SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 12-135141- -00000-0000
Fecha: 2012-08-10 15:59:28 Dep: 2020 DIR.NUEVASCR
Tra: 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act: 411 PRESENTACION Folios: 9

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCIÓN

21. **EXPEDIENTE No.** _____

54. **TÍTULO** DERIVADOS DE ARILMETOXI ISOINDOLINA Y COMPOSICIONES QUE LOS COMPRENDEN Y METODOS PARA UTILIZAR LOS MISMOS

51. **CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL** C07D 401/04

71. **SOLICITANTE** CELGENE CORPORATION

DOMICILIO SUMMIT, ESTADO DE NEW JERSEY, E.U.A.

74. **APODERADO** LUIS FELIPE CASTILLO GIBSONE

22. **BOGOTÁ, D.C.,** 10 AGO. 2012

(FORMA P-10)

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 12-135141- -00000-0000
Fecha: 2012-08-10 15:59:28 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 9

DIRECCIÓN DE
SOLICITUD FA

1	TIPO SE SOLICITUD	[X] Patente de invención	[ ] Patente de Modelo de
		[X] Capítulo I	[ ] Capítulo II

2 DATOS SOLICITUD INTERNACIONAL PCT (86)

Solicitud Internacional No.	PCT/ US2011/024269	Fecha	10.02.2011
Publicación Internacional No.	WO 2011/100380 A1	Fecha	18.08.2011

3 TÍTULO DE LA INVENCIÓN (200 caracteres o espacios máximos)

DERIVADOS DE ARILMETOXI ISOINDOLINA Y COMPOSICIONES QUE LOS COMPRENDEN Y MÉTODOS PARA UTILIZAR LOS MISMOS

4 CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL (CIP)

C07D 401/04

5 SOLICITANTE (S) [ ] Esta persona también es inventor. Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria

	IDENTIFICACIÓN	TIPO
CELGENE CORPORATION		

6 DATOS DEL SOLICITANTE

DIRECCIÓN	86 Morris Avenue	No. TELÉFONO	
CIUDAD	Summit, Estado de New Jersey, E.U.A.	CORREO ELECTRONICO	
PAIS		NACIONALIDAD O LUGAR DE CONSTITUCIÓN	

7 INVENTOR (ES) Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria

	APELLIDOS NOMBRES	NACIONALIDAD
1	Hon-Wah MAN - George W. MULLER - Alexander RUCHELMAN - Ehab M. KHALIL - Roger Shen-Chu CHEN - Weihong ZHANG	E.U.A.
2		E.U.A.
3		E.U.A.
4		E.U.A.
5		E.U.A.

DIRECCIÓN DE CORREO ELECTRÓNICO:

8 DATOS INVENTOR (ES)

	PAÍS RESIDENCIA	DEPARTAMENTO/ESTADO	CIUDAD	DIRECCIÓN
1	E.U.A.	NJ	Princeton	27 Grant Way
2	E.U.A.	CA	Rancho Santa Fe	P.O. Box 3688
3	E.U.A.	NJ	Cream Ridge	15 Cutter Court
4	E.U.A.	NJ	Whiteouse Station	13 Indian Purchase
5	E.U.A.	NJ	Edison	1100 Christie Street
6	E.U.A.	NJ	Highland Park	831 - d Don Aldson Street

OTRO(S) SOLICITANTE(S) Y/O (OTRO(S)) INVENTOR(ES)

[ ] Los demás solicitantes y/o (demás) inventores se indican en una hoja a continuación

9 [ ] REPRESENTANTE LEGAL [X] APODERADO

	IDENTIFICACION
LUIS FELIPE CASTILLO GIBSONE	C.C. 79.397.879 de Bogotá TP 68.995 del C.S.J.

DIRECCIÓN	Carrera 13 No. 37-43 Piso 12	No. TELÉFONO	285 7460
CIUDAD	Bogotá, D.C.	CORREO ELECTRÓNICO	info@castillograu.com
PAÍS	Colombia	No. RADICACIÓN O PORTOCOLO DE PODER GENERAL	

10 DECLARACIONES DE PRIORIDAD [X] SI [ ] NO

(33)PAIS DE ORIGEN	CÓDIGO PAÍS	(31) NÚMERO	(32) FECHA (AAAA/MM/DD)
1 E.U.A.			
2		61/303,618	11.02.2010
3			

11 DECLARACIÓN SOBRE USO DE RECURSOS GENÉTICOS O BIOLÓGICOS

Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de recursos genéticos o biológicos de los que cualquiera de los países miembros de la Comunidad Andina es país de origen,

[ ] SI [X] NO

Nota: En caso afirmativo deberá anexar copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, o certificado o número de registro, expedido por la Autoridad competente,

12 DECLARACION SOBRE USO DE CONOCIMIENTOS TRADICIONALES

Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de conocimientos tradicional de comunidades indígenas, afroamericanas o locales de países miembros de la Comunidad Andina.

