frío (0°C) de ácido 3-cloro-4-(trifluorometoxi)anilina (2,5 g, 11,79 mmol) en H_2SO_4 acuoso (10 mL) se añadió nitrito de sodio (894 mg, 12,96 mmol), urea (106 mg, 1,768 mmol) y yoduro de potasio (4,1 g, 24,75 mmol) a 0°C y se agitó a 50°C durante 2 h. Se inactivó la mezcla de reacción con solución de bicarbonato de sodio acuosa (40 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 X 50 mL). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con agua (2 X 10 mL), salmuera (10 mL), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para proporcionar 2-cloro-4-yodo-1-(trifluorometoxi)benceno y producto en bruto (2 g, 6,23 mmol, 52% de rendimiento) como un líquido incoloro que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

B. 2-(3-cloro-4-(trifluorometoxi)fenil)-2,2-difluoroacetato de etilo. Se hizo reaccionar una solución agitada de 2-cloro-4-yodo-1-(trifluorometoxi)benceno (1,5 g, 4,56 mmol) en dimetilsulfóxido (12 mL) con 2-bromo-2,2-difluoroacetato de etilo (138 g 6,84 mmol), cobre (753 mg, 11,85 mmol) y se agitó durante 6 h a 55°C. Se neutralizó la mezcla de reacción con solución de cloruro de amonio saturada acuosa y se extrajo con acetato de etilo (3 X 50 mL). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con agua (2 X 10 mL), salmuera (10 mL), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para proporcionar 2-(3-cloro-4-(trifluorometoxi)fenil)-2,2-difluoroacetato de etilo (1,1 g, 3,45 mmol, 78% de rendimiento) como un líquido marrón. MS (ESI) m/z 318 $[M+1]^+$.

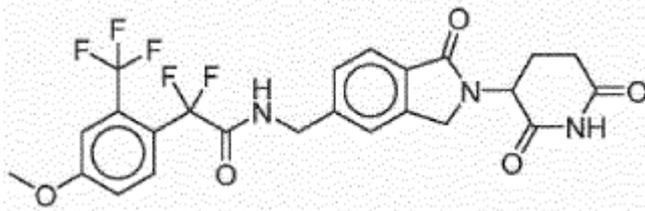
C. Ácido 2-(3-cloro-4-(trifluorometoxi)fenil)-2,2-difluoroacético. A una solución agitada en frío (0°C) de 2-(3-cloro-4-(trifluorometoxi)fenil)-2,2-difluoroacetato de etilo (2 g, 6,289 mmol) en mezcla de metanol/tetrahidrofurano/agua (10 mL, 1:1:1) se añadió hidróxido de litio monohidratado (792 mg, 18,86 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Se concentró la mezcla de reacción y se neutralizó el residuo con ácido clorhídrico acuoso al 10% (10 mL) en 1,4-dioxano y se extrajo con acetato de etilo (2 X 30 mL). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera (10 mL), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para proporcionar ácido 2-(3-cloro-4-(trifluorometoxi)fenil)-2,2-difluoroacético y producto en bruto (800 mg, 2,75 mmol, 44% de rendimiento) como un semisólido marrón que se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional.

D. 2-(3-cloro-4-(trifluorometoxi)fenil)-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)metil)-2,2-difluoroacetamida. A una solución agitada en frío (0°C) de clorhidrato de 3-(5-(aminometil)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (250 mg, 0,809 mmol) y ácido 2-(3-cloro-4-(trifluorometoxi)fenil)-2,2-difluoroacético (234 mg, 0,970 mmol) en N,N-dimetilformamida (10 mL) se añadió N,N-diisopropiletilamina (0,4 mL, 2,42 mmol) seguido por 3-óxido hexafluorofosfato de 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio (614 mg, 1,61 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Se diluyó la mezcla de reacción con agua (30 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2 X 40 mL). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera (20 mL), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró y secó al vacío. Se purificó el producto por columna de fase inversa Reveleris C-18 usando acetonitrilo al 60% en ácido fórmico acuoso (0,1%) para proporcionar N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(2-(2-hidroxietoxi)fenil)acetamida (35 mg, 0,064 mmol, 8% de rendimiento) como un sólido blanquecino. MS (ESI) m/z 546,26 $[M+1]^+$. 1H RMN (300MHz, DMSO- d_6) δ 10,98 (s, 1H), 9,75 (br t, $J=59$ Hz, 1H), 7,92-7,90 (m, 1H), 7,82 -7,64 (m, 3H), 7,47-7,34 (m, 2H), 5,10 (dd, $J=13,2, 5,1$ Hz, 1H), 4,51-4,24 (m, 4H), 2,99-2,84 (m, 1H), 2,67-2,55 (m, 1H), 2,45-2,25 (m, 1H), 2,05-1,93 (m, 1H).

Ejemplo 84

N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il-metil)-2,2-difluoro-2-(4-metoxi-2-(trifluorometil)fenil)acetamida

5



A. 1-bromo-4-metoxi-2-(trifluorometil)benceno. A una solución agitada de 4-bromo-3-(trifluorometil)fenol (2 g, 8,29 mmol) en N,N-dimetilformamida (20 mL) se añadió en porciones hidruro de sodio (398 mg, 16,59 mmol) a 0°C, y se agitó durante 30 min a temperatura ambiente. A esta masa de reacción se le añadió yoduro de metilo (671 mg, 10,78 mmol) a 0°C y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se inactivó la mezcla de reacción con agua (50 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2 X 200 mL). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con agua (2 X 100 mL), salmuera (100 mL), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. Se purificó el residuo resultante por cromatografía en columna (gel de sílice 100-200) hexano al 100% como eluyente para proporcionar 1-bromo-4-metoxi-2-(trifluorometil)benceno (1,2 g, 4,72 mmol, 57% de rendimiento) como un sólido blanquecino. MS (ESI) *m/z* 254,1 [M]⁺.

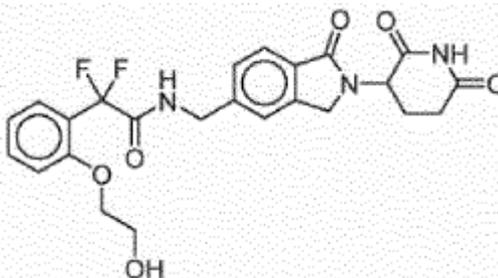
B. 1-yodo-4-metoxi-2-(difluorometil)benceno. A una solución agitada de 1-bromo-4-metoxi-2-(trifluorometil)benceno (1 g, 3,93 mmol) en 1,4-dioxano (10 mL) se añadió yoduro de sodio (1,76 g, 11,79 mmol), yoduro de cobre (150 mg, 0,786 mmol) seguido por trans-N,N'-dimetilciclohexano-1,2-diamina (168 mg, 1,18 mmol) a temperatura ambiente y se agitó a 110°C durante 2 h en microondas. Se inactivó la mezcla de reacción con agua (20 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 X 200 mL). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con agua (2 X 50 mL), salmuera (50 mL), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para proporcionar 1-yodo-4-metoxi-2-(trifluorometil)benceno (800 g, 2,65 mmol, 68% de rendimiento) como un líquido marrón. MS (ESI) *m/z* 302,0 [M]⁺.

C. 2,2-difluoro-2-(4-metoxi-2-(trifluorometil)fenil)acetato de etilo. A una solución agitada de 1-yodo-4-metoxi-2-(trifluorometil)benceno (800 mg, 2,65 mmol) en dimetilsulfóxido (20 mL) se añadió 2-yodo-2,2-difluoroacetato de etilo (0,62 mL, 3,97 mmol), cobre (438 g, 6,89 mmol) y se agitó durante 16 h a temperatura ambiente. Se neutralizó la mezcla de reacción con solución de cloruro de amonio saturada acuosa y se extrajo con acetato de etilo (3 X 50 mL). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con agua (2 X 10 mL), salmuera (10 mL), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para proporcionar 2,2-difluoro-2-(4-metoxi-2-(trifluorometil)fenil)acetato de etilo (600 mg, 2,01 mmol, 76%) como un líquido marrón. MS (ESI) *m/z* 298,1 [M]⁺.

D. Ácido 2,2-difluoro-2-(4-metoxi-2-(trifluorometil)fenil)acético. A una solución agitada en frío (0°C) de 2,2-difluoro-2-(4-metoxi-2-(trifluorometil)fenil)acetato de etilo (600 mg, 2,01 mmol) en metanol/tetrahidrofurano/agua (9 mL, 1:1:1) se añadió hidróxido de litio monohidratado (253 mg, 6,03 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Se concentró la mezcla de reacción y se neutralizó el residuo con bisulfato de potasio acuoso al 10% (10 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2 X 30 mL). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera (10 mL), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para proporcionar ácido 2,2-difluoro-2-(4-metoxi-2-(trifluorometil)fenil)acético (450 mg, 1,66 mmol, 83% de rendimiento) como un semisólido marrón. MS (ESI) *m/z* 269,30 [M-1]⁺.

E. N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(4-metoxi-2-(trifluorometil)fenil)acetamida. A una solución agitada en frío (0°C) de ácido 2,2-difluoro-2-(4-metoxi-2-(trifluorometil)fenil)acético (314 mg, 1,16 mmol) en piridina (20 mL) se añadió cloruro de fosforilo (0,7 mL, 2,91 mmol) gota a gota y se agitó a 0-5°C durante 30 min. A esto se le añadió clorhidrato de 3-(5-(aminometil)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (300 mg, 0,97 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se neutralizó la mezcla de reacción con bicarbonato de sodio acuoso saturado (hasta pH=8) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 mL). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con agua (2 X 50 mL), salmuera (50 mL), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron. Se purificó el residuo resultante por cromatografía de columna en fase inversa Reveleris C-18 usando acetonitrilo al 50-55% en ácido fórmico acuoso (0,1%) para proporcionar N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(4-metoxi-2-(trifluorometil)fenil)acetamida (35 mg, 0,07 mmol, 7% de rendimiento) como un sólido blanquecino. MS (ESI) *m/z* 526,21 [M+1]⁺. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10,97 (br s, 1 H), 9,59 (br t, *J*=5,87 Hz, 1 H), 7,81 -7,60 (m, 2 H), 7,56 -7,20 (m, 4 H), 5,11 (br dd, *J*=13,39, 4,95 Hz, 1 H), 4,56 -4,14 (m, 4 H), 3,89 (s, 3 H), 3,02 - 2,85 (m, 1 H), 2,67 - 2,55 (m, 1 H), 2,46 - 2,30 (m, 1 H), 2,06 - 1,94 (m, 1 H).

Ejemplo 85

N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(2-(2-hidroxi)etoxi)fenil)acetamida

5

A. (2-bromoetoxi)(terc-butil)dimetilsilano. A una solución agitada de 2-bromoetanol (10 g, 80 mmol) en diclorometano (100 mL) se añadió *terc*-butilclorodimetilsilano (14,5 g, 96,77 mmol) e imidazol (10 g, 161,2 mmol) a 0°C y se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Se inactivó la mezcla de reacción con solución de bicarbonato de sodio acuosa (40 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 X 50 mL). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con agua (2 X 10 mL), salmuera (10 mL), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para proporcionar (2-bromoetoxi)(terc-butil)dimetilsilano (8 g, 33,61 mmol, 42% de rendimiento) como un líquido incoloro.

B. Terc-butil(2-(2-yodofenoxi)etoxi)dimetilsilina. A una solución agitada de 2-yodofenol (3 g, 13,6 mmol) en N,N-dimetilformamida (20 mL) se añadió (2-bromoetoxi)(terc-butil)dimetilsilano (3,89 g, 16,36 mmol), yoduro de *terc*-butilamonio (1 g 2,72 mmol) y carbonato de potasio (4,69 g 34 mmol) a 0°C y se agitó a 80°C durante 16 h. Se inactivó la mezcla de reacción con agua (40 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 X 50 mL). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con agua (2 X 10 mL), salmuera (10 mL), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para proporcionar *terc*-butil(2-(2-yodofenoxi)etoxi)dimetilsilano (2,5 g, 6,613 mmol, 49% de rendimiento) como un líquido incoloro.

20

C. 2,2-difluoro-2-(2-(2-hidroxi)etoxi)fenil)acetato de etilo. A una solución agitada de *terc*-butil(2-(2-yodofenoxi)etoxi)dimetilsilano (3 g, 7,936 mmol) en dimetilsulfóxido (20 mL) se añadió 2-bromo-2,2-difluoroacetato de etilo (2,41 g 11,90 mmol), polvo de cobre (1,3 g, 20,63 mmol) y se agitó a 50°C durante 6 h. Se neutralizó la mezcla de reacción con solución de cloruro de amonio saturada acuosa y se extrajo con acetato de etilo (3 X 50 mL). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con agua (2 X 10 mL), salmuera (10 mL), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para proporcionar 2,2-difluoro-2-(2-(2-hidroxi)etoxi)fenil)acetato de etilo (900 mg, 3,406 mmol, 45%) como un líquido marrón.

D. Ácido 2,2-difluoro-2-(2-(2-hidroxi)etoxi)fenil)acético. A una solución enfriada con hielo de 2,2-difluoro-2-(2-(2-hidroxi)etoxi)fenil)acetato de etilo (1,2 g, 3,20 mmol) en mezcla de etanol/tetrahidrofurano/agua (15 mL, 1:1:1) se añadió hidróxido de litio monohidratado (404 mg, 9,62 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 6 h. Se concentró la mezcla de reacción y se neutralizó el residuo resultante con ácido clorhídrico acuoso al 10% en 1,4-dioxano (10 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2 X 30 mL). Se lavó la capa orgánica combinada con salmuera (10 mL), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para proporcionar ácido 2,2-difluoro-2-(2-(2-hidroxi)etoxi)fenil)acético (650 mg, 2,82 mmol, 65% de rendimiento) como un semisólido marrón. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7,68 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,46 (dd, J = 8,1 Hz, 7,8 Hz, 1H), 7,09 (dd, J = 8,0, 7,8 Hz, 1H), 6,91 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,38 (brs, 1H), 4,12 (t, J = 5,4 Hz, 2H), 3,99 (t, J = 3,9 Hz, 2H).

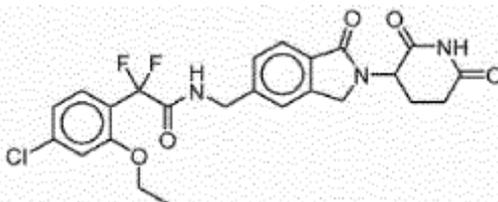
E. N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(2-(2-hidroxi)etoxi)fenil)acetamida. A una solución enfriada con hielo de clorhidrato de 3-(5-(aminometil)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (300 mg, 0,970 mmol) y ácido 2,2-difluoro-2-(2-(2-hidroxi)etoxi)fenil)acético (225 mg, 0,970 mmol) en N,N-dimetilformamida (10 mL) se añadió N,N-diisopropiletilamina (0,5 mL, 2,91 mmol) seguido por 3-óxido hexafluorofosfato de 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio (737 mg, 1,94 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. Se diluyó la mezcla de reacción con agua (30 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2 X 40 mL). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera (20 mL), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró y secó al vacío. Se purificó el producto por columna de fase inversa Reveleris C-18 (acetonitrilo al 60% en ácido fórmico acuoso al 0,1%) para proporcionar N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(2-(2-hidroxi)etoxi)fenil)acetamida (40 mg, 0,082 mmol, 8% de rendimiento) como un sólido blanquecino. MS (ESI) m/z 488,12. ¹H RMN (300MHz, DMSO-d₆): δ = 10,98 (s, 1H), 9,29 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 7,70 (d, J=7,7 Hz, 1H), 7,60 - 7,39 (m, 4H), 7,16 (br d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,10 - 7,01 (m, 1H), 5,11 (dd, J = 13,0, 5,0 Hz, 1H), 4,72 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 4,51 - 4,27 (m, 4H), 3,98 (t, J = 5,3 Hz, 1H), 3,60 (q, J = 5,3 Hz, 1H), 3,00 - 2,82 (m, 1H), 2,63 - 2,54 (m, 1H), 2,45 - 2,32 (m,

50

1H), 2,06 - 1,94 (m, 1H).

Ejemplo 86

5 2-(4-cloro-2-etoxifenil)-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)metil)-2,2-difluoroacetamida

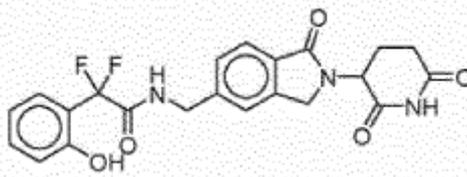


- A. 1-(4-cloro-2-etoxifenil)etanona.** A una solución agitada de 1-(4-cloro-2-hidroxifenil)etanona (2 g, 11,76 mmol) en N,N-dimetilformamida (15 mL) se añadió yoduro de etilo (2,8 mL, 29,4 mmol) seguido por carbonato de potasio (4,87 g, 35,29 mmol) y se agitó a 90°C durante 16 h. Se diluyó la mezcla de reacción con agua con hielo (20 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 X 20 mL). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con agua (20 mL), salmuera (20 mL), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró para proporcionar 1-(4-cloro-2-etoxifenil)etanona (1,7 g, 8,58 mmol, 73% de rendimiento) como un líquido incoloro. MS (ESI) m/z 199,41 $[M+1]^+$.
- B. 2-(4-cloro-2-etoxifenil)-2-oxoacetato de etilo.** A una solución agitada de 1-(4-cloro-2-etoxifenil)etanona (1,7 g, 8,58 mmol) en piridina (10 mL) se añadió dióxido de selenio (2,38 g, 21,46 mmol) a temperatura ambiente y se agitó a 100°C durante 16 h. Se filtró la mezcla de reacción a través de un lecho de Celite y se lavó con diclorometano (15 mL). Se añadió cloroformiato de etilo (3,4 mL) al filtrado a 0°C y se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Se inactivó la mezcla de reacción con agua con hielo y se extrajo con diclorometano (3 X 20 mL). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con solución de clorhidrato 1 N (20 mL), salmuera (20 mL), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró para proporcionar 2-(4-cloro-2-etoxifenil)-2-oxoacetato de etilo (1,2 g, 4,68 mmol, 54% de rendimiento) como un líquido incoloro. MS (ESI) m/z 256,1 $[M]^+$.
- C. 2-(4-cloro-2-etoxifenil)-2,2-difluoroacetato de etilo.** Se añadió 2-(4-cloro-2-etoxifenil)-2-oxoacetato de etilo (1 g, 3,9 mmol) en trifluoruro de dietilamino azufre (1,89 g, 11,72 mmol) a 0°C y se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Se inactivó la mezcla de reacción con solución de bicarbonato de sodio acuosa y se extrajo con acetato de etilo (3 X 15 mL). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera (15 mL), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. Se purificó el producto en bruto obtenido por cromatografía instantánea (gel de sílice 100-200, acetato de etilo en éter de petróleo al 10%) para proporcionar 2-(4-cloro-2-etoxifenil)-2,2-difluoroacetato de etilo (570 mg, 2,05 mmol, 52% de rendimiento) como un líquido incoloro. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,56 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,03 (dd, $J = 8,4, 1,6$ Hz, 1H), 6,91 (s, 1H), 4,31 (q, $J = 7,6$ Hz, 2H), 4,05 (q, $J = 6,8$ Hz, 2H), 1,37 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H), 1,31 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H).
- D. Ácido 2-(4-cloro-2-etoxifenil)-2,2-difluoroacético.** A una solución agitada de 2-(4-cloro-2-etoxifenil)-2,2-difluoroacetato de etilo (470 mg, 1,69 mmol) en tetrahidrofurano: metanol: agua (12 mL, 1:1:1) se añadió hidróxido de litio monohidratado (213 mg, 5,07 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Se extrajeron los productos volátiles a presión reducida y se disolvió el producto en bruto obtenido en agua (10 mL) y se lavó con acetato de etilo (2 X 10 mL). Se acidificó la capa acuosa con solución acuosa de clorhidrato 1 N y se extrajo con acetato de etilo (3 X 10 mL). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera (10 mL), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró el disolvente para proporcionar ácido 2-(4-cloro-2-etoxifenil)-2,2-difluoroacético (260 mg, 1,04 mmol, 61% de rendimiento) como un compuesto semisólido. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7,58 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,05 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 6,94 (s, 1H), 4,09 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H), 1,39 (t, $J = 6,9$ Hz, 3H).
- E. 2-(4-cloro-2-etoxifenil)-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)metil)-2,2-difluoroacetamida.** A una solución enfriada con hielo de ácido 2-(4-cloro-2-etoxifenil)-2,2-difluoroacético (178 mg, 0,71 mmol) en piridina (9 mL) se añadió oxiclóruo de fósforo (0,18 mL, 1,94 mmol) gota a gota y se agitó a 0-5°C durante 1 h. A continuación, se añadió clorhidrato de 3-(5-(aminometil)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (200 mg, 0,64 mmol) en la mezcla de reacción y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se basificó la mezcla de reacción con solución de bicarbonato de sodio saturada acuosa y se extrajo con acetato de etilo (3 X 15 mL). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera (15 mL), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. Se purificó el residuo resultante por cromatografía de columna en fase inversa Reveleris C-18 (acetonitrilo al 50-55% en ácido fórmico acuoso al 0,1%) para dar 2-(4-cloro-2-etoxifenil)-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)metil)-2,2-difluoroacetamida (58 mg, 0,11 mmol, 18% de rendimiento) como un sólido blanco. MS (ESI) m/z 506,1 $[M+1]^+$. ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10,98 (s, 1H), 9,38 (t, $J = 5,6$ Hz, 1H), 7,71 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,56 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,44 (d, $J = 7,5$

Hz, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,12 (dd, $J = 7,8, 1,8$ Hz, 1H), 5,11 (dd, $J = 13,2, 5,1$ Hz, 1H), 4,46 (d, $J = 17,2$ Hz, 1H), 4,46 (d, $J = 5,7$ Hz, 2H), 4,31 (d, $J = 17,4$, 1H), 4,03 (q, $J = 6,9$ Hz, 2H), 2,98 - 2,85 (m, 1H), 2,67 - 2,55 (m, 1H), 2,43 - 2,30 (m, 1H), 2,04 - 1,93 (m, 1H), 1,11 (t, $J = 6,9$ Hz, 3H).

5

Ejemplo 87

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

10

A. 1-yodo-2-(metoximetoxi)benceno. A una solución agitada de 2-yodofenol (3 g, 13,63 mmol) en diclorometano (30 mL) se añadió diisopropiletilamina (7,2 mL, 40,89 mmol) seguido por éter clorometilmetílico (1,63 g, 20,45 mmol) a 0°C y se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Se inactivó la mezcla de reacción con agua con hielo (30 mL) y se extrajo con diclorometano (3 X 30 mL). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con agua (30 mL), salmuera (30 mL), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. Se purificó el producto en bruto resultante por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo en éter de petróleo al 20%) para proporcionar 1-yodo-2-(metoximetoxi)benceno (2,5 g, 9,61 mmol, 72% de rendimiento) como un líquido marrón. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,78 (dd, $J = 8,0, 1,6$ Hz, 1H), 7,28 (ddd, $J = 8,5, 7,4, 1,6$ Hz, 1H), 7,07 (dd, $J = 8,4, 1,6$ Hz, 1H), 6,76 (ddd, $J = 8,8, 7,2, 0,8$ Hz, 1H), 5,24 (s, 2H), 3,52 (s, 3H).

20

B. 2,2-difluoro-2-(2-(metoximetoxi)fenil)acetato de etilo. A una solución agitada de 1-yodo-2-(metoximetoxi)benceno (3 g, 8,24 mmol) en dimetilsulfóxido (11,5 mL) se añadió 2-bromo-2,2-difluoroacetato de etilo (2,67 g, 13,18 mmol) seguido por polvo de cobre (1,31 g, 20,6 mmol) a 0°C y se agitó a 60°C durante 5 h. Se inactivó la mezcla de reacción con agua con hielo (30 mL) y se filtró a través de un lecho de Celite. Se extrajo el filtrado con acetato de etilo (3 X 30 mL) y se lavaron las capas orgánicas combinadas con agua (30 mL), salmuera (30 mL), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El producto en bruto obtenido se purificó por cromatografía instantánea (acetato de etilo en éter de petróleo al 20% para proporcionar 2,2-difluoro-2-(2-(metoximetoxi)fenil)acetato de etilo (1,3 g, 5,0 mmol, 62% de rendimiento) como un líquido incoloro. MS (ESI) m/z 260,2 $[\text{M}]^+$.

25

C. Ácido 2,2-difluoro-2-(2-(metoximetoxi)fenil)acético. A una solución agitada de 2,2-difluoro-2-(2-(metoximetoxi)fenil)acetato de etilo (2 g, 7,69 mmol) en mezcla de metanol:tetrahidrofurano:agua (20 mL, 1:1:1) a 0°C se añadió hidróxido de litio monohidratado (970 mg, 23,07 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Se extrajeron los productos volátiles a presión reducida y se diluyó el producto en bruto obtenido con agua (20 mL) y se lavó con acetato de etilo (2 X 15 mL). Se acidificó la capa acuosa con solución de bisulfato de sodio acuosa y se extrajo con acetato de etilo (3 X 20 mL). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera (20 mL), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró para proporcionar ácido 2,2-difluoro-2-(2-(metoximetoxi)fenil)acético (1,2 g, 4,87 mmol, 63% de rendimiento) como un semisólido marrón. MS (ESI) m/z 246,3 $[\text{M}]^+$.

30

D. N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(2-hidroxifenil)acetamida. A una solución enfriada con hielo de ácido 2,2-difluoro-2-(2-(metoximetoxi)fenil)acético (258 mg, 1,16 mmol) en piridina (9 mL) se añadió oxiclórico de fósforo (0,27 mL, 2,9 mmol) gota a gota y se agitó a 0-5°C durante 1 h. A continuación, se añadió clorhidrato de 3-(5-(aminometil)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (300 mg, 0,97 mmol) en la mezcla de reacción y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se basificó la mezcla de reacción con solución de bicarbonato de sodio saturada acuosa y se extrajo con acetato de etilo (3 X 15 mL). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera (15 mL), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. Se purificó el residuo resultante por cromatografía de columna en fase inversa Reveleris C-18 (acetonitrilo al 50-55% en ácido fórmico acuoso al 0,1%) para proporcionar N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(2-hidroxifenil)acetamida (33 mg, 0,07 mmol, 8% de rendimiento) como un sólido blanco. MS (ESI) m/z 444,35 $[\text{M}+1]^+$. ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11,00 (s, 1H), 10,24 (bs, 1H), 9,38 (bs, 1H), 7,68 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,47 (m, 2H), 7,34 (dd, $J = 7,8, 7,5$ Hz, 1H), 6,91 - 6,87 (m, 2H), 5,11 (dd, $J = 13,5, 5,1$ Hz, 1H), 4,48 (d, $J = 4,5$ Hz, 2H), 4,46 (d, $J = 18,0$ Hz, 1H), 4,32 (d, $J = 17,4$ Hz, 1H), 2,96 - 2,86 (m, 1H), 2,58 - 2,49 (m, 1H), 2,42 - 2,27 (m, 1H), 2,07 - 1,98 (m, 1H).

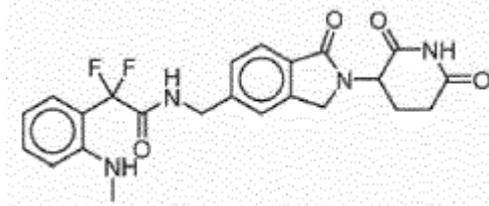
40

45

50

Ejemplo 88

55

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

5 **A. 2-yodofenilcarbamato de bencilo.** A una solución agitada de 2-yodoanilina (3 g, 13,69 mmol) en hidróxido de sodio acuoso 4 N (3 mL), agua (10 mL) se añadió cloroformiato de bencilo (2,79 g, 16,43 mmol) a 0°C y se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Se diluyó la mezcla de reacción con agua (30 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 X 30 mL). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con agua (30 mL), salmuera (30 mL), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para proporcionar 2-yodofenilcarbamato de bencilo (3 g, 8,49 mmol, 62% de rendimiento)
10 como un líquido incoloro. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,08 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,76 (dd, *J* = 11,8 Hz, 1,8 Hz, 1H), 7,48 - 7,32 (m, 6H), 7,02 (brs, 1H), 6,79 (ddd, *J* = 8,0, 7,7, 1,8 Hz, 1H), 5,23 (s, 2H).

B. 2-yodofenil(metil)carbamato de bencilo. A una solución agitada de 2-yodofenilcarbamato de bencilo (1,5 g, 4,24 mmol) en N,N-dimetilformamida (15 mL) se añadió carbonato de cesio (4,13 g, 12,72 mmol) seguido por yodometano
15 (0,9 g, 6,37 mmol) a 0°C y se agitó a 60°C durante 5 h. Se diluyó la mezcla de reacción con agua (25 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 X 25 mL). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con agua (25 mL), salmuera (25 mL), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. Se purificó el producto en bruto obtenido por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando acetato de etilo en éter de petróleo al 30% para proporcionar 2-yodofenil(metil)carbamato de bencilo (1,2 g, 3,26 mmol, 80% de rendimiento) como un líquido incoloro. MS (ESI) *m/z*
20 368,01 [M+1]⁺

C. 2-(2-((benciloxicarbonil)(metil)amino)fenil)-2,2-difluoroacetato de etilo. A una solución agitada de 2-yodofenil(metil)carbamato de bencilo (1 g, 2,72 mmol) en dimetilsulfóxido (20 mL) se añadió 2-bromo-2,2-difluoroacetato de etilo (0,83 g, 4,08 mmol) seguido por cobre (0,45 g, 7,08 mmol) a 0°C y se agitó a 60°C durante 5
25 h. Se inactivó la mezcla de reacción con agua con hielo y se filtró a través de un lecho de Celite. Se extrajo el filtrado con acetato de etilo (3 X 15 mL) y se lavaron las capas orgánicas combinadas con agua (15 mL), salmuera (15 mL), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. Se purificó el producto en bruto obtenido por cromatografía instantánea (acetato de etilo en éter de petróleo al 20% para proporcionar 2-(2-((benciloxicarbonil)(metil)amino)fenil)-2,2-difluoroacetato de etilo (0,72 g, 1,98 mmol, 73% de rendimiento) como un líquido incoloro. MS (ESI) *m/z* 363,1
30 [M]⁺.

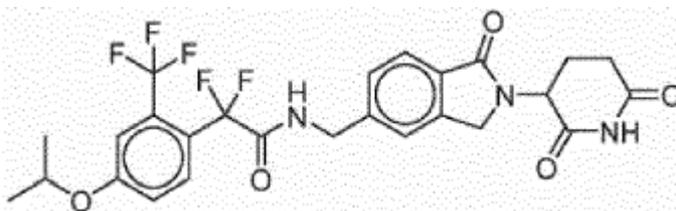
D. Ácido 2-(2-((benciloxicarbonil)(metil)amino)fenil)-2,2-difluoroacético. A una solución agitada en frío (0°C) de 2-(2-((benciloxicarbonil)(metil)amino)fenil)-2,2-difluoroacetato de etilo (700 mg, 1,9 mmol) en mezcla de metanol:tetrahidrofurano: agua (15 mL, 1:1:1) se añadió hidróxido de litio monohidratado (242 mg, 5,78 mmol) y se agitó a
35 temperatura ambiente durante 4 h. Se extrajeron los productos volátiles a presión reducida y se disolvió el residuo obtenido en agua (10 mL), se lavó con acetato de etilo (2 X 10 mL). Se acidificó la capa acuosa con solución de bisulfato de potasio acuoso y se extrajo con acetato de etilo (3 X 15 mL). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera (15 mL), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró para proporcionar ácido 2-(2-((benciloxicarbonil)(metil)amino)fenil)-2,2-difluoroacético (620 mg, 1,85 mmol, 97% de rendimiento) como un
40 semisólido. MS (ESI) *m/z* 336,4 [M+1]⁺.

E. 2-(2-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metilamino)-1,1-difluoro-2-oxoetil)fenil(metil)carbamato de bencilo. A una solución enfriada con hielo de ácido 2-(2-((benciloxicarbonil)(metil)amino)fenil)-2,2-difluoroacético (325 mg, 0,97 mmol) en piridina (9 mL) se añadió oxiclórico de fósforo (0,27 mL, 2,9 mmol) gota a gota y se agitó a 0-5°C durante 1 h. A continuación, se añadió clorhidrato de 3-(5-(aminometil)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (300 mg, 0,97 mmol) en la mezcla de reacción y se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se basificó la mezcla de reacción con solución de bicarbonato de sodio saturada acuosa y se extrajo con acetato de etilo (3 X 15 mL). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera (15 mL), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. Se purificó el residuo resultante por cromatografía de
50 columna en fase inversa Reveleris C-18 (acetonitrilo al 50-55% en ácido fórmico acuoso al 0,1%) para proporcionar 2-(2-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metilamino)-1,1-difluoro-2-oxoetil)fenil(metil)carbamato de bencilo (150 mg, 0,25 mmol, 26% de rendimiento) como un sólido blanco. MS (ESI) *m/z* 591,62 [M+1]⁺.

F. N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(2-(metilamino)fenil)acetamida. A una

solución agitada de 2-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)metilamino)-1,1-difluoro-2-oxoetil)fenil(metil)carbamato de bencilo (0,1 g, 0,169 mmol) en metanol (15 mL) se añadió una suspensión espesa de hidróxido de paladio al 10% (10 mg) en metanol bajo corriente de nitrógeno y se agitó bajo presión de hidrógeno de 60 psi a temperatura ambiente durante 6 h. Se evacuó la atmósfera de hidrógeno y se filtró la mezcla de reacción a través de un lecho de Celite y se concentró el filtrado. Se purificó el residuo resultante por cromatografía de columna en fase inversa Reveleris C-18 (acetonitrilo al 50-55% en ácido fórmico acuoso al 0,1%) para proporcionar N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(2-(metilamino)fenil)acetamida (62 mg, 0,13 mmol, 80% de rendimiento) como un sólido blanco. MS (ESI) m/z 457,23 $[M+H]^+$. 1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10,98 (s, 1H), 9,56 (t, $J = 6,0$ Hz, 1H), 7,67 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,39 - 7,28 (m, 3H), 6,70 - 6,65 (m, 2H), 5,43 (q, $J = 4,2$ Hz, 1H), 5,10 (dd, $J = 13,5, 5,1$ Hz, 1H), 4,47 (d, $J = 6,0$ Hz, 2H), 4,42 (d, $J = 17,9$ Hz, 1H), 4,28 (d, $J = 17,1$ Hz, 1H), 2,91 - 2,85 (m, 1H), 2,74 (d, $J = 4,8$ Hz, 3H), 2,62 - 2,50 (m, 1H), 2,43 - 2,34 (m, 1H), 2,01 - 1,99 (m, 1H).

Ejemplo 89

15 **N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(4-isopropoxi-2-(trifluorometil)fenil)acetamida**

20 **A. 1-bromo-4-isopropoxi-2-(trifluorometil)benceno.** A una solución agitada de 4-bromo-3-(trifluorometil)fenol (5 g, 20,83 mmol) en N,N-dimetilformamida (20 mL) se añadió carbonato de potasio (8,6 g, 62,49 mmol) seguido por yoduro de isopropilo (3,1 mL, 31,24 mmol) y se agitó a 80°C durante 4 h. Se filtró la mezcla de reacción y se añadió agua (50 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2 X 60 mL). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera (50 mL), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. Se purificó el residuo resultante por cromatografía en columna (sílice 25 100-200) usando acetato de etilo en hexanos al 0-10% para proporcionar 1-bromo-4-isopropoxi-2-(trifluorometil)benceno (3,5 g, 12,41 mmol, 59% de rendimiento). LCMS (ESI) m/z 284,38 $[M+2]^+$.

30 **B. 1-yodo-4-isopropoxi-2-(trifluorometil)benceno.** A una solución agitada de 1-bromo-4-isopropoxi-2-(trifluorometil)benceno (3,5 g, 12,41 mmol) en 1,4-dioxano (30 mL) se añadió yoduro de sodio (5,58 g, 37,23 mmol), yoduro de cobre (471 mg, 2,48 mmol), trans-N,N'-dimetilciclohexano-1,2-diamina (529 mg, 3,72 mmol) a temperatura ambiente y se agitó a 110°C durante 16 h en tubo sellado. Se inactivó la mezcla de reacción con agua (20 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 X 300 mL). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con agua (2 X 50 mL), salmuera (50 mL), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para proporcionar 1-yodo-4-isopropoxi-2-(trifluorometil)benceno (3 g, 9,09 mmol, 73% de rendimiento) como un líquido marrón. MS (ESI) m/z 331,0 $[M]^+$.

35 **C. 2,2-difluoro-2-(2-metil-4-(trifluorometoxi)fenil)acetato de etilo.** A una solución agitada de 1-yodo-4-isopropoxi-2-(trifluorometil)benceno (3 g, 9,09 mmol) en dimetilsulfóxido (25 mL) se añadió cobre (1,5 g, 23,63 mmol) y 2-ido-2,2-difluoroacetato de etilo (2,005 mL, 13,63 mmol) a temperatura ambiente y se agitó a 55°C durante 2 h. Se neutralizó la mezcla de reacción con solución de cloruro de amonio saturado (50 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2 X 100 mL). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con agua (2 X 100 mL), salmuera (100 mL), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para proporcionar 2,2-difluoro-2-(4-isopropoxi-2-(trifluorometil)fenil)acetato de etilo (2,5 g, 7,66 mmol, 84%). GCMS (ESI) m/z 326,2.

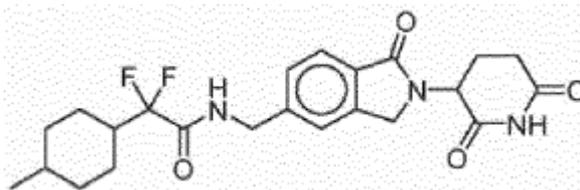
45 **D. Ácido 2,2-difluoro-2-(4-isopropoxi-2-(trifluorometil)fenil)acético.** A una solución agitada en frío (0°C) de 2,2-difluoro-2-(4-isopropoxi-2-(trifluorometil)fenil)acetato de etilo (2,5 g, 7,66 mmol) en tetrahidrofurano:metanol:agua (30 mL, 1:1:1) se añadió hidróxido de litio (1,6 g, 38,34 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 6 h. Se concentró la mezcla de reacción y se neutralizó el residuo con ácido clorhídrico acuoso al 10% (10 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2 X 20 mL). Se lavó la capa orgánica combinada con salmuera (20 mL), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para proporcionar ácido 2,2-difluoro-2-(4-isopropoxi-2-(trifluorometil)fenil)acético (1,8 g, 6,04 mmol, 78% de 50 rendimiento) como un líquido marrón. Se llevó el producto en bruto a la etapa siguiente sin purificación adicional.

E. N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(4-isopropoxi-2-(trifluorometil)fenil)acetamida. A una solución agitada en frío (0°C) de ácido 2,2-difluoro-2-(4-isopropoxi-2-(trifluorometil)fenil)acético (380 mg, 1,165 mmol) en piridina se añadió $POCl_3$ (0,27 mL, 2,91 mmol) gota a gota y se

agitó a 0-5°C durante 1 h y a continuación se añadió clorhidrato de 3-(5-(aminometil)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (300 mg, 0,968 mmol) y se continuó agitando a temperatura ambiente durante 30 min. Se neutralizó la mezcla de reacción con bicarbonato de sodio acuoso saturado (hasta pH=8) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 mL). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con agua (2 X 10 mL), salmuera (10 mL), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron. Se purificó el residuo resultante por cromatografía de columna en fase inversa Reveleris C-18 usando acetonitrilo al 40-60% en ácido fórmico acuoso (0,1%) para dar N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(4-isopropoxi-2-(trifluorometil)fenil)acetamida (48 mg, 0,086 mmol, 10% de rendimiento) como un sólido blanquecino. MS (ESI) m/z 554,03 $[M+1]^+$. 1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10,99 (s, 1H), 9,58 (t, $J = 5,6$ Hz, 1H), 7,73 - 7,64 (m, 2H), 7,47 (s, 1H), 7,41 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,36 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,32 - 7,28 (m, 1H), 5,11 (dd, $J = 13,2, 5,1$ Hz, 1H), 5,00-4,25 (m, 4H), 3,00 - 2,85 (m, 1H), 2,69 - 2,55 (m, 1H), 2,44 - 2,35 (m, $J = 2,0$ Hz, 1H), 2,05 - 1,95 (m, 1H), 1,35 - 1,25 (m, 6H).

Ejemplo 90

15 N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(4-metilciclohexil)acetamida



A. 2,2-difluoro-2-(1-hidroxi-4-metilciclohexil)acetato de etilo. A una solución agitada de 4-metilciclohexanona (1 g, 8,92 mmol) en tetrahidrofurano (20 mL) se añadió una cantidad catalítica de cloruro de cerio (III) anhidro (0,22 g, 0,89 mmol), seguido por polvo de cinc activado (0,75 g, 11,6 mmol) y 2-bromo-2,2-difluoroacetato de etilo (1,13 mL, 11,6 mmol) a 0°C y se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Se diluyó la mezcla de reacción con agua (20 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 X 15 mL). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con agua (15 mL), salmuera (15 mL), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. Se purificó el producto en bruto obtenido por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo en éter de petróleo al 30%) para proporcionar 2,2-difluoro-2-(1-hidroxi-4-metilciclohexil)acetato de etilo (0,9 g, 3,81 mmol, 41% de rendimiento) como un líquido incoloro. 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 5,33 (d, $J = 13,2$ Hz, 1H), 4,27 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H), 2,37 (dt, $J = 13,3, 7,8$ Hz, 1H), 2,18 - 2,13 (m, 1H), 1,94 - 1,86 (m, 1H), 1,78 - 1,70 (m, 4H), 1,48 - 1,39 (m, 2H), 1,26 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H), 0,91 (dt, $J = 18,8, 5,6$ Hz, 3H).

B. 2,2-difluoro-2-(4-metilciclohex-1-enil)acetato de etilo. A una solución agitada de 2,2-difluoro-2-(1-hidroxi-4-metilciclohexil)acetato de etilo (1,8 g, 7,62 mmol) en piridina (18 mL), se añadió cloruro de tionilo (9 mL, 76,27 mmol) a 0°C y se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Se diluyó la mezcla de reacción con agua (20 mL) y se basificó con solución de bicarbonato de sodio acuosa y se extrajo con acetato de etilo (3 X 20 mL). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con agua (20 mL), salmuera (20 mL), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. Se purificó el producto en bruto obtenido por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando acetato de etilo en éter de petróleo al 20% para proporcionar 2,2-difluoro-2-(4-metilciclohex-1-enil)acetato de etilo (1 g, 4,23 mmol, 62% de rendimiento) como un líquido incoloro. MS (ESI) m/z 218,2 $[M]^+$.

C. 2,2-difluoro-2-(4-metilciclohexil)acetato de etilo. A una solución agitada de 2,2-difluoro-2-(4-metilciclohex-1-enil)acetato de etilo (700 mg, 3,21 mmol) en acetato de etilo (15 mL) se añadió una suspensión espesa de hidróxido de paladio al 10% (200 mg) en acetato de etilo bajo corriente de nitrógeno y se agitó bajo presión de balón de hidrógeno a temperatura ambiente durante 4 h. Se evacuó la atmósfera de hidrógeno y se filtró la mezcla de reacción a través de un lecho de Celite, se concentró el filtrado para proporcionar 2,2-difluoro-2-(4-metilciclohexil)acetato de etilo (500 mg, 1,3 mmol, 37% de rendimiento) como un líquido incoloro. MS (ESI) m/z 220,2 $[M]^+$.

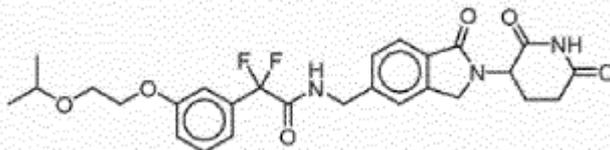
D. Ácido 2,2-difluoro-2-(4-metilciclohexil)acético. A una solución agitada de 2,2-difluoro-2-(4-metilciclohexil)acetato de etilo (500 mg, 2,27 mmol) en mezcla de tetrahidrofurano: metanol: agua (15 mL, 1:1:1) se añadió hidróxido de litio monohidratado (286 mg, 6,81 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Se extrajeron los productos volátiles a presión reducida y se disolvió el residuo obtenido en agua (10 mL) y se lavó con acetato de etilo (2 X 10 mL). Se acidificó la capa acuosa con clorhidrato 1 N y se extrajo con acetato de etilo (3 X 10 mL). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera (10 mL), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró el disolvente para proporcionar 2,2-difluoro-2-(4-metilciclohexil)acético (280 mg, 1,45 mmol, 64% de rendimiento) como un compuesto semisólido. 1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,26 (brs, 1H), 2,04 - 2,02 (m, 1H), 1,85 - 1,78 (m, 3H), 1,60 - 1,52 (m, 2H), 1,36 - 1,24 (m, 2H), 1,01 - 0,87 (m, 2H), 0,90 (d, $J = 6,3$ Hz, 3H).

55

E. N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(4-metilciclohexil)acetamida. A una solución enfriada con hielo de ácido 2,2-difluoro-2-(4-metilciclohexil)acético (186 mg, 0,97 mmol) en piridina (9 mL) se añadió oxiclورو de fósforo (0,27 mL, 2,9 mmol) gota a gota y se agitó a 0-5°C durante 1 h. A continuación, se añadió clorhidrato de 3-(5-(aminometil)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (300 mg, 0,97 mmol) en la mezcla de reacción y se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se basificó la mezcla de reacción con solución de bicarbonato de sodio saturada acuosa y se extrajo con acetato de etilo (3 X 15 mL). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera (15 mL), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. Se purificó el residuo resultante por cromatografía de columna en fase inversa Reveleris C-18 (acetonitrilo al 50-55% en ácido fórmico acuoso al 0,1%) para proporcionar N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(4-metilciclohexil)acetamida (45 mg, 0,1 mmol, 10% de rendimiento) como un sólido blanco. MS (ESI) m/z 448,19 $[M+1]^+$. 1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10,98 (s, 1H), 9,35 (t, $J = 6,0$ Hz, 1H), 7,70 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,41 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 5,11 (dd, $J = 13,2, 5,4$ Hz, 1H), 4,45 (d, $J = 16,5$ Hz, 1H), 4,44 (d, $J = 6,6$ Hz, 2H), 4,31 (d, $J = 17,4$ Hz, 1H), 2,92 - 2,87 (m, 1H), 2,63 - 2,57 (m, 1H), 2,41 - 2,36 (m, 1H), 2,02 - 1,98 (m, 2H), 1,68 - 1,65 (m, 3H), 1,48 - 1,42 (m, 3H), 1,24 - 1,15 (m, 2H), 0,99 - 0,86 (m, 1H), 0,87 (dd, $J = 6,9, 6,3$ Hz, 3H).

15

Ejemplo 91

N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(3-(2-isopropoxietoxi)fenil)acetamida

20

A. 2,2-difluoro-2-(3-(2-isopropoxietoxi)fenil)acetato de etilo. A una solución agitada de 2,2-difluoro-2-(3-(2-isopropoxietoxi)fenil)acetato de etilo (200 mg, 0,92 mmol) en tetrahidrofurano (10 mL) se añadió azodicarboxilato de diisopropilo (373 mg, 1,85 mmol) seguido por trifenilfosfina (485 mg, 1,85 mmol) y 2-isopropoxietanol (96,2 mg, 0,92 mmol) a 0°C y se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Se inactivó la mezcla de reacción con agua con hielo y se extrajo con acetato de etilo (3 X 10 mL). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con agua (10 mL), salmuera (10 mL), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El producto en bruto obtenido se purificó por cromatografía instantánea (acetato de etilo en éter de petróleo al 20%) para proporcionar 2,2-difluoro-2-(3-(2-isopropoxietoxi)fenil)acetato de etilo (100 mg, 0,33 mmol, 36% de rendimiento) como un líquido incoloro. GCMS (ESI) m/z 302,6 $[M]^+$.

30

B. Ácido 2,2-difluoro-2-(3-(2-isopropoxietoxi)fenil)acético. A una solución agitada en frío con hielo de 2,2-difluoro-2-(3-(2-isopropoxietoxi)fenil)acetato de etilo (210 mg, 0,69 mmol) en mezcla de metanol: tetrahidrofurano:agua (10 mL, 1:1:1) se añadió hidróxido de litio monohidratado (87 mg, 2,086 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Se extrajeron los productos volátiles a presión reducida y se disolvió el residuo obtenido en agua (10 mL), se lavó con acetato de etilo (2 X 6 mL). Se acidificó la capa acuosa con solución de bisulfato de potasio acuoso y se extrajo con acetato de etilo (3 X 10 mL). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera (10 mL), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró para proporcionar ácido 2,2-difluoro-2-(3-(2-isopropoxietoxi)fenil)acético (180 mg, 0,65 mmol, 95% de rendimiento) como un semisólido. 1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,29 (dd, $J = 8,2, 7,5$ Hz, 1H), 7,18 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,11 (s, 1H), 6,99 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 4,11 (t, $J = 5,4$ Hz, 2H), 3,82 (t, $J = 5,1$ Hz, 2H), 3,75 (sep, $J = 6,0$ Hz, 1H), 1,23 (d, $J = 5,7$ Hz, 6H).

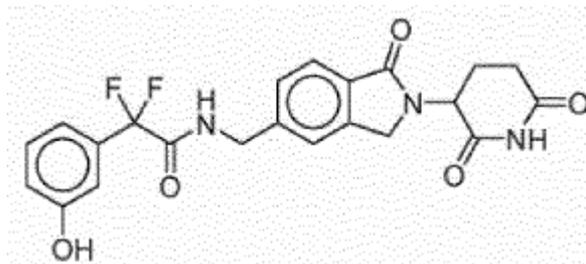
C. N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(3-(2-isopropoxietoxi)fenil)acetamida. A una solución enfriada con hielo de ácido 2,2-difluoro-2-(3-(2-isopropoxietoxi)fenil)acético (221 mg, 0,81 mmol) en piridina (9 mL) se añadió oxiclورو de fósforo (371 mg, 2,47 mmol) gota a gota y se agitó a 0-5°C durante 1 h. A continuación, se añadió clorhidrato de 3-(5-(aminometil)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (250 mg, 0,81 mmol) en la mezcla de reacción y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se basificó la mezcla de reacción con solución de bicarbonato de sodio saturada acuosa y se extrajo con acetato de etilo (3 X 15 mL). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera (15 mL), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. Se purificó el residuo resultante por cromatografía de columna en fase inversa Reveleris C-18 (acetonitrilo al 50-55% en ácido fórmico acuoso al 0,1%) para proporcionar N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(3-(2-isopropoxietoxi)fenil)acetamida (62 mg, 0,116 mmol, 15% de rendimiento) como un sólido blanco. MS (ESI) m/z 529,9 $[M+1]^+$. 1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10,98 (s, 1H), 9,60 (t, $J = 6,0$ Hz, 1H), 7,67 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,45 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,36 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,15 - 7,12 (m, 3H), 5,10 (dd, $J = 13,5, 5,1$ Hz, 1H), 4,45 (d, $J = 5,7$ Hz, 2H), 4,42 (d, $J = 18,0$ Hz, 1H), 4,27 (d, $J = 17,4$ Hz, 1H), 4,08 (t, $J = 4,5$ Hz, 2H), 3,69 (t, $J = 4,8$ Hz, 2H), 3,62 (sep, $J = 5,7$ Hz, 1H), 2,98 - 2,87 (m, 1H), 2,66 - 2,56 (m, 1H),

55

2,45 - 2,30 (m, 1H), 2,04 - 1,94 (m, 1H), 1,09 (d, $J = 6,3$ Hz, 6H).

Ejemplo 92

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



A. 1-yodo-3-(metoximetoxi)benceno. A una solución agitada de 3-yodofenol (1 g, 4,54 mmol) en diclorometano (10 mL) se añadió N,N-diisopropiletilamina (2,4 mL, 13,63 mmol) seguido por éter clorometilmetílico (0,5 mL, 6,81 mmol) a 0°C y se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se inactivó la mezcla de reacción con agua con hielo y se extrajo con diclorometano (2 X 100 mL). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con agua (50 mL), salmuera (50 mL), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró para proporcionar 1-yodo-3-(metoximetoxi)benceno (1,0 g, 3,78 mmol, 83% de rendimiento). GC MS (m/z) 264,0 [M]⁺.

15

B. 2,2-difluoro-2-(3-(metoximetoxi)fenil)acetato de etilo. A una solución agitada de 1-yodo-3-(metoximetoxi)benceno (800 mg, 3,03 mmol) en dimetilsulfóxido (10 mL) se añadió 2-bromo-2,2-difluoroacetato de etilo (738 mg, 3,97 mmol) seguido por cobre (501 mg, 7,88 mmol) y se agitó a 55°C durante 5 h. Se inactivó la mezcla de reacción con solución de cloruro de amonio acuosa y se extrajo con acetato de etilo (3 X 50 mL). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con agua (50 mL), salmuera (50 mL), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró para proporcionar 2,2-difluoro-2-(3-(metoximetoxi)fenil)acetato de etilo (700 mg, 2,69 mmol, 89% de rendimiento). GC MS (m/z) 260,2 [M]⁺.

20

C. Ácido 2,2-difluoro-2-(3-(metoximetoxi)fenil)acético. A una solución agitada de 2,2-difluoro-2-(3-(metoximetoxi)fenil)acetato de etilo (700 mg, 2,69 mmol) en mezcla de metanol- tetrahidrofurano-agua (15 mL, 1:1:1) se añadió hidróxido de litio monohidratado (339 mg, 8,07 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se diluyó la mezcla de reacción con agua (50 mL) y se acidificó con solución de bisulfato de potasio acuoso y se extrajo con acetato de etilo (3 X 50 mL). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera (50 mL), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró para proporcionar ácido 2,2-difluoro-2-(3-(metoximetoxi)fenil)acético (400 mg, 1,72 mmol, 64% de rendimiento). LCMS (ESI) m/z 231,31 [M-1]⁻.

25

D. N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(3-(metoximetoxi)fenil)acetamida. A una solución agitada en frío (0°C) de ácido 2,2-difluoro-2-(3-(metoximetoxi)fenil)acético (300 mg, 1,29 mmol) en piridina (5 mL) se añadió cloruro de fosforilo (0,4 mL, 3,87 mmol) gota a gota y se agitó a 0-5°C durante 1 h, y a continuación se añadió clorhidrato de 3-(5-(aminometil)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (400 mg, 1,29 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se neutralizó la mezcla de reacción con bicarbonato de sodio acuoso saturado (hasta pH-8) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 mL). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con agua (2 X 30 mL), salmuera (30 mL), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para proporcionar N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(3-(metoximetoxi)fenil)acetamida (250 mg, 0,51 mmol, 40% de rendimiento). LCMS (ESI) m/z 488,39 [M+1]⁺.

30

E. N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(3-hidroxifenil)acetamida. A una solución agitada en frío (0°C) de N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(3-(metoximetoxi)fenil)acetamida (250 mg, 0,51 mmol) en 1,4-dioxano (5 mL) se añadió 1,4-dioxano. HCl (2,0 mL) gota a gota y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se neutralizó la mezcla de reacción con bicarbonato de sodio acuoso saturado (hasta pH-8) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 mL). Se lavó la capa orgánica combinada con agua (2 X 30 mL), salmuera (30 mL) y se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. Se purificó el residuo resultante por cromatografía de columna en fase inversa Reveleris C-18 usando acetonitrilo al 45-50% en ácido fórmico acuoso (0,1%) para proporcionar N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(3-hidroxifenil)acetamida (75 mg, 0,16 mmol, 33,0% de rendimiento) como un sólido blanquecino. LCMS (ESI) m/z 444,13 [M+1]⁺. ¹H RMN (300MHz, dmso) $\delta = 10,98$ (s, 1H), 9,87 (s, 1H), 9,62 - 9,53 (m, 1H), 7,67 (d, $J=7,7$ Hz, 1H), 7,42 - 7,27 (m, 4H), 7,02 - 6,68 (m, 3H), 5,10 (br dd, $J=5,0, 13,4$ Hz, 1H), 4,50 - 4,22 (m, 4H), 2,96 - 2,82 (m, 1H), 2,68 - 2,54

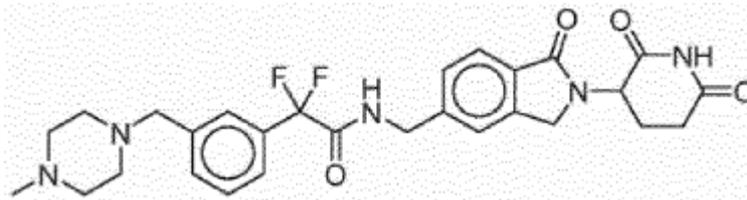
45

50

(m, 1H), 2,44 - 2,30 (m, 1H), 2,05 - 1,93 (m, 1H).

Ejemplo 93

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



10 **A. 2,2-difluoro-2-(3-formilfenil)acetato de etilo.** A una solución agitada de 4-yodobenzaldehído (5 g, 21,55 mmol) en dimetilsulfóxido (50 mL) se añadió 2-bromo-2,2-difluoroacetato de etilo (6,0 mL, 43,11 mmol), cobre (4,0 g, 56,03 mmol) y se agitó durante 4 h a 55°C. Se neutralizó la mezcla de reacción con solución de cloruro de amonio saturada acuosa y se extrajo con acetato de etilo (3 X 100 mL). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con agua (2 X 50 mL), salmuera (50 mL), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para proporcionar 2,2-difluoro-2-(3-formilfenil)acetato de etilo (3,5 g, 15,35 mmol, 71%). GC MS (*m/z*) 228,2.

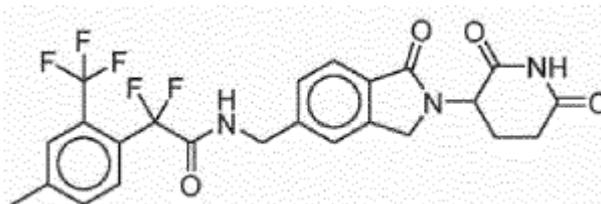
15 **B. 2,2-difluoro-2-(3-((4-metilpiperacina-1-il)metil)fenil)acetato de etilo.** A una solución agitada de 2,2-difluoro-2-(3-formilfenil)acetato de etilo (1,0 g, 4,38 mmol) en etanol (25 mL) se añadió 1-metilpiperacina (878 mg, 8,77 mmol), ácido acético (526 mg, 8,77 mmol) y se agitó a 0°C durante 1 h. A esta mezcla de reacción se añadió a continuación cianoborohidruro de sodio (551 mg, 8,77 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Se inactivó la mezcla de reacción con agua (100 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 X 100 mL). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con agua (2 X 100 mL), salmuera (100 mL), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para proporcionar 2,2-difluoro-2-(3-((4-metilpiperacina-1-il)metil)fenil)acetato de etilo (1,0 g, 3,20 mmol, 74% de rendimiento). LCMS (ESI) *m/z* 313,53 [M+1]⁺

25 **C. Ácido 2,2-difluoro-2-(3-((4-metilpiperacina-1-il)metil)fenil)acético.** A una solución agitada en frío (0°C) de 2,2-difluoro-2-(3-((4-metilpiperacina-1-il)metil)fenil)acetato de etilo (1,0 g, 3,20 mmol) en mezcla de tetrahidrofurano:metanol:agua (1:1:1, 30 mL) se añadió hidróxido de litio monohidratado (403 mg, 5,01 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se concentró la mezcla de reacción y se neutralizó el residuo con bisulfato de potasio acuoso al 10% (10 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2 X 50 mL). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera (20 mL), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para dar ácido 2,2-difluoro-2-(3-((4-metilpiperacina-1-il)metil)fenil)acético (750 mg, 2,64 mmol, 82% de rendimiento). LCMS (ESI) *m/z* 284,9[M+1]⁺.

30 **D. N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(3-((4-metilpiperacina-1-il)metil)fenil)acetamida.** A una solución agitada en frío (0°C) de ácido 2,2-difluoro-2-(3-((4-metilpiperacina-1-il)metil)fenil)acético (350 mg, 1,23 mmol) en piridina (5 mL) se añadió cloruro de fosforilo (0,3 mL, 3,69 mmol) y se agitó a 0-5°C durante 1 h. A continuación se añadió clorhidrato de 3-(5-(aminometil)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (381 mg, 1,23 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se neutralizó la mezcla de reacción con bicarbonato de sodio acuoso saturado (hasta pH=8) y se extrajo con acetato de etilo (2 X 25 mL). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con agua (15 mL), salmuera (15 mL), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. Se purificó el residuo resultante por cromatografía de columna en fase inversa Reveleris C-18 usando acetonitrilo al 45-50% en ácido fórmico acuoso (0,1%) para proporcionar N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(3-((4-metilpiperacina-1-il)metil)fenil)acetamida (40 mg, 0,26 mmol, 6% de rendimiento) como un sólido amarillo claro. LCMS (ESI) *m/z* 540,40 [M+1]⁺. ¹H RMN (300MHz, DMSO-d₆) δ10,99 (s, 1H), 9,67 (t, *J*=5,8 Hz, 1H), 7,87 (br s, 2H), 45 7,67 - 7,55 (m, 3H), 7,45 - 7,33 (m, 2H), 5,10 (dd, *J*=4,9, 13,3 Hz, 1H), 4,48 - 4,24 (m, 6H), 3,65 - 3,03 (m, 8H), 3,01 - 2,82 (m, 4H), 2,66 - 2,54 (m, 1H), 2,48 - 2,30 (m, 1H), 2,29 - 1,82 (m, 1H).

Ejemplo 94

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



A. 1-yodo-4-metil-2-(trifluorometil)bencono. A una solución agitada de 1-bromo-4-metil-2-(trifluorometil)bencono (1,0 g, 4,18 mmol) en 1,4-dioxano (10 mL) se añadió yoduro de sodio (1,3 g, 8,36 mmol), yoduro de cobre (40 mg, 0,20 mmol), trans-N,N'-dimetilciclohexano-1,2-diamina (66 mg, 0,46 mmol) a temperatura ambiente y se agitó a 110°C durante 16 h en tubo sellado. Se inactivó la mezcla de reacción con agua (100 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 X 100 mL). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con agua (2 X 50 mL), salmuera (50 mL), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para dar 1-yodo-4-metil-2-(trifluorometil)bencono (900 mg, 3,14 mmol, 75% de rendimiento). GCMS (*m/z*) 286.

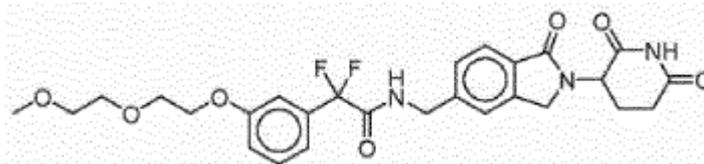
B. 2,2-difluoro-2-(4-metil-2-(trifluorometil)fenil)acetato de etilo. A una solución agitada de 1-yodo-4-metil-2-(trifluorometil)bencono (900 mg, 3,14 mmol) en dimetilsulfóxido (10 mL) se añadió 2-bromo-2,2-difluoroacetato de etilo (1,3 g, 6,29 mmol), cobre (520 mg, 8,18 mmol) y se agitó a 55°C durante 16 h. Se neutralizó la mezcla de reacción con solución de cloruro de amonio saturada acuosa y se extrajo con acetato de etilo (3 X 50 mL). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con agua (2 X 50 mL), salmuera (50 mL), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para proporcionar 2,2-difluoro-2-(4-metil-2-(trifluorometil)fenil)acetato de etilo (800 mg, 2,83 mmol, 90%). GCMS (*m/z*) 282,1.

C. Ácido 2,2-difluoro-2-(4-metil-2-(trifluorometil)fenil)acético. A una solución agitada en frío (0°C) de 2,2-difluoro-2-(4-metil-2-(trifluorometil)fenil)acetato de etilo (800 mg, 2,83 mmol) en tetrahidrofurano-metanol-agua (15 mL, 1:1:1) se añadió hidróxido de litio monohidratado (357 mg, 8,51 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se concentró la mezcla de reacción y se neutralizó el residuo con bisulfato de potasio acuoso al 10% (10 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2 X 50 mL). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera (30 mL), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para proporcionar ácido 2,2-difluoro-2-(4-metil-2-(trifluorometil)fenil)acético (400 mg, 1,57 mmol, 56% de rendimiento). LCMS (ESI) *m/z* 253,32 [M-1].

D. N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(4-metil-2-(trifluorometil)fenil)acetamida. A una solución agitada en frío (0°C) de ácido 2,2-difluoro-2-(4-metil-2-(trifluorometil)fenil)acético (400 mg, 1,57 mmol) en piridina (5 mL) se añadió cloruro de fosforilo (0,4 mL, 4,72 mmol) gota a gota y se agitó a 0-5°C durante 1 h. A esta mezcla de reacción se le añadió clorhidrato de 3-(5-(aminometil)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (487 mg, 1,57 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se neutralizó la mezcla de reacción con bicarbonato de sodio acuoso saturado (hasta pH=8) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 mL). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con agua (2 X 30 mL), salmuera (30 mL), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. Se purificó el residuo resultante por cromatografía de columna en fase inversa Reveleris C-18 usando acetonitrilo al 45-50% en ácido fórmico acuoso (0,1%) para proporcionar N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(4-metil-2-(trifluorometil)fenil)acetamida (50 mg, 0,09 mmol, 6,0% de rendimiento) como un sólido blanquecino. LCMS (ESI) *m/z* 510,28 [M+1]⁺. ¹H RMN (400MHz, DMSO-d₆) δ = 10,98 (s, 1H), 9,62 (br t, J=6,1 Hz, 1H), 7,78 - 7,60 (m, 4H), 7,75 (s, 1H), 7,41 (d, J=7,6 Hz, 1H), 5,11 (dd, J=5,1, 13,5 Hz, 1H), 4,51 - 4,21 (m, 4H), 2,98 - 2,85 (m, 1H), 2,65 - 2,54 (m, 1H), 2,47 - 2,31 (m, 4H), 2,04 - 1,96 (m, 1H).

Ejemplo 95

N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(3-(2-(2-metoxietoxi)etoxi)fenil)acetamida



A. 1-yodo-3-(metoximetoxi)bencono. A una solución agitada de 3-yodofenol (1 g, 4,54 mmol) en diclorometano (10 mL) se añadió N,N-diisopropiltilamina (2,4 mL, 13,63 mmol) seguido por éter clorometilmetílico (0,5 mL, 6,81 mmol)

a 0°C y se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se inactivó la mezcla de reacción con agua con hielo y se extrajo con diclorometano (3 X 15 mL). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con agua (15 mL), salmuera (15 mL), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró para proporcionar 1-yodo-3-(metoximetoxi)benceno (1,0 g, 3,78 mmol, 83% de rendimiento). MS (ESI) *m/z* 264,0 [M]⁺.

5

B. 2,2-difluoro-2-(3-(metoximetoxi)fenil)acetato de etilo. A una solución agitada de 1-yodo-3-(metoximetoxi)benceno (800 mg, 3,03 mmol) en dimetilsulfóxido (10 mL) se añadió 2-bromo-2,2-difluoroacetato de etilo (738 mg, 3,97 mmol) seguido por cobre (501 mg, 7,88 mmol) y se agitó a 55°C durante 5 h. Se inactivó la mezcla de reacción con solución de cloruro de amonio acuosa y se extrajo con acetato de etilo (3 X 15 mL). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con agua (15 mL), salmuera (15 mL), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró para proporcionar 2,2-difluoro-2-(3-(metoximetoxi)fenil)acetato de etilo (700 mg, 2,69 mmol, 89% de rendimiento). MS (ESI) *m/z* 260,2 [M]⁺.

C. 2,2-difluoro-2-(3-hidroxifenil)acetato de etilo. A una solución enfriada con hielo de 2,2-difluoro-2-(3-(metoximetoxi)fenil)acetato de etilo (1 g, 3,84 mmol) en 1,4-dioxano (5 mL) se añadió 1,4-dioxano•HCl (5 mL) a 0°C y se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Se extrajeron los productos volátiles a presión reducida y se purificó el producto en bruto obtenido por cromatografía en columna (acetato de etilo en éter de petróleo al 20%) para proporcionar 2,2-difluoro-2-(3-hidroxifenil)acetato de etilo (0,7 g, 3,24 mmol, 84% de rendimiento) como un líquido incoloro. MS (ESI) *m/z* 216,1 [M]⁺.

20

D. 2,2-difluoro-2-(3-(2-(2-metoxietoxi)etoxi)fenil)acetato de etilo. A una solución agitada de 2,2-difluoro-2-(3-hidroxifenil)acetato de etilo (1 g, 4,63 mmol) en tetrahidrofurano (10 mL) se le añadieron en secuencia azodicarboxilato de diisopropilo (1,87 g, 9,26 mmol), trifenilfosfina (2,42 g, 9,26 mmol) y 2-(2-metoxietoxi)etanol (0,55 g, 4,63 mmol) a 0°C y se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Se inactivó la mezcla de reacción con agua con hielo y se extrajo con acetato de etilo (3 X 15 mL). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con agua (15 mL), salmuera (15 mL), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. Se purificó el producto en bruto obtenido por cromatografía en columna instantánea (acetato de etilo en éter de petróleo al 20%) para proporcionar 2,2-difluoro-2-(3-(2-(2-metoxietoxi)etoxi)fenil)acetato de etilo (0,5 g, 1,57 mmol, 34% de rendimiento) como un líquido incoloro. GCMS (ESI) *m/z* 318,6 [M]⁺.

30

E. Ácido 2,2-difluoro-2-(3-(2-(2-metoxietoxi)etoxi)fenil)acético. A una solución enfriada con hielo de 2,2-difluoro-2-(3-(2-(2-metoxietoxi)etoxi)fenil)acetato de etilo (500 mg, 1,57 mmol) en mezcla de metanol: tetrahidrofurano:agua (15 mL, 1:1:1) se añadió hidróxido de litio monohidratado (198 mg, 4,71 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Se extrajeron los productos volátiles a presión reducida y se disolvió el producto en bruto obtenido en agua (10 mL), se lavó con acetato de etilo (2 X 8 mL). A continuación, se acidificó la capa acuosa con solución de bisulfato de potasio acuoso y se extrajo con acetato de etilo (3 X 10 mL). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera (10 mL), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró para proporcionar ácido 2,2-difluoro-2-(3-(2-(2-metoxietoxi)etoxi)fenil)acético (300 mg, 0,65 mmol, 84% de rendimiento) como un semisólido. MS (ESI) *m/z* 289,36 [M-1]⁺.

40

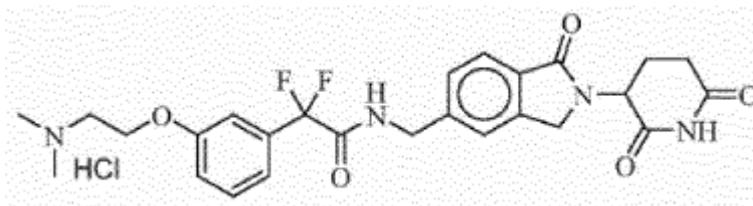
F. N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(3-(2-(2-metoxietoxi)etoxi)fenil)acetamida. A una solución enfriada con hielo de ácido 2,2-difluoro-2-(3-(2-(2-metoxietoxi)etoxi)fenil)acético (375 mg, 1,29 mmol) en piridina (9 mL) se añadió oxiclورو de fósforo (593 mg, 3,88 mmol) gota a gota y se agitó a 0-5°C durante 1 h. A continuación, se añadió clorhidrato de 3-(5-(aminometil)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (400 mg, 1,29 mmol) en la mezcla de reacción y se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se basificó la mezcla de reacción con solución de bicarbonato de sodio saturada acuosa y se extrajo con acetato de etilo (3 X 15 mL). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera (15 mL), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. Se purificó el residuo resultante por cromatografía de columna en fase inversa Reveleris C-18 (acetonitrilo al 50-55% en ácido fórmico acuoso al 0,1%) para proporcionar N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(3-(2-(2-metoxietoxi)etoxi)fenil)acetamida (46 mg, 0,08 mmol, 7% de rendimiento) como un sólido blanco. MS (ESI) *m/z* 546,06 [M+1]⁺. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 10,99 (bs, 1H), 9,60 (t, *J* = 6,3 Hz, 1H), 7,67 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,44 (dd, *J* = 8,1, 7,8 Hz, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,37 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,16 - 7,12 (m, 3H), 5,10 (dd, *J* = 13,2, 5,1 Hz, 1H), 4,45 (d, *J* = 5,7 Hz, 2H), 4,41 (d, *J* = 18,2 Hz, 1H), 4,27 (d, *J* = 17,7 Hz, 1H), 4,11 (t, *J* = 4,2 Hz, 2H), 3,73 (t, *J* = 4,5 Hz, 2H), 3,58 (t, *J* = 4,5 Hz, 2H), 3,45 (t, *J* = 5,1 Hz, 2H), 3,24 (s, 3H), 2,98 - 2,83 (m, 1H), 2,67 - 2,53 (m, 1H), 2,44 - 2,30 (m, 1H), 2,05 - 1,94 (m, 1H).

55

Ejemplo 96

Clorhidrato de 2-(3-(2-(dimetilamino)etoxi)fenil)-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoroacetamida

60



5 **A. 2-(3-yodofenoxi)-N,N-dimetiletanamina.** A una solución agitada de 3-yodofenol (2 g, 9,09 mmol) en acetona (20 mL) se añadió clorhidrato de 2-cloro-N,N-dimetiletanamina (1,57 g, 10,90 mmol), carbonato de potasio (5,07 g, 36,36 mmol) y se agitó durante 16 h a 55°C. Se inactivó la mezcla de reacción con agua (50 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2 X 100 mL). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con agua (2 X 100 mL), salmuera (100 mL), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. Se purificó el residuo resultante por cromatografía en columna (gel de sílice 100-200) hexano al 100% como eluyente para proporcionar 2-(3-yodofenoxi)-N,N-dimetiletanamina (1,5 g, 5,22 mmol, 57% de rendimiento) como un líquido marrón. MS (ESI) m/z 291[M]⁺.

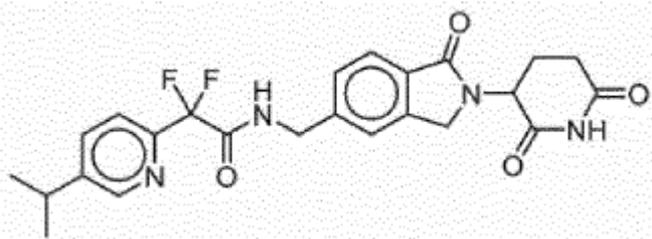
10 **B. 2-(3-(2-(dimetilamino)etoxi)fenil)-2,2-difluoroacetato de etilo.** A una solución agitada de 2-(3-yodofenoxi)-N,N-dimetiletanamina (1,5 g, 5,22 mmol) en dimetilsulfóxido (20 mL) se le añadió 2-bromo-2,2-difluoroacetato de etilo (1,36 mL, 10,45 mmol) seguido por cobre (0,86 g, 13,58 mmol) y se agitó durante 16 h a 50°C. Se neutralizó la mezcla de reacción con solución de cloruro de amonio saturada y se extrajo con acetato de etilo (3 X 100 mL). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con agua (2 X 100 mL), salmuera (10 mL), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para proporcionar 2-(3-(2-(dimetilamino)etoxi)fenil)-2,2-difluoroacetato de etilo (1,5 g del producto en bruto) como un líquido marrón. MS (ESI) m/z 288,4[M]⁺.

20 **C. Ácido 2-(3-(2-(dimetilamino)etoxi)fenil)-2,2-difluoroacético.** A una solución agitada en frío (0°C) de 2-(3-(2-(dimetilamino)etoxi)fenil)-2,2-difluoroacetato de etilo (1,0 g, 3,48 mmol) en metanol/tetrahidrofurano/agua (20 mL, 1:1:1) se añadió hidróxido de litio monohidratado (438,4 mg, 10,44 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se concentró la mezcla de reacción y se neutralizó el residuo con bisulfato de potasio acuoso al 10% (10 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2 X 50 mL). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera (20 mL), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para proporcionar ácido 2-(3-(2-(dimetilamino)etoxi)fenil)-2,2-difluoroacético (600 mg) como un semisólido marrón que se llevó a la etapa siguiente sin purificación adicional.

30 **D. Clorhidrato de 2-(3-(2-(dimetilamino)etoxi)fenil)-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoroacetamida.** A una solución agitada en frío (0°C) de ácido 2-(3-(2-(dimetilamino)etoxi)fenil)-2,2-difluoroacético (252 mg, 1,16 mmol) en piridina (20 mL) se añadió cloruro de fosforilo (446,4 mg, 2,91 mmol) gota a gota y se agitó a 0-5°C durante 30 min y a continuación se añadió clorhidrato de 3-(5-(aminometil)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (300 mg, 0,97 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se neutralizó la mezcla de reacción con bicarbonato de sodio acuoso saturado (hasta pH=8) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 mL). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con agua (2 X 50 mL), salmuera (50 mL), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron. Se purificó el residuo resultante por cromatografía de columna en fase inversa Reveleris C-18 usando acetonitrilo al 35 45-50% en ácido fórmico acuoso (0,1%) para proporcionar clorhidrato de 2-(3-(2-(dimetilamino)etoxi)fenil)-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoroacetamida (50 mg, 0,07 mmol, 7,5% de rendimiento) como un sólido blanquecino. MS (ESI) m/z 515,13 [M+1] ¹H RMN (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10,99 (s, 1H), 10,31 (br s, 1H), 9,68 (br t, J=59 Hz, 1H), 7,68 (d, J=7,8 Hz, 1H), 7,50 (t, J=7,8 Hz, 1H), 7,43 - 7,33 (m, 3H), 7,26 - 7,13 (m, 3H), 5,11 (dd, J=4,9, 13,2 Hz, 1H), 4,50 - 4,34 (m, 4H), 4,33 - 4,23 (m, 2H), 3,00 - 2,87 (m, 1H), 2,83 - 2,70 (br s, 2H), 2,67 - 2,55 40 (m, 1H), 2,45 - 2,25 (m, 7H), 2,05 - 1,94 (m, 1H).