[ ] SI [X] NO

Nota: En caso afirmativo deberá anexar la licencia o autorización de uso de conocimiento tradicional, o certificado o número de registro expedido por la Autoridad competente.

13 REDUCCIÓN DE TASAS

Declaro que carezco de medios económicos para presentar la solicitud de la patente.

[ ] SI [X] NO

Nota: En caso de ser persona natural y carecer de medios económicos, y por lo tanto, aplique la reducción de tasas a que se refiere la resolución vigente en tarifas, debe firmar la presente solicitud bajo la gravedad de juramento.

Micro, pequeñas y medianas empresas [ ]
Universidades públicas o privadas [ ]
Entidades sin ánimo de lucro [ ]

Debe aportar los documentos que se indican en el numeral 17 de anexos

14 AUTORIZACION DE NOTIFICACION EN LINEA [ ] SI [X] NO

Manifiesto que he leído y entendido perfectamente los términos y condiciones de uso de medios electrónicos para las notificaciones en línea a través de internet de los actos administrativos proferidos por la Superintendencia de Industria y Comercio que deben ser notificados personalmente y, en consecuencia, autorizo el servicio de notificación a través de internet.

15 COMPROBANTE DE PAGO O PAGO ELECTRÓNICO	No.	Fecha.

16 FIRMA DEL SOLICITANTE, DEL APODERADO O DEL REPRESENTANTE LEGAL
Junto a cada firma, indicar el nombre del firmante y su calidad (si tal calidad no es obvia al leer el petitorio)

Luis Felipe Castillo Gibsone

17 ANEXOS

Documentación Técnica
Solicitud Internacional en Castellano

1 [X] Descripción — No. De folios:
2 [X] Reivindicaciones — No. Reivindicaciones:
3 [ ] Dibujos y/o figuras — No. Folios:
4 [X] Resumen
5 [ ] Certificado de depósito de material biológico si fuera el caso
6 [ ] Listado de secuencias de nucleótidos y/o aminoácidos en forma digital si fuera el caso
7 [ ] Arte final 12 x 12
8 [X] Anexo formato digital

Documentación Jurídica

9 [X] Poderes, si fuera el caso.
10 [ ] Documento que legalmente pruebe la cesión del inventor al solicitante o a su causante
11 [ ] Copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, o certificado número de registro, si fuera al caso
12 [ ] Copia de la licencia o autorización de conocimientos Tradicionales, o certificado o número de registro, si fuera el caso
13 [ ] **Reducción de tasas**

Micro, pequeñas o medianas empresas
[ ] Copia simple de la declaración de renta del año inmediatamente anterior, o en su defecto prueba documental idónea
[ ] Documento de constancia de cumplimiento con lo establecido en la ley 905 de 2004

Universidades públicas o privadas
[ ] Copia acto de reconocimiento institucional emitido por el Ministerio de Educación

Entidades sin animo de lucro
[ ] Copia de regido vigente en Cámara de comercio
[ ] Hoja de información complementaria
[ ] Otros, especificar

16 [X] Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
17 [ ] Comprobante de pago por reivindicación de prioridad
18 [ ] Comprobante de pago de la tasa de concepto de excedente de palabras en la publicación
19 [ ] Comprobante de pago por reivindicación adicional a 10

APOSTILLE

(CONVENTION DE LA HAYE DU 5 OCTOBRE 1961)

1. COUNTRY: UNITED STATES OF AMERICA

2. THIS PUBLIC DOCUMENT HAS BEEN SIGNED BY:
MAUREEN MANSON

3. ACTING IN THE CAPACITY OF:
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY

4. BEARS THE SEAL/STAMP OF:
MAUREEN MANSON, NOTARY

CERTIFIED

5. AT TRENTON, NEW JERSEY

6. THE 28TH DAY OF MAY 2008

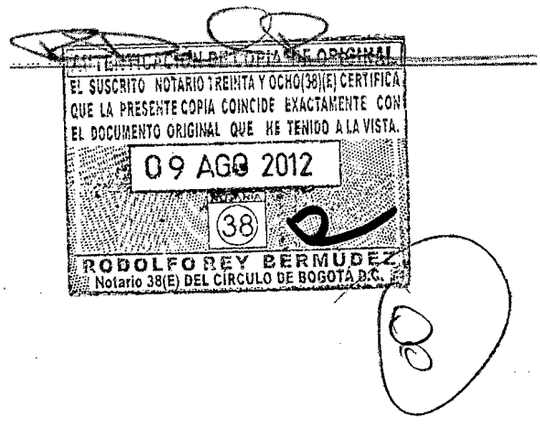
7. BY: R. David Rousseau, NEW JERSEY TREASURER