Ejemplo 97

45 **N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(5-isopropilpiridin-2-il)acetamida**



A. 5-(prop-1-en-2-il)piridin-2-amina. A una solución agitada y desgasificada de 5-bromopiridin-2-amina (3,5 g, 20,34 mmol) en 1,4-dioxano:agua (1:1, 40 mL) se añadió fosfato de potasio (12,94 g, 61,04 mmol), y se siguió desgasificando durante 10 min. A continuación, se añadió 4,4,5,5-tetrametil-2-(prop-1-en-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (5,21 g, 30,51 mmol) seguido por [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) (1,47 mg, 2,014 mmol) se añadió, se desgasificó 10 min con agitación y se calentó a 100°C durante 2 h. Se enfrió la mezcla de reacción a temperatura ambiente, se filtró a través del lecho de celite. Al filtrado se le añadió agua fría y se extrajo con acetato de etilo (3 X 200 mL). Se lavaron las capas orgánicas con agua (2 X 100 mL), salmuera (100 mL), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. Se purificó el residuo resultante por cromatografía en columna sobre gel de sílice (malla 100-200) de acetato de etilo en éter de petróleo al 40% para proporcionar 5-(prop-1-en-2-il)piridin-2-amina (2,5 g, 18,65 mmol, 91% de rendimiento) como un sólido de color marrón. MS (ESI) m/z 135,18 [M+1]⁺.

B. 5-isopropilpiridin-2-amina. A una suspensión espesa de hidróxido de paladio al 20% (1 g) en acetato de etilo (50 mL) se añadió 5-(prop-1-en-2-il)piridin-2-amina (2,5 g, 18,65 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 h bajo un balón de hidrógeno (1 atm). Se filtró la mezcla de reacción a través de un lecho de Celite, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para proporcionar la 5-isopropilpiridin-2-amina (2 g, 14,70 mmol, 79% de rendimiento) como un líquido marrón. MS (ESI) m/z 137,15 [M+1]⁺.

C. 2-bromo-5-isopropilpiridina. A una solución agitada en frío (0°C) de ácido 5-isopropilpiridin-2-amina (2 g, 14,70 mmol) en ácido bromhídrico acuoso al 47% (20 mL) se añadió una solución de nitrito de sodio (2,63 g, 38,23 mmol, en 5 mL de agua) y se agitó a la misma temperatura durante 30 min. A esta mezcla de reacción se añadió bromo (2,27 mL, 44,1 mmol) gota a gota a -5°C y se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Se neutralizó la mezcla de reacción con solución de hidróxido de sodio acuosa y se extrajo con diclorometano (2 X 50 mL). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con solución de tiosulfato de sodio acuosa saturada (100 mL), salmuera (50 mL), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para proporcionar 2-bromo-5-isopropilpiridina (1,8 g, 9,04 mmol, 62% de rendimiento) como un líquido de color marrón. MS (ESI) m/z 200,23 [M+1]⁺.

D. 2-yodo-5-isopropilpiridina. A una solución agitada de 2-bromo-5-isopropilpiridina (1,8 g, 9,04 mmol) en acetonitrilo (20 mL) se añadió yoduro de potasio (3,75 g, 22,61 mmol) y cloruro de acetilo (1,42 g, 18,08 mmol) a temperatura ambiente y se agitó a 85°C durante 16 h. Se neutralizó la mezcla de reacción con solución de bicarbonato de sodio acuosa y se extrajo con diclorometano (2 X 50 mL). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con solución de tiosulfato de sodio acuosa (100 mL) y salmuera (50 mL) y se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. Se purificó el residuo resultante por cromatografía de columna Silicagel (malla 100-200) usando acetato de etilo en éter de petróleo al 5% como eluyente para proporcionar 2-bromo-5-isopropilpiridina (850 mg, 3,44 mmol, 39% de rendimiento). MS (ESI) m/z 248,24 [M+1]⁺.

E. 2,2-difluoro-2-(5-isopropilpiridin-2-il)acetato de etilo. A una solución agitada de 2-yodo-5-isopropilpiridina (800 mg, 3,23 mmol) en dimetilsulfóxido (15 mL) se añadió 2-bromo-2,2-difluoroacetato de etilo (0,62 mL, 4,845 mmol) seguido por cobre (534 g, 8,39 mmol) y se agitó durante 16 h a 50°C. Se neutralizó la mezcla de reacción con solución de cloruro de amonio saturada acuosa y se extrajo con acetato de etilo (2 X 100 mL). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con agua (2 X 50 mL), salmuera (50 mL), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para proporcionar 2,2-difluoro-2-(5-isopropilpiridin-2-il)acetato de etilo (650 mg, 2,67 mmol, 82%) como un líquido marrón. MS (ESI) m/z 244,28 [M+1]⁺.

F. Ácido 2,2-difluoro-2-(5-isopropilpiridin-2-il)acético de etilo. A una solución agitada en frío (0°C) de 2,2-difluoro-2-(5-isopropilpiridin-2-il)acetato de etilo (600 mg, 2,46 mmol) en mezcla de metanol/tetrahidrofurano/agua (9 mL, 1:1:1) se añadió hidróxido de litio monohidratado (310 mg, 7,40 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se concentró la mezcla de reacción y se neutralizó el residuo con bisulfato de potasio acuoso al 10% (10 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2 X 50 mL). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera (20 mL), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para proporcionar ácido 2,2-difluoro-2-(5-isopropilpiridin-2-il)acético de etilo (450 mg, 2,09 mmol, 85% de rendimiento) como un semisólido marrón. MS (ESI) m/z 216,30 [M-1]⁺.

G. N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(5-isopropilpiridin-2-il)acetamida. A una solución agitada en frío (0°C) de ácido 2,2-difluoro-2-(5-isopropilpiridin-2-il)acético de etilo (333 mg, 1,54 mmol) en piridina (10 mL) se añadió cloruro de fosforilo (0,4 mL, 3,87 mmol) gota a gota y se agitó a 0-5°C durante 30 min. A esto se le añadió clorhidrato de 3-(5-(aminometil)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (400 mg, 1,29 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se neutralizó la mezcla de reacción con bicarbonato de sodio acuoso saturado (hasta pH=8) y se extrajo con acetato de etilo (3 X 50 mL). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con agua (2 X 50 mL), salmuera (50 mL), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron. Se purificó el residuo resultante por cromatografía en columna usando 3-4% de metanol en diclorometano como eluyente para proporcionar N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(5-isopropilpiridin-2-il)acetamida (65 mg, 0,138

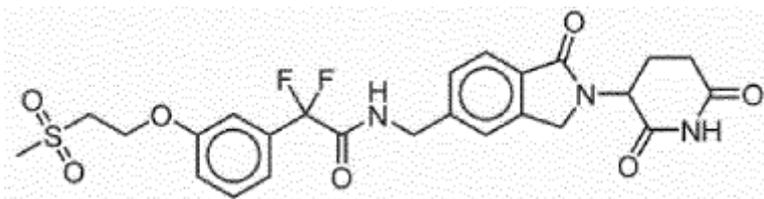
mmol, 11% de rendimiento) como un sólido blanquecino. MS (ESI) m/z 471,10 $[M+1]^+$. 1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 10,99 (s, 1 H), 9,61 (br t, $J=6,05$ Hz, 1 H), 8,62 (s, 1 H), 7,91 (dd, $J=8,07$, 1,83 Hz, 1 H), 7,71 (d, $J=8,07$ Hz, 2 H), 7,52 (s, 1 H), 7,46 (br d, $J=7,70$ Hz, 1 H), 5,11 (br dd, $J=13,57$, 5,14 Hz, 1 H), 4,55 - 4,27 (m, 4 H), 3,10 - 3,00 (m, 1 H), 2,95 - 2,85 (m, 1 H), 2,75 - 2,67 - 2,54 (m, 1 H), 2,44 - 2,30 (m, 1 H), 2,07 - 1,93 (m, 1 H), 1,30 - 1,20 (m, 6 H).

5

Ejemplo 98

N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(3-(2-(metilsulfonil)etoxi)fenil)acetamida

10



A. (2-(3-yodofenoxi)etil)(metil)sulfano. A una solución agitada de 3-yodofenol (5 g, 22,72 mmol) en tetrahidrofurano (60 mL) se añadió azodicarboxilato de diisopropilo (8,9 mL, 45,45 mmol) seguido por trifetilfosfina (11,9 g, 45,45 mmol) y 2-(metiltio)etanol (1,97 mL, 22,72 mmol) a 0°C y se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Se inactivó la mezcla de reacción con agua con hielo (50 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 X 50 mL). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con agua (50 mL), salmuera (50 mL), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. Se purificó el producto en bruto obtenido por cromatografía instantánea (acetato de etilo en éter de petróleo al 1%) para proporcionar (2-(3-yodofenoxi)etil)(metil)sulfano (2,5 g, 8,503 mmol, 37% de rendimiento) como un líquido incoloro. 1H RMN (300MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) 7,33 - 7,24 (m, 1H), 7,04 - 6,95 (m, 1H), 6,90 - 6,83 (m, 1H), 4,12 (t, $J=68$ Hz, 1H), 2,87 (t, $J=6,8$ Hz, 1H), 2,21 (s, 1H).

B. 1-yodo-3-(2-(metilsulfonil)etoxi)benceno. A una solución agitada de (2-(3-yodofenoxi)etil)(metil)sulfano (2,5 g, 8,503 mmol) en diclorometano (25 mL) se añadió ácido m-cloroperbenzoico (4,4 g, 25,5 mmol) a 0°C y se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Se basificó la mezcla de reacción con $NaHCO_3$ (200 mL) y se extrajo con diclorometano (3 X 50 mL), se lavó con salmuera (50 mL) y se secó sobre sulfato de sodio, se concentró la fase orgánica. Se purificó el residuo obtenido por cromatografía en columna (sílice 100-200) usando acetato de etilo en hexanos al 5% para dar el 1-yodo-3-(2-(metilsulfonil)etoxi)benceno (1,2 g, 3,68 mmol, 43% de rendimiento) como un sólido blanquecino. MS (ESI) m/z 349,26 $[M+Na]^+$.

C. 2,2-difluoro-2-(3-(2-(metilsulfonil)etoxi)fenil)acetato de etilo. A una solución agitada de 1-yodo-3-(2-(metilsulfonil)etoxi)benceno (1,2 g, 3,68 mmol) en dimetilsulfóxido (12 mL) se añadió cobre (708 mg, 11,04 mmol) y 2-yodo-2,2-difluoroacetato de etilo (1,1 g, 4,42 mmol) a temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. A la mezcla de reacción se añadió solución de cloruro de amonio saturada acuosa (50 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2 X 100 mL). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con agua (2 X 100 mL), salmuera (100 mL), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para proporcionar 2,2-difluoro-2-(3-(2-(metilsulfonil)etoxi)fenil)acetato de etilo (720 mg, 2,23 mmol, 61% de rendimiento). MS (ESI) m/z 345,4 $[M+Na]^+$.

D. Ácido 2,2-difluoro-2-(3-(2-(metilsulfonil)etoxi)fenil)acético. A una solución agitada de 2,2-difluoro-2-(3-(2-(metilsulfonil)etoxi)fenil)acetato de etilo (720 mg, 2,23 mmol) en 1,4-dioxano (30 mL) se añadió ácido clorhídrico acuoso 4 M (15 mL) a temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Se extrajo la mezcla de reacción con acetato de etilo (3 X 50 mL), se lavó con salmuera (50 mL) y se secó sobre sulfato de sodio, se concentró la fase orgánica para dar el ácido 2,2-difluoro-2-(3-(2-(metilsulfonil)etoxi)fenil)acético (550 mg, 1,87 mmol, 84% de rendimiento) como un sólido blanquecino. MS (ESI) m/z 293,21 $[M+H]^+$.

E. N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(3-(2-(metilsulfonil)etoxi)fenil)acetamida. A una solución agitada en frío (0°C) de ácido 2,2-difluoro-2-(3-(2-(metilsulfonil)etoxi)fenil)acético (250 mg, 0,85 mmol) en piridina (10 mL) se añadió cloruro de fosforilo (0,2 mL, 2,55 mmol) gota a gota y se agitó a 0°C durante 1 h y a continuación se añadió clorhidrato de 3-(5-(aminometil)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (394 mg, 1,02 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se neutralizó la mezcla de reacción con bicarbonato de sodio acuoso saturado (hasta pH=8) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 mL). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con agua (2 X 50 mL), salmuera (50 mL), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron. Se purificó el residuo resultante por cromatografía de columna en fase inversa Reveleris C-18 usando acetonitrilo al 50-55% en ácido fórmico acuoso (0,1%) para dar N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(3-(2-(metilsulfonil)etoxi)fenil)acetamida (50 mg, 0,091

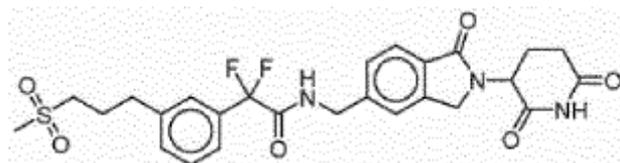
mmol, 11% de rendimiento) como un sólido blanco. MS (ESI) m/z 549,81 $[M+1]^+$. ^1H RMN (300MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) 10,98 (s, 1H), 9,63 (br t, $J=5,9$ Hz, 1H), 7,68 (d, $J=7,8$ Hz, 1H), 7,52 - 7,44 (m, 1H), 7,41 - 7,34 (m, 2H), 7,23 - 7,13 (m, 3H), 5,10 (dd, $J=5,1$, 13,5 Hz, 1H), 4,45 (br d, $J=6,4$ Hz, 2H), 4,40 - 4,22 (m, 4H), 3,64 (t, $J=5,4$ Hz, 1H), 2,97 - 2,84 (m, 1H), 2,63 - 2,57 (m, 1H), 2,44 - 2,33 (m, 1H), 2,04 - 1,95 (m, 1H).

5

Ejemplo 99

N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(3-(3-(metilsulfonil)propil)fenil)acetamida

10



A. 2,2-difluoro-2-(3-formilfenil)acetato de etilo. A una solución agitada de 3-yodobenzaldehído (4 g, 17,24 mmol) en dimetilsulfóxido (20 mL) se añadió 2-bromo-2,2-difluoroacetato de etilo (5,25 g, 25,86 mmol) seguido por polvo de cobre (2,84 g, 44,82 mmol) a temperatura ambiente y se agitó a 60°C durante 5 h. Se basificó la mezcla de reacción con solución de bicarbonato de sodio saturada acuosa y se extrajo con acetato de etilo (3 X 40 mL). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con agua (40 mL), salmuera (40 mL), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró el disolvente y se purificó el producto en bruto obtenido por cromatografía en columna instantánea (acetato de etilo en éter de petróleo al 20%) para proporcionar 2,2-difluoro-2-(3-formilfenil)acetato de etilo (2,3 g, 8,27 mmol, 58%) como un líquido incoloro. MS (ESI) m/z 228,1 $[M]^+$.

B. 2,2-difluoro-2-(3-vinilfenil)acetato de etilo. A una solución agitada de bromuro de metiltrifenilfosfonio (1,58 g, 4,4 mmol) en mezcla de tetrahidrofurano/éter dietílico (30 mL, 2:1), se añadió *n*-butil-litio (1 mL, 2,49 mmol) a -78°C y se agitó a la misma temperatura durante 30 min. A continuación, se añadió 2,2-difluoro-2-(3-formilfenil)acetato de etilo (0,5 g, 2,27 mmol) se añadió a la mezcla de reacción a -78°C y se agitó a 0°C durante 3 h. Se inactivó la mezcla de reacción con solución de cloruro de amonio saturada acuosa y se extrajo con acetato de etilo (3 X 20 mL). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con agua (20 mL), salmuera (20 mL), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró el disolvente y se purificó el producto en bruto obtenido por cromatografía en columna (acetato de etilo en éter de petróleo al 20%) para proporcionar 2,2-difluoro-2-(3-vinilfenil)acetato de etilo (0,32 g, 1,41 mmol, 64% de rendimiento) como un líquido incoloro. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,63 (s, 1H), 7,53 - 7,48 (m, 2H), 7,42 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 6,73 (dd, $J = 17,6$, 10,4 Hz, 1H), 5,81 (d, $J = 17,6$ Hz, 1H), 5,33 (d, $J = 10,8$ Hz, 1H), 4,30 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H), 1,31 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H).

C. 3-(metilsulfonil)prop-1-eno. A una solución agitada de alil(metil)sulfano (5 g, 56,81 mmol) en diclorometano (50 mL) se añadió ácido meta-cloroperoxibenzoico (19,65 g, 113,63 mmol) a 0°C y se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Se basificó la mezcla de reacción con solución de bicarbonato de sodio saturada y se extrajo con diclorometano (3 X 50 mL). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con agua (40 mL), salmuera (40 mL), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. Se purificó el producto en bruto obtenido por cromatografía en columna instantánea (acetato de etilo en éter de petróleo al 20%) para proporcionar 3-(metilsulfonil)prop-1-eno (2,5 g, 20,83 mmol, 36% de rendimiento) como un sólido blanco. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 5,98 (ddt, $J = 17,2$, 14,8, 7,2 Hz, 1H), 5,48 (dd, $J = 17,2$, 1,2 Hz, 2H), 3,74 (d, $J = 7,6$ Hz, 2H), 2,88 (s, 3H).

D. 2,2-difluoro-2-(3-(3-(metilsulfonil)prop-1-enil)fenil)acetato de (E)-etilo. A una solución agitada de 2,2-difluoro-2-(3-vinilfenil)acetato de etilo (100 mg, 0,44 mmol) en diclorometano (10 mL) se añadió 3-(metilsulfonil)prop-1-eno (265 mg, 2,21 mmol) seguido por catalizador de generación II de Grubbs (19 mg, 0,02 mmol) a temperatura ambiente y se sometió a reflujo a 40°C durante 16 h. Se extrajeron los productos volátiles a presión reducida y se purificó el residuo obtenido por cromatografía en columna instantánea (acetato de etilo en éter de petróleo al 30%) para proporcionar 2,2-difluoro-2-(3-(3-(metilsulfonil)prop-1-enil)fenil)acetato de (E)-etilo (60 mg, 0,18 mmol, 42% de rendimiento) como un líquido incoloro. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7,64 (s, 1H), 7,59 - 7,42 (m, 3H), 6,76 (d, $J = 16,2$ Hz, 1H), 6,41 - 6,31 (m, 1H), 4,31 (q, $J = 6,9$ Hz, 2H), 3,91 (d, $J = 7,2$ Hz, 2H), 2,92 (s, 3H), 1,31 (t, $J = 6,9$ Hz, 3H).

E. 2,2-difluoro-2-(3-(3-(metilsulfonil)propil)fenil)acetato de etilo. A una solución agitada de 2,2-difluoro-2-(3-(3-(metilsulfonil)prop-1-enil)fenil)acetato de (E)-etilo (220 mg, 0,69 mmol) en acetato de etilo (10 mL) se añadió una suspensión espesa de hidróxido de paladio al 10% (50 mg) en acetato de etilo bajo vapor de nitrógeno. Se agitó la mezcla de reacción bajo presión de balón de hidrógeno a temperatura ambiente durante 16 h. Se evacuó la atmósfera de hidrógeno y se filtró la mezcla de reacción a través de un lecho de Celite, se filtró y se concentró se purificó el

55

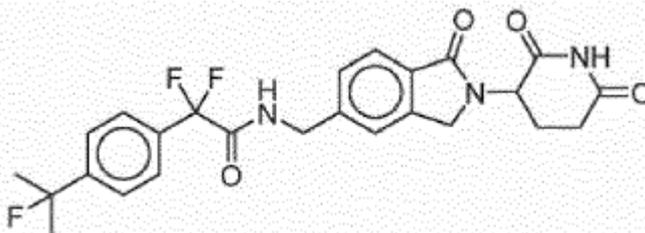
residuo obtenido por cromatografía en columna instantánea (acetato de etilo en éter de petróleo al 20%) para proporcionar 2,2-difluoro-2-(3-(3-(metilsulfonyl)propil)fenil)acetato de etilo (120 mg, 0,37 mmol, 54% de rendimiento) como un líquido incoloro. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7,48 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,39 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,32 (dd, $J = 8,1, 7,9$ Hz, 1H), 4,31 (q, $J = 6,9$ Hz, 2H), 2,99 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H), 2,89 (s, 3H), 2,66 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H), 5 2,23 - 2,15 (m, 2H), 1,32 (t, $J = 6,9$ Hz, 3H).

F. Ácido 2,2-difluoro-2-(3-(3-(metilsulfonyl)propil)fenil)acético. A una solución agitada de 2,2-difluoro-2-(3-(3-(metilsulfonyl)propil)fenil)acetato de etilo (150 mg, 0,47 mmol) en mezcla de tetrahidrofurano: metanol: agua (10 mL, 1:1:1) se añadió hidróxido de litio monohidratado (59 mg, 1,41 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. 10 Se extrajeron los productos volátiles a presión reducida y se disolvió el producto en bruto obtenido en agua (15 mL), se lavó con acetato de etilo (2 X 6 mL). Se acidificó la capa acuosa con solución acuosa de clorhidrato 1 N y se extrajo con acetato de etilo (3 X 8 mL). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera (8 mL), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró para proporcionar ácido 2,2-difluoro-2-(3-(3-(metilsulfonyl)propil)fenil)acético (130 mg, 0,44 mmol, 94% de rendimiento) como un compuesto semisólido. ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,50 - 7,41 (m, 4H), 3,32 (brs, 1H), 3,12 - 3,09 (m, 2H), 3,04 (s, 3H), 2,78 (t, $J = 7,8$ Hz, 2H), 2,04 - 1,96 (m, 2H).

G. N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(3-(3-(metilsulfonyl)propil)fenil)acetamida. A una solución enfriada con hielo de clorhidrato de 3-(5-(aminometil)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (180 mg, 0,58 mmol) y ácido 2,2-difluoro-2-(3-(3-(metilsulfonyl)propil)fenil)acético (136 mg, 0,46 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (10 mL) se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (0,3 mL, 1,74 mmol) seguido por 3-óxido hexafluorofosfato de 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio (442 mg, 1,16 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Se diluyó la mezcla de reacción con agua (15 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 X 10 mL). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera (10 mL), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. Se purificó el producto en bruto obtenido 25 por columna de fase inversa Reveleris C-18 (acetonitrilo al 50% en ácido fórmico acuoso al 0,1%) para proporcionar *N*-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(3-(3-(metilsulfonyl)propil)fenil)acetamida (40 mg, 0,07 mmol, 12% de rendimiento) como un sólido blanquecino. MS (ESI) m/z 472,11 [$M+1$] $^+$. ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10,98 (s, 1H), 9,63 (t, $J = 5,6$ Hz, 1H), 7,68 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,44 - 7,36 (m, 6H), 5,10 (dd, $J = 13,2, 5,1$ Hz, 1H), 4,45 (d, $J = 5,1$ Hz, 2H), 4,42 (d, $J = 17,9$ Hz, 1H), 4,28 (d, $J = 17,7, 1H$), 3,11 (t, $J = 8,1$ Hz, 2H), 2,96 (s, 3H), 30 2,91 - 2,85 (m, 1H), 2,76 (t, $J = 7,8$ Hz, 2H), 2,67 - 2,55 (m, 1H), 2,45 - 2,30 (m, 1H), 2,06 - 1,92 (m, 3H).

Ejemplo 100

N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(4-(2-fluoropropan-2-il)fenil)acetamida 35



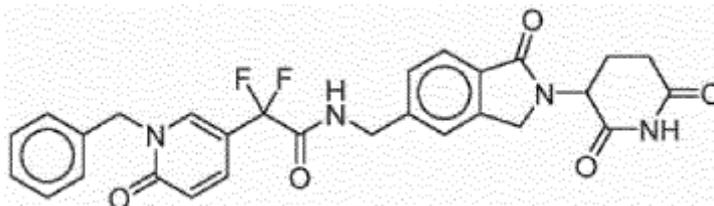
A. N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(4-(2-fluoropropan-2-il)fenil)acetamida. A una solución agitada en frío (0°C) de *N*-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(4-(2-hidroxiopropan-2-il)fenil)acetamida (170 mg, 0,35 mmol) en diclorometano (20 mL) se añadió trifluoruro de dietilamino azufre (0,06 mL, 0,52 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se diluyó la mezcla de reacción con solución de bicarbonato de sodio saturada (20 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2 X 25 mL). Se lavó la capa orgánica combinada con salmuera (20 mL), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. Se purificó el producto por columna de fase inversa Reveleris C-18 usando acetonitrilo al 65% en ácido fórmico acuoso 45 (0,1%) para proporcionar *N*-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(4-(2-fluoropropan-2-il)fenil)acetamida (70 mg, 0,16 mmol, 41% de rendimiento) como un sólido blanquecino. MS (ESI) m/z 486,23 [$M+1$] $^+$. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10,98 (s, 1H), 9,65 (br t, $J = 6,1$ Hz, 1H), 7,68 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,64 - 7,54 (m, 1H), 7,40 - 7,38 (m, 4H), 7,37 - 7,32 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 5,10 (br dd, $J = 5,1, 13,4$ Hz, 1H), 4,54 - 4,38 (m, 3H), 4,31 - 4,23 (m, 1H), 2,99 - 2,84 (m, 1H), 2,69 - 2,55 (m, 1H), 2,43 - 2,29 (m, 1H), 2,05 - 1,93 (m, 1H), 1,69 (s, 3H), 1,63 (s, 3H).

50

Ejemplo 101

2-(1-bencil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)metil)-2,2-

difluoroacetamida



5 **A. 1-bencil-5-yodopiridin-2(1H)-ona.** A una solución agitada de 5-yodopiridin-2-ol (5 g, 22,62 mmol) en N,N-dimetilformamida seca (50 mL) se añadió carbonato de potasio (9,36 g, 67,86 mmol) seguido por bromuro de bencilo (2,95 mL, 24,88 mmol) a temperatura ambiente y se agitó a 70°C durante 4 h. Se inactivó la mezcla de reacción con agua (100 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2 X 100 mL). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera (50 mL), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. Se purificó el residuo resultante por cromatografía en columna
10 (sílice 100-200) usando acetato de etilo al 30% en hexanos como eluyente para proporcionar 1-bencil-5-yodopiridin-2(1H)-ona (4,5 g, 14,46 mmol, 64% de rendimiento) como un sólido blanquecino. MS (ESI) m/z 311,98 [M+1]⁺.

B. 5-acetil-1-bencilpiridin-2(1H)-ona. A una solución agitada de 1-bencil-5-yodopiridin-2(1H)-ona (1,2 g, 3,858 mmol) en N,N-dimetilformamida (12 mL) se añadió 1-(viniloxi)butano (1,93 g, 19,29 mmol) seguido por carbonato de potasio
15 acuoso 3 M (2,4 mL, 11,57 mmol), se añadió Pd(OAc)₂ (400 mg, 0,192 mmol) seguido por 1, 3-bis (difenilfosfino) propano (477 mg, 1,157 mmol) y se agitó a 80°C durante 3 h. Se enfrió la mezcla de reacción a temperatura ambiente y ácido clorhídrico acuoso 1 N (12 mL) se añadió y se agitó a 40°C durante 2 h. Se enfrió la mezcla de reacción a temperatura ambiente y agua (40 mL) se añadió y se extrajo con acetato de etilo (3 X 50 mL), se lavó con agua (2 X 50 mL), salmuera (50 mL) y se secó sobre sulfato de sodio, se concentró la fase orgánica. Se purificó el residuo
20 obtenido por cromatografía en columna (sílice 100-200) usando acetato de etilo en hexanos al 30% para dar la 5-acetil-1-bencilpiridin-2(1H)-ona (700 mg, 3,08 mmol, 80% de rendimiento) como un jarabe amarillo. MS (ESI) m/z 228,24 [M+H]⁺.

C. 2-(1-bencil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-oxoacetato de etilo. A una solución agitada de 5-acetil-1-bencilpiridin-
25 2(1H)-ona (700 mg, 3,08 mmol) en piridina (7 mL) se añadió dióxido de selenio (855 mg, 7,709 mmol) y se agitó a 100°C durante 3 h. Se diluyó la mezcla de reacción con diclorometano (14 mL) y se filtró a través de lecho de celite. Al filtrado se le añadió cloroformiato de etilo (2,1 mL) a 0°C y se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Se neutralizó la mezcla de reacción con ácido clorhídrico acuoso 1 N (hasta pH=4) y se extrajo con acetato de etilo (2 X 50 mL). Se lavó la capa orgánica combinada con agua (2 X 50 mL), salmuera (50 mL) y se secó sobre sulfato de sodio
30 y se concentró para dar 2-(1-bencil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-oxoacetato de etilo (500 mg, 1,75 mmol, 57% de rendimiento) como un jarabe amarillo. MS (ESI) m/z 286,12 [M+H]⁺.

D. 2-(1-bencil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2,2-difluoroacetato de etilo. A 2-(1-bencil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-
35 2-oxoacetato de etilo (500 mg, 1,75 mmol) se añadió trifluoruro de dietilamino azufre (1,5 mL) a 0°C y se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Se neutralizó la mezcla de reacción con bicarbonato de sodio acuoso saturado (hasta pH=8) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 mL). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con agua (2 X 25 mL), salmuera (25 mL), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para proporcionar 2-(1-bencil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2,2-difluoroacetato de etilo (450 mg, 1,46 mmol, 84% de rendimiento). MS (ESI) m/z 265,07 [M+1]⁺.

E. Ácido 2-(1-bencil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2,2-difluoroacético. A una solución agitada de 2-(1-bencil-6-oxo-
40 1,6-dihidropiridin-3-il)-2,2-difluoroacetato de etilo (400 mg, 1,302 mmol) en mezcla de tetrahidrofurano:metanol:agua (10 mL, 1:1:1) se añadió hidróxido de litio monohidratado (112 mg, 3,906 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se concentró la mezcla de reacción y se neutralizó el residuo con bisulfato de potasio saturado (20 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2 X 25 mL). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera (25 mL), se
45 secó sobre sulfato de sodio y se concentró para proporcionar ácido 2-(1-bencil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2,2-difluoroacético (350 mg, 1,254 mmol, 96% de rendimiento). MS (ESI) m/z 280,32 [M+1]⁺.

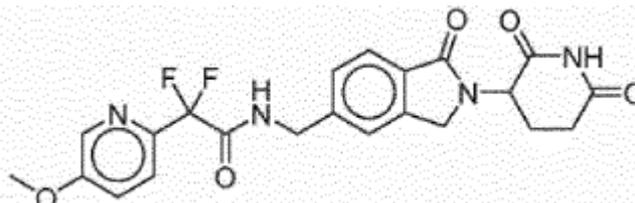
F. 2-(1-bencil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)metil)-2,2-difluoroacetamida. A una solución agitada en frío (0°C) de ácido 2-(1-bencil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2,2-
50 difluoroacético (279 mg, 1,294 mmol) en piridina (10 mL) se añadió cloruro de fosforilo (0,36 mL, 3,894 mmol) gota a gota y se agitó a 0°C durante 1 h y a continuación se añadió clorhidrato de 3-(5-(aminometil)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (400 mg, 1,294 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se neutralizó la mezcla de reacción con bicarbonato de sodio acuoso saturado (hasta pH=8) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 mL). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con agua (2 X 50 mL), salmuera (50 mL), se secaron sobre sulfato de sodio

y se concentraron. Se purificó el residuo resultante por cromatografía de columna en fase inversa Reveleris C-18 usando acetonitrilo al 50-55% en ácido fórmico acuoso (0,1%) para proporcionar 2-(1-bencil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)metil)-2,2-difluoroacetamida (80 mg, 0,148 mmol, 11% de rendimiento) como un sólido blanquecino. MS (ESI) m/z 535,09 $[M+1]^+$. 1H RMN (300MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) 10,99 (s, 1H), 9,62 (br t, $J=5,9$ Hz, 1H), 8,18 (br s, 1H), 7,68 (d, $J>7,8$ Hz, 1H), 7,56 (dd, $J=2,7, 9,5$ Hz, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,40 - 7,24 (m, 6H), 5,16 (s, 1H), 5,10 (br dd, $J=4,9, 13,2$ Hz, 1H), 4,46 (br d, $J=59$ Hz, 1H), 4,41 (br d, $J=17,6$ Hz, 1H), 4,27 (br d, $J=17,6$ Hz, 1H), 2,97 - 2,85 (m, 1H), 2,69 - 2,56 (m, 1H), 2,43 - 2,30 (m, 1H), 2,02 - 1,98 (m, 1H).

Ejemplo 102

10

N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(5-metoxipiridin-2-il)acetamida



15 **A. 2-yodo-5-metoxipiridina.** A una solución agitada de 2-bromo-5-metoxipiridina (2 g, 10,63 mmol) en 1,4-dioxano (20 mL) se añadió yoduro de sodio (3,3 g, 21,27 mmol), yoduro de cobre (100 mg, 0,53 mmol), trans-N,N'-dimetilciclohexano-1,2-diamina (150 mg, 1,16 mmol) a temperatura ambiente y se agitó a 110°C durante 16 h en tubo sellado. Se inactivó la mezcla de reacción con agua (20 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 X 20 mL). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con agua (2 X 10 mL), salmuera (10 mL), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para proporcionar 2-yodo-5-metoxipiridina (1,1 g, 4,46 mmol, 47% de rendimiento) como un líquido marrón. GCMS (m/z) 235,0 $[M]^+$.

25 **B. 2,2-difluoro-2-(5-metoxipiridin-2-il)acetato de etilo.** A una solución agitada de 2-yodo-5-metoxipiridina (1 g, 4,32 mmol) en dimetilsulfóxido (20 mL) se añadió 2-bromo-2,2-difluoroacetato de etilo (1,1 mL, 8,65 mmol), cobre (0,73 g, 11,20 mmol) y se agitó durante 16 h a 50°C. Se neutralizó la mezcla de reacción con solución de cloruro de amonio saturada acuosa y se extrajo con acetato de etilo (3 X 50 mL). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con agua (2 X 10 mL), salmuera (10 mL), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para proporcionar 2,2-difluoro-2-(5-metoxipiridin-2-il)acetato de etilo (700 mg, 3,03 mmol, 71%) como un líquido marrón. GCMS (m/z) 231,1.

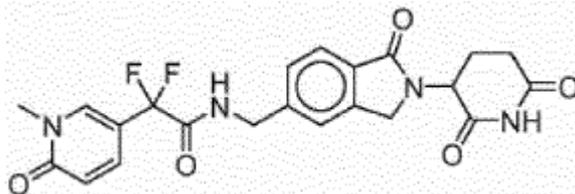
30 **C. Ácido 2,2-difluoro-2-(5-metoxipiridin-2-il)acético.** A una solución agitada en frío (0°C) de 2,2-difluoro-2-(5-metoxipiridin-2-il)acetato de etilo (600 mg, 2,59 mmol) en mezcla de etanol/tetrahidrofurano/agua (9 mL, 1:1:1) se añadió hidróxido de litio monohidratado (327 mg, 7,79 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se concentró la mezcla de reacción y se neutralizó el residuo con bisulfato de potasio acuoso al 10% (10 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2 X 30 mL). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera (10 mL), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para proporcionar ácido 2,2-difluoro-2-(5-metoxipiridin-2-il)acético (450 mg, 2,21 mmol, 85% de rendimiento) como un semisólido marrón. MS (ESI) m/z 204,23 $[M+1]^+$.

40 **D. N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(5-metoxipiridin-2-il)acetamida.** A una solución agitada en frío (0°C) de ácido 2,2-difluoro-2-(5-metoxipiridin-2-il)acético (300 mg, 1,47 mmol) y clorhidrato de 3-(5-(aminometil)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (360 mg, 1,18 mmol) en N,N-dimetilformamida (20 mL) se añadió N,N-diisopropiletilamina (0,8 mL, 2,20 mmol) seguido por 3-óxido hexafluorofosfato de 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio (670 mg, 4,41 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Se diluyó la mezcla de reacción con agua (70 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2 X 20 mL). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera (30 mL), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. Se purificó el residuo resultante por columna de fase inversa Reveleris C-18 usando acetonitrilo al 57% en ácido fórmico acuoso (0,1%) para proporcionar N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(5-metoxipiridin-2-il)acetamida (58 mg, 0,12 mmol, 8% de rendimiento) como un sólido blanquecino. MS (ESI) m/z 459,20 $[M+1]^+$. 1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10,99 (s, 1H), 9,61 - 9,53 (m, 1H), 8,41 (br d, $J=2,9$ Hz, 1H), 7,72 (dd, $J=8,3, 11,2$ Hz, 2H), 7,57 (dd, $J=2,9, 8,8$ Hz, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,45 (br d, $J=8,3$ Hz, 1H), 5,11 (br dd, $J=4,9, 13,2$ Hz, 1H), 4,53 - 4,27 (m, 4H), 3,89 (s, 3H) 2,98 - 2,85 (m, 1H), 2,69 - 2,56 (m, 1H), 2,44 - 2,31 (m, 1H), 2,06 - 1,95 (m, 1H).

Ejemplo 103

N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-

ii) acetamida



5 **A. 6-hidroxi-N-metoksi-N-metilnicotinamida.** A una solución agitada de ácido 6-hidroxenicoténico (10 g, 45,24 mmol) en tetrahidrofurano (100 mL) se añadió EDC. HCl (13,01 g, 67,87 mmol), HOBT (10,39 g, 67,87 mmol), N,O-dimetilhidroxilamina HCl (5,29 g, 67,87 mmol), N,N-diisopropiletilamina (31,55 mL, 180,99 mmol) en secuencia y se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Se diluyó la mezcla de reacción con agua (100 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 X 500 mL). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera (50 mL), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. Se purificó el residuo resultante por cromatografía en columna (sílice 100-200) usando metanol:diclorometano al 5% para proporcionar 6-hidroxi-N-metoksi-N-metilnicotinamida (8 g, 43,95 mmol, 96% de rendimiento). LCMS (ESI) m/z 183,0 $[M+1]^+$.

15 **B. N-metoksi-N,1-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida.** A una solución agitada de 6-hidroxi-N-metoksi-N-metilnicotinamida (8 g, 43,95 mmol) en N,N-dimetilformamida se añadió yoduro de metilo (3,01 mL, 48,35 mmol), carbonato de potasio (18,19 g, 131,86 mmol) a temperatura ambiente y se agitó durante 3 h. Se diluyó la mezcla de reacción con agua (100 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 X 500 mL). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera (50 mL), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. Se purificó el residuo resultante por cromatografía en columna (sílice 100-200) usando metanol:diclorometano al 4% para proporcionar N-metoksi-N,1-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida (6 g, 30,61 mmol, 69% de rendimiento). LCMS (ESI) m/z 197,29 $[M+1]^+$.

25 **C. 5-acetil-1-metilpiridin-2(1H)-ona.** A una solución agitada de N-metoksi-N,1-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida (6 g, 30,61 mmol) en tetrahidrofurano seco (50 mL) se añadió metil-litio 1,6 M en éter dietílico (2,67 mL), a 0°C durante 3 h. Se inactivó la mezcla de reacción con solución de cloruro de amonio saturado y se extrajo con acetato de etilo (2 X 500 mL). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera (50 mL), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. Se purificó el residuo resultante por cromatografía en columna (sílice 100-200) usando metanol:diclorometano al 7-10% para proporcionar 5-acetil-1-metilpiridin-2(1H)-ona (4 g, 26,49 mmol, 86% de rendimiento). MS (ESI) m/z 152,14 $[M+1]^+$.

30 **D. 2-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-oxoacetato de etilo.** A una solución agitada de 5-acetil-1-metilpiridin-2(1H)-ona (4 g, 26,49 mmol) en piridina (50 mL) se añadió dióxido de selenio (7,35 g, 66,22 mmol) y se agitó durante 16 h a 100°C. Se diluyó la mezcla de reacción con diclorometano (50 mL) y se filtró a través de un lecho de Celite. Al filtrado se le añadió cloroformiato de etilo (12 mL) a 0°C y se agitó durante 2 h. A la mezcla de reacción resultante se le añadió agua (30 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 X 100 mL). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con agua (2 X 100 mL), salmuera (100 mL), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. Se purificó el residuo resultante por cromatografía en columna (sílice 100-200) usando 15-acetato de etilo en éter de petróleo al 20% para proporcionar 2-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-oxoacetato de etilo (2 g, 9,56 mmol, 36% de rendimiento). LCMS (ESI) m/z 210,29 $[M+1]^+$.

40 **E. 2,2-difluoro-2-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)acetato de etilo.** A 2-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-oxoacetato de etilo (2 g, 9,56 mmol) se le añadió trifluoruro de dietilamino azufre (3,2 mL, 23,92 mmol) y se agitó durante 12 h a temperatura ambiente. Se neutralizó la mezcla de reacción con bicarbonato de sodio acuoso saturado (hasta pH=8) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 mL). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con agua (2 X 10 mL), salmuera (10 mL), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para proporcionar 2,2-difluoro-2-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)acetato de etilo (1 g, 4,32 mmol, 45%) como un líquido. LCMS (ESI) m/z 232,33 $[M+1]^+$.

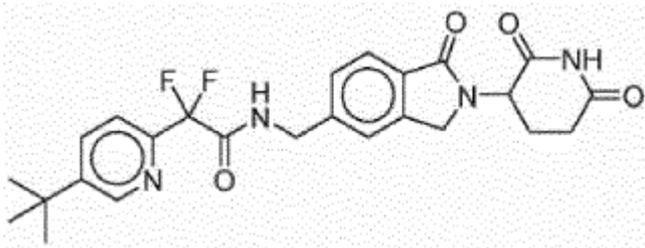
45 **F. Ácido 2,2-difluoro-2-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)acético.** A una solución agitada en frío (0°C) de 2,2-difluoro-2-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)acetato de etilo (1 g, 4,32 mmol) en mezcla de tetrahidrofurano:metanol:agua (30 mL, 1:1:1) se añadió hidróxido de litio (0,909 g, 21,64 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 6 h. Se concentró la mezcla de reacción y se neutralizó el residuo con ácido clorhídrico acuoso al 10% (10 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2 X 20 mL). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera (20 mL), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para proporcionar ácido 2,2-difluoro-2-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)acético (500 g, 2,46 mmol, 56% de rendimiento) como un sólido blanquecino. LCMS (ESI) m/z 204,35

[M+1]⁺.

G. N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)acetamida. A una solución agitada en frío (0°C) de ácido 2,2-difluoro-2-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)acético (196,6 mg, 0,968 mmol) en piridina se añadió cloruro de fosforilo (0,27 mL, 2,906 mmol) gota a gota y se agitó a 0-5°C durante 1 h. A esta mezcla de reacción se le añadió clorhidrato de 3-(5-(aminometil)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (300 mg, 0,968 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Se neutralizó la mezcla de reacción con bicarbonato de sodio acuoso saturado (hasta pH=8) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 mL). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con agua (2 X 10 mL), salmuera (10 mL), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron. Se purificó el residuo resultante por cromatografía en columna Grace de fase inversa Reveleris C-18 usando acetonitrilo al 40-60% en ácido fórmico acuoso (0,1%) para proporcionar N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)acetamida (60 mg, 0,131 mmol, 13% de rendimiento) como un sólido blanquecino. MS (ESI) *m/z* 459,16 [M+1]⁺. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10,98 (s, 1 H), 9,58 (br t, *J*=5,85 Hz, 1 H), 8,05 (s, 1 H), 7,70 (d, *J*=7,68 Hz, 1 H), 7,58 - 7,35 (m, 3 H), 6,49 (d, *J*=9,50 Hz, 1 H), 5,11 (dd, *J*=13,16, 5,12 Hz, 1 H), 4,5 - 4,35 (m, 3 H), 4,35 - 4,25 (d, 1H), 3,53 - 3,45 (s, 3H), 2,98 - 2,82 (m, 1 H), 2,67 - 2,52 (m, 1 H), 2,45 - 2,30 (m, 1 H), 2,05 - 1,95 (m, 1 H).

Ejemplo 104

20 2-(5-terc-butilpiridin-2-il)-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)metil)-2,2-difluoroacetamida



A. 5-bromopiridin-2-ilcarbamato de terc-butilo. A una solución agitada en frío (0°C) de ácido 5-bromopiridin-2-amina (20 g, 116,30 mmol) en diclorometano (200 mL) se añadió trietilamina (34 mL, 255,87 mmol), dicarbonato de di-terc-butilo (35 mL, 151,19 mmol) seguido por 4-dimetilaminopiridina (1,4 g, 11,63 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se inactivó la mezcla de reacción con agua y se extrajo con diclorometano (2 X 200 mL). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con agua (200 mL), salmuera (200 mL), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. Se purificó el residuo resultante por cromatografía en columna con acetato de etilo en éter de petróleo al 5% como eluyente para proporcionar 5-bromopiridin-2-ilcarbamato de terc-butilo (25,0 g, 91,91 mmol, 79% de rendimiento). LCMS (ESI) *m/z* 219,08 [M+1]⁺.

B. 5-terc-butilpiridin-2-ilcarbamato de terc-butilo. A una solución agitada en frío (-78°C) de cianuro de cobre (33 g, 367,64 mmol) en tetrahidrofurano seco (1200 mL) se añadió cloruro de terc-butilmagnesio (2,0 M en tetrahidrofurano) (362 mL, 735,29 mmol) lentamente y se agitó durante 1 h. A esta mezcla de reacción se le añadió 5-bromopiridin-2-ilcarbamato de terc-butilo (25,0 g, 91,91 mmol) a -78°C, se agitó durante 2 h y se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 16 h. Se inactivó la mezcla de reacción con solución de cloruro de amonio acuosa y se extrajo con acetato de etilo (3 X 200 mL). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con agua (200 mL), salmuera (200 mL), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. Se purificó el residuo resultante por cromatografía en columna con el eluyente de acetato de etilo en éter de petróleo al 10% para proporcionar terc-butil 5-terc-butilpiridin-2-ilcarbamato (15,0 g, 60,00 mmol, 65% de rendimiento). LCMS (ESI) *m/z* 251,48 [M+1]⁺.

C. 2-bromo-5-terc-butilpiridina. A una solución agitada en frío (0°C) de 5-terc-butilpiridin-2-ilcarbamato de terc-butilo (13,0 g, 52,00 mmol) en ácido bromhídrico acuoso (150 mL) se añadió nitrito de sodio (9,3 g, 135,2 mmol) lentamente y se agitó durante 15 min. A esta mezcla de reacción se le añadió bromo líquido (8,0 mL, 156,00 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Se inactivó la mezcla de reacción con solución de hidróxido de sodio acuosa y se extrajo con acetato de etilo (3 X 150 mL). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con agua (100 mL), salmuera (100 mL), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. Se purificó el residuo resultante por cromatografía en columna con el eluyente de acetato de etilo en éter de petróleo al 5% para proporcionar 2-bromo-5-terc-butilpiridina (3,2 g, 15,02 mmol, 29% de rendimiento). LCMS (ESI) *m/z* 214,11 [M+1]⁺.

D. 5-terc-butil-2-yodopiridina. A una solución agitada de 2-bromo-5-terc-butilpiridina (3,2 g, 15,02 mmol) en 1,4-dioxano (10 mL) se añadió yoduro de sodio (4,5 g, 30,04 mmol), yoduro de cobre (145 mg, 0,75 mmol), trans-N,N'-

dimetilciclohexano-1,2-diamina (235 mg, 1,65 mmol) a temperatura ambiente y se agitó a 100°C durante 16 h en tubo sellado. Se inactivó la mezcla de reacción con agua (100 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 X 100 mL). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con agua (2 X 50 mL), salmuera (50 mL), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para proporcionar 5-*terc*-butil-2-yodopiridina (3,5 g, 13,40 mmol, 89% de rendimiento). GCMS (*m/z*) 261,0.

5

E. 2-(5-*terc*-butilpiridin-2-il)-2,2-difluoroacetato de etilo. A una solución agitada de 5-*terc*-butil-2-yodopiridina (3,5 g, 13,40 mmol) en dimetilsulfóxido (30 mL) se añadió 2-bromo-2,2-difluoroacetato de etilo (5,4 g, 26,81 mmol) seguido por cobre (2,2 g, 34,86 mmol) y se agitó a 55°C durante 5 h. Se inactivó la mezcla de reacción con solución de cloruro de amonio acuosa y se extrajo con acetato de etilo (3 X 100 mL). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con agua (100 mL), salmuera (100 mL), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró para proporcionar 2-(5-*terc*-butilpiridin-2-il)-2,2-difluoroacetato de etilo (2,8 g, 10,89 mmol, 81% de rendimiento). LCMS (ESI) *m/z* 258,17 [M+1]⁺.

10

F. Ácido 2-(5-*terc*-butilpiridin-2-il)-2,2-difluoroacético. A una solución agitada de 2-(5-*terc*-butilpiridin-2-il)-2,2-difluoroacetato de etilo (2,8 g, 10,89 mmol) en mezcla de metanol-tetrahidrofurano-agua (15 mL, 1:1:1) se añadió hidróxido de litio monohidratado (1,4 g, 32,68 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se diluyó la mezcla de reacción con agua (50 mL) y se acidificó con solución de bisulfato de potasio acuoso y se extrajo con acetato de etilo (3 X 50 mL). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera (50 mL), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró se concentró para proporcionar ácido 2-(5-*terc*-butilpiridin-2-il)-2,2-difluoroacético (2,0 g, 8,73 mmol, 80% de rendimiento). LCMS (ESI) *m/z* 230,32 [M+1]⁺.

15

G. 2-(5-*terc*-butilpiridin-2-il)-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)metil)-2,2-difluoroacetamida. A una solución agitada en frío (0°C) de ácido 2-(5-*terc*-butilpiridin-2-il)-2,2-difluoroacético (2,0 g, 8,73 mmol (300 mg, 1,31 mmol) en piridina (5 mL) se añadió cloruro de fosforilo (0,4 mL, 3,87 mmol) gota a gota y se agitó a 0-5°C durante 1 h, y a continuación se añadió clorhidrato de 3-(5-(aminometil)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (404 mg, 1,31 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se neutralizó la mezcla de reacción con bicarbonato de sodio acuoso saturado (hasta pH=8) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 mL). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con agua (2 X 30 mL), salmuera (30 mL) y se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para proporcionar 2-(5-*terc*-butilpiridin-2-il)-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)metil)-2,2-difluoroacetamida (75 mg, 0,15 mmol, 12% de rendimiento) como un sólido blanquecino. LCMS (ESI) *m/z* 485,17 [M+1]⁺. ¹H RMN (400MHz, DMSO-d₆) δ = 10,98 (br s, 1H), 9,62 (br t, *J*=6,1 Hz, 1H), 8,78 (d, *J*=24 Hz, 1H), 8,02 (dd, *J*=2,4, 8,3 Hz, 1H), 7,71 (dd, *J*=2,2, 8,1 Hz, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,46 (d, *J*=7,8 Hz, 1H), 5,11 (dd, *J*=4,9, 13,2 Hz, 1H), 4,53-4,28 (m, 4H), 2,99 - 2,84 (m, 1H), 2,69 - 2,55 (m, 1H), 2,45 - 2,30 (m, 1H), 2,06 - 1,94 (m, 1H), 1,35 (s, 9H).

20

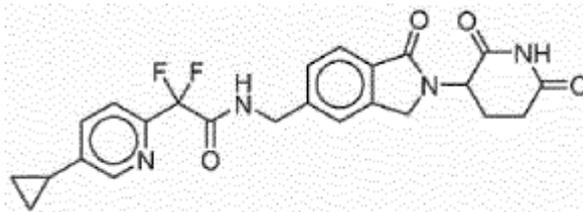
25

30

Ejemplo 105

35

2-(5-ciclopropilpiridin-2-il)-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)metil)-2,2-difluoroacetamida



A. 5-ciclopropilpiridin-2-amina. A una solución agitada y desgasificada de 5-bromopiridin-2-amina (5 g, 28,90 mmol) en mezcla de agua: tolueno 10% (100 mL) se añadió ácido ciclopropilborónico (3,73 g, 43,35 mmol) seguido por fosfato de potasio (12,25 g, 57,80 mmol), triclorhexilfosfina (794 mg, 2,89 mmol) y se siguió desgasificando durante 10 min. A continuación, se añadió acetato de paladio(II) (650 mg, 2,89 mmol), se desgasificó durante 10 min adicionales y se calentó a 110°C durante 3 h. Se enfrió la mezcla de reacción a temperatura ambiente y se filtró a través del lecho de celite. Al filtrado se le añadió agua fría (100 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 X 100 mL). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con agua (2 X 100 mL), salmuera (100 mL), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para proporcionar 5-ciclopropilpiridin-2-amina (3,0 g, 22,39 mmol, 77% de rendimiento). GCMS (*m/z*) 134,1 [M]⁺.

40

B. 2-bromo-5-ciclopropilpiridina. A una solución agitada en frío (0°C) de 5-ciclopropilpiridin-2-amina (3,0 g, 22,39 mmol) en bromhídrico acuoso (25 mL) al 47% se le añadió una solución de nitrito de sodio (4,0 g, 58,21 mmol) y se agitó a la misma temperatura durante 30 min. A esta mezcla de reacción se le añadió a continuación bromo (10,75 g, 67,16 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se vertió la mezcla de reacción en agua (100 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 X 100 mL). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera (100 mL), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. Se purificó el residuo resultante por cromatografía en columna combinada,

45

50

usando 15-acetato de etilo en éter de petróleo al 20% para proporcionar 2-bromo-5-ciclopropilpiridina (1,2 g, 6,09 mmol, 27% de rendimiento). GCMS (*m/z*) 197,0 [M]⁺.

C. 5-ciclopropil-2-yodopiridina. A una solución agitada de 2-bromo-5-ciclopropilpiridina (1,2 g, 6,09 mmol) en 1,4-dioxano (25 mL) se añadió yoduro de sodio (1,83 g, 12,18 mmol), yoduro de cobre (58 mg, 0,30 mmol), trans-N,N'-dimetilciclohexano-1,2-diamina (95 mg, 0,67 mmol) a temperatura ambiente y se agitó a 110°C durante 16 h. Se inactivó la mezcla de reacción con agua (100 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 X 100 mL). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con agua (2 X 100 mL), salmuera (100 mL), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para proporcionar 5-ciclopropil-2-yodopiridina (1,2 g, 4,90 mmol, 81%). GCMS (*m/z*) 245,0[M]⁺.

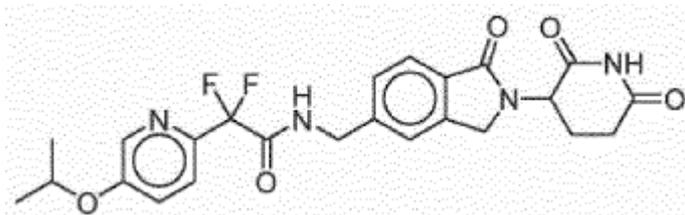
D. 2-(5-ciclopropilpiridin-2-il)-2,2-difluoroacetato de etilo. A una solución agitada de 5-ciclopropil-2-yodopiridina (1,2 g, 4,90 mmol) en dimetilsulfóxido (12 mL) se añadió cobre (809 mg, 12,73 mmol) y 2-bromo-2,2-difluoroacetato de etilo (1,48 g, 7,35 mmol) a temperatura ambiente y se agitó a 55°C durante 2 h. A la mezcla de reacción se añadió solución de cloruro de amonio saturada acuosa (50 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2 X 100 mL). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con agua (2 X 100 mL), salmuera (100 mL), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para proporcionar 2-(5-ciclopropilpiridin-2-il)-2,2-difluoroacetato de etilo (1,0 g, 4,15 mmol, 85%). ¹H RMN (400MHz, CDCl₃) δ 8,44 (br s, 1H), 7,61 (br s, 1H), 7,43 (d, *J*=8,0 Hz, 1H), 4,42 - 4,30 (m, 2H), 2,04 - 1,91 (m, 1H), 1,40 - 1,24 (m, 3H), 1,12 - 1,09 (m, 2H), 0,84 - 0,77 (m, 2H).

E. Ácido 2-(5-ciclopropilpiridin-2-il)-2,2-difluoroacético. A una solución agitada de 2-(5-ciclopropilpiridin-2-il)-2,2-difluoroacetato de etilo (1,0 g, 4,15 mmol) en mezcla de tetrahidrofurano:metanol:agua (30 mL, 1:1:1) se añadió hidróxido de litio monohidratado (523 mg, 12,45 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Se concentró la mezcla de reacción y se neutralizó el residuo con bisulfato de potasio saturado (25 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2 X 50 mL). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera (50 mL), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para proporcionar ácido 2-(5-ciclopropilpiridin-2-il)-2,2-difluoroacético (500 mg, 2,35 mmol, 50% de rendimiento). MS (ESI) *m/z* 214,3 [M-1]^{-ve}.

F. 2-(5-ciclopropilpiridin-2-il)-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)metil)-2,2-difluoroacetamida. A una solución agitada en frío (0°C) de ácido 2-(5-ciclopropilpiridin-2-il)-2,2-difluoroacético (300 mg, 1,41 mmol) en piridina (20 mL) se añadió cloruro de fosforilo (646 mg, 4,22 mmol) gota a gota y se agitó a 0-5°C durante 30 min. A esta mezcla de reacción se añadió a continuación clorhidrato de 3-(5-(aminometil)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (435 mg, 1,41 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se neutralizó la mezcla de reacción con bicarbonato de sodio saturado acuoso (hasta pH=8) y se extrajo con acetato de etilo (2 X 100 mL). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con agua (100 mL), salmuera (100 mL), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. Se purificó el residuo resultante por cromatografía de columna en fase inversa Reveleris C-18 usando acetonitrilo al 60-65% en ácido fórmico acuoso (0,1%) para proporcionar 2-(5-ciclopropilpiridin-2-il)-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)metil)-2,2-difluoroacetamida (140 mg, 0,30 mmol, 21% de rendimiento) como un sólido blanquecino. MS (ESI) *m/z* 469,06 [M+1]⁺. ¹H RMN (400MHz, DMSO-d₆) δ 10,99 (s, 1H), 9,58 (t, *J*=6,1 Hz, 1H), 8,53 (s, 1H), 7,71 (d, *J*=7,8 Hz, 1H), 7,66 - 7,60 (m, 2H), 7,51 (s, 1H), 7,46 (d, *J*=8,3 Hz, 1H), 5,11 (dd, *J*=4,9, 13,2 Hz, 1H), 4,56 - 4,28 (m, 4H), 3,08 - 2,85 (m, 1H), 2,67 - 2,56 (m, 1H), 2,45 - 2,32 (m, 1H), 2,10 - 1,96 (m, 2H), 1,13 - 1,03 (m, 2H), 0,89 - 0,79 (m, 2H).

Ejemplo 106

N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(5-isopropoxipiridin-2-il)acetamida



A. 2-bromo-5-isopropoxipiridina. A una solución agitada de 6-bromopiridin-3-ol (2 g, 11,49 mmol) en N,N-dimetilformamida (20 mL) se añadió 2-yodopropano (1,4 mL, 13,79 mmol), carbonato de potasio (4,7 g, 34,47 mmol) y se agitó a 80°C durante 6 h. Se inactivó la mezcla de reacción con agua y se extrajo con acetato de etilo (3 X 50 mL). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con agua (2 X 20 mL), salmuera (20 mL), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para proporcionar 2-bromo-5-isopropoxipiridina (1,4 g, 6,48 mmol, 58%) como un sólido amarillo claro. MS (ESI) *m/z* 216,20

B. 2-yodo-5-isopropoxipiridina. A una solución agitada de 2-bromo-5-isopropoxipiridina (1,4 g, 6,48 mmol) en 1,4-dioxano (30 mL) en un tubo sellado, se añadió yoduro de sodio (1,9 g, 12,96 mmol), yoduro de cobre (61 mg, 0,32 mmol), trans-N,N'-dimetilciclohexano-1,2-diamina (101 mg, 0,71 mmol) a temperatura ambiente y se agitó a 110°C durante 16 h. Se inactivó la mezcla de reacción con agua (30 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 X 30 mL). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con agua (2 X 20 mL), salmuera (20 mL), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para proporcionar 2-yodo-5-isopropoxipiridina (1 g, 3,83 mmol, 58% de rendimiento) como un sólido marrón. GCMS (*m/z*) 263,0.

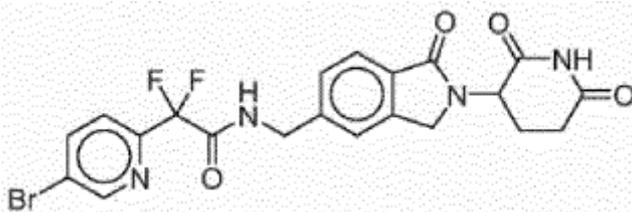
C. 2,2-difluoro-2-(5-isopropoxipiridin-2-il)acetato de etilo. A una solución agitada de 2-yodo-5-isopropoxipiridina (1 g, 3,80 mmol) en dimetilsulfóxido (10 mL) se añadió 2-bromo-2,2-difluoroacetato de etilo (1 mL, 7,60 mmol), cobre (0,6 g, 10,09 mmol) y se agitó durante 16 h a 50°C. Se neutralizó la mezcla de reacción con solución de cloruro de amonio saturada acuosa y se extrajo con acetato de etilo (3 X 40 mL). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con agua (2 X 20 mL), salmuera (20 mL), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para proporcionar 2,2-difluoro-2-(5-isopropoxipiridin-2-il)acetato de etilo (500 mg, 2,30 mmol, 60%) como un líquido marrón. MS (*m/z*) 259,1.

D. Ácido 2,2-difluoro-2-(5-isopropoxipiridin-2-il)acético. A una solución agitada en frío (0°C) de 2,2-difluoro-2-(5-isopropoxipiridin-2-il)acetato (500 mg, 2,32 mmol) en mezcla de metanol/tetrahidrofurano/agua (9 mL, 1:1:1) se añadió hidróxido de litio monohidratado (280 mg, 6,91 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se concentró la mezcla de reacción y se neutralizó el residuo con bisulfato de potasio acuoso al 10% (10 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2 X 30 mL). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera (10 mL), se secó sobre sulfato de sodio, se concentró para proporcionar ácido 2,2-difluoro-2-(5-isopropoxipiridin-2-il)acético (350 mg, 1,51 mmol, 79% de rendimiento) como un semisólido marrón. MS (ESI) *m/z* 232,24

E. N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(5-isopropoxipiridin-2-il)acetamida. A una solución agitada en frío (0°C) de clorhidrato de 3-(6-((metilamino)metil)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (400 mg, 1,29 mmol) y ácido 2,2-difluoro-2-(5-isopropoxipiridin-2-il)acético (300 mg, 1,29 mmol) en N,N-dimetilformamida (20 mL) se añadió N,N-diisopropiletilamina (0,7 mL, 3,86 mmol) seguido por 3-óxido hexafluorofosfato de 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio (735 mg, 1,93 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Se diluyó la mezcla de reacción con agua (70 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2 X 40 mL). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera (30 mL), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. Se purificó el residuo resultante por columna de fase inversa Reveleris C-18 usando acetonitrilo al 58% en ácido fórmico acuoso (0,1%) para proporcionar N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(5-isopropoxipiridin-2-il)acetamida (70 mg, 0,14 mmol, 11% de rendimiento) como un sólido blanquecino. MS (ESI) *m/z* 487,20 [M+1]⁺. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 10,99 (s, 1H), 9,55 (br t, J=6,1 Hz, 1H), 8,36 (d, J=2,6 Hz, 1H), 7,76 - 7,66 (m, 2H), 7,60 - 7,50 (m, 2H), 7,45 (d, J=8,1 Hz, 1H), 5,11 (dd, J=4,8, 13,2 Hz, 1H), 4,80 - 4,75 (m, 1H), 4,65 - 4,26 (m, 4H), 3,02 - 2,83 (m, 1H), 2,75 - 2,54 (m, 1H), 2,46 - 2,305 (m, 1H), 2,06 - 1,94 (m, 1H), 1,31 (m, 6H).

40

Ejemplo 107

2-(5-bromopiridin-2-il)-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)metil)-2,2-difluoroacetamida

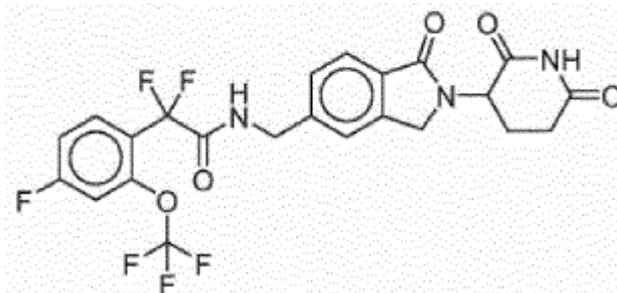
45

A. 2-(5-bromopiridin-2-il)-2,2-difluoroacetato de etilo. A una solución agitada de 5-bromo-2-yodopiridina (3 g, 10,56 mmol) en dimetilsulfóxido (20 mL) se añadió 2-bromo-2,2-difluoroacetato de etilo (3,13 g, 15,84 mmol) seguido por polvo de cobre (1,74 g, 27,46 mmol) a temperatura ambiente y se agitó a 55°C durante 6 h. Se basificó la mezcla de reacción con solución de bicarbonato de sodio saturada acuosa y se extrajo con acetato de etilo (3 X 20 mL). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con agua (20 mL), salmuera (20 mL), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. Se purificó el producto en bruto obtenido por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo en éter de petróleo al 20%) para proporcionar 2-(5-bromopiridin-2-il)-2,2-difluoroacetato de etilo (1,5 g, 5,35 mmol, 60%) como un líquido incoloro. MS (ESI) *m/z* 280,2 [M+1]⁺.

B. Ácido 2-(5-bromopiridin-2-il)-2,2-difluoroacético. A una solución agitada de 2-(5-bromopiridin-2-il)-2,2-difluoroacetato de etilo (1,5 g, 5,37 mmol) en mezcla de tetrahidrofurano: metanol:agua (15 mL, 1:1:1) se añadió hidróxido de litio monohidratado (677 mg, 16,13 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Se extrajeron los productos volátiles a presión reducida y se disolvió el producto en bruto resultante en agua (15 mL), se lavó con acetato de etilo (2 X 10 mL). Se acidificó la capa acuosa con solución acuosa de clorhidrato 1 N y se extrajo con acetato de etilo (3 X 15 mL). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera (15 mL), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para proporcionar ácido 2-(5-bromopiridin-2-il)-2,2-difluoroacético (900 mg, 3,57 mmol, 69% de rendimiento) como un compuesto semisólido. MS (ESI) m/z 252,2 [M+H]⁺.

10 C. 2-(5-bromopiridin-2-il)-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)metil)-2,2-difluoroacetamida. A una solución en frío de ácido 2-(5-bromopiridin-2-il)-2,2-difluoroacético (243 mg, 0,97 mmol) en piridina (6 mL) se añadió oxiclورو de fósforo (1,8 mL, 2,9 mmol) gota a gota y se agitó a 0-5°C durante 1 h. A continuación, se añadió clorhidrato de 3-(5-(aminometil)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (300 mg, 0,97 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se basificó la mezcla de reacción con solución de bicarbonato de sodio saturada y se extrajo con acetato de etilo (3 X 15 mL). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con agua (15 mL), salmuera (15 mL), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. Se purificó el residuo resultante por cromatografía de columna en fase inversa Reveleris C-18 (acetonitrilo al 50-55% en ácido fórmico acuoso al 0,1% (para proporcionar 2-(5-bromopiridin-2-il)-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)metil)-2,2-difluoroacetamida (33 mg, 0,065 mmol, 7% de rendimiento) como un sólido blanco. MS (ESI) m/z 507,8 [M+1]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,99 (s, 1H), 9,68 (t, J = 4,5 Hz, 1H), 8,89 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,31 (dd, J = 8,4, 2,4 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,44 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 5,11 (dd, J = 13,2, 5,2 Hz, 1H), 4,50 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 4,46 (d, J = 17,9 Hz, 1H), 4,32 (d, J = 17,6 Hz, 1H), 2,95 - 2,87 (m, 1H), 2,66 - 2,55 (m, 1H), 2,45 - 2,30 (m, 1H), 2,05 - 1,96 (m, 1H).

25

Ejemplo 108**N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(4-fluoro-2-(trifluorometoxi)fenil)acetamida**

30

A. (2-fluoro-6-(trifluoroinetoxi)fenil)trimetilsilano. A una solución agitada en frío (-78°C) de 1-fluoro-3-(trifluorometoxi)benzeno (2,0 g, 11,11 mmol) y TMEDA (1,3 mL, 11,11 mmol) en tetrahidrofurano seco (20 mL) se añadió *sec*-butil-litio (1,4 M en ciclohexano, 8 mL) y se agitó durante 2 h. A esta mezcla de reacción se le añadió cloruro de trimetilsililo (1,81 g, 16,66 mmol) a -78°C y se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. Se inactivó la mezcla de reacción con solución de cloruro de amonio acuosa y se extrajo con éter dietílico (2 X 50 mL). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con agua (50 mL), salmuera (50 mL), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para proporcionar (2-fluoro-6-(trifluorometoxi)fenil)trimetilsilano (1,8 g, 7,14 mmol, 64% de rendimiento). ¹H RMN (400MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7,35 (dt, J =6,6, 8,2 Hz, 1H), 7,05 - 7,00 (m, 1H), 6,92 (t, J =8,3 Hz, 1H), 0,41 - 0,33 (m, 9H).

40

B. (6-fluoro-3-yodo-2-(trifluorometoxi)fenil)trimetilsilano. A una solución agitada en frío (-78°C) de 2,2,6,6-tetrametilpiperidina (897 mg, 6,34 mmol) en tetrahidrofurano seco (20 mL) se añadió *n*-butil-litio (2,5 M en *n*-hexano, 2,5 mL, 6,34 mmol) lentamente, seguido por (2-fluoro-6-(trifluorometoxi)fenil)trimetilsilano (1,6 g, 6,34 mmol) en tetrahidrofurano (5 mL) y se agitó durante 2 h a la misma temperatura. Se añadió yodo (2,4 g, 9,52 mmol) en tetrahidrofurano seco (10 mL) a esta mezcla de reacción a -78°C y se dejó en agitación a 0°C durante 1 h. Se inactivó la mezcla de reacción con solución de cloruro de amonio acuosa y se extrajo con éter dietílico (2 X 50 mL). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con agua (50 mL), salmuera (50 mL), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para proporcionar (6-fluoro-3-yodo-2-(trifluorometoxi)fenil)trimetilsilano (2,0 g, 5,29 mmol, 84% de rendimiento). GCMS (m/z) 378,1.

50

C. 2,2-difluoro-2-(4-fluoro-2-(trifluorometoxi)fenil)acetato de etilo. A una solución agitada de (6-fluoro-3-yodo-2-

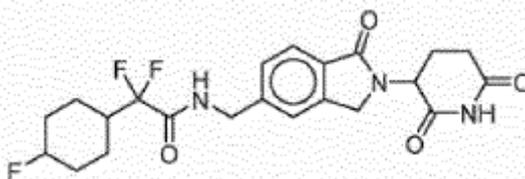
(trifluorometoxi)fenil)trimetilsilano (2,0 g, 5,29 mmol) en dimetilsulfóxido (30 mL) en tubo sellado se añadió 2-bromo-2,2-difluoroacetato de etilo (2,1 g, 10,58 mmol) seguido por cobre (874 mg, 13,76 mmol) y se agitó a 55°C durante 16 h. Se inactivó la mezcla de reacción con solución de cloruro de amonio acuosa y se extrajo con acetato de etilo (3 X 100 mL). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con agua (100 mL), salmuera (50 mL), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró para proporcionar 2,2-difluoro-2-(4-fluoro-2-(trifluorometoxi)fenil)acetato de etilo (1,5 g, 4,96 mmol, 94% de rendimiento). GCMS (*m/z*) 302,1.

D. Ácido 2,2-difluoro-2-(4-fluoro-2-(trifluorometoxi)fenil)acético. A una solución agitada de 2,2-difluoro-2-(4-fluoro-2-(trifluorometoxi)fenil)acetato de etilo (1,5 g, 4,96 mmol) en mezcla de metanol: tetrahidrofurano:agua (15 mL, 1:1:1) se añadió hidróxido de litio monohidratado (1,4 g, 14,90 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se diluyó la mezcla de reacción con agua (50 mL), se acidificó con solución de bisulfato de potasio acuosa y se extrajo con acetato de etilo (3 X 50 mL). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera (50 mL), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró para proporcionar ácido 2,2-difluoro-2-(4-fluoro-2-(trifluorometoxi)fenil)acético (1,0 g, 3,64 mmol, 73% de rendimiento). LCMS (ESI) *m/z* 273,26 [M-1].

E. N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(4-fluoro-2-(trifluorometoxi)fenil)acetamida. A una solución agitada en frío (0°C) de ácido 2,2-difluoro-2-(4-fluoro-2-(trifluorometoxi)fenil)acético (300 mg, 1,09 mmol) en piridina (5 mL) se añadió cloruro de fosforilo (0,3 mL, 3,28 mmol) gota a gota y se agitó a 0-5°C durante 1 h. Se añadió clorhidrato de 3-(5-(aminometil)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (338 mg, 1,09 mmol) a esta mezcla de reacción y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se neutralizó la mezcla de reacción con bicarbonato de sodio acuoso saturado (hasta pH-8) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 mL). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con agua (2 X 30 mL), salmuera (30 mL) y se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para proporcionar N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(4-fluoro-2-(trifluorometoxi)fenil)acetamida (37 mg, 0,06 mmol, 6% de rendimiento) como un sólido blanquecino. LCMS (ESI) *m/z* 530,07 [M+1]⁺. ¹H RMN (300MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 10,98 (s, 1H), 9,78 (br t, J=5,9 Hz, 1H), 7,82 (t, J=8,6 Hz, 1H), 7,71 (d, J=8,1 Hz, 1H), 7,63 (br d, J=11,4 Hz, 1H), 7,51 - 7,38 (m, 3H), 5,11 (br dd, J=5,1, 13,2 Hz, 1H), 4,56 - 4,40 (m, 3H), 4,31 (d, J=17,6 Hz, 1H), 3,00 - 2,83 (m, 1H), 2,66 - 2,54 (m, 1H), 2,44 - 2,30 (m, 1H), 2,08 - 1,93 (m, 1H).

30 Ejemplo 109

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



A. 8-fluoro-1,4-oxaspiro[4,5]dec-7-eno. A una solución agitada de 1,4-dioxaspiro[4,5]decan-8-ona (12 g, 76,92 mmol) en piridina (120 mL) se añadió trifluoruro de dietilamino azufre (37 g, 230 mmol) a 0°C y se agitó a temperatura ambiente durante 48 h. Se inactivó la mezcla de reacción con solución de bicarbonato de sodio acuosa y se extrajo con acetato de etilo (3 X 100 mL). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera (100 mL), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. Se purificó el producto en bruto obtenido por cromatografía en columna (gel de sílice 100-200, acetato de etilo en éter de petróleo al 10%) para proporcionar 8-fluoro-1,4-dioxaspiro[4,5]dec-7-eno (6,5 g, 41 mmol, 54% de rendimiento) como un líquido incoloro. MS (ESI) *m/z* 158,1 [M]⁺

B. 8-fluoro-1,4-dioxaspiro[4,5]decano. A una solución agitada de 8-fluoro-1,4-dioxaspiro[4,5]dec-7-eno (1 g, 3,53 mmol) en acetato de etilo (15 mL) se añadió una suspensión espesa de paladio al 10% sobre carbón (200 mg) en acetato de etilo bajo vapor de nitrógeno. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 4 h en atmósfera de hidrógeno. Se evacuó la atmósfera de hidrógeno y se filtró la mezcla de reacción a través de un lecho de Celite, se concentró el filtrado para proporcionar 8-fluoro-1,4-dioxaspiro[4,5]decano (500 mg, 1,3 mmol, 37% de rendimiento) como un líquido incoloro. MS (ESI) *m/z* 160,1 [M]⁺.

C. 4-fluorociclohexanona. A una solución agitada de 8-fluoro-1,4-dioxaspiro[4,5]decano (3,5 g, 21,87 mmol) en tetrahidrofurano (20 mL) se añadió 20 mL de ácido clorhídrico acuoso 4 N a 0°C y se agitó a temperatura ambiente durante 6 h. Se diluyó la mezcla de reacción con agua (10 mL) y se basificó con solución de bicarbonato de sodio acuosa y se extrajo con acetato de etilo (3 X 30 mL). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con agua (30 mL), salmuera (30 mL), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para proporcionar 4-fluorociclohexanona (1,2 g, 10,34

mmol, 48% de rendimiento) como un líquido incoloro. MS (ESI) m/z 116,1 [M]⁺

D. 2,2-difluoro-2-(4-fluoro-1-hidroxiclohexil)acetato de etilo. A una solución agitada de 4-fluorociclohexanona (1,6 g, 13,7 mmol) en tetrahidrofurano (20 mL) se añadió cloruro de cerio (III) heptahidratado (340 mg, 1,37 mmol) seguido por cinc (1,07 g, 16,55 mmol) y 2-bromo-2,2-difluoroacetato de etilo (3,35 g, 16,55 mmol) a 0°C y se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Se diluyó la mezcla de reacción con agua (20 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 X 20 mL). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera (20 mL), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron. Se purificó el producto en bruto obtenido por cromatografía instantánea (acetato de etilo en éter de petróleo al 30%) para proporcionar 2,2-difluoro-2-(4-fluoro-1-hidroxiclohexil)acetato de etilo (1,1 g, 4,58 mmol, 34% de rendimiento) como un líquido incoloro. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 5,60 (s, 1H), 4,83 (dt, $J = 49,2, 2,7$ Hz, 1H), 4,29 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H), 1,82 - 1,64 (m, 8H), 1,26 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H).

E. 2,2-difluoro-2-(4-fluorociclohex-1-enil)acetato de etilo. A una solución agitada de 2,2-difluoro-2-(4-fluoro-1-hidroxiclohexil)acetato de etilo (0,75 g, 3,12 mmol) en piridina (22,6 mL) se añadió cloruro de tionilo (3,72 g, 31,25 mmol) a 0°C y se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Se diluyó la mezcla de reacción con agua (10 mL), se basificó con solución de bicarbonato de sodio acuosa y se extrajo con acetato de etilo (3 X 15 mL). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con agua (15 mL), salmuera (15 mL), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. Se purificó el producto en bruto obtenido por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo en éter de petróleo al 5%) para proporcionar 2,2-difluoro-2-(4-fluorociclohex-1-enil)acetato de etilo (0,3 g, 1,35 mmol, 43% de rendimiento) como un líquido incoloro. MS (ESI) m/z 221,9 [M]⁺.

F. 2,2-difluoro-2-(4-fluorociclohexil)acetato de etilo. A una solución agitada de 2,2-difluoro-2-(4-fluorociclohex-1-enil)acetato de etilo (200 mg, 0,9 mmol) en acetato de etilo (10 mL) se añadió una suspensión espesa de óxido de platino al 10% (20 mg) en acetato de etilo bajo corriente de nitrógeno. Se agitó la mezcla de reacción bajo una presión de hidrógeno de 60 psi a temperatura ambiente durante 16 h. Se evacuó la atmósfera de hidrógeno y se filtró la mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de Celite, se filtró y se concentró para proporcionar 2,2-difluoro-2-(4-fluorociclohexil)acetato de etilo (100 mg, 0,44 mmol, 50% de rendimiento) como un líquido incoloro. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 4,83 (dt, $J = 49,2, 2,7$ Hz, 1H), 4,34 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H), 2,16 - 1,98 (m, 4H), 1,70 - 1,57 (m, 4H), 1,51 - 1,41 (m, 1H), 1,26 (t, $J = 6,6$ Hz, 3H).