8. NO. A328577

9. SEAL/STAMP:



10. SIGNATURE



Castillo Grau & Associates

LAW OFFICES
P.O. BOX 251473
BOGOTA, COLOMBIA

FOR PATENTS AND TRADE MARKS IN COLOMBIA

PODER GENERAL

(1) CELGENE CORPORATION

domiciliado en (2) 86 Morris Avenue Summit, Estado New Jersey 07901 E.U.A.

nombra al Dr. (3) Germán Castillo Grau y o Adriana Castillo Gibsone y o Luis Felipe Castillo Gibsone

Con oficinas en la Carrera 13 Nº 37-43 Piso 12 en Bogotá, Colombia como sus representantes con poder especial amplio y suficiente, para recabar de las oficinas y autoridades Colombianas, administrativas, judiciales o de policía, en primera o segunda instancia, la obtención de Patentes de Invención, Registro de Marcas, de Modelos y de Dibujos Industriales, de Nombres Comerciales y Ensenas, lo mismo que traspasos, extensiones, renovaciones, cambios de nombre, registro de licencias de explotación y registro de licencias de uso referentes a tales actuaciones, a cuyo efecto les faculta para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al objeto indicado, elevar solicitudes, formular descripciones, enmiendas, protestas, declaraciones, apelaciones y reclamos, solicitar la aplicación de medidas cautelares, aceptar en nuestro nombre y representación la Cesión de derechos de invención y de patente de invención que se nos haga por cualquier persona, abonar todos los impuestos, cuotas y pagos determinados por la ley, recibir todos los documentos y valores dando el descargo respectivo, llenar cualesquiera otros requisitos, desistir y tomar en fin todas las medidas que creyeren conducentes al resguardo de nuestros intereses y en caso de presentarse oposiciones para que intervengan como demandantes o como demandados, con todas las demás facultades legales necesarias. Este poder comprende además las facultades de recibir, desistir, transigir, comprometer, sustituir, revocar sustituciones, recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales.

Dado y firmado en (4) Summit, Estado New Jersey E.U.A.

(5) Robert J. Hugin - President And COO

Corporate Seal to be affixed

GENERAL POWER OF ATTORNEY

(1) CELGENE CORPORATION

domiciled in (2) 86 Morris Avenue Summit, NJ 07901

hereby appoint Dr. (3) Germán Castillo Grau and or Adriana Castillo Gibsone and/or Luis Felipe Castillo Gibsone

With offices at Carrera 13 Nº 37-43 Piso 12 in Bogotá Colombia as our representatives with special, ample and sufficient power to obtain from the offices and Colombian authorities, administrative, judicial and police, in first or in second instance, Privileged Patents of Invention, Registration of Trade Marks, of Models and Industrial Drawings, of Commercial Names and ensigns, as well as assignments, extensions, renewals, changes of name, registration of licences of explotation and of licences of use refering to said actions, who are empowered to take before said authorities all of the necessary steps for the purposes indicated, to file applications, to formulate descriptions, corrections, protests, declarations, appeals and claims, apply for precautionary measures, to accept on our behalf and representation the assignment of rights of invention and titles of invention that may be done to us by any person, to pay all taxes, quotas and payments prescribed by law, to receive all the documents and proceeds giving the respective acquitance or receipt; to fulfill any other requisites to desist and take in fact any other measures that may be deemed conducive to the safeguard of our interests, and in case oppositions are presented to interevene as complainant and defendant, with all neccesary legal faculties. This power of attorney includes the faculties to receive, desist, compromise, transact substitute it in all or in part, to revoke substitutions, to receive notifications and to appoint extra-judicial or judicial attorneys.

Given and signed in (4) Summit, NJ

ACTER IGUACION DE COPIA DE ORIGINAL
EL SUSCRITO NOTARIO TREINTA Y OCHO(38)(E) CERTIFICA
QUE LA PRESENTE COPIA COINCIDE EXACTAMENTE CON
EL DOCUMENTO QUE SE LE PRESENTO
29 AGO 2012
(38)
RODOLFO LEY NIÑO DE GUEZ
NOTARIO TREINTA (E) DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C.

La declaración Notarial a la vuelta.

Notarial acknowledgement on other side.

1 Applicant's name

2 Applicant's Address

3 Leave blank

4 Date

5 Applicant's signature

The applicant's signature must be attested by a Notary Public through the NOTARIAL CERTIFICATE: in the "(Individual)", when the signer is a natural person; and in the "(Corporations)", when is a legal one. The Notary's signature must then be legalized by a Colombian Consular Officer.

La firma del solicitante debe ser atestada por un Notario Público por medio de la DECLARACION NOTARIAL: en la "(Individual)", cuando el firmante es una persona natural; y en la de "(Sociedades)", cuando es una persona jurídica. La firma del Notario deberá ser legalizada por el Consulado Colombiano.

5

DECLARACION NOTARIAL

(Individual)

A los. 20 . días del mes. Mayo . . de 19.2008
compareci. . . . personalmente ante mí, Notario Público Maureen Manson . . . . . .
. . . . . .
a quien(es) doy fé de conocer y me consta que es (son) la(s) persona(s) descrita(s) y firmante(s) del documento que precede, declarando ante mí que otorga(n) el mismo para los fines y propósitos que en él se expresan.

El Notario Público,

. . . . . .

NOTARIAL CERTIFICATE

(Individual)

On this. 20 . . . . day of May 2008 . . personally appeared before me, a Notary Public . . . .
. . . Maureen Manson
to me known, and known to me to be the person(s) described in and who executed the foregoing document, and he (they) duly acknowledged to me that he (they) executed same for the uses and purposes therein expresed.

Notary Public.

(Sociedades)

El infrascrito Notario Certifica: que la firma que antecede y dice . . . . . .
. . . . . .
. . Robert J. Hugin . . . . . .
es auténtica; que el signatario desempeña actualmente el cargo de Presidente . . . .
. . y Director Operativo . . . . . .
de . . . . . .
. . . CELGENE CORPORATION . . . . . .
que tiene facultad para otorgar este poder; y que dicha compañía está domiciliada en . .
. . . 86 Morris Avenue Summit,
Estado New Jersey 07901 E.U.A. . . .
y actualmente existe y está organizada de acuerdo a las leyes de . . . . . .
. . . Delaware . . . . . .
Todos los hechos anteriores le constan por haber examinado los documentos respectivos y de todo ello da fé.

Dado y firmado en Summit, ...
. . . Estado New Jersey E.U.A.

El Notario Público,

. . . . . .

(Con legalización Consular)

(Corporations)

The undersigned Notary Public certifies; that the preceding signature reading . . . . . .
. . . . . .
. . . Robert J. Hugin . . . . . .
is authentic; that the signer at present fills the post of . . . . . .
. . . President and COO . . . . . .
of . . . . . .
. . . . CELGENE CORPORATION . . . . . .
and that he is empowered to grant this power; and that said company is domiciled in . . .
. . 86 Morris Avenue
Summit, NJ 07901
. . . . . .
and actually exists and is organized in accordance with the laws of . . . . . .
. . . . Delaware . . . . . .
All the foregoing facts are known to the Notary due to his having examined the respetive documents to wich he, the Notary attests.

Granted and signed in . . . . . .
Summit, NJ . . . . . .

Notary Public.

AUTÉNTICO ES COPIA FIEL DEL ORIGINAL
QUE A PRESENTO ... TREINTA Y OCHO ... DOCUMENTO ORIGINAL ... EXACTAMENTE CO...
08 AGO 2012
RODOLFO REY BERMUDEZ
Notario 10(E) DEL CIRCULO DE BOGOTÁ D.C.

MAUREEN MANSON
Notary Public
State of New Jersey
My Commission Expires Sep 16, 2010

(With Consular legalization)

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN

■ **Patente de Invención** ☐ **Patente modelo de utilidad** ☐ **PCT**

(21) No. De solicitud	(51) int. Cl: C07D 401/04
(22) Fecha de solicitud	(71) Solicitante (s) CELGENE CORPORATION
(30) Prioridad (31) No. Prioridad: 61/303,618 (32) Fecha 11.02.2010 (33) País E.U.A.	(72) Interventor (es) Hon-Wah MAN - George W. MULLER - Alexander RUCHELMAN - Ehab M. KHALIL - Roger Shen-Chu CHEN - Weihong ZHANG (74) Apoderado (s) LUIS FELIPE CASTILLO GIBSONE

(54) Título

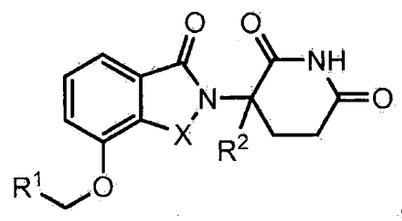
DERIVADOS DE ARILMETOXI ISOINDOLINA Y COMPOSICIONES QUE LOS COMPRENDEN