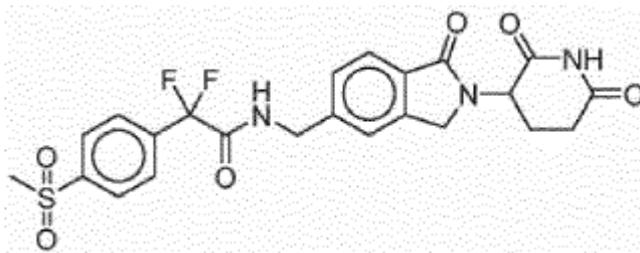
G. Ácido 2,2-difluoro-2-(4-fluorociclohexil)acético. A una solución agitada de 2,2-difluoro-2-(4-fluorociclohexil)acetato de etilo (100 mg, 0,446 mmol) en mezcla de tetrahidrofurano: metanol: agua (6 mL, 1:1:1) se añadió hidróxido de litio monohidratado (56 mg, 1,34 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Se extrajeron los productos volátiles a presión reducida y se disolvió el producto en bruto obtenido en agua (5 mL), se lavó con acetato de etilo (2 X 5 mL). Se acidificó la capa acuosa con solución acuosa de clorhidrato 1 N y se extrajo con acetato de etilo (3 X 5 mL). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera (5 mL), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró para proporcionar ácido 2,2-difluoro-2-(4-fluorociclohexil)acético (50 mg, 0,255 mmol, 59% de rendimiento) como un compuesto semisólido. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 4,82 (dt, $J = 42,2, 6,6$ Hz, 1H), 2,18 - 1,20 (m, 10H).

H. N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(4-fluorociclohexil)acetamida. A una solución enfriada con hielo de ácido 2,2-difluoro-2-(4-fluorociclohexil)acético (190 mg, 0,97 mmol) en piridina (9 mL) se añadió oxiclóruo de fósforo (445 mg, 2,91 mmol) gota a gota y se agitó a 0-5°C durante 1 h. A continuación, se añadió clorhidrato de 3-(5-(aminometil)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona en la mezcla de reacción y se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se basificó la mezcla de reacción con bicarbonato de sodio saturado acuoso y se extrajo con acetato de etilo (3 X 15 mL). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera (15 mL), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. Se purificó el residuo resultante por cromatografía de columna en fase inversa Reveleris C-18 (acetonitrilo al 50-55% en ácido fórmico acuoso al 0,1%) para proporcionar N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(4-fluorociclohexil)acetamida (33 mg, 0,073 mmol, 7% de rendimiento) como un sólido blanco. MS (ESI) m/z 452,15 [M+1]⁺. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 10,98 (s, 1H), 9,56 (t, $J = 5,6$ Hz, 1H), 7,70 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,41 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 5,11 (dd, $J = 13,2, 5,4$ Hz, 1H), 4,84 (d, $J = 48,6$ Hz, 1H), 4,45 (d, $J = 17,1$ Hz, 1H), 4,44 (d, $J = 6,3$ Hz, 2H), 4,31 (d, $J = 17,4$ Hz, 1H), 2,96 - 2,72 (m, 1H), 2,62 - 2,51 (m, 1H), 2,40 - 2,21 (m, 2H), 2,07 - 1,90 (m, 4H), 1,62 - 1,41 (m, 6H).

55

Ejemplo 110

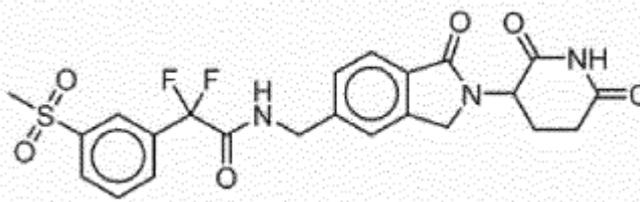
N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(4-(metilsulfonil)fenil)acetamida



- A. 1-yodo-4-(metilsulfonyl)benzeno.** A una solución agitada de 1-bromo-4-(metilsulfonyl)benzeno (2 g, 8,506 mmol) en 1,4-dioxano (15 mL) se añadió yoduro de sodio (2,55 g, 17,01 mmol), yoduro de cobre (80 mg, 0,42 mmol), trans-N,N'-dimetilciclohexano-1,2-diamina (133 mg, 0,93 mmol) a temperatura ambiente y se agitó a 110°C durante 16 h en tubo sellado. Se inactivó la mezcla de reacción con agua (50 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 X 200 mL). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con agua (2 X 50 mL), salmuera (50 mL), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para proporcionar 1-yodo-3-(metilsulfonyl)benzeno (1,8 g, 6,38 mmol, 75% de rendimiento) como un sólido marrón. LCMS (ESI) m/z 283,16 [M+H]⁺.
- B. 2,2-difluoro-2-(4-(metilsulfonyl)fenil)acetato de etilo.** A una solución agitada de 1-yodo-4-(metilsulfonyl)benzeno (500 mg, 1,77 mmol) en dimetilsulfóxido (5 mL) se añadió 2-yodo-2,2-difluoroacetato de etilo (0,32 mL, 2,313 mmol), cobre (107 mg, 1,68 mmol) y se agitó durante 16 h a temperatura ambiente. Se neutralizó la mezcla de reacción con solución de cloruro de amonio saturada acuosa y se extrajo con acetato de etilo (2 X 100 mL). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con agua (2 X 50 mL), salmuera (50 mL), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron. Se purificó el residuo resultante con gel de sílice (malla 100-200, acetato de etilo al 20% en hexanos) para proporcionar 2,2-difluoro-2-(4-(metilsulfonyl)fenil)acetato de etilo (250 mg, 0,899 mmol, 50%) como un sólido blanquecino. MS (ESI) m/z 279,26 [M+1]⁺.
- C. Ácido 2,2-difluoro-2-(4-(metilsulfonyl)fenil)acético.** A una solución agitada en frío (0°C) de 2,2-difluoro-2-(4-(metilsulfonyl)fenil)acetato de etilo (250 mg, 0,899 mmol) en metanol/tetrahidrofurano/agua (6 mL, 1:1:1) se añadió hidróxido de litio monohidratado (75 mg, 0,798 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se concentró la mezcla de reacción y se neutralizó el residuo con bisulfato de potasio acuoso al 10% (10 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 X 50 mL). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera (50 mL), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para proporcionar ácido 2,2-difluoro-2-(4-(metilsulfonyl)fenil)acético (180 mg, 0,72 mmol, 80% de rendimiento) como un sólido gomoso. MS (ESI) m/z 249,26 [M-1]⁺.
- D. N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)-1-oxoisindolin-5-yl)methyl)-2,2-difluoro-2-(4-(metilsulfonyl)fenil)acetamida.** A una solución agitada en frío (0°C) de ácido 2,2-difluoro-2-(4-(metilsulfonyl)fenil)acético (194 mg, 0,776 mmol) en piridina (10 mL) se añadió cloruro de fosforilo (0,18 mL, 1,94 mmol) gota a gota y se agitó a 0-5°C durante 30 min. A esto se añadió clorhidrato de 3-(5-(aminometil)-1-oxoisindolin-2-yl)piperidina-2,6-diona (200 mg, 0,64 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se neutralizó la mezcla de reacción con bicarbonato de sodio acuoso saturado (hasta pH-8) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 mL). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con agua (2 X 50 mL), salmuera (50 mL), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron. Se purificó el residuo resultante por cromatografía en columna Grace usando ACN al 52% en solución de ácido fórmico acuoso al 0,1% como eluyente para proporcionar N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)-1-oxoisindolin-5-yl)methyl)-2,2-difluoro-2-(4-(metilsulfonyl)fenil)acetamida (70 mg, 0,138 mmol, 21% de rendimiento) como un sólido blanquecino. MS (ESI) m/z 506,06 [M+1]⁺. ¹H RMN (400MHz, DMSO-d₆) δ 10,98 (s, 1H), 9,78 (br t, J=6,1 Hz, 1H), 8,11 (d, J=8,3 Hz, 2H), 7,88 (d, J=8,3 Hz, 2H), 7,69 (d, J=7,8 Hz, 1H), 7,42 - 7,34 (m, 2H), 5,10 (dd, J=4,9, 13,2 Hz, 1H), 4,53-4,37 (m, 3H), 4,28 (d, J=17,2 Hz, 1H), 3,29 (s, 3H), 2,98 - 2,87 (m, 1H), 2,68 - 2,55 (m, 1H), 2,46 - 2,31 (m, 1H), 2,06 - 1,94 (m, 1H).

Ejemplo 111

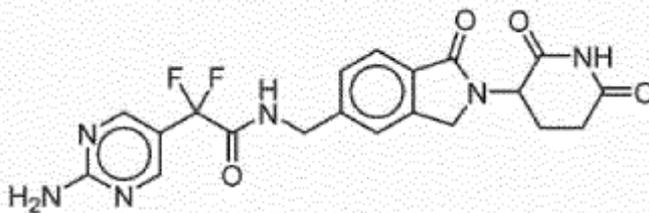
N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)-1-oxoisindolin-5-yl)methyl)-2,2-difluoro-2-(3-(metilsulfonyl)fenil)acetamida



- A. 1-yodo-3-(metilsulfonyl)benzeno.** A una solución agitada de 1-bromo-3-(metilsulfonyl)benzeno (1 g, 4,25 mmol) en 1,4-dioxano (15 mL) se añadió yoduro de sodio (1,92 g, 12,76 mmol), yoduro de cobre (81 mg, 0,425 mmol), trans-N,N'-dimetilciclohexano-1,2-diamina (90 mg, 0,63 mmol) a temperatura ambiente y se agitó a 110°C durante 16 h en tubo sellado. Se inactivó la mezcla de reacción con agua (50 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 X 200 mL). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con agua (2 X 50 mL), salmuera (50 mL), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para proporcionar 1-yodo-3-(metilsulfonyl)benzeno (900 g, 3,19 mmol, 75% de rendimiento) como un sólido marrón. LCMS (ESI) m/z 282,85 [M+H]⁺.
- B. 2,2-difluoro-2-(3-(metilsulfonyl)fenil)acetato de etilo.** A una solución agitada de 1-yodo-3-(metilsulfonyl)benzeno (900 mg, 3,19 mmol) en dimetilsulfóxido (15 mL) se añadió 2-yodo-2,2-difluoroacetato de etilo (0,56 mL, 4,147 mmol), cobre (527 mg, 8,29 mmol) y se agitó durante 16 h a temperatura ambiente. Se neutralizó la mezcla de reacción con solución de cloruro de amonio saturada acuosa y se extrajo con acetato de etilo (2 X 100 mL). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con agua (2 X 50 mL), salmuera (50 mL), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron. Se purificó el residuo resultante con gel de sílice (malla 100-200, acetato de etilo en hexano al 12%) para proporcionar 2,2-difluoro-2-(3-(metilsulfonyl)fenil)acetato de etilo (850 mg, 3,05 mmol, 95%) como un sólido blanquecino. MS (ESI) m/z 320,32 [M+1]⁺ (aducto ACN (+41))
- C. Ácido 2,2-difluoro-2-(3-(metilsulfonyl)fenil)acético.** A una solución agitada en frío (0°C) de 2,2-difluoro-2-(3-(metilsulfonyl)fenil)acetato de etilo (800 mg, 2,87 mmol) en metanol/tetrahidrofurano/agua (10 mL, 1:1:1) se añadió hidróxido de litio monohidratado (361 mg, 8,61 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se concentró la mezcla de reacción y se neutralizó el residuo con bisulfato de potasio acuoso al 10% (20 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 X 50 mL). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera (50 mL), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para proporcionar ácido 2,2-difluoro-2-(3-(metilsulfonyl)fenil)acético (650 mg, 1,74 mmol, 70% de rendimiento) como un sólido gomoso. MS (ESI) m/z 251,07 [M+1]⁺.
- D. N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(3-(metilsulfonyl)fenil)acetamida.** A una solución agitada en frío (0°C) de ácido 2,2-difluoro-2-(3-(metilsulfonyl)fenil)acético (291 mg, 1,16 mmol) en piridina (10 mL) se añadió cloruro de fosforilo (0,27 mL, 2,91 mmol) gota a gota y se agitó a 0-5°C durante 30 min. A esta mezcla de reacción se añadió a continuación clorhidrato de 3-(5-(aminometil)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (300 mg, 0,97 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se neutralizó la mezcla de reacción con bicarbonato de sodio acuoso saturado (hasta pH=8) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 mL). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con agua (2 X 50 mL), salmuera (50 mL), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron. Se purificó el residuo resultante por cromatografía en columna Grace usando el 52% de ACN-0,1% de ácido fórmico en agua como eluyente para proporcionar N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(3-(metilsulfonyl)fenil)acetamida (72 mg, 0,142 mmol, 15% de rendimiento) como un sólido blanquecino. MS (ESI) m/z 506,01 [M+1]⁺. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10,98 (s, 1H) 9,80 (br t, $J=5,85$ Hz, 1 H), 8,12 - 8,09 (m, 2 H), 7,96 (d, $J=8,4$ Hz, 1 H), 7,90 - 7,80 (m, 1 H), 7,67 (d, $J=7,68$ Hz, 1 H), 7,41 (s, 1 H), 7,36 (d, $J=7,8$ Hz, 1 H), 5,10 (dd, $J=13,16, 5,12$ Hz, 1 H), 4,54 - 4,20 (m, 4 H), 3,30 (d, $J=8,04$ Hz, 3 H), 3,01 - 2,79 (m, 1 H), 2,67 - 2,55 (m, 1 H), 2,47 - 2,30 (m, 1 H), 2,06 - 1,92 (m, 1 H).

Ejemplo 112

2-(2-aminopirimidin-5-il)-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)metil)-2,2-difluoroacetimida



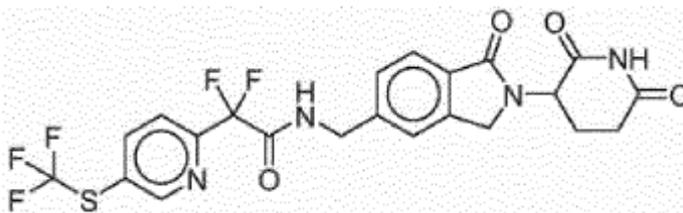
- A. 2-(2-aminopirimidin-5-il)-2,2-difluoroacetato de etilo.** Una solución agitada de 5-yodopirimidin-2-amina (1 g, 4,52 mmol) en dimetilsulfóxido (20 mL) se hizo reaccionar con 2-bromo-2,2-difluoroacetato de etilo (1,1 mL, 9,04 mmol), cobre (0,75 g, 11,76 mmol) y se agitó durante 16 h a 50°C. Se neutralizó la mezcla de reacción con solución de cloruro de amonio saturada acuosa y se extrajo con acetato de etilo (3 X 50 mL). Se lavó la capa orgánica combinada con agua (2 X 10 mL), salmuera (10 mL) y se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para dar 2-(2-aminopirimidin-5-il)-2,2-difluoroacetato de etilo (600 mg, 2,76 mmol, 61%) como un líquido marrón. GCMS (m/z) 217,1.

B. Ácido 2-(2-aminopirimidin-5-il)-2,2-difluoroacético. A una solución agitada en frío (0°C) de 2-(2-aminopirimidin-5-il)-2,2-difluoroacetato de etilo (500 mg, 2,30 mmol) en etanol/tetrahidrofurano/agua (12 mL, 1:1:1) se añadió hidróxido de litio monohidratado (290 mg, 6,91 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se concentró la mezcla de reacción y se neutralizó el residuo con bisulfato de potasio acuoso al 10% (10 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2 X 30 mL). Se lavó la capa orgánica combinada con salmuera (10 mL), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para proporcionar ácido 2-(2-aminopirimidin-5-il)-2,2-difluoroacético (300 mg, 1,58 mmol, 69% de rendimiento) como un semisólido marrón. MS (ESI) m/z 190,22. $[M+1]^+$.

C. 2-(2-aminopirimidin-5-il)-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)metil)-2,2-difluoroacetamida. A una solución agitada en frío (0°C) de ácido 2-(2-aminopirimidin-5-il)-2,2-difluoroacético (800 mg, 4,23 mmol) y clorhidrato de 3-(5-(aminometil)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (915 mg, 2,96 mmol) en N,N-dimetilformamida (30 mL) se añadió N,N-diisopropiletilamina (2,3 mL, 12,69 mmol) seguido por 3-óxido hexafluorofosfato de 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio (2,4 g, 6,34 mmol) y en agitación a temperatura ambiente durante 16 h. Se diluyó la mezcla de reacción con agua (70 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2 X 20 mL) y se lavó la capa orgánica combinada con salmuera (30 mL), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró y se secó al vacío. Se purificó el producto por columna de fase inversa Reveleris C-18 usando acetonitrilo al 40% en ácido fórmico acuoso (0,1%) para proporcionar 2-(2-aminopirimidin-5-il)-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)metil)-2,2-difluoroacetamida (45 mg, 1,01 mmol, 15% de rendimiento) como un sólido blanquecino. MS (ESI) m/z 445,44 $[M+1]^+$. 1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10,96 (s, 1H), 9,59 (br t, $J=5,8$ Hz, 1H), 8,36 (s, 2H), 7,67 (d, $J=7,7$ Hz, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,37 (d, $J=8,0$ Hz, 1H), 7,26 (s, 2H), 5,10 (dd, $J=5,2, 13,4$ Hz, 1H), 4,65 - 4,24 (m, 4H), 3,02 - 2,83 (m, 1H), 2,67 - 2,54 (m, 1H), 2,46 - 2,30 (m, 1H), 2,01 - 1,95 (m, 1H).

Ejemplo 113

25 N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)acetamida



30 A. 6-bromopiridin-3-ilcarbamato de *terc*-butilo. A una solución agitada de 6-bromopiridin-3-amina (7 g, 40,46 mmol) en diclorometano (70 mL) se añadió dicarbonato de di-*terc*-butilo (10,58 mL, 48,55 mmol) seguido por 4-dimetilaminopiridina (0,99 g, 8,09 mmol), trietilamina (0,99 g, 8,09 mmol) a 0°C y se agitó a temperatura ambiente durante 6 h. Se diluyó la mezcla de reacción con agua (50 mL) y se extrajo con diclorometano (3 X 50 mL). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera (50 mL), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. Se purificó el producto en bruto obtenido por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo en éter de petróleo al 5%) para proporcionar 6-bromopiridin-3-ilcarbamato de *terc*-butilo (6 g, 22,05 mmol, 54% de rendimiento) como un líquido incoloro. MS (ESI) m/z 273,22 $[M+1]^+$

B. 2-(5-(*terc*-butoxicarbonilamino)piridin-2-il)-2,2-difluoroacetato de etilo. A una solución agitada de 6-bromopiridin-3-ilcarbamato de *terc*-butilo (6 g, 16,08 mmol) en dimetilsulfóxido (40 mL) se añadió 2-bromo-2,2-difluoroacetato de etilo (4,89 mL, 24,12 mmol) seguido por polvo de cobre (2,65 g, 41,73 mmol) a temperatura ambiente y se agitó a 60°C durante 6 h. Se diluyó la mezcla de reacción con agua y se filtró a través de un lecho de Celite. Se extrajo el filtrado con acetato de etilo (3 X 50 mL) y se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera (50 mL), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. Se purificó el producto en bruto obtenido por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/éter de petróleo al 5%) para proporcionar 2-(5-(*terc*-butoxicarbonilamino)piridin-2-il)-2,2-difluoroacetato de etilo (4 g, 12,65 mmol, 57% de rendimiento) como un líquido incoloro. 1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,42 (d, $J=2,1$ Hz, 1H), 8,16 (d, $J=6,9$ Hz, 1H), 7,66 (d, $J=9,0$ Hz, 1H), 6,67 (bs, 1H), 4,36 (q, $J=7,1$ Hz, 2H), 1,53 (s, 9H), 1,32 (t, $J=7,2$ Hz, 3H).

50 C. 2,2-difluoro-2-(5-tiocianatopiridin-2-il)acetato de etilo. Una solución agitada de 2-(5-(*terc*-butoxicarbonilamino)piridin-2-il)-2,2-difluoroacetato de etilo (4 g, 12,65 mmol) en HCl 6 N (80 mL) a 0°C y se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. A continuación, se añadió nitrito de sodio (0,87 g, 12,65 mmol) a la mezcla de reacción seguido por tiocianato de cobre(I) (0,77 g, 6,32 mmol), tiocianato de potasio (0,99 g, 8,09 mmol) a -5°C y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se vertió la mezcla de reacción en solución de bicarbonato de sodio acuosa

saturada y se extrajo con acetato de etilo (3 X 40 mL). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera (40 mL), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. Se purificó el producto en bruto obtenido por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo al 5%/éter de petróleo) para proporcionar 2,2-difluoro-2-(5-tiocianatopiridin-2-il)acetato de etilo (0,7 g, 2,71 mmol, 21% de rendimiento) como un líquido incoloro. MS (ESI) m/z 259,23 $[M+1]^+$

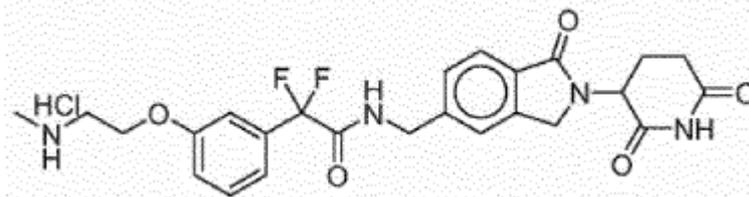
D. 2,2-difluoro-2-(5-(trifluorometiltio)piridin-2-il)acetato de etilo. A una solución agitada de 2,2-difluoro-2-(5-tiocianatopiridin-2-il)acetato de etilo (700 mg, 2,71 mmol) en tetrahidrofurano (10 mL) se añadió trifluorometiltrimetilsilano (770 mg, 5,42 mmol) seguido por fluoruro de tetra-*n*-butilamonio (1,08 mL, 1,08 mmol) a 0°C y se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Se inactivó la mezcla de reacción con solución de bicarbonato de sodio acuosa y se extrajo con acetato de etilo (3 X 10 mL). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera (10 mL), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron. Se purificó el producto en bruto obtenido por cromatografía en columna instantánea (gel de sílice 100-200, acetato de etilo/éter de petróleo al 2%) para proporcionar 2,2-difluoro-2-(5-(trifluorometiltio)piridin-2-il)acetato de etilo (170 mg, 0,56 mmol, 21% de rendimiento) como un líquido incoloro. MS (ESI) m/z 302,27 $[M+1]^+$

E. Ácido 2,2-difluoro-2-(5-(trifluorometiltio)piridin-2-il)acético. A una solución agitada de 2,2-difluoro-2-(5-(trifluorometiltio)piridin-2-il)acetato de etilo (170 mg, 0,56 mmol) en tetrahidrofurano: etanol: agua (5 mL, 1:1:1) se añadió hidróxido de litio monohidratado (71 mg, 1,69 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Se extrajeron los productos volátiles a presión reducida y se disolvió el producto en bruto obtenido en agua (5 mL) y se lavó con acetato de etilo (2 x 4 mL). Se acidificó la capa acuosa con solución de bisulfato de potasio acuosa y se extrajo con acetato de etilo (3 x 5 mL). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera (5 mL), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró para proporcionar ácido 2,2-difluoro-2-(5-(trifluorometiltio)piridin-2-il)acético (140 mg, 0,51 mmol, 91% de rendimiento) como un compuesto semisólido. MS (ESI) m/z 274,18 $[M+1]^+$

F. N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(5-(trifluorometiltio)piridin-2-il)acetamida. A una solución enfriada con hielo de ácido 2,2-difluoro-2-(5-(trifluorometiltio)piridin-2-il)acético (220 mg, 0,81 mmol) en piridina (5 mL) se añadió oxocloruro de fósforo (371 mg, 2,42 mmol) gota a gota y se agitó a 0-5°C durante 1 h. A continuación, se añadió clorhidrato de 3-(5-(aminometil)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (250 mg, 0,81 mmol) en la mezcla de reacción y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se neutralizó la mezcla de reacción con bicarbonato de sodio saturado acuoso y se extrajo con acetato de etilo (3 X 10 mL). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera (10 mL), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. Se purificó el residuo resultante por cromatografía de columna en fase inversa Reveleris C-18 (acetonitrilo al 50-55%/ácido fórmico acuoso al 0,1%) para proporcionar N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(5-(trifluorometiltio)piridina-2-il)acetamida (45 mg, 0,08 mmol, 10% de rendimiento) como un sólido blanquecino. MS (ESI) m/z 529,03 $[M+1]^+$. ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10,99 (s, 1H), 9,77 (t, $J = 5,4$ Hz, 1H), 9,01 (s, 1H), 8,44 (dd, $J = 7,8, 0,8$ Hz, 1H), 7,98 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,71 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,44 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 5,11 (dd, $J = 12,9, 5,1$ Hz, 1H), 4,51 (d, $J = 6,3$ Hz, 2H), 4,46 (d, $J = 17,9$ Hz, 1H), 4,31 (d, $J = 17,6$ Hz, 1H), 2,92 - 2,88 (m, 1H), 2,63 - 2,57 (m, 1H), 2,41 - 2,36 (m, 1H), 2,02 - 2,00 (m, 1H).

Ejemplo 114

Clorhidrato de N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(3-(2-(metilamino)etoxi)fenil)acetamida



A. 2-(3-(2-(terc-butoxicarbonil(metil)amino)etoxi)fenil)-2,2-difluoroacetato de etilo. A una solución agitada de 2,2-difluoro-2-(3-hidroxifenil)acetato de etilo (2 g, 9,25 mmol) en tetrahidrofurano (20 mL) se añadió carbamato de terc-butil 2-hidroxietil(metilo)(2,43 g 13,88 mmol), azodicarboxilato de N,N-diisopropilo (1,87 g 9,25 mmol) seguido por trifetilfosfina (2,4 g, 9,25 mmol) a temperatura ambiente y se agitó a 50-55°C durante 16 h. La masa de reacción se concentró directamente. Se purificó el residuo resultante por cromatografía en columna (gel de sílice 100-200) acetato de etilo - hexanos al 30% como eluyente para proporcionar 2-(3-(2-(terc-butoxicarbonil(metil)amino)etoxi)fenil)-2,2-difluoroacetato de etilo (1 g, 4,0 mmol, 29% de rendimiento) como un líquido marrón. MS (ESI) m/z 274,2 $[M-100]^+$

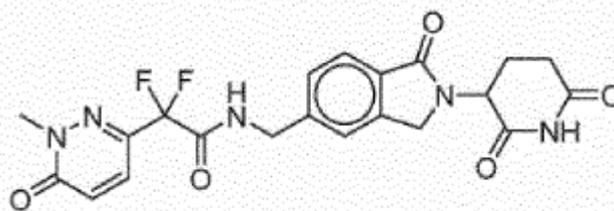
B. Ácido 2-(3-(2-(*terc*-butoxicarbonil(metil)amino)etoxi)fenil)-2,2-difluoroacético. A una solución agitada en frío (0°C) de 2-(3-(2-(*terc*-butoxicarbonil(metil)amino)etoxi)fenil)-2,2-difluoroacetato de etilo (1,0 g, 2,67 mmol) en Metanol/Tetrahidrofurano/agua (15 mL, 1:1:1) se añadió hidróxido de litio monohidratado (224,5 mg, 5,64 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se concentró la mezcla de reacción y se neutralizó el residuo con bisulfato de potasio acuoso al 10% (10 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2 X 50 mL). Se lavó la capa orgánica combinada con salmuera (20 mL), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para dar ácido 2-(3-(2-(*terc*-butoxicarbonil(metil)amino)etoxi)fenil)-2,2-difluoroacético de etilo (600 mg, 1,73 mmol, 65% de rendimiento) como un semisólido marrón. MS (ESI) m/z 343,8 $[M-1]^+$.

C. 2-(3-(2-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)metilamino)-1,1-difluoro-2-oxoetil)fenoxi)etil(metil)carbamato de *terc*-butilo. A una solución de ácido 2-(3-(2-(*terc*-butoxicarbonil(metil)amino)etoxi)fenil)-2,2-difluoroacético de etilo (447,8 mg, 1,44 mmol) en N,N-dimetilformamida (20 mL) se añadió clorhidrato de (3-(5-(aminometil)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (500 mg, 1,44 mmol) y se añadió en subsecuencia diisopropiletilamina (561,8 mg, 4,34 mmol) y 3-óxido hexafluorofosfato de 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio (825,9 g, 2,17 mmol) a temperatura ambiente y se continuó con la reacción a temperatura ambiente durante 2 h. Se vertió la mezcla de reacción en agua enfriada con hielo (40 mL) para observar el sólido blanquecino. Se purificó el residuo resultante por cromatografía en columna de fase inversa Reveleris C-18 usando acetonitrilo al 45-50% en ácido fórmico acuoso (0,1%) para dar 2-(3-(2-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)metilamino)-1,1-difluoro-2-oxoetil)fenoxi)etil(metil)carbamato de *terc*-butilo (200 mg, 0,33 mmol, 20% de rendimiento) como un sólido blanquecino. MS (ESI) m/z 501 $[M-100]^+$ (masa Dc Boc).

D. Clorhidrato de N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(3-(2-(metilamino)etoxi)fenil)acetamida. A 2-(3-(2-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)metilamino)-1,1-difluoro-2-oxoetil)fenoxi)etil(metil)carbamato de *terc*-butilo (160 mg, 0,26 mmol), se añadió ácido clorhídrico 4 M en dioxano (5 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Se destiló la solución a presión reducida y se lavó con éter dietílico para proporcionar clorhidrato de 3-(5-(aminometil)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (60 mg, 0,11 mmol, 42% de rendimiento) como un sólido blanquecino. MS (ESI) m/z 501,59 $[M+1]^+$. 1H RMN (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 10,99 (s, 1H), 9,87 - 9,58 (m, 1H), 8,98 (br s, 2H), 7,68 (d, $J=7,8$ Hz, 1H), 7,53 - 7,46 (m, 1H), 7,44 - 7,40 (m, 1H), 7,39 - 7,34 (m, 1H), 7,46 - 7,32 (m, 1H), 7,24 - 7,16 (m, 3H), 5,11 (dd, $J=5,1, 13,5$ Hz, 1H), 4,48 - 4,39 (m, 3H), 4,33 - 4,24 (m, 3H), 3,40 - 3,25 (m, 2H), 2,97 - 2,85 (m, 1H), 2,67 - 2,55 (m, 4H), 2,39 (dq, $J=4,4, 13,2$ Hz, 4H), 2,05 - 1,94 (m, 1H).

Ejemplo 115

N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridacin-3-il)acetamida



A. 2-(6-cloropiridacin-3-il)malonato de 1-*terc*-butil 3-etilo. Se añadió gota a gota malonato de 1-*terc*-butiletilo (26,6 mL, 140,54 mmol) a una suspensión de hidruro de sodio (12,9 g, 324,32 mmol) en dioxano a 10°C. Se agitó la reacción a 10°C durante 1 h y a continuación se dejó calentar a temperatura ambiente. A continuación se añadió 3,6-dicloropiridacina (20 g, 135,13 mmol) en porciones a la reacción a 25°C y se sometió a reflujo durante 2 h. Se diluyó la mezcla de reacción con agua fría con hielo (500 mL) y se extrajo con acetato de etilo (5 X 500 mL). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera (50 mL), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. Se purificó el residuo resultante por cromatografía en columna (sílice 100-200) usando EtoAc:Hexeno al 6% para proporcionar 2-(6-cloropiridacin-3-il)malonato de 1-*terc*-butil-3-etilo (16 g, 53,33 mmol, 39% de rendimiento). LCMS (ESI) m/z 301,31 $[M+1]^+$.

B. 2-(6-cloropiridacin-3-il)-2-fluoromalonato de 1-*terc*-butil 3-etilo. A una solución de 3-etil-2-(6-cloropiridacin-3-il)malonato de 1-*terc*-butilo (16 g, 53,33 mmol) en tetrahidrofurano (200 mL) se añadió hidruro de sodio (2,31 g, 58,133 mmol) a 0°C y se agitó durante 15 min. Se añadió una solución turbia de SelectFluor (20,5 g, 58,13 mmol) en N,N-dimetilformamida seca (40 mL) gota a gota a 0°C durante un periodo de 20 min y a continuación se dejó en agitación

la reacción a temperatura ambiente durante 2 h. Se inactivó la reacción con cloruro de amonio (200 mL) y se extrajo con acetato de etilo (5 X 500 mL). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera (50 mL), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. Se purificó el residuo resultante por cromatografía en columna (sílice 100-200) usando EtoAc:Hexano al 5% para proporcionar 2-(6-cloropiridacin-3-il)-2-fluoromalonato de 1-*terc*-butil-3-etilo (11 g, 34,59 mmol, 64% de rendimiento). LCMS (ESI) *m/z* 219,27 [M+1]⁺.

C. 2-(6-cloropiridacin-3-il)-2-fluoroacetato de etilo. Una solución de 2-(6-cloropiridacin-3-il)-2-fluoromalonato de 1-*terc*-butil-3-etilo (11 g, 34,54 mmol) en mezcla de ácido trifluoroacético :diclorometano (1:1, 60 mL) se agitó a 25°C durante 2 h y a continuación se concentró hasta sequedad en un evaporador rotatorio. Se disolvió el residuo resultante en acetato de etilo (100 mL), se lavó con solución saturada de bicarbonato de sodio acuosa, se secó sobre sulfato de sodio y a continuación se concentró hasta sequedad para proporcionar 2-(6-cloropiridacin-3-il)-2-fluoroacetato de etilo (6 g, 27,52 mmol 79% de rendimiento), LCMS (ESI) *m/z* 219,06 [M+1]⁺. El material se llevó a la etapa siguiente sin purificación adicional.

D. 2-fluoro-2-(6-hidroxi-piridacin-3-il)acetato de etilo. A una solución agitada de 2-(6-cloropiridacin-3-il)-2-fluoroacetato de etilo (6 g, 27,52 mmol) en ácido acético (20 mL) se añadió acetato de sodio (22,56 g, 275,52 mmol) y se agitó durante 16 h a 100°C. Se diluyó la mezcla de reacción con agua enfriada con hielo (500 mL) y se extrajo con acetato de etilo (5 X 500 mL). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera (50 mL), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. Se purificó el residuo resultante por cromatografía en columna (sílice 100-200) usando acetato de etilo en hexanos al 30% para proporcionar 2-fluoro-2-(6-hidroxi-piridacin-3-il)acetato de etilo (4 g, 20,00 mmol, 72% de rendimiento). LCMS (ESI) *m/z* 201,22 [M+1]⁺.

E. 2-fluoro-2-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridacin-3-il)acetato de etilo. A una solución agitada de 2-fluoro-2-(6-hidroxi-piridacin-3-il)acetato de etilo (4 g, 20,00 mmol) en N,N-dimetilformamida (20 mL) se añadió yoduro de metilo (1,86 mL, 30,00 mmol), carbonato de potasio (8,28 g, 60,00 mmol) a temperatura ambiente y se agitó durante 3 h. Se diluyó la mezcla de reacción con agua (50 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 X 100 mL). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera (50 mL), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. Se purificó el residuo resultante por cromatografía en columna (sílice 100-200) usando acetato de etilo en hexanos al 40% para proporcionar 2-fluoro-2-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridacin-3-il)acetato de etilo (3 g, 14,01 mmol, 70% de rendimiento). LCMS (ESI) *m/z* 215,66 [M+1]⁺.

F. 2,2-difluoro-2-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridacin-3-il)acetato de etilo. A una solución de 2-fluoro-2-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridacin-3-il)acetato de etilo (3 g 14,01 mmol) en tetrahidrofurano seco (30 mL) se añadió hexametildisilicida de litio (14 mL, 16,82 mmol) gota a gota a -78°C y se agitó durante 15 minutos. A esto, se añadió una suspensión de SelectFluor (5,9 g, 16,8 mmol) en N,N-dimetilformamida seca (10 mL) gota a gota durante un periodo de 10 min. Tras completar la adición, se dejó calentar la reacción a temperatura ambiente durante un periodo de 30 min. Se inactivó la reacción con cloruro de amonio saturado (50 mL) y se destilaron las fracciones orgánicas. Se diluyó el residuo obtenido con agua enfriada con hielo (500 mL) y se extrajo con acetato de etilo (5 X 500 mL). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera (50 mL), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. Se purificó el residuo resultante por cromatografía en columna Combi-Flash (sílice 100-200) usando acetato de etilo en hexanos al 42% para proporcionar 2,2-difluoro-2-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridacin-3-il)acetato de etilo (1,2 g, 5,17 mmol, 36% de rendimiento). LCMS (ESI) *m/z* 233,33 [M+1]⁺.

G. Ácido 2,2-difluoro-2-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridacin-3-il)acético. A una solución agitada en frío (0°C) de 2,2-difluoro-2-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridacin-3-il)acetato de etilo (1,2 g, 5,17 mmol) en mezcla de tetrahidrofurano:metanol:agua (30 mL, 1:1:1) se añadió hidróxido de litio monohidratado (1,08 g, 25,86 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 6 h. Se concentró la mezcla de reacción y se neutralizó el residuo con ácido clorhídrico acuoso al 10% y se extrajo con acetato de etilo (2 X 50 mL). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera (20 mL), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para proporcionar ácido 2,2-difluoro-2-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridacin-3-il)acético (700 mg, 3,43 mmol, 66% de rendimiento) como un sólido blanquecino. LCMS (ESI) *m/z* 205,31 [M+1]⁺.

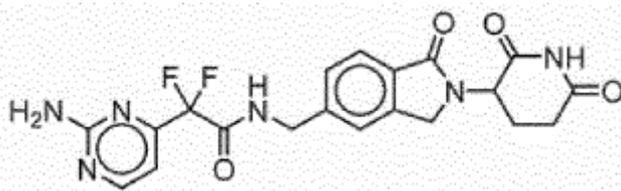
H. N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridacin-3-il)acetamida. A una solución agitada en frío (0°C) de ácido 2,2-difluoro-2-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridacin-3-il)acético (197,6 mg, 0,968 mmol) en piridina se añadió cloruro de fosforilo (0,27 mL, 2,906 mmol) gota a gota y se agitó a 0-5°C durante 1 h. A esta mezcla de reacción se le añadió clorhidrato de 3-(5-(aminometil)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (300 mg, 0,968 mmol) y se siguió agitando a temperatura ambiente durante 30 min. Se neutralizó la mezcla de reacción con bicarbonato de sodio acuoso saturado (hasta pH-8) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 mL). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con agua (2 X 10 mL), salmuera (10 mL), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron. Se purificó el residuo resultante por cromatografía de columna en fase inversa Reveleris C-18 usando acetonitrilo al 40-60% en ácido fórmico acuoso (0,1%) para proporcionar N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-

1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridacin-3-il)acetamida (70 mg, 0,152 mmol, 15% de rendimiento) como un sólido blanquecino. MS (ESI) m/z 460,52 $[M+1]^+$. 1H RMN (300MHz, DMSO- d_6) δ = 10,98 (s, 1H), 9,68 (br t, $J=58$ Hz, 1H), 7,79 - 7,69 (m, 2H), 7,51 (s, 1H), 7,45 (d, $J=7,7$ Hz, 1H), 7,12 (d, $J=9,5$ Hz, 1H), 5,11 (dd, $J=4,9, 13,3$ Hz, 1H), 4,58 - 4,27 (m, 4H), 3,66 (s, 3H), 2,99 - 2,83 (m, 1H), 2,67 - 2,56 (m, 1H), 2,45 - 2,29 (m, 1H), 2,08 - 1,93 (m, 1H).

Ejemplo 116

2-(2-aminopirimidin-4-il)-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoroacetamida

10



A. 4-yodopirimidin-2-amina. A una solución enfriada con hielo de 4-cloropirimidin-2-amina (5 g, 38,5 mmol) en ácido clorhídrico (100 mL) se añadió yoduro de sodio (17,2 g, 115,7 mmol) a 0°C y se agitó a temperatura ambiente durante 15 2 h. Se inactivó la mezcla de reacción con cautela con solución de bicarbonato de sodio acuosa a 0°C y se extrajo con diclorometano (3 X 150 mL). Se lavaron las capas orgánicas combinadas agua (150 mL), salmuera (150 mL), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró para proporcionar 4-yodopirimidina-2-amina (1,55 g, 7,01 mmol, 18% de rendimiento) como un líquido incoloro. MS (ESI) m/z 222 $[M+H]^+$.

B. 2-(2-aminopirimidin-4-il)-2,2-difluoroacetato de etilo. A una solución agitada de 4-yodopirimidina-2-amina (5 g, 22,60 mmol) en dimetilsulfóxido (10 mL) se añadió 2-bromo-2,2-difluoroacetato de etilo (4,53 mL, 33,92 mmol) seguido por polvo de cobre (3,7 g, 58,75 mmol) y se agitó a 50°C durante 4 h. Se neutralizó la mezcla de reacción con solución de cloruro de amonio saturada acuosa y se extrajo con acetato de etilo (3 X 150 mL). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con agua (2 X 50 mL), salmuera (50 mL), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para proporcionar 2-(2-aminopirimidin-4-il)-2,2-difluoroacetato de etilo (1,4 mg, 6,45 mmol, 28%) como un líquido marrón. MS (ESI) m/z 218 $[M+H]^+$.

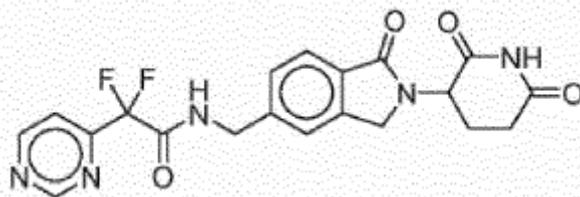
C. Ácido 2-(2-aminopirimidin-4-il)-2,2-difluoroacético. A una solución agitada en frío (0°C) de 2-(2-aminopirimidin-4-il)-2,2-difluoroacetato de etilo (700 mg, 3,22 mmol) en tetrahidrofurano se añadió ácido clorhídrico 1 N y se agitó a 30 temperatura ambiente durante 12 h. Se concentró la mezcla de reacción y se codestiló el residuo obtenido con tolueno para proporcionar ácido 2-(2-aminopirimidin-4-il)-2,2-difluoroacético (550 mg, 2,91 mmol, 82% de rendimiento) como un sólido blanco. MS (ESI) m/z 188 $[M-H]^+$.

D. 2-(2-aminopirimidin-4-il)-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoroacetamida. A 35 una solución agitada en frío (0°C) de clorhidrato de 3-(6-((metilamino)metil)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (683 mg, 2,21 mmol) y ácido 2-(2-aminopirimidin-4-il)-2,2-difluoroacético (500 mg, 2,21 mmol) en N,N-dimetilformamida (10 mL) se añadió N,N-diisopropiletilamina (1,15 mL, 6,63 mmol) seguido por 3-óxido hexafluorofosfato de 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio (1 g, 2,65 mmol) y se agitó a 40 temperatura ambiente durante 16 h. Se diluyó la mezcla de reacción con agua (70 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2 X 50 mL). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera (30 mL), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. Se purificó el residuo resultante por columna de fase inversa Reveleris C-18 usando acetonitrilo al 58% en ácido fórmico acuoso (0,1%) para proporcionar 2-(2-aminopirimidin-4-il)-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoroacetamida (52 mg, 11,6 mmol, 5% de rendimiento) como un sólido blanquecino. MS (ESI) m/z 445,1 $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,99 (s, 1H), 9,57 (t, $J = 6,0$ Hz, 1H), 8,46 (d, $J = 4,8$ Hz, 1H), 7,71(d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,60 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,07 (s, 1H), 6,86 (d, $J = 4,8$ Hz, 1H), 5,11 (dd, $J = 13,2, 4,8$ Hz, 1H), 4,48 (d, $J = 5,2$ Hz, 2H), 4,46 (d, $J = 16,9$ Hz, 1H), 4,31 (d, $J = 17,2$ Hz, 1H), 2,93 - 2,89 (m, 1H), 2,67 - 2,58 (m, 1H), 2,40 - 2,33 (m, 1H), 2,01 - 1,98 (m, 1H).

Ejemplo 117

50

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



A. 2,2-difluoro-2-(2-(metiltio)pirimidin-4-il)acetato de etilo. A una solución agitada de 4-cloro-2-(metiltio)pirimidina (5 g, 21,55 mmol) en dimetilsulfóxido (50 mL) se añadió 2-bromo-2,2-difluoroacetato de etilo (8 mL, 62,2 mmol) seguido por polvo de cobre (5,93 g, 93,4 mmol) a TA y se agitó a 60°C durante 6 h. Se basificó la mezcla de reacción con solución de bicarbonato de sodio saturada y se extrajo con acetato de etilo (3 X 20 mL). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con agua (40 mL), salmuera (40 mL), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró el disolvente y se purificó el producto en bruto obtenido por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando acetato de etilo en éter de petróleo al 20% para proporcionar 2,2-difluoro-2-(3-formilfenil)acetato de etilo (3 g, 12,00 mmol, 38%) como un líquido incoloro. MS (ESI) m/z 249,66 $[M+1]^+$.

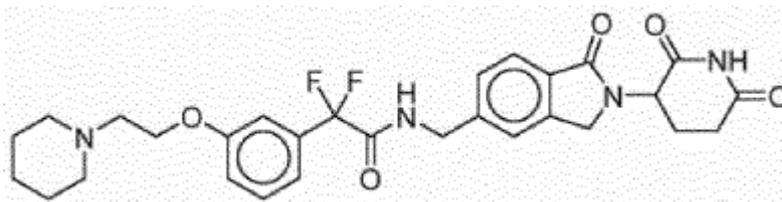
B. 2,2-difluoro-2-(pirimidin-4-il)acetato de etilo. Se añadió 2,2-difluoro-2-(2-(metiltio)pirimidin-4-il)acetato de etilo (2,8 g, 11,29 mmol) en tetrahidrofurano a trimetilsilano (5,3 mL) a 0°C y se añadió Pd/C al 10% (622 mg) y a continuación se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. Se filtró la mezcla de reacción a través de lecho de celite. Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera (10 mL), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. Se purificó el producto en bruto obtenido por cromatografía en columna instantánea (gel de sílice 100-200, acetato de etilo en éter de petróleo al 10%) para proporcionar 2,2-difluoro-2-(pirimidin-4-il)acetato de etilo (800 mg, 3,96 mmol, 36% de rendimiento) como un líquido incoloro. MS (ESI) m/z 203,65 $[M+1]^+$.

C. Ácido 2,2-difluoro-2-(pirimidin-4-il)acético. A una solución agitada de 2,2-difluoro-2-(pirimidin-4-il)acetato de etilo (1 g, 4,95 mmol) en tetrahidrofurano: etanol: agua (15 mL, 1:1:1) se añadió hidróxido de litio monohidratado (624 mg, 14,85 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Se extrajeron los productos volátiles a presión reducida y se disolvió el producto en bruto obtenido en agua (15 mL) y se lavó con acetato de etilo (2 x 10 mL). Se acidificó la capa acuosa con solución de clorhidrato 1 N y se extrajo con acetato de etilo (3 x 15 mL). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera (10 mL), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró en ácido 2,2-difluoro-2-(pirimidin-4-il)acético (800 mg, 4,59 mmol, 92% de rendimiento) como un compuesto semisólido. MS (ESI) m/z 175 $[M+1]^+$.

D. N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(pirimidin-4-il)acetamida. A una solución enfriada con hielo de ácido 2,2-difluoro-2-(pirimidin-4-il)acético (203 mg, 1,16 mmol) en piridina (10 mL) se añadió oxiclórico de fósforo (0,27 mL, 2,91 mmol) gota a gota y se agitó a 0-5°C durante 1 h y a continuación se añadió clorhidrato de 3-(6-(aminometil)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (300 mg, 0,97 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Se neutralizó la mezcla de reacción con bicarbonato de sodio saturado acuoso y se extrajo con acetato de etilo (3 X 15 mL). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con agua (15 mL), salmuera (15 mL), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. Se purificó el residuo resultante por cromatografía de columna en fase inversa Reveleris C-18 (acetonitrilo al 50-55% en ácido fórmico acuoso al 0,1% para proporcionar N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(pirimidin-4-il)acetamida (55 mg, 0,12 mmol, 12% de rendimiento) como un sólido blanquecino. MS (ESI) m/z 430,47 $[M+1]^+$. 1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10,99 (s, 1H), 9,81 (t, $J = 6,0$ Hz, 1H), 9,41 (s, 1H), 9,12 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 7,95 (dd, $J = 5,1, 1,5$ Hz, 1H), 7,71 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,44 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 5,11 (dd, $J = 13,2, 5,1$ Hz, 1H), 4,51 (d, $J = 6,3$ Hz, 2H), 4,47 (d, $J = 17,6$ Hz, 1H), 4,32 (d, $J = 17,4$ Hz, 1H), 2,96 - 2,88 (m, 1H), 2,63 - 2,57 (m, 1H), 2,43 - 2,38 (m, 1H), 2,07 - 1,98 (m, 1H).

Ejemplo 118

45 N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(3-(2-(piperidin-1-il)etoxi)fenil)acetamida



A. 2,2-difluoro-2-(3-hidroxifenil)acetato de metilo. A una solución agitada de 2,2-difluoro-2-(3-(metoximetoxi)fenil)acetato de etilo (13,0 g, 49,98 mmol) en diclorometano (130 mL) se añadió ácido trifluoroacético (65 mL) a 0°C y se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. Se inactivó la mezcla de reacción con agua (200 mL) y se extrajo con diclorometano (3 X 200 mL). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con agua (2 X 100 mL), salmuera (100 mL), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para proporcionar 2,2-difluoro-2-(3-hidroxifenil)acetato de metilo (8,0 g, 37,03 mmol, 74% de rendimiento). GCMS (*m/z*) 216,1.

B. 1-(2-cloroetil)piperidina. A una solución agitada de 2-(piperidin-1-il)etanol (4,0 g, 30,95 mmol) en diclorometano (40 mL) se añadió cloruro de tionilo (7,0 mL, 92,87) a 0°C y se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Se inactivó la mezcla de reacción con agua (50 mL) y se extrajo con diclorometano (3 X 50 mL). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con agua (2 X 50 mL), salmuera (50 mL), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para proporcionar 1-(2-cloroetil)piperidina (1,8 g, 12,24 mmol, 40% de rendimiento). GCMS (*m/z*) 147,1.

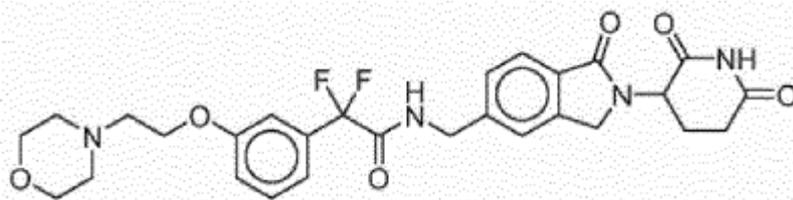
C. 2,2-difluoro-2-(3-(2-(piperidin-1-il)etoxi)fenil)acetato de etilo. A una solución agitada de 2,2-difluoro-2-(3-hidroxifenil)acetato de metilo (1,0 g, 4,62 mmol) en acetona (15 mL) se añadió 1-(2-cloroetil)piperidina (885 mg, 6,01 mmol), carbonato de potasio (1,9 g, 13,88 mmol) y se agitó a 55°C durante 4 h. Se filtró la mezcla de reacción con lecho de celite y se lavó con acetato de etilo (3 X 50 mL). Se secó el filtrado sobre sulfato de sodio y se concentró para proporcionar 2,2-difluoro-2-(3-(2-(piperidin-1-il)etoxi)fenil)acetato de etilo (1,4 g, 4,28 mmol, 93% de rendimiento). LCMS (ESI) *m/z* 328,0.

D. Ácido 2,2-difluoro-2-(3-(2-(piperidin-1-il)etoxi)fenil)acético. A una solución agitada en frío (0°C) de 2,2-difluoro-2-(3-(2-(piperidin-1-il)etoxi)fenil)acetato de etilo (1,4 g, 4,28 mmol) en mezcla de metanol-tetrahidrofurano-agua (20 mL, 1:1:1) se añadió hidróxido de litio monohidratado (539 mg, 12,84 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se concentró la mezcla de reacción y se neutralizó el residuo con bisulfato de potasio acuoso al 10% (20 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2 X 40 mL). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera (20 mL), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para proporcionar ácido 2,2-difluoro-2-(3-(2-(piperidin-1-il)etoxi)fenil)acético (700 mg, 2,34 mmol, 55% de rendimiento). LCMS (ESI) *m/z* 300,0.

E. N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(3-(2-(piperidin-1-il)etoxi)fenil)acetamida. A una solución agitada en frío (0°C) de ácido 2,2-difluoro-2-(3-(2-(piperidin-1-il)etoxi)fenil)acético (300 mg, 1,00 mmol) y clorhidrato de 3-(5-(aminometil)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (310 mg, 1,00 mmol) en N,N-dimetilformamida (20 mL) se añadió N,N-diisopropiletilamina (389 mg, 3,01 mmol) seguido por 3-óxido de hexafluorofosfato de 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio (572 mg, 1,50 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Se diluyó la mezcla de reacción con agua (50 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2 X 40 mL). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera (30 mL), se secó sobre sulfato de sodio, se concentró y se secó al vacío. Se purificó el producto por columna de fase inversa Reveleris C-18 usando acetonitrilo al 40% en ácido fórmico acuoso (0,1%) para proporcionar N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(3-(2-(piperidin-1-il)etoxi)fenil)acetamida (56 mg, 0,09 mmol, 9% de rendimiento) como un sólido blanquecino. LCMS (ESI) *m/z* 555,23 [M+1]⁺. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 10,99 (s, 1H), 9,66 (br t, *J*=5,9 Hz, 1H), 9,47 (br s, 1H), 7,68 (d, *J*=7,7 Hz, 1H), 7,51 (t, *J*=8,1 Hz, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,36 (d, *J*=7,8 Hz, 1H), 7,27 - 7,12 (m, 3H), 5,11 (br dd, *J*=5,1, 13,2 Hz, 1H), 4,56 - 4,21 (m, 6H), 3,61 - 3,45 (m, 4H), 3,10 - 2,83 (m, 3H), 2,68 - 2,55 (m, 1H), 2,44 - 2,30 (m, 1H), 2,08 - 1,91 (m, 1H), 1,90 - 1,60 (m, 5H), 1,50 - 1,30 (m, 1H).

45

Ejemplo 119

N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(3-(2-morfolinoetoxi)fenil)acetamida

50

A. 2,2-difluoro-2-(3-(2-morfolinoetoxi)fenil)acetato de etilo. A una solución agitada de 2,2-difluoro-2-(3-hidroxifenil)acetato de metilo (2,0 g, 9,25 mmol) en acetona (25 mL) se añadió ácido 4-(2-cloroetil)morfolino clorhídrico (2,23 g, 12,03 mmol), carbonato de potasio (3,83 g, 27,77 mmol) y se agitó a 55°C durante 16 h. Se inactivó la mezcla de reacción con agua (50 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 X 50 mL). Se lavaron las capas orgánicas combinadas

con agua (2 X 20 mL), salmuera (30 mL), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para proporcionar 2,2-difluoro-2-(3-(2-morfolinoetoxi)fenil)acetato de etilo (1,5 g, 4,55 mmol, 49% de rendimiento) como un líquido marrón. LCMS (ESI) m/z 330,0 $[M+1]^+$.

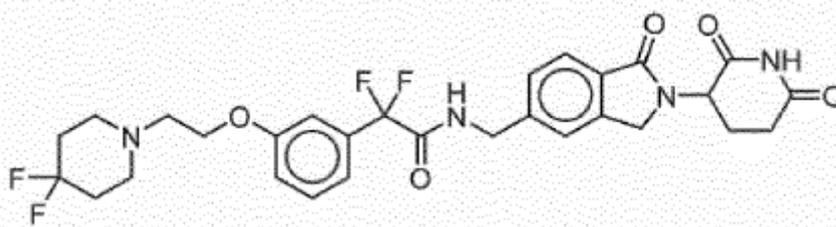
5 **B. Ácido 2,2-difluoro-2-(3-(2-morfolinoetoxi)fenil)acético.** A una solución agitada en frío (0°C) de 2,2-difluoro-2-(3-(2-morfolinoetoxi)fenil)acetato de etilo (1,5 g, 4,55 mmol) en mezcla de metanol/tetrahidrofurano/agua (20 mL, 1:1:1) se añadió hidróxido de litio monohidratado (382 mg, 9,11 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se concentró la mezcla de reacción y se neutralizó el residuo con bisulfato de potasio acuoso al 10% (20 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2 X 40 mL). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera (20 mL), se secó sobre
10 sulfato de sodio y se concentró para proporcionar ácido 2,2-difluoro-2-(3-(2-morfolinoetoxi)fenil)acético (600 mg, 1,99 mmol, 44% de rendimiento) como un sólido marrón. LCMS (ESI) m/z 302,0 $[M+1]^+$.

C. N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(3-(2-morfolinoetoxi)fenil)acetamida.
A una solución agitada en frío (0°C) de ácido 2,2-difluoro-2-(3-(2-morfolinoetoxi)fenil)acético (513 mg, 1,66 mmol) y
15 clorhidrato de 3-(5-(aminometil)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (500 mg, 1,66 mmol) en N,N-dimetilformamida (20 mL) se añadió N,N-diisopropiletilamina (643,8 mg, 4,98 mmol) seguido por 3-óxido hexafluorofosfato de 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio (946,4 mg, 2,49 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Se diluyó la mezcla de reacción con agua (50 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2 X 40 mL). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera (30 mL), se secó sobre sulfato de sodio, se
20 concentró y se secó al vacío. Se purificó el producto por columna de fase inversa Reveleris C-18 usando acetonitrilo al 40% en ácido fórmico acuoso (0,1%) para proporcionar sal de clorhidrato de N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(3-(2-morfolinoetoxi)fenil)acetamida (40 mg, 0,07 mmol, 4,4% de rendimiento) como un sólido blanquecino. LCMS (ESI) m/z 557,2 $[M+1]^+$. 1H RMN (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 10,99 (s, 1H), 10,17 (br s, 1H), 9,66 (br t, $J=6,1$ Hz, 1H), 7,68 (d, $J=7,8$ Hz, 1H), 7,51 (t, $J=8,1$ Hz, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,36 (d, $J=7,8$ Hz, 1H),
25 7,25 - 7,15 (m, 3H), 5,11 (dd, $J=4,9, 13,2$ Hz, 1H), 4,48 - 4,37 (m, 5H), 4,28 (d, $J=17,2$ Hz, 1H), 3,98 (br d, $J=12,2$ Hz, 2H), 3,73 (br t, $J=11,7$ Hz, 2H), 3,64 - 3,49 (m, 5H), 3,48 - 3,22 (m, 2H), 2,98 - 2,84 (m, 1H), 2,68 - 2,56 (m, 1H), 2,45 - 2,31 (m, 1H), 2,05 - 1,95 (m, 1H).

Ejemplo 120

30

2-(3-(2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)etoxi)fenil)-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)metil)-2,2-difluoroacetamida



35

A. 2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)acetato de etilo. A una solución agitada de hidrogenocloruro de 4,4-difluoropiperidina (2 g, 12,048 mmol) en tetrahidrofurano (45 mL) se añadió 2-bromoacetato de etilo (2,83 g, 18,07 mmol), trietilamina (6,51 mL, 48,19 mmol) seguido por yoduro de tetrabutilamonio (2,2 g, 6,024 mmol) a temperatura ambiente y se dejó en agitación a la misma temperatura durante 16 h. Se inactivó la reacción con agua con hielo y se extrajo con acetato
40 de etilo (3 X 30 mL). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera (30 mL), se secó sobre sulfato de sodio, y se concentró para proporcionar 2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)acetato de etilo (1,5 g, 7,2 mmol, 60% de rendimiento) como un líquido incoloro. GCMS (ESI) m/z 207 $[M]^+$.

B. 2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)etanol: A una solución agitada de 2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)acetato de etilo (2 g,
45 9,66 mmol) en tetrahidrofurano (15 mL) se añadió hidruro de litio-aluminio (9,6 mL, 19,32 mmol) a 0°C y se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Se enfrió la mezcla de reacción a 0°C y se inactivó con Celite/sulfato de sodio hidratado (4:1) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se filtró la suspensión espesa blanca se filtró a través de un lecho de Celite y se lavó minuciosamente con diclorometano (60 mL). Se secó el filtrado sobre sulfato de sodio y se concentró para proporcionar 2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)etanol (1 g, 6,06 mmol, 62% de rendimiento) como un
50 líquido incoloro. 1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 4,45 (bs, 1H), 3,50 (t, $J = 5,6$ Hz, 2H), 2,54-2,43 (m, 6H), 2,00 - 1,87 (m, 4H).

C. Metanosulfonato de 2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)etilo. A una solución de 2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)etanol (1 g,

4,8 mmol) en tetrahidrofurano se añadió cloruro de sulfonilmetano (0,706 mL) a 0°C y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se inactivó la mezcla de reacción con solución de bicarbonato de sodio acuosa y se extrajo con acetato de etilo (3 X 10 mL). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera (10 mL), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró para proporcionar metanosulfonato de 2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)etilo (800 mg, 3,27 mmol, 54% de rendimiento) como un líquido incoloro. Se usó el compuesto en bruto en la etapa siguiente sin purificación adicional.

D. Terc-butil(3-yodofenoxi)dimetilsilano. A una solución agitada de 3-yodofenol (5 g, 22,7 mmol) en N,N-dimetilformamida (15 mL, 1:1:1) se añadió sililcloruro de *terc*-butildimetilo (8,2 mL, 27,24 mmol) a 0°C y se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Se vertió la mezcla de reacción en agua con hielo (15 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 10 mL). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera (10 mL), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró para proporcionar *terc*-butil(3-yodofenoxi)dimetilsilano (10 g, 17,96 mmol, 80% de rendimiento) como compuesto semisólido que se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional.

E. 2,2-difluoro-2-(3-hidroxifenil)acetato de etilo. A una solución agitada de *terc*-butil(3-yodofenoxi)dimetilsilano (10 g, 22,33 mmol) en dimetilsulfóxido (75 mL) se añadió polvo de cobre (3,5 g, 55,82 mmol) seguido por 2-bromo-2,2-difluoroacetato de etilo (4,3 mL, 33,49 mmol) a temperatura ambiente y se agitó a 55°C durante 16 h. Se vertió la mezcla de reacción en agua (20 mL) y se filtró a través de un lecho de Celite. Se extrajo el filtrado con acetato de etilo (3 X 30 mL) y se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera (30 mL), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró para proporcionar 2,2-difluoro-2-(3-hidroxifenil)acetato de etilo (3,5 g, 16,20 mmol, 54% de rendimiento) como un líquido incoloro. MS (ESI) m/z 215,34 [M-1]⁺.

F. 2-(3-(2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)etoxi)fenil)-2,2-difluoroacetato de etilo. A una solución agitada de 2,2-difluoro-2-(3-hidroxifenil)acetato de etilo (700 mg, 2,86 mmol) en tolueno (20 mL) se añadió metanosulfonato de 2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)etilo (619 mg, 2,86 mmol) seguido por carbonato de potasio (1,59 g, 11,47 mmol), yoduro de tetrabutilamonio (30 mg) a temperatura ambiente y se dejó en agitación a 110°C durante 16 h. Se vertió la mezcla de reacción en agua con hielo y se extrajo con acetato de etilo (3 X 30 mL). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera (30 mL), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró para proporcionar 2-(3-(2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)etoxi)fenil)-2,2-difluoroacetato de etilo (600 mg, 1,65 mmol, 60% de rendimiento) como un líquido incoloro. MS (ESI) m/z 364,14 [M+1]⁺.

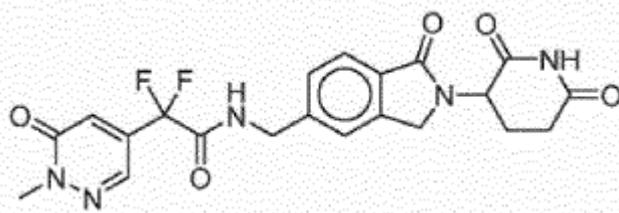
G. Ácido 2-(3-(2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)etoxi)fenil)-2,2-difluoroacético. A una solución agitada de 2-(3-(2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)etoxi)fenil)-2,2-difluoroacetato de etilo (1 g, 2,75 mmol) en tetrahidrofurano: metanol: agua (15 mL, 1:1:1) se añadió hidróxido de litio monohidratado (348 mg, 8,26 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Se extrajeron los productos volátiles a presión reducida y se disolvió el producto en bruto obtenido en agua (15 mL) y se lavó con acetato de etilo (2 x 10 mL). Se acidificó la capa acuosa con solución de clorhidrato 1 N y se extrajo con acetato de etilo (3 x 15 mL). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera (10 mL), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró para proporcionar ácido 2-(3-(2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)etoxi)fenil)-2,2-difluoroacético (800 mg, 2,38 mmol, 86% de rendimiento) como un compuesto semisólido. MS (ESI) m/z 334,04 [M]⁺.

H. 2-(3-(2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)etoxi)fenil)-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoroacetamida. A una solución agitada en frío (0°C) de clorhidrato de 3-(5-(aminometil)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (276 mg, 0,895 mmol) y ácido 2-(3-(2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)etoxi)fenil)-2,2-difluoroacético (300 mg, 0,895 mmol) en N,N-dimetilformamida (10 mL) se añadió N,N-diisopropiletilamina (0,3 mL, 1,79 mmol) seguido por 3-óxido hexafluorofosfato de 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio (408 mg, 1,074 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se diluyó la mezcla de reacción con agua (30 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2 X 40 mL). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera (20 mL), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. Se purificó el compuesto en bruto por columna de fase inversa Reveleris C-18 (acetonitrilo al 60%/ácido fórmico acuoso al 0,1%) para proporcionar 2-(3-(2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)etoxi)fenil)-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoroacetamida (45 mg, 0,076 mmol, 8% de rendimiento) como un sólido blanquecino. MS (ESI) m/z 591,17. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,98 (s, 1H), 9,61 (t, *J* = 5,6 Hz, 1H), 7,67 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,44 (dd, *J* = 8,0, 7,6 Hz, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,36 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,16 - 7,11 (m, 3H), 5,10 (dd, *J* = 13,2, 5,6 Hz, 1H), 4,45 (d, *J* = 6,0 Hz, 2H), 4,42 (d, *J* = 17,8 Hz, 1H), 4,28 (d, *J* = 17,2 Hz, 1H), 4,09 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H), 2,95 - 2,87 (m, 1H), 2,78 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H), 2,65 - 2,59 (m, 5H), 2,45 - 2,35 (m, 1H), 2,03 - 1,88 (m, 5H).

Ejemplo 121

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

60



A. 4,5-dicloro-2-metilpiridacin-3(2H)-ona. A una solución agitada de 4,5-dicloropiridacin-3-ol (20 g, 0,121 mol) en N,N-dimetilformamida (100 mL) se añadió carbonato de potasio (42 g, 0,303 mol) seguido por yoduro de metilo (18,9 g, 0,133 mol) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se filtró la mezcla de reacción, al filtrado se le añadió agua (100 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 X 100 mL). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con agua (100 mL), salmuera (100 mL), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. Se purificó el residuo resultante por cromatografía en columna (sílice 100-200) usando 10-acetato de etilo al 20% en hexanos para proporcionar 4,5-dicloro-2-metilpiridacin-3(2H)-ona (15 g, 0,0837 mol, 69% de rendimiento). MS (ESI) m/z 179,03 $[M+1]^+$.

10

B. 5-yodo-2-metilpiridacin-3(2H)-ona. A 4,5-dicloro-2-metilpiridacin-3(2H)-ona (15 g, 83,79 mmol) se le añadió el 47% de ácido yodhídrico acuoso (185 mL) y se agitó durante 24 h a 140°C. A esta mezcla de reacción se le añadió tiosulfato de sodio saturado acuoso y se extrajo con acetato de etilo (3 X 100 mL). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con agua (2 X 50 mL), salmuera (50 mL), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron. Se purificó el residuo resultante por cromatografía en columna (sílice 100-200) usando acetato de etilo en hexanos al 30-40% para proporcionar 5-yodo-2-metilpiridacin-3(2H)-ona (8,5 g, 36,016 mmol, 43% de rendimiento). MS (ESI) m/z 237,22 $[M+1]^+$.

15

C. 2-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridacin-4-il)malonato de 1-terc-butil-3-etilo. A una suspensión de hidruro de sodio (2,07 g, 86,44 mmol) en 1,4-dioxano (85 mL) a 10°C se añadió gota a gota malonato de *terc*-butiletilo (7 g, 37,45 mmol) y se dejó calentar a 25°C durante 1 h con agitación. A continuación se añadió 5-yodo-2-metilpiridacin-3(2H)-ona (8,5 g, 36,016 mmol) en porciones a 25°C y se sometió a reflujo durante 2 h. Se diluyó la mezcla de reacción con agua enfriada con hielo (100 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 X 100 mL). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con agua (50 mL), salmuera (50 mL), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. Se purificó el residuo resultante por cromatografía en columna (sílice 100-200) usando acetato de etilo en hexanos al 20-30% para proporcionar 2-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridacin-4-il)malonato de 1-*terc*-butil-3-etilo (7 g, 23,64 mmol, 65% de rendimiento). MS (ESI) m/z 296,97 $[M+1]^+$.

25

D. 2-fluoro-2-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridacin-4-il)malonato de 1-terc-butil-3-etilo. A una solución de 2-(6-cloropiridacin-3-il)malonato de 1-*terc*-butilo-3-etilo (7 g, 23,64 mmol) en tetrahidrofurano (100 mL) a 0°C se añadió hidruro de sodio (1,2 g, 25,77 mmol). Se filtró la reacción durante 15 min. Se añadió una solución turbia de SelectFluor (9,12 g, 25,77 mmol) en N,N-dimetilformamida (20 mL seca) gota a gota a 0°C durante un periodo de 10 min y se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 2 h. Se inactivó la reacción con cloruro de amonio (50 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 X 70 mL). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con agua (50 mL), salmuera (50 mL), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. Se purificó el residuo resultante por cromatografía en columna (sílice 100-200) usando acetato de etilo en hexanos al 25-35% para proporcionar 2-fluoro-2-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridacin-4-il)malonato de 1-*terc*-butil-3-etilo (5 g, 15,92 mmol, 67% de rendimiento). LCMS (ESI) m/z 315,40 $[M+1]^+$.

35

E. 2-fluoro-2-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridacin-4-il)acetato de etilo. Se agitó una solución de 2-fluoro-2-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridacin-4-il)malonato de 1-*terc*-butil-3-etilo (5 g, 15,92 mmol) en 25 mL de ácido trifluoroacético/diclorometano (1:1) a temperatura ambiente durante 4 h. A esta mezcla de reacción se le añadió solución de bicarbonato de sodio saturada acuosa y se extrajo con acetato de etilo (3 X 70 mL). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con agua (50 mL), salmuera (50 mL), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. Se purificó el residuo resultante por cromatografía en columna (sílice 100-200) usando acetato de etilo en hexanos al 25-35% para proporcionar 2-fluoro-2-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridacin-4-il)acetato de etilo (3 g, 32,71 mmol, 88% de rendimiento). LCMS (ESI) m/z 215,13 $[M+1]^+$.

45

F. 2,2-difluoro-2-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridacin-4-il)acetato de etilo. A una solución de 2-fluoro-2-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridacin-4-il)acetato de etilo (3 g, 32,71 mmol) en tetrahidrofurano seco (30 mL) se añadió hexametildisililacida de litio (16,8 mL, 39,25 mmol) gota a gota a -78°C durante un periodo de 10 min. Después de agitación durante 15 min a la misma temperatura, se añadió una solución de SelectFluor (5,9 g, 16,8 mmol) en N,N-dimetilformamida seca (10 mL) gota a gota durante 10 min. Tras completar la adición, se dejó calentar la reacción a temperatura ambiente durante 30 min con agitación y se inactivó con cloruro de amonio saturado (50 mL). Después de la evaporación de las fracciones orgánicas en el evaporador rotatorio, se diluyó la mezcla de reacción con agua

50

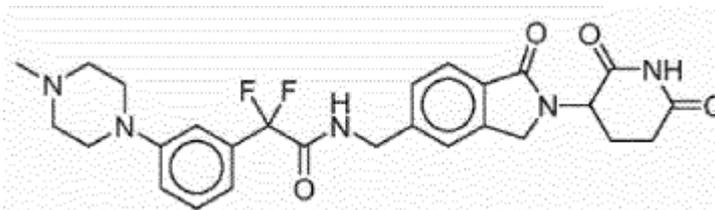
enfriada con hielo (50 mL) y se extrajo con acetato de etilo (5 X 50 mL). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con agua (30 mL), salmuera (30 mL), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. Se purificó el residuo resultante por cromatografía en columna CombiFlash (sílice 100-200) usando acetato de etilo en hexanos al 20-30% para proporcionar 2,2-difluoro-2-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridacin-4-il)acetato de etilo (1,2 g, 5,17 mmol, 36% de rendimiento). LCMS (ESI) m/z 233,39 [M+1]⁺.

G. Ácido 2,2-difluoro-2-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridacin-4-il)acético. A una solución agitada en frío (0°C) de 2,2-difluoro-2-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridacin-4-il)acetato de etilo (1,2 g, 5,17 mmol) en 1,4-dioxano (36 mL) se añadió solución de ácido clorhídrico acuosa 3 N (24 mL) a 5°C y se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Se diluyó la mezcla de reacción con agua (20 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2 X 30 mL). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con agua (20 mL), salmuera (20 mL), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para proporcionar ácido 2,2-difluoro-2-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridacin-4-il)acético (700 mg, 3,43 mmol, 66% de rendimiento) como un sólido blanquecino. LCMS (ESI) m/z 205,02 [M+1]⁺.

15 H. N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridacin-4-il)acetamida. A una solución agitada en frío (0°C) de ácido 2,2-difluoro-2-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridacin-4-il)acético (197,6 mg, 0,968 mmol) en piridina se añadió cloruro de fosforilo (0,27 mL, 2,906 mmol) gota a gota y se agitó a 0-5°C durante 1 h. A continuación se añadió a esta mezcla de reacción clorhidrato de 3-(5-(aminometil)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (300 mg, 0,968 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Se neutralizó la mezcla de reacción con bicarbonato de sodio acuoso saturado (hasta pH=8) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 mL). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con agua (2 X 10 mL), salmuera (10 mL), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron. Se purificó el residuo resultante por cromatografía de columna en fase inversa Reveleris C-18 usando acetonitrilo al 40-60% en ácido fórmico acuoso (0,1%) para proporcionar N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridacin-4-il)acetamida (70 mg, 0,152 mmol, 15% de rendimiento) como un sólido blanquecino. MS (ESI) m/z 459,16 [M+1]⁺. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10,98 (s, 1H) 9,80 (br t, J=5,66 Hz, 1H) 8,06 (d, J=2,19 Hz, 1H) 7,70 (d, J=7,68 Hz, 1H) 7,47 (s, 1H) 7,40 (d, J=8,04 Hz, 1H) 7,15 (s, 1H) 5,11 (dd, J = 13,16, 5,12 Hz, 1H) 4,55 - 4,23 (m, 4 H) 3,69 (s, 1 H) 3,01 - 2,82 (m, 1H) 2,68 - 2,45 (m, 1 H) 2,46 - 2,31 (m, 1 H) 2,06 - 1,93 (m, 1 H).

30

Ejemplo 121

N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(3-(4-metilpiperacin-1-il)fenil)acetamida

35

A. 2-(3-bromofenil)acetato de metilo. A una solución de ácido 2-(3-bromofenil)acético (25 g, 116,27 mmol) en diclorometano (60 mL) se añadió cloruro de oxalilo (20 mL, 232,25 mmol) seguido por N,N-dimetilformamida (1 mL) a 0°C y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se concentró la mezcla de reacción, a este residuo resultante se le añadió metanol (250 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se concentró la masa de reacción, se inactivó el residuo resultante con bicarbonato de sodio acuoso saturado (250 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 X 200 mL). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con agua (2 X 100 mL), salmuera (200 mL), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró 2-(3-bromofenil)acetato de metilo (20 g, 87,71 mmol, 76% de rendimiento) como un líquido incoloro. LCMS (ESI) m/z 270,29 [M+42]⁺. (aducto ACN).

45 B. 2-(3-(4-metilpiperacin-1-il)fenil)acetato de etilo. A una solución desgasificada de 2-(3-bromofenil)acetato de metilo (20 g, 87,71 mmol) en tolueno (250 mL) se añadió 1-metilpiperacina (10,52 g, 105,52 mmol), carbonato de cesio (40 g, 122,79 mmol) y se desgasificó durante 30 min. A esta mezcla de reacción se añadió a continuación 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftaleno (818 mg, 1,31 mmol), acetato de paladio (II) (590 mg, 0,877 mmol) y se agitó a 110°C durante 16 h. Se filtró la mezcla de reacción a través de lecho de Celite, se concentró el filtrado, se diluyó con agua (300 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 X 200 mL). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con agua (200 mL) y salmuera (150 mL), se secó sobre sulfato de sodio, se concentró la capa orgánica a presión reducida para dar el producto en bruto que se purificó por cromatografía en columna CombiFlash (sílice 100-200) usando metanol al 21-24% en diclorometano para proporcionar 2-(3-(4-metilpiperacin-1-il)fenil)acetato de etilo (4,0 g, 16,12 mmol, 19% de rendimiento) como un sólido de color marrón. LCMS (ESI) m/z 249,26[M+1]⁺.

C. 2,2-difluoro-2-(3-(4-metilpiperacín-1-il)fenil)acetato de etilo. A una solución de 2-(3-(4-metilpiperacín-1-il)fenil)acetato de etilo (4 g, 16,12 mmol) en tetrahidrofurano seco (80 mL) se añadió hexametildisilamida de litio (1 M en tetrahidrofurano) (24 mL, 24,18 mmol) gota a gota a -78°C y se agitó durante 15 min. A esto se añadió una solución de N-fluorodibencenosulfonimida (7,6 g, 24,18 mmol) en tetrahidrofurano seco (20 mL) gota a gota durante un periodo de 10 min. Tras completar la adición, se dejó calentar la reacción a temperatura ambiente durante un periodo de 30 min y se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. Se inactivó la reacción con cloruro de amonio saturado (50 mL) diluido con agua enfriada con hielo (100 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2 X 200 mL). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera (100 mL), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para proporcionar 2,2-difluoro-2-(3-(4-metilpiperacín-1-il)fenil)acetato de etilo (2,2 g, 8,87 mmol) como un sólido de color marrón claro. LCMS (ESI) *m/z* 285,40 [M+1]⁺.

D. Ácido 2,2-difluoro-2-(3-(4-metilpiperacín-1-il)fenil)acético. A una solución agitada en frío (0°C) de 2,2-difluoro-2-(3-(4-metilpiperacín-1-il)fenil)acetato de etilo (2,0 g, 7,04 mmol) en mezcla de tetrahidrofurano:metanol:agua (1:1:1, 30 mL) se añadió hidróxido de litio monohidratado (504 mg, 21,12 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se concentró la mezcla de reacción y se diluyó el residuo con agua (50 mL) y se lavó con éter dietílico (2 X 50 mL). Se neutralizó la capa acuosa con bisulfato de potasio acuoso al 10% (15 mL) y se puso la liofilización para dar ácido 2,2-difluoro-2-(3-(4-metilpiperacín-1-il)fenil)acético (1,2 g, 4,44 mmol). LCMS (ESI) *m/z* 270,11[M+1]⁺.

E. N-((2-(2,6-dioxopiperidín-3-il)-1-oxoisindolín-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(3-(4-metilpiperacín-1-il)fenil)acetamida. A una solución agitada en frío (0°C) de ácido 2,2-difluoro-2-(3-(4-metilpiperacín-1-il)fenil)acético (524 mg, 1,94 mmol) en piridina (10 mL) se añadió cloruro de fosforilo (0,45 mL, 4,83 mmol) a 0-5°C y se agitó a la misma temperatura durante 1 h. A continuación se añadió clorhidrato de 3-(5-(aminometil)-1-oxoisindolín-2-il)piperidina-2,6-diona (500 mg, 1,61 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se concentró la mezcla de reacción. Se purificó el residuo resultante por PREP-HPLC ((*Atlantis-T₃ column*) usando acetonitrilo - 0,1% de bicarbonato de amonio en agua como eluyente). Después de que la liofilización LCMS indicara el 84% de *m/z* deseado, se observó el 16% de anillo abierto *m/z*, que se purificó adicionalmente mediante cromatografía en columna CombiFlash usando metanol al 6-7% en diclorometano para proporcionar N-((2-(2,6-dioxopiperidín-3-il)-1-oxoisindolín-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(3-(4-metilpiperacín-1-il)fenil)acetamida (35 mg, 0,067 mmol, 4% de rendimiento) como un sólido blanquecino. LCMS (ESI) *m/z* 526,39 [M+1]⁺. ¹H RMN (300MHz, DMSO-*d*₆) δ = 11,00 (s, 1H), 9,59 (br t, *J*=6,1 Hz, 1H), 7,67 (d, *J*=7,7 Hz, 1H), 7,45 - 7,29 (m, 3H), 7,11 (br d, *J*=8,4 Hz, 1H), 7,04 (s, 1H), 6,97 (br d, *J*=7,7 Hz, 1H), 5,11 (br dd, *J*=5,1, 13,2 Hz, 1H), 4,53 - 4,34 (m, 3H), 4,33 - 4,21 (m, 1H), 3,42 - 3,26 (m, 4H), 3,14 (br s, 4H), 3,00 - 2,84 (m, 1H), 2,66 - 2,66 (m, 1H), 2,42 - 2,33 (br dd, *J*=4,2, 13,0 Hz, 1H), 2,27 (br s, 3H), 2,06 - 1,92 (m, 1H).

Ejemplo 123

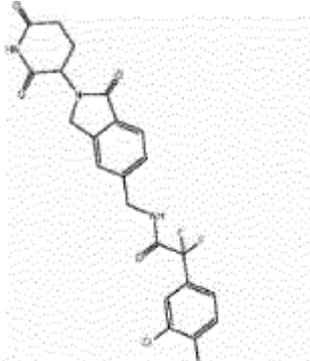
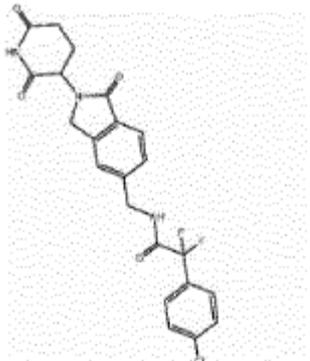
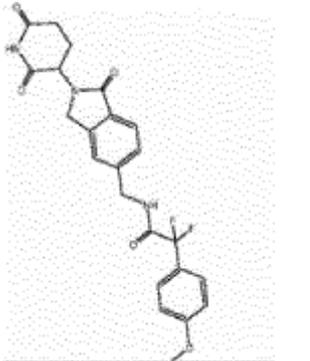
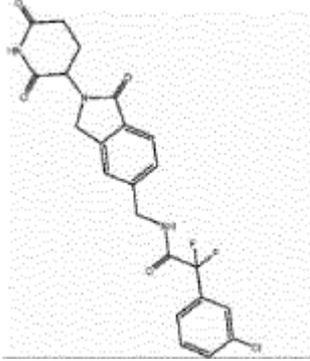
EFFECTO DE LOS COMPUESTOS DE PRUEBA EN PROLIFERACIÓN DE CÉLULAS KG-1

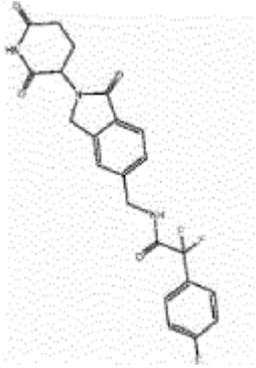
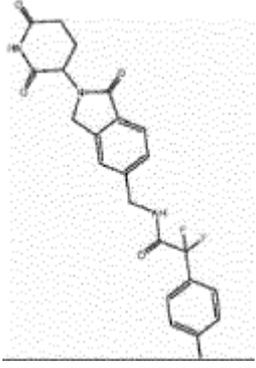
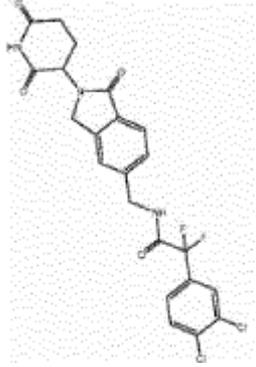
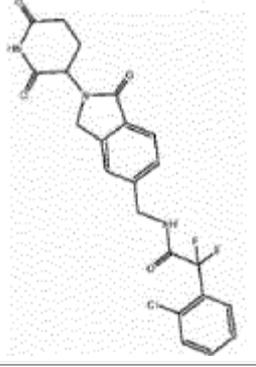
Se evaluó la actividad antiproliferativa del compuesto de prueba en la línea celular KG-1 (American Type Culture Collection [ATCC]: número de catálogo ATCC® CCL-246™) 72 horas después del tratamiento. Se optimizó la densidad de sedimentación para KG-1 para garantizar la linealidad del ensayo en placas de 384 pocillos.

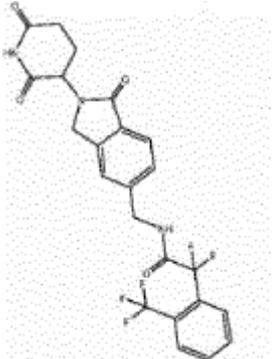
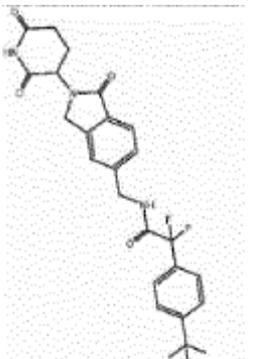
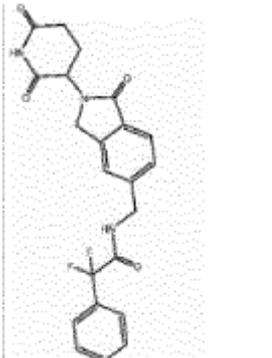
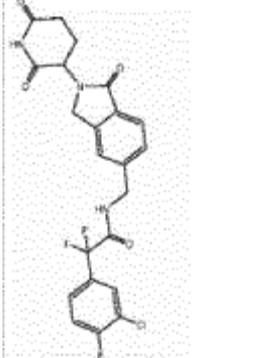
Se determinaron concentraciones crecientes del compuesto de prueba (0,5 nM a 10 μM) de una forma de dilución en serie de 10 puntos (3 veces de dilución) por duplicado mediante un dispensador acústico (EDC ATS-100) en una placa de 384 pocillos vacía. La concentración de dimetilsulfóxido (DMSO) se mantuvo constante para una concentración final de ensayo del 0,1% de DMSO. Antes de la prueba se cultivaron células KG-1 en medio RPMI-1640 (Roswell Park Memorial Institute - 1640) con FBS (suero bovino fetal: HyClone) al 10% y se amplió en matraces de cultivo para proporcionar cantidades suficientes de material de partida. A continuación se diluyeron las células en 5.000 células por pocillo, en un volumen de 50 μL y se añadieron directamente a las placas de 384 pocillos en las que se observó el compuesto. Se dejaron crecer las células durante 72 horas en CO₂ al 5% a 37°C. En el momento en que comenzó la exposición de las células al compuesto (*t*₀), se evaluó el número de células viables inicial mediante Cell Titer-Glo® Luminescent Cell Viability Assay en una relación 1 vol: 2 vol según las instrucciones del fabricante (Promega Corporation, Madison, WI) cuantificando el nivel de luminiscencia generado por adenosina-5'-trifosfato (ATP) presente en células viables. Después de 72 horas, se evaluó la viabilidad celular de las células t-tratadas por medio de Cell Titer-Glo® y se leyó la luminiscencia. En la Tabla 1 se proporcionan valores de IC₅₀ para compuestos de ejemplo.

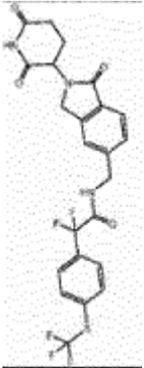
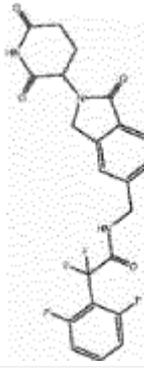
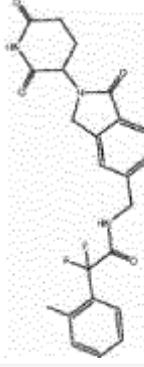
En la Tabla 1, se proporcionan valores de IC₅₀ del modo siguiente: A:< 0,01 μM; B:0,01 a 0,05 μM; C:> 0,05 μM a 0,1 μM; y D:> 0,1 μM a 10 μM.

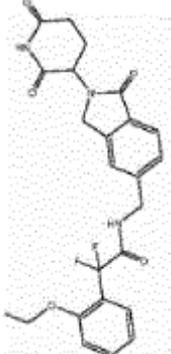
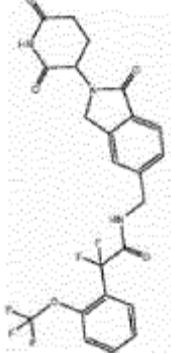
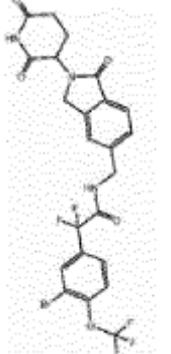
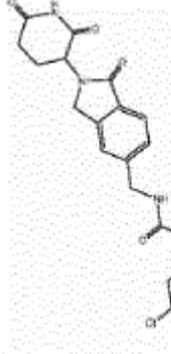
Tabla 1

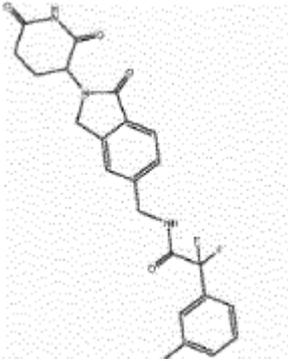
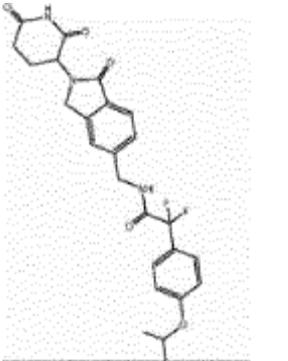
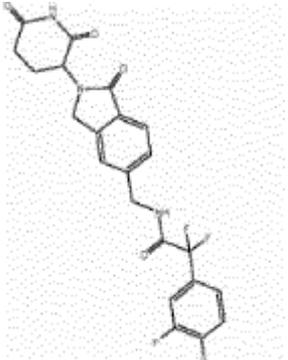
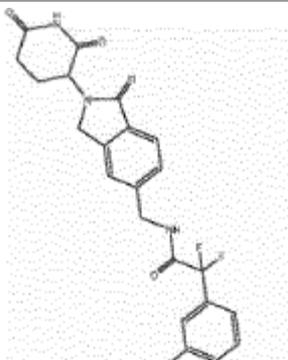
Comp. nº	Compuesto	Nombre	MH+	FCA Prolif Cell TiterGlo KG-1 72h (IC ₅₀)
1		2-(3-cloro-4-metilfenil)-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)metil)-2,2-difluoroacetamida	476,2	B
2		2-(4-clorofenil)-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)metil)-2,2-difluoroacetamida	462,0	B
3		N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(4-metoxifenil)acetamida	458,2	D
4		2-(3-clorofenil)-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)metil)-2,2-difluoroacetamida	462,2	B

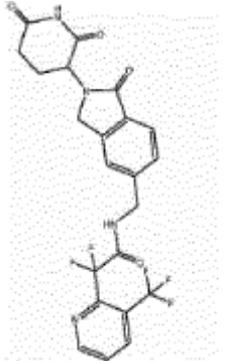
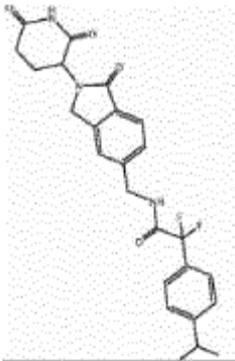
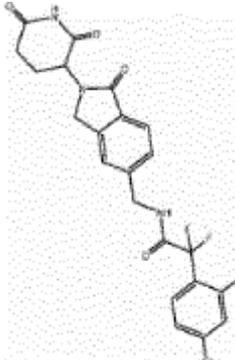
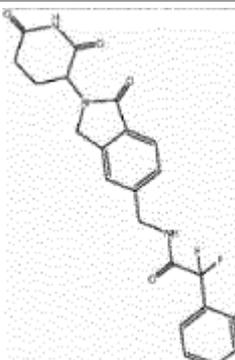
Comp. n°	Compuesto	Nombre	MH+	FCA Prolif Cell TiterGlo KG-1 72h (IC ₅₀)
5		N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(4-fluorofenil)acetamida	446,2	B
6		N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-p-tolilacetamida	442,2	B
7		2-(3,4-diclorofenil)-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)metil)-2,2-difluoroacetamida	498,0	B
8		2-(2-clorofenil)-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)metil)-2,2-difluoroacetamida	462,0	D

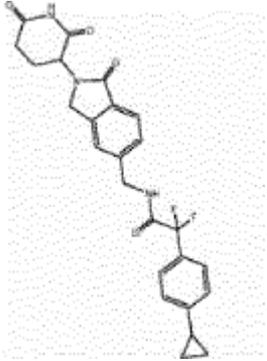
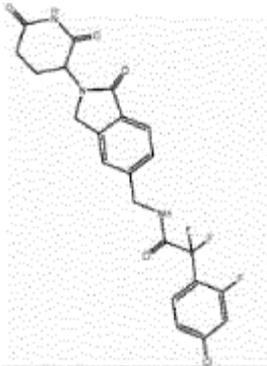
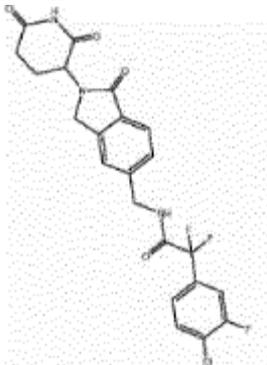
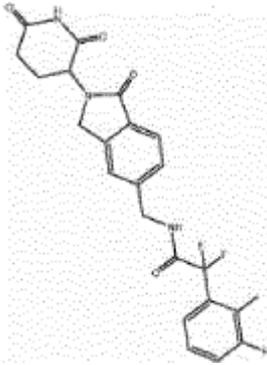
Comp. n°	Compuesto	Nombre	MH+	FCA Prolif Cell TiterGlo KG-1 72h (IC ₅₀)
9		N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(2-(trifluorometil)fenil)acetamida	NA	B
10		2-(4-terc-butilfenil)-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)metil)-2,2-difluoroacetamida	484,0	A
11		N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-fenilacetamida	428,2	C
12		2-(3-cloro-4-fluorofenil)-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)metil)-2,2-difluoroacetamida	480,0	B

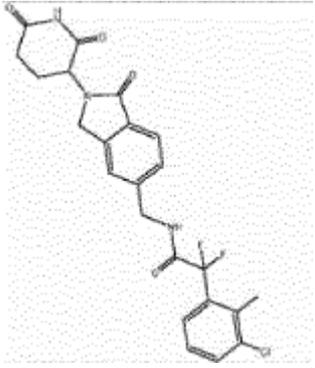
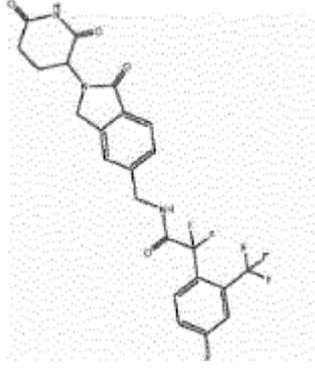
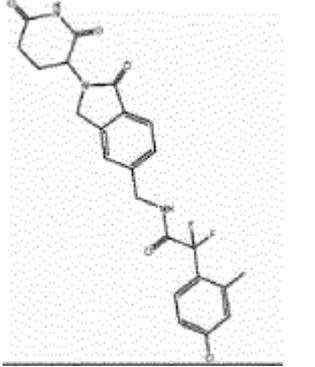
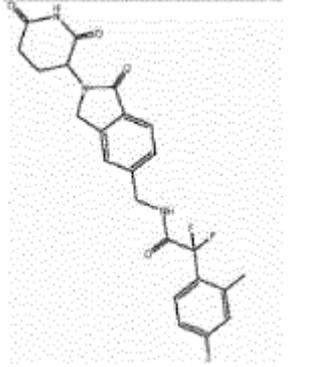
Comp. n°	Compuesto	Nombre	MH+	FCA Prolif Cell TiterGlo KG-1 72h (IC ₅₀)
13		N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(4-(trifluorometiltio)fenil)acetamida	528,1	D
14		2-(2,6-difluorofenil)-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)metil)-2,2-difluoroacetamida	464,2	D
15		N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-o-tolilacetamida	442,2	B
16		N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(2-fluorofenil)acetamida	446,2	C

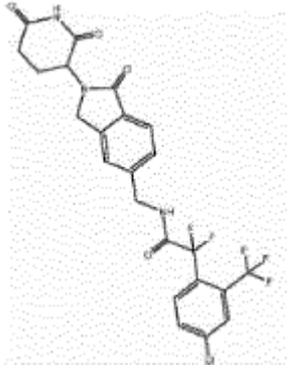
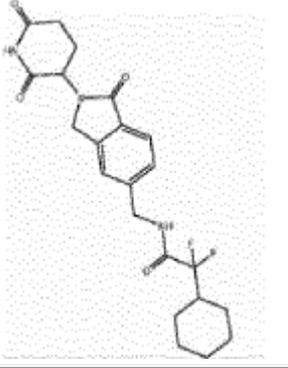
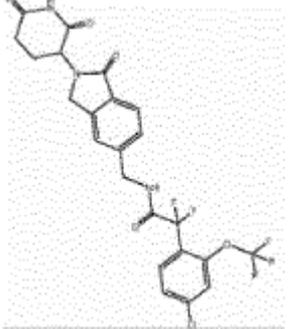
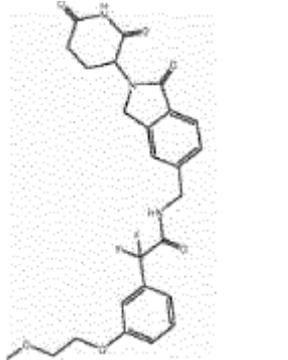
Comp. n°	Compuesto	Nombre	MH+	FCA Prolif Cell TiterGlo KG-1 72h (IC ₅₀)
17		N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoindolin-5-il)metil)-2-(2-etoxifenil)-2,2-difluoroacetamida	472,2	B
18		N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(2-(trifluorometoxi)fenil)acetamida	512,2	B
19		2-(3-bromo-4-(trifluorometoxi)fenil)-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoroacetamida	592,0	B
20		2-(3-cloro-4-metoxifenil)-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoroacetamida	492,5	D

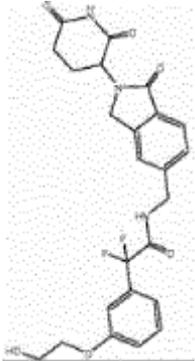
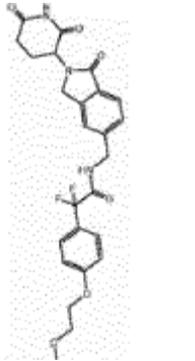
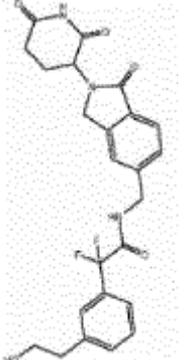
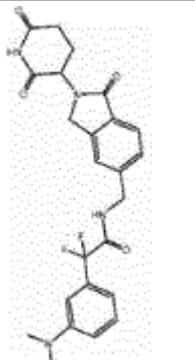
Comp. n°	Compuesto	Nombre	MH+	FCA Prolif Cell TiterGlo KG-1 72h (IC ₅₀)
21		N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-m-tolilacetamida	442,3	B
22		N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(4-isopropoxifenil)acetamida	486,1	B
23		2-(3,4-difluorofenil)-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoroacetamida	464,0	D
24		N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(3-fluorofenil)acetamida	446,0	D

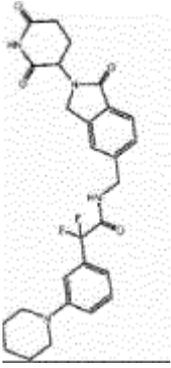
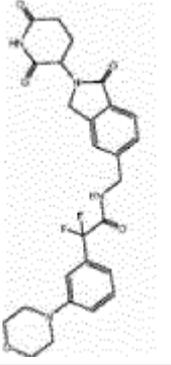
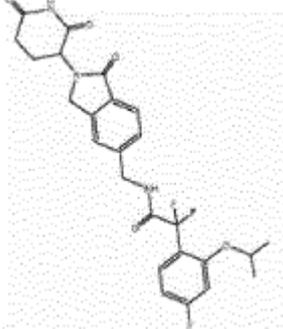
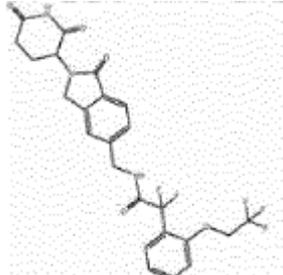
Comp. nº	Compuesto	Nombre	MH+	FCA Prolif Cell TiterGlo KG-1 72h (IC ₅₀)
25		N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(3-(trifluorometil)piridin-2-il)acetamida	497,4	C
26		N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(4-isopropilfenil)acetamida	470,2	A
27		2-(2,4-diclorofenil)-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoroacetamida	496,0	C
28		N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(2-metoxifenil)acetamida	458,2	D

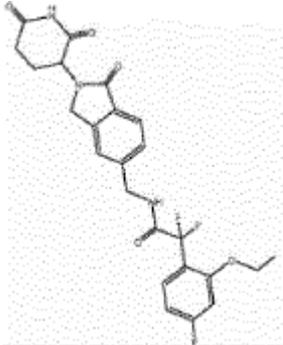
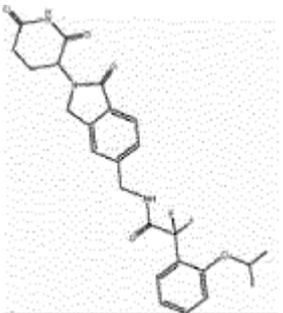
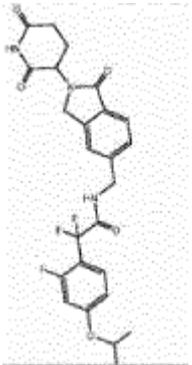
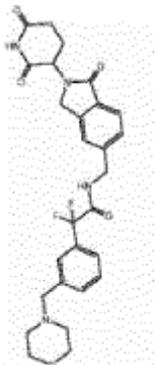
Comp. n°	Compuesto	Nombre	MH+	FCA Prolif Cell TiterGlo KG-1 72h (IC ₅₀)
29		2-(4-ciclopropilfenil)-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)metil)-2,2-difluoroacetamida	468,1	C
30		2-(4-cloro-2-fluorofenil)-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)metil)-2,2-difluoroacetamida	480,1	A
31		2-(4-cloro-3-fluorofenil)-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)metil)-2,2-difluoroacetamida	480,1	B
32		N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(3-fluoro-2-metilfenil)acetamida	460,1	B

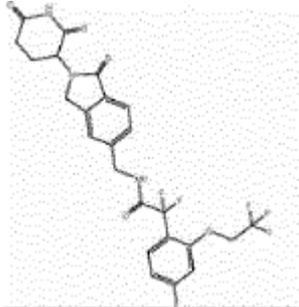
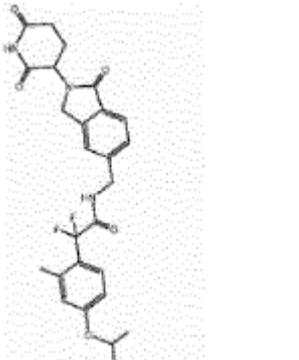
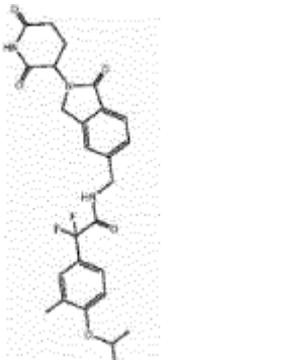
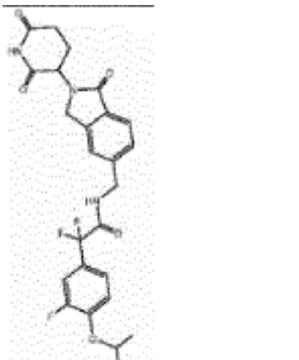
Comp. n°	Compuesto	Nombre	MH+	FCA Prolif Cell TiterGlo KG-1 72h (IC ₅₀)
33		2-(3-cloro-2-metilfenil)-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)metil)-2,2-difluoroacetamida	476,1	A
34		N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil)acetamida	514,1	B
35		2-(4-cloro-2-metilfenil)-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)metil)-2,2-difluoroacetamida	476,1	B
36		N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(4-fluoro-2-metilfenil)acetamida	460,1	B

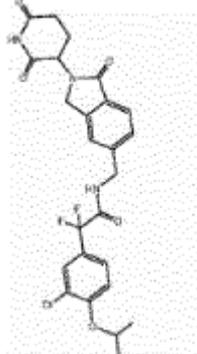
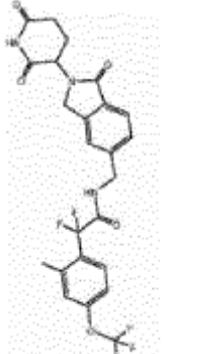
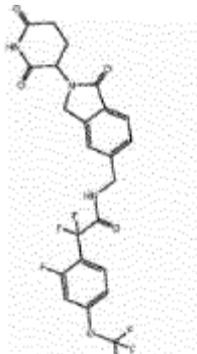
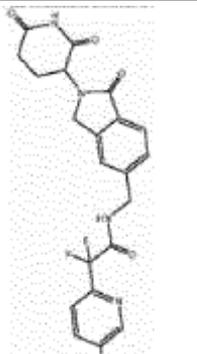
Comp. nº	Compuesto	Nombre	MH+	FCA Prolif Cell TiterGlo KG-1 72h (IC ₅₀)
37		2-(4-cloro-2-(trifluorometil)fenil)-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)metil)-2,2-difluoroacetamida	530,1	B
38		2-ciclohexil-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)metil)-2,2-difluoroacetamida	434,1	B
39		2-(4-cloro-2-(trifluorometoxi)fenil)-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)metil)-2,2-difluoroacetamida	546,0	A
40		N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(3-(2-metoxietoxi)fenil)acetamida	502,0	C

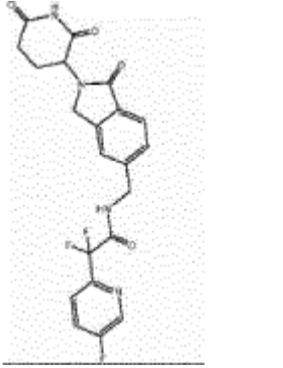
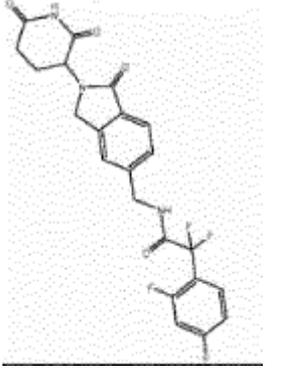
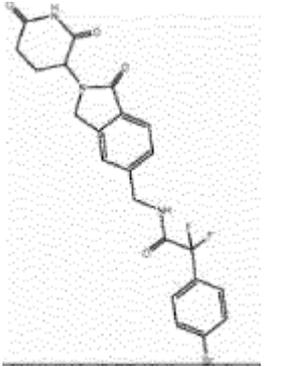
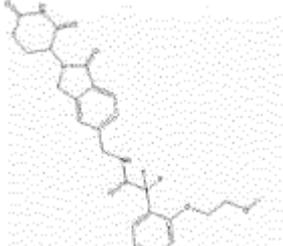
Comp. n°	Compuesto	Nombre	MH+	FCA Prolif Cell TiterGlo KG-1 72h (IC ₅₀)
41		N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(3-(2-hidroxietoxi)fenil)acetamida	488,1	D
42		N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(4-(2-metoxietoxi)fenil)acetamida	502,1	D
43		N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(3-(2-hidroxietil)fenil)acetamida	472,1	D
44		2-(3-(dimetilamino)fenil)-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoroacetamida	470,8	B

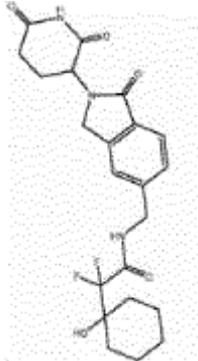
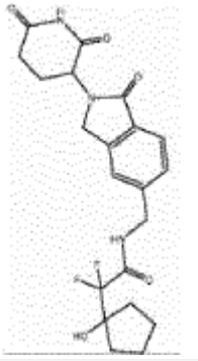
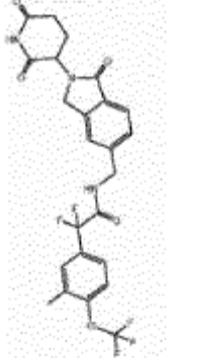
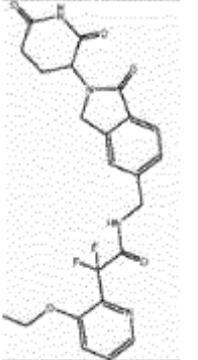
Comp. n°	Compuesto	Nombre	MH+	FCA Prolif Cell TiterGlo KG-1 72h (IC ₅₀)
45		N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(3-(piperidin-1-il)fenil)acetamida	510,8	A
46		N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(3-morfolinofenil)acetamida	513,0	D
47		N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(4-fluoro-2-isopropoxifenil)acetamida	504,0	A
48		N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(2-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil)acetamida	525,9	B

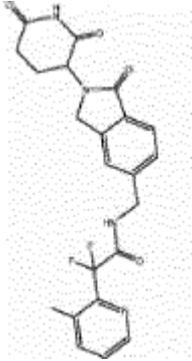
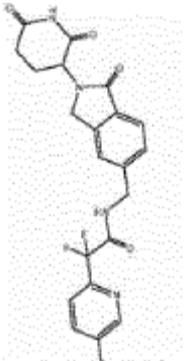
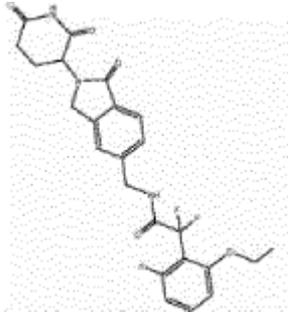
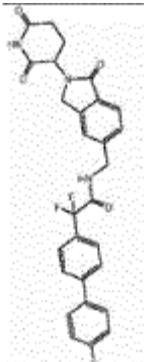
Comp. n°	Compuesto	Nombre	MH+	FCA Prolif Cell TiterGlo KG-1 72h (IC ₅₀)
49		N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoindolin-5-il)metil)-2-(2-etoxi-4-fluorophenil)-2,2-difluoroacetamida	490,0	B
50		N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(2-isopropoxifenil)acetamida	486,0	A
51		N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(2-fluoro-4-isopropoxifenil)acetamida	504,0	B
52		N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(3-(morfolinometil)fenil)acetamida	527,0	D

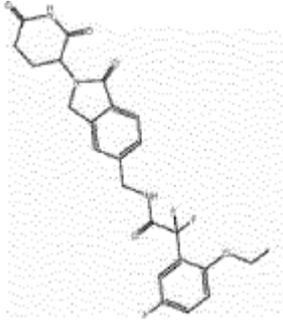
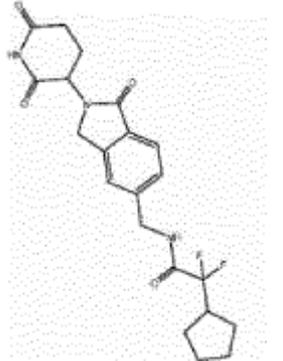
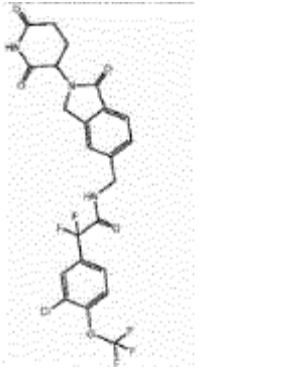
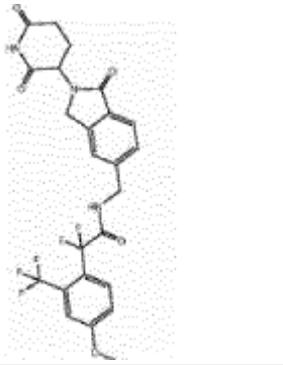
Comp. n°	Compuesto	Nombre	MH+	FCA Prolif Cell TiterGlo KG-1 72h (IC ₅₀)
53		N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(4-fluoro-2-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil)acetamida	544,0	A
54		N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(4-isopropoxi-2-metilfenil)acetamida	500,2	A
55		N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(4-isopropoxi-3-metilfenil)acetamida	500,6	B
56		N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(3-fluoro-4-isopropoxifenil)acetamida	504,6	D

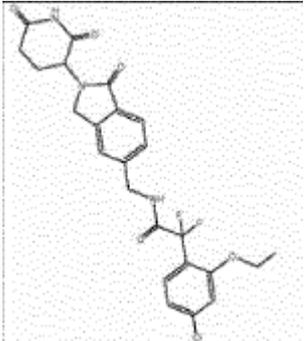
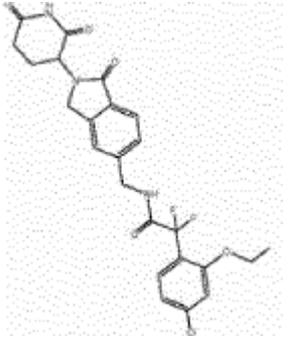
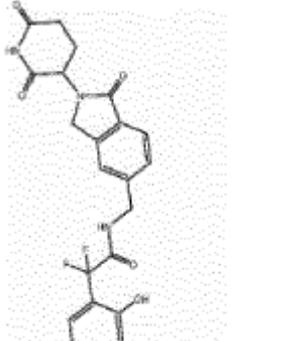
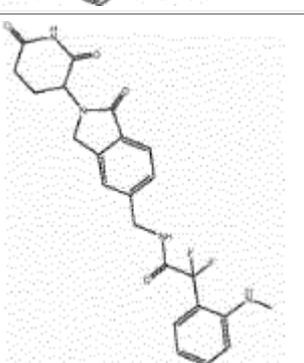
Comp. n°	Compuesto	Nombre	MH+	FCA Prolif Cell TiterGlo KG-1 72h (IC ₅₀)
57		2-(3-cloro-4-isopropoxifenil)-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)metil)-2,2-difluoroacetamida	520,0	B
58		N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(2-metil-4-(trifluorometoxi)fenil)acetamida	526,5	B
59		N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(2-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)acetamida	529,6	D
60		2-(5-cloropiridin-2-il)-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)metil)-2,2-difluoroacetamida	462,7	C

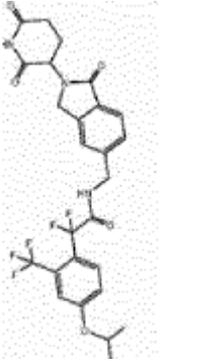
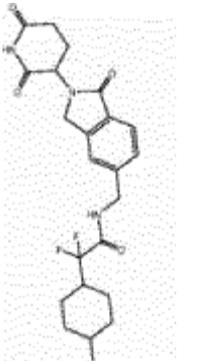
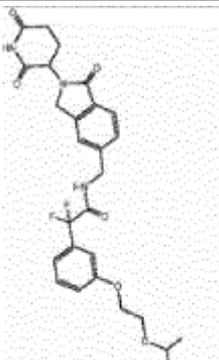
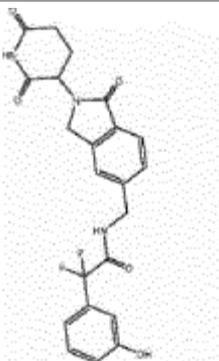
Comp. n°	Compuesto	Nombre	MH+	FCA Prolif Cell TiterGlo KG-1 72h (IC ₅₀)
61		N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)-1-oxoindolin-5-yl)methyl)-2,2-difluoro-2-(5-fluoropyridin-2-yl)acetamida	446,7	D
62		2-(2,4-difluorofenil)-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)-1-oxoindolin-5-yl)methyl)-2,2-difluoroacetamida	463,7	B
63		2-(4-bromofenil)-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)-1-oxoindolin-5-yl)methyl)-2,2-difluoroacetamida	505,6	C
64		N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)-1-oxoindolin-5-yl)methyl)-2,2-difluoro-2-(2-(2-metoxietoxi)fenil)acetamida	502,3	B

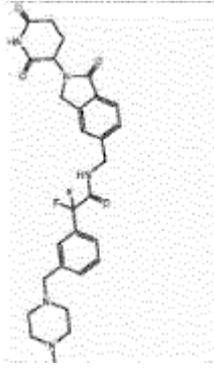
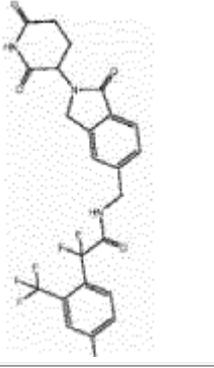
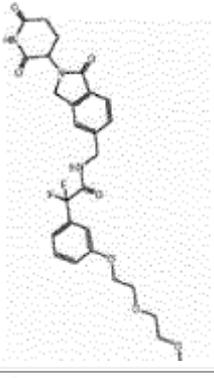
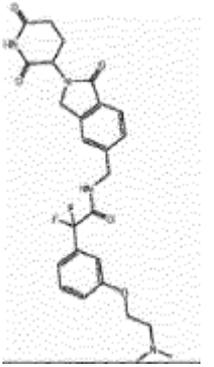
Comp. n°	Compuesto	Nombre	MH+	FCA Prolif Cell TiterGlo KG-1 72h (IC ₅₀)
65		N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(1-hidroxiciclohexil)acetamida	450,2	B
66		N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(1-hidroxiciclopentil)acetamida	436,2	D
67		N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(3-metil-4-(trifluorometoxi)fenil)acetamida	526,3	D
68		N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoindolin-5-il)metil)-2-(3-etoxipiridin-2-il)-2,2-difluoroacetamida	473,3	D

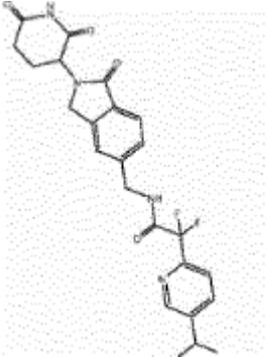
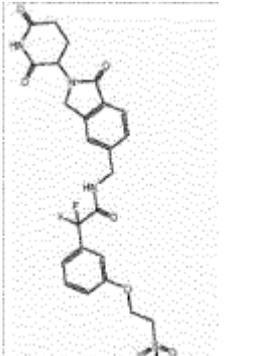
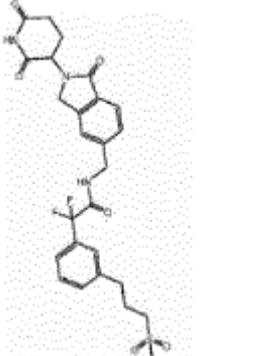
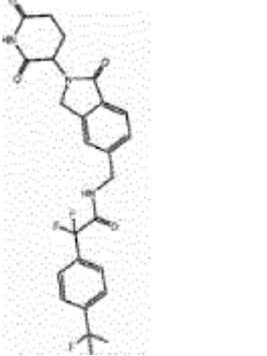
Comp. nº	Compuesto	Nombre	MH+	FCA Prolif Cell TiterGlo KG-1 72h (IC ₅₀)
69		N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(3-metilpiridin-2-il)acetamida	443,3	B
70		N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(5-metilpiridin-2-il)acetamida	443,3	D
71		N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoindolin-5-il)metil)-2-(2-etoxi-6-fluorofenil)-2,2-difluoroacetamida	490,3	A
72		N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(4'-fluorobifenil-4-il)acetamida	522,5	D

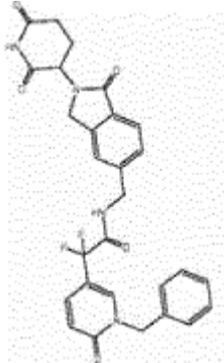
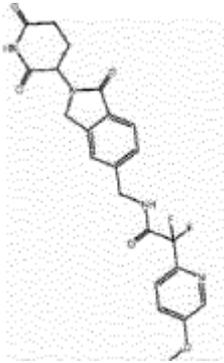
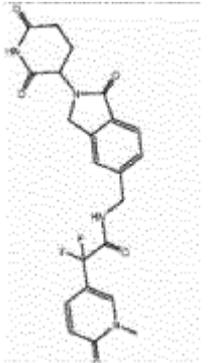
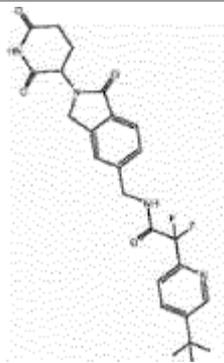
Comp. n°	Compuesto	Nombre	MH+	FCA Prolif Cell TiterGlo KG-1 72h (IC ₅₀)
73		N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)metil)-2-(2-etoxi-5-fluorofenil)-2,2-difluoroacetamida	490,1	D
74		2-ciclopentil-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)metil)-2,2-difluoroacetamida	420,2	D
75		2-(3-cloro-4-(trifluorometoxi)fenil)-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)metil)-2,2-difluoroacetamida	546,3	D
76		N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(4-metoxi-2-(trifluorometil)fenil)acetamida	526,2	A

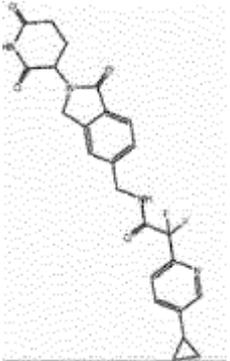
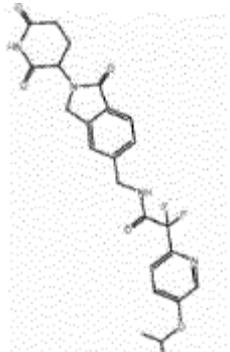
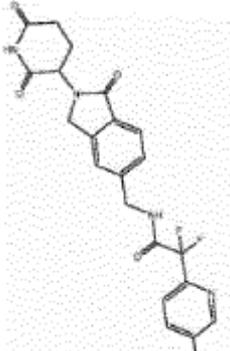
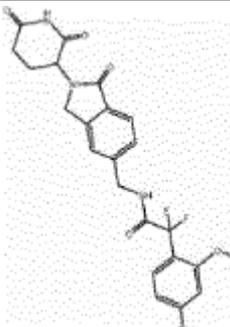
Comp. n°	Compuesto	Nombre	MH+	FCA Prolif Cell TiterGlo KG-1 72h (IC ₅₀)
77		N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(2-(2-hidroxietoksi)fenil)acetamida	488,1	D
78		2-(4-cloro-2-etoxifenil)-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoroacetamida	506,1	C
79		N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(2-hidroxifenil)acetamida	444,4	A
80		N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(2-(metilamino)fenil)acetamida	457,2	A

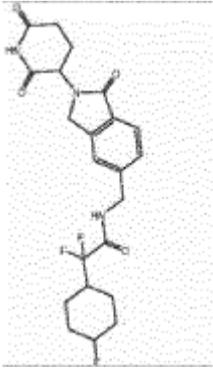
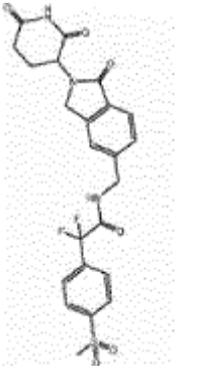
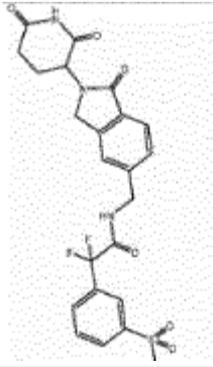
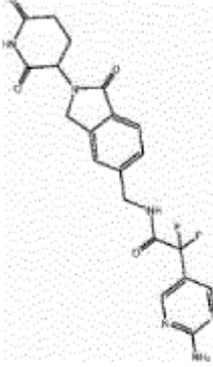
Comp. nº	Compuesto	Nombre	MH+	FCA Prolif Cell TiterGlo KG-1 72h (IC ₅₀)
81		N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(4-isopropoxi-2-(trifluorometil)fenil)acetamida	554,0	A
82		N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(4-metilciclohexil)acetamida	448,2	A
83		N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(3-(2-isopropoxietoxi)fenil)acetamida	529,9	A
84		N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(3-hidroxifenil)acetamida	444,1	D

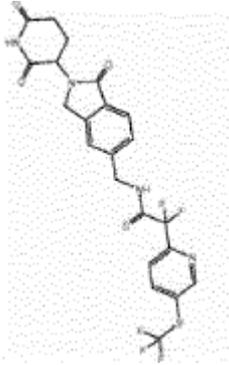
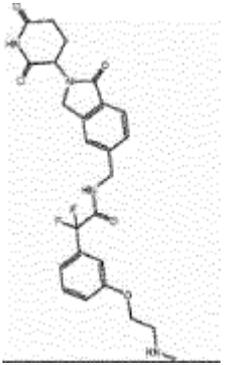
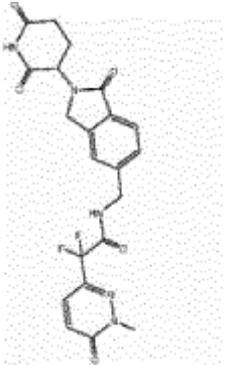
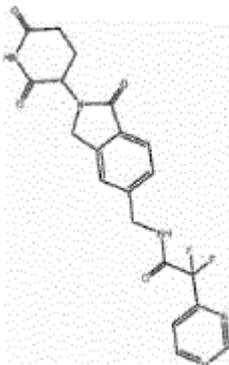
Comp. nº	Compuesto	Nombre	MH+	FCA Prolif Cell TiterGlo KG-1 72h (IC ₅₀)
85		N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)-1-oxoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(3-((4-metilpiperacin-1-il)metil)fenil)acetamida	540,4	D
86		N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)-1-oxoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(4-metil-2-(trifluorometil)fenil)acetamida	510,3	A
87		N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)-1-oxoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(3-(2-(2-metoxietoxi)etoxi)fenil)acetamida	546,1	D
88		2-(3-(2-(dimetilamino)etoxi)fenil)-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)-1-oxoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoroacetamida	515,1	D

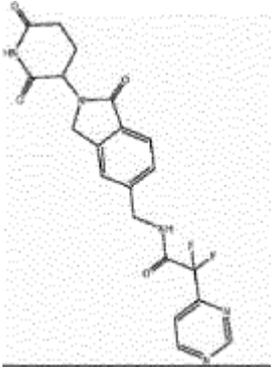
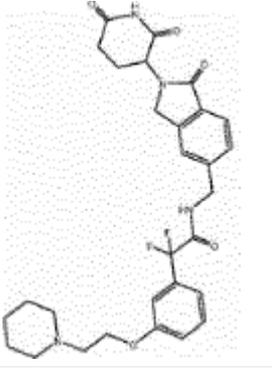
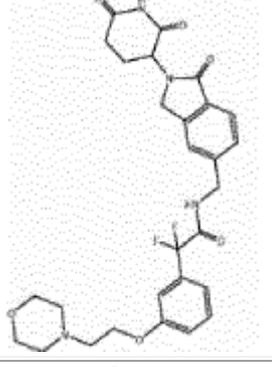
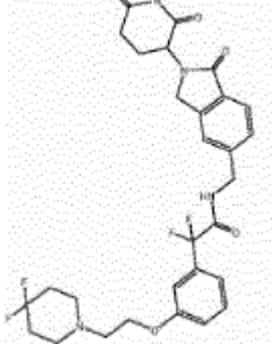
Comp. n°	Compuesto	Nombre	MH+	FCA Prolif Cell TiterGlo KG-1 72h (IC ₅₀)
89		N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(5-isopropilpiridin-2-il)acetamida	471,1	C
90		N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(3-(2-(metilsulfonil)etoxi)fenil)acetamida	549,8	D
91		N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(3-(3-(metilsulfonil)propil)fenil)acetamida	548,0	D
92		N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(4-(2-fluoropropan-2-il)fenil)acetamida	486,2	C

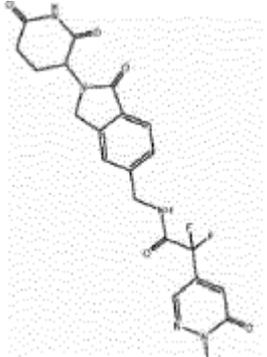
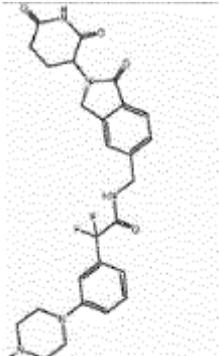
Comp. nº	Compuesto	Nombre	MH+	FCA Prolif Cell TiterGlo KG-1 72h (IC ₅₀)
93		2-(1-bencil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)metil)-2,2-difluoroacetamida	535,1	D
94		N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(5-metoxipiridin-2-il)acetamida	459,2	D
95		N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)acetamida	459,2	D
96		2-(5-terc-butilpiridin-2-il)-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)metil)-2,2-difluoroacetamida	485,2	B

Comp. n°	Compuesto	Nombre	MH+	FCA Prolif Cell TiterGlo KG-1 72h (IC ₅₀)
97		2-(5-ciclopropilpiridin-2-il)-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoroacetamida	469,1	D
98		N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(5-isopropoxipiridin-2-il)acetamida	487,2	D
99		2-(5-bromopiridin-2-il)-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoroacetamida	507,8	D
100		N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(4-fluoro-2-(trifluorometoxi)fenil)acetamida	530,1	C

Comp. n°	Compuesto	Nombre	MH+	FCA Prolif Cell TiterGlo KG-1 72h (IC ₅₀)
101		N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)-1-oxoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(4-fluorociclohexil)acetamida	452,2	D
102		N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)-1-oxoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(4-(metilsulfonyl)fenil)acetamida	506,1	D
103		N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)-1-oxoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(3-(metilsulfonyl)fenil)acetamida	506,0	D
104		2-(2-aminopirimidin-5-il)-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoroacetamida	445,4	D

Comp. n°	Compuesto	Nombre	MH+	FCA Prolif Cell TiterGlo KG-1 72h (IC ₅₀)
105		N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)-1-oxoindolin-5-yl)metil)-2,2-difluoro-2-(5-(trifluorometilitio)piridin-2-il)acetamida	529,0	D
106		N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)-1-oxoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(3-(2-(metilamino)etoxi)fenil)acetamida	501,6	D
107		N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)-1-oxoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridacin-3-il)acetamida	460,5	D
108		2-(2-aminopirimidin-4-il)-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoroacetamida	445,1	D

Comp. n°	Compuesto	Nombre	MH+	FCA Prolif Cell TiterGlo KG-1 72h (IC ₅₀)
109		N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)-1-oxoindolin-5-yl)methyl)-2,2-difluoro-2-(pirimidin-4-il)acetamida	430,5	D
110		N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)-1-oxoindolin-5-yl)methyl)-2,2-difluoro-2-(3-(2-(piperidin-1-il)etoxi)fenil)acetamida	555,2	D
111		N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)-1-oxoindolin-5-yl)methyl)-2,2-difluoro-2-(3-(2-(2-morfolinoetoxi)fenil)acetamida	557,2	D
112		2-(3-(2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)etoxi)fenil)-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)-1-oxoindolin-5-yl)methyl)-2,2-difluoroacetamida	591,2	C

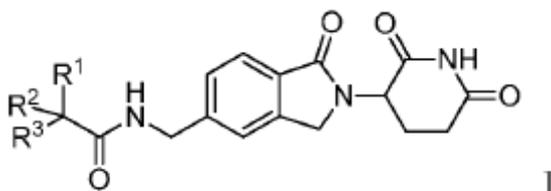
Comp. nº	Compuesto	Nombre	MH+	FCA Prolif Cell TiterGlo KG-1 72h (IC ₅₀)
113		N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridacin-4-il)acetamida	459,2	D
114		N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(3-(4-metilpiperacin-1-il)fenil)acetamida	526,4	D

Los compuestos de la invención son para su uso en medicina.

- 5 Los compuestos de la invención son para su uso en los procedimientos de tratamiento proporcionados en la presente memoria.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula I:



5

o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo, o una sal, solvato, hidrato, cocrystal, clatrato o polimorfo farmacéuticamente aceptables del mismo, donde:

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

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

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

20

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

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

cada R^5 es independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, alcoxilalquilo, cicloalquilo monocíclico, arilo monocíclico, heteroarilo monocíclico, heterociclilo monocíclico o heterociclilalquilo monocíclico, donde los grupos alquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, alcoxilalquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo o heterociclilalquilo en R^5

30 están cada uno independientemente opcionalmente sustituido con de uno a tres grupos Q^1 , donde cada Q^1 es independientemente alquilo, haloalquilo o halo;

R^6 y R^7 se seleccionan de la siguiente manera:

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

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

40 R^8 es alquilo, haloalquilo o hidroxialquilo;

R^9 es alquilo o arilo;

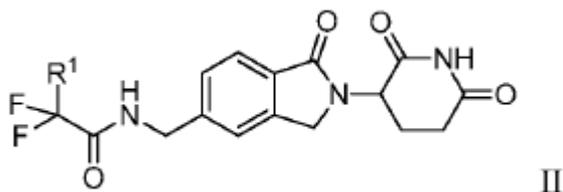
J es O o S; y

45

t es 1 o 2;

2. El compuesto según la reivindicación 1, donde R^1 es arilo monocíclico opcionalmente sustituido.

50 3. El compuesto según la reivindicación 1 que tiene la Fórmula II:



o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo, o una sal, solvato, hidrato, cocrystal, clatrato o polimorfo farmacéuticamente aceptables del mismo, donde:

5

R¹ es cicloalquilo monocíclico opcionalmente sustituido, arilo monocíclico opcionalmente sustituido, heteroarilo monocíclico opcionalmente sustituido o heterociclilo monocíclico opcionalmente sustituido;

10 donde los sustituyentes en R¹, cuando están presentes, son de uno a tres grupos Q, donde cada Q es independientemente alquilo, halo, haloalquilo, cicloalquilo monocíclico opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo monocíclico opcionalmente sustituido, arilo monocíclico opcionalmente sustituido, -R⁴OR⁵, -R⁴SR⁵, -R⁴N(R⁶)(R⁷), R⁴OR⁴N(R⁶)(R⁷) o R⁴OR⁴C(J)N(R⁶)(R⁷);

J es O o S;

15

cada R⁴ es independientemente alquileno, alquenileno o un enlace directo;

cada R⁵ es independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo o hidroxialquilo; y

20 R⁶ y R⁷ se seleccionan de la siguiente manera:

i) R⁶ y R⁷ son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo; o

25 ii) R⁶ y R⁷ junto con el átomo de nitrógeno donde están sustituidos forman un anillo heterociclilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros, opcionalmente sustituido con uno o dos halo, alquilo o haloalquilo.

4. El compuesto según la reivindicación 1, donde R¹ es arilo monocíclico opcionalmente sustituido; donde los sustituyentes en R¹, cuando están presentes, son de uno a tres grupos Q, donde cada Q es independientemente alquilo, halo, haloalquilo, cicloalquilo monocíclico opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo monocíclico
30 opcionalmente sustituido, arilo monocíclico opcionalmente sustituido, -R⁴OR⁵, -R⁴SR⁵, -R⁴N(R⁶)(R⁷), R⁴OR⁴N(R⁶)(R⁷) o R⁴OR⁴C(J)N(R⁶)(R⁷); J es O o S; cada R⁴ es independientemente alquileno, alquenileno o un enlace directo; cada R⁵ es independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo o hidroxialquilo; y R⁶ y R⁷ se seleccionan del modo siguiente:

35 i) R⁶ y R⁷ son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo; o

ii) R⁶ y R⁷ junto con el átomo de nitrógeno donde están sustituidos forman un anillo heterociclilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros, opcionalmente sustituido con uno o dos halo, alquilo o haloalquilo.

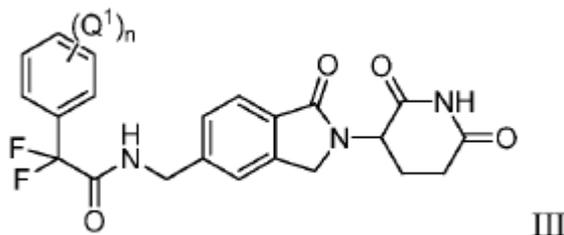
5. El compuesto según la reivindicación 1, donde R¹ es fenilo opcionalmente sustituido, ciclohexilo
40 opcionalmente sustituido, piperinidilo opcionalmente sustituido, o piridilo opcionalmente sustituido, donde los sustituyentes en R¹, cuando están presentes, son de uno a tres grupos Q, donde cada Q es independientemente halo, alquilo, -R⁴OR⁵ o -R⁴N(R⁶)(R⁷); cada R⁴ es independientemente un enlace directo o alquileno; cada R⁵ es independientemente hidrógeno, alquilo, o haloalquilo; y R⁶ y R⁷ se seleccionan del modo siguiente:

45 i) R⁶ y R⁷ son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo; o

ii) R⁶ y R⁷ junto con el átomo de nitrógeno donde están sustituidos forman un anillo heterociclilo de 5 o 6 miembros.

6. El compuesto según la reivindicación 1, donde R¹ es fenilo opcionalmente sustituido, donde los
50 sustituyentes en R¹, cuando están presentes, son de uno a tres grupos Q, donde cada Q es independientemente fluoro, cloro, metilo, *terc* butilo, -R⁴OR⁵, -R⁴SR⁵ o R⁴OR⁴C(J)N(R⁶)(R⁷); cada R⁴ es independientemente un enlace directo o metileno; cada R⁵ es independientemente hidrógeno, metilo, étilo o trifluorometilo; y R⁶ y R⁷ son cada uno independientemente hidrógeno o metilo.

7. El compuesto según la reivindicación 1, donde el compuesto tiene la fórmula III



5 o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo, o una sal, solvato, hidrato, cocrystal, clatrato o polimorfo farmacéuticamente aceptables del mismo, donde:

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

J es O o S;

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

15

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

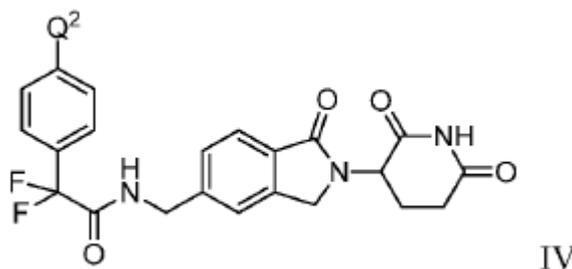
R^6 y R^7 se seleccionan de la siguiente manera:

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

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

25 n es 0-3.

8. El compuesto según la reivindicación 1, donde el compuesto tiene la fórmula IV



30

o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo, o una sal, solvato, hidrato, cocrystal, clatrato o polimorfo farmacéuticamente aceptables del mismo, donde:

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

35

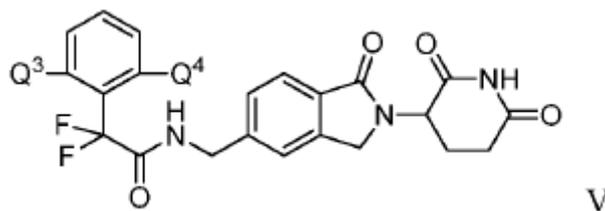
J es O o S;

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

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

R⁶ y R⁷ son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo.

9. El compuesto según la reivindicación 1, donde el compuesto tiene la fórmula V



5

o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo, o una sal, solvato, hidrato, cocrystal, clatrato o polimorfo farmacéuticamente aceptables del mismo, donde:

10 Q³ y Q⁴ son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo, halo, haloalquilo, cicloalquilo monocíclico opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo monocíclico opcionalmente sustituido, -R⁴OR⁵, -R⁴SR⁵, -R⁴N(R⁶)(R⁷), R⁴OR⁴N(R⁶)(R⁷) o R⁴OR⁴C(J)N(R⁶)(R⁷);

J es O o S;

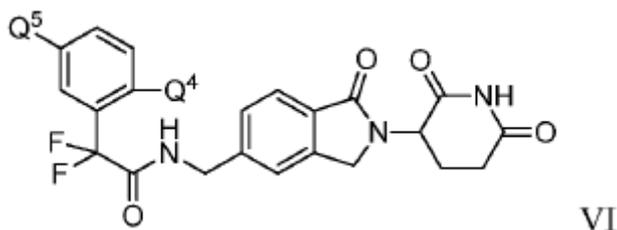
15

cada R⁴ es independientemente alquilenilo, alquenileno o un enlace directo;

cada R⁵ es independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo o hidroxialquilo; y

20 R⁶ y R⁷ son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo.

10. El compuesto según la reivindicación 1, donde el compuesto tiene la fórmula VI



25

o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo, o una sal, solvato, hidrato, cocrystal, clatrato o polimorfo farmacéuticamente aceptables del mismo, donde:

30 Q⁴ y Q⁵ son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo, halo, haloalquilo, cicloalquilo monocíclico opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo monocíclico opcionalmente sustituido, -R⁴OR⁵, -R⁴SR⁵, -R⁴N(R⁶)(R⁷), R⁴OR⁴N(R⁶)(R⁷) o R⁴OR⁴C(J)N(R⁶)(R⁷);

J es O o S;

35

cada R⁴ es independientemente alquilenilo, alquenileno o un enlace directo;

cada R⁵ es independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo o hidroxialquilo; y

R⁶ y R⁷ se seleccionan de la siguiente manera:

40

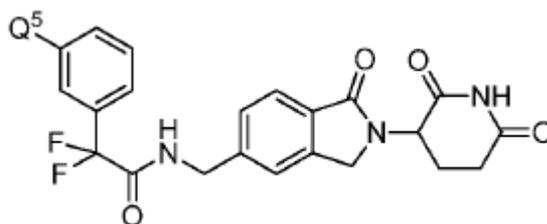
i) R⁶ y R⁷ son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo; o

ii) R⁶ y R⁷ junto con el átomo de nitrógeno donde están sustituidos forman un anillo heterociclilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros, opcionalmente sustituido con uno o dos halo, alquilo o haloalquilo.

45

11. El compuesto según la reivindicación 10, donde Q^4 y Q^5 son cada uno independientemente hidrógeno, halo, alquilo, $-R^4N(R^6)(R^7)$, o $-R^4OR^5$; R^4 es un enlace directo o alquileo; R^5 es hidrógeno, alquilo o haloalquilo; y R^6 y R^7 junto con el átomo de nitrógeno donde están sustituidos forman un heterociclilo de 6 miembros.

5 12. El compuesto según la reivindicación 1, donde el compuesto tiene la fórmula VII



VII

o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo, o una sal, solvato, hidrato, cocrystal, clatrato o polimorfo farmacéuticamente aceptables del mismo, donde:

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

15 J es O o S;

cada R^4 es independientemente alquileo, alquilenilo o un enlace directo;

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

20

R^6 y R^7 se seleccionan de la siguiente manera:

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

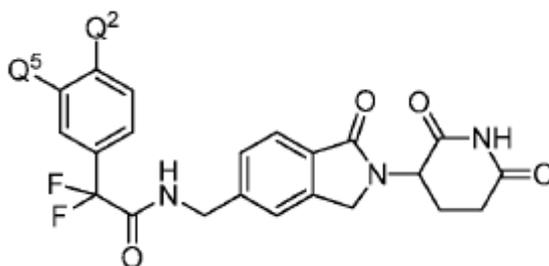
25 ii) R^6 y R^7 junto con el átomo de nitrógeno donde están sustituidos forman un anillo heterociclilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros, opcionalmente sustituido con uno o dos halo, alquilo o haloalquilo.

13. El compuesto según la reivindicación 12, donde Q^5 es hidrógeno, halo, alquilo, $-R^4N(R^6)(R^7)$ o $-R^4OR^5$; R^4 es un enlace directo o alquileo; y R^5 es hidrógeno, alquilo o haloalquilo; y R^6 y R^7 junto con el átomo de nitrógeno

30

donde están sustituidos forman un heterociclilo de 6 miembros.

14. El compuesto según la reivindicación 1, donde el compuesto tiene la fórmula VIII



VIII

35

o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo, o una sal, solvato, hidrato, cocrystal, clatrato o polimorfo farmacéuticamente aceptables del mismo, donde:

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

40

J es O o S;

cada R⁴ es independientemente alquileo, alquenileno o un enlace directo;

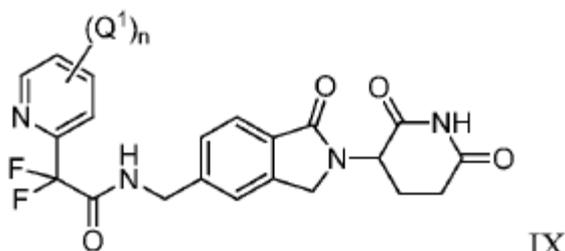
cada R⁵ es independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo o hidroxialquilo; y

5

R⁶ y R⁷ son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo, o R⁶ y R⁷ junto con el átomo de nitrógeno donde están sustituidos forman un heterociclilo de 6 miembros.

15. El compuesto según la reivindicación 14, donde Q² y Q⁵ son cada uno independientemente hidrógeno, halo, alquilo, arilo monocíclico opcionalmente sustituido, o -R⁴OR⁵; R⁴ es un enlace directo o alquileo; y R⁵ es hidrógeno, alquilo o haloalquil.

16. El compuesto según la reivindicación 1 que tiene la Fórmula IX:



15

o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo, o una sal, solvato, hidrato, cocrystal, clatrato o polimorfo farmacéuticamente aceptables del mismo, donde:

20 cada Q¹ es independientemente alquilo, halo, haloalquilo, cicloalquilo monocíclico opcionalmente sustituido; cicloalquilalquilo monocíclico opcionalmente sustituido, heterociclilo monocíclico opcionalmente sustituido, -R⁴OR⁵, -R⁴O-R⁴OR⁵, -R⁴N(R⁶)(R⁷), -R⁴SR⁵, -R⁴OR⁴N(R⁶)(R⁷), -R⁴OR⁴C(J)N(R⁶)(R⁷), -C(J)R⁹ o R⁴S(O)_tR⁸;

cada R⁴ es independientemente alquileo, alquenileno o un enlace directo;

25

cada R⁵ es independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, cicloalquilo monocíclico, arilo monocíclico, heteroarilo monocíclico, heterociclilo monocíclico o heterocicilalquilo monocíclico, donde los grupos alquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo o heterocicilalquilo en R⁵ están cada uno independientemente opcionalmente sustituidos con de uno a tres grupos Q¹ seleccionados de entre alquilo, haloalquilo o halo;

30

R⁶ y R⁷ son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo.

R⁸ es alquilo, haloalquilo o hidroxialquilo;

35

R⁹ es alquilo o arilo;

J es O o S;

40 t es 1 o 2; y

n es 0-3.

17. El compuesto de la reivindicación 1, donde el compuesto se selecciona de entre:

45

2-(3-cloro-4-metilfenil)-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)metil)-2,2-difluoroacetamida;

2-(4-clorofenil)-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)metil)-2,2-difluoroacetamida;

50

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

2-(3-clorofenil)-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)metil)-2,2-difluoroacetamida;

- N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(4-fluorofenil)acetamida;
- N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-p-tolilacetamida;
- 5 2-(3,4-diclorofenil)-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)metil)-2,2-difluoroacetamida;
- 2-(2-clorofenil)-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)metil)-2,2-difluoroacetamida;
- 10 N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(2-(trifluorometil)fenil)acetamida;
- 2-(4-terc-butilfenil)-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)metil)-2,2-difluoroacetamida;
- N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-fenilacetamida;
- 15 2-(3-cloro-4-fluorofenil)-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)metil)-2,2-difluoroacetamida;
- N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(4-(trifluorometiltio)fenil)acetamida;
- 20 2-(2,6-difluorofenil)-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)metil)-2,2-difluoroacetamida;
- N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-o-tolilacetamida;
- N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(2-fluorofenil)acetamida;
- 25 N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)metil)-2-(2-etoxifenil)-2,2-difluoroacetamida;
- N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(2-(trifluorometoxi)acetamida);
- 30 2-(3-bromo-4-(trifluorometoxi)fenil)-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)metil)-2,2-difluoroacetamida;
- 2-(3-cloro-4-metoxifenil)-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)metil)-2,2-difluoroacetamida;
- N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-m-tolilacetamida;
- 35 N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(4-isopropoxifenil)acetamida;
- 2-(3,4-difluorofenil)-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)metil)-2,2-difluoroacetamida;
- 40 N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(3-fluorofenil)acetamida;
- N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(3-(trifluorometil)piridin-2-il)acetamida;
- N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(4-isopropilfenil)acetamida;
- 45 2-(2,4-diclorofenil)-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)metil)-2,2-difluoroacetamida;
- N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(2-metoxifenil)acetamida;
- 50 2-(4-ciclopropilfenil)-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)metil)-2,2-difluoroacetamida;
- 2-(4-cloro-2-fluorofenil)-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)metil)-2,2-difluoroacetamida;
- 2-(4-cloro-3-fluorofenil)-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)metil)-2,2-difluoroacetamida;
- 55 N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(3-fluoro-2-metilfenil)acetamida;
- 2-(3-cloro-2-metilfenil)-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)metil)-2,2-difluoroacetamida;
- 60 N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil)acetamida;

ES 2 760 003 T3

- 2-(4-cloro-2-metilfenil)-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoroacetamida;
N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(4-fluoro-2-metilfenil)acetamida;
- 5 2-(4-cloro-2-(trifluorometil)fenil)-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoroacetamida;
2-ciclohexil-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoroacetamida;
- 10 2-(4-cloro-2-(trifluorometoxi)fenil)-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoroacetamida;
N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(3-(2-metoxietoxi)fenil)acetamida;
N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(3-(2-idroxi)fenil)acetamida;
- 15 N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(4-(2-metoxietoxi)fenil)acetamida;
N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(3-(2-idroxi)fenil)acetamida;
- 20 2-(3-(dimetilamino)fenil)-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoroacetamida;
N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(3-(piperidin-1-il)fenil)acetamida;
N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(3-morfolinofenil)acetamida;
- 25 N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(4-fluoro-2-isopropoxifenil)acetamida;
N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(2-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil)acetamida;
- 30 N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2-(2-etoxi-4-fluorofenil)-2,2-difluoroacetamida;
N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(2-isopropoxifenil)acetamida;
N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(2-fluoro-4-isopropoxifenil)acetamida;
- 35 N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(3-(morfolinometil)fenil)acetamida;
N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(4-fluoro-2-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil)acetamida;
- 40 N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(4-isopropoxi-2-metilfenil)acetamida;
N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(4-isopropoxi-3-metilfenil)acetamida;
N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(3-fluoro-4-isopropoxifenil)acetamida;
- 45 2-(3-cloro-4-isopropoxifenil)-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoroacetamida;
N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(2-metil-4-(trifluorometoxi)fenil)acetamida;
- 50 N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(2-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)acetamida;
2-(5-cloropiridin-2-il)-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoroacetamida;
N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(5-fluoropiridin-2-il)acetamida;
- 55 2-(2,4-difluorofenil)-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoroacetamida;
2-(4-bromofenil)-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoroacetamida;
- 60 N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(2-(2-metoxietoxi)fenil)acetamida;
N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(1-idroxiciclohexil)acetamida;

- N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(1-hidroxiciclopentil)acetamida;
- 5 N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(3-metil-4-(trifluorometoxi)fenil)acetamida;
- N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2-(3-etoxipiridin-2-il)-2,2-difluoroacetamida;
- N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(3-metilpiridin-2-il)acetamida;
- 10 N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(5-metilpiridin-2-il)acetamida;
- N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2-(2-etoxi-6-fluorofenil)-2,2-difluoroacetamida;
- N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(4'-fluorobifenil-4-il)acetamida;
- 15 N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2-(2-etoxi-5-fluorofenil)-2,2-difluoroacetamida;
- 2-ciclopentil-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoroacetamida;
- 20 2-(3-cloro-4-(trifluorometoxi)fenil)-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoroacetamida;
- N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(4-metoxi-2-(trifluorometil)fenil)acetamida;
- N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(2-(2-hidroxi-etoxi)fenil)acetamida;
- 25 2-(4-cloro-2-etoxifenil)-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoroacetamida;
- N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(2-hidroxifenil)acetamida;
- 30 N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(2-(metilamino)fenil)acetamida;
- N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(4-isopropoxi-2-(trifluorometil)fenil)acetamida;
- N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(4-metilciclohexil)acetamida;
- 35 N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(3-(2-isopropoxietoxi)fenil)acetamida;
- N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(3-hidroxifenil)acetamida;
- 40 N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(3-((4-metilpiperacin-1-il)metil)fenil)acetamida;
- N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(4-metil-2-(trifluorometil)fenil)acetamida;
- N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(3-(2-(2-metoxietoxi)etoxi)fenil)acetamida;
- 45 2-(3-(2-(dimetilamino)etoxi)fenil)-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoroacetamida;
- N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(5-isopropilpiridin-2-il)acetamida;
- 50 N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(3-(2-(metilsulfonyl)etoxi)fenil)acetamida;
- N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(3-(3-(metilsulfonyl)propil)fenil)acetamida;
- N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(4-(2-fluoropropan-2-il)fenil)acetamida;
- 55 2-(1-bencil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoroacetamida;
- N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(5-metoxipiridin-2-il)acetamida;
- 60 N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)acetamida;

- 2-(5-terc-butilpiridin-2-il)-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoroacetamida;
- 2-(5-ciclopropilpiridin-2-il)-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoroacetamida;
- 5 N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(5-isopropoxipiridin-2-il)acetamida;
- 2-(5-bromopiridin-2-il)-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoroacetamida;
- 10 N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(4-fluoro-2-(trifluorometoxi)fenil)acetamida;
- N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(4-fluorociclohexil)acetamida;
- N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(4-(metilsulfonyl)fenil)acetamida;
- 15 N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(3-(metilsulfonyl)fenil)acetamida;
- 2-(2-aminopirimidin-5-il)-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoroacetamida;
- 20 N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(5-(trifluorometiltio)piridin-2-il)acetamida;
- N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(3-(2-(metilamino)etoxi)fenil)acetamida;
- N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridacin-3-il)acetamida;
- 25 2-(2-aminopirimidin-4-il)-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoroacetamida;
- N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(pirimidin-4-il)acetamida;
- 30 N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(3-(2-(piperidin-1-il)etoxi)fenil)acetamida;
- N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(3-(2-morfolinoetoxi)fenil)acetamida;
- 35 2-(3-(2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)etoxi)fenil)-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoroacetamida;
- N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridacin-4-il)acetamida; y
- 40 N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(3-(4-metilpiperacin-1-il)fenil)acetamida;
- o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo, o una sal, solvato, hidrato, cocrystal, clatrato o polimorfo farmacéuticamente aceptables del mismo.
- 45 18. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17 para su uso como un medicamento.
19. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17 para su uso en un procedimiento de tratamiento del cáncer, donde el procedimiento comprende la administración a un mamífero que tiene cáncer de una
- 50 cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto.
20. El compuesto para su uso según la reivindicación 19, donde el cáncer es leucemia.
21. El compuesto para su uso según la reivindicación 20, donde la leucemia es leucemia linfocítica crónica,
- 55 leucemia mielocítica crónica, leucemia linfoblástica aguda o leucemia mieloide aguda.
22. El compuesto para su uso según la reivindicación 20 o 21, donde la leucemia es una leucemia mieloide aguda.
- 60 23. El compuesto para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 20 a 22, donde la leucemia es recidivante, refractaria o resistente a la terapia convencional.

24. El compuesto para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 19 a 23, donde el procedimiento comprende además la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de otro segundo agente activo o una terapia de cuidados de soporte.

5

25. El compuesto para su uso según la reivindicación 24, donde el otro segundo agente activo es un anticuerpo terapéutico que se une específicamente a un antígeno del cáncer, factor de crecimiento hematopoyético, citocina, agente anticanceroso, antibiótico, inhibidor cox-2, agente inmunomodulador, agente inmunosupresor, corticoesteroide o un mutante o derivado farmacológicamente activo de los mismos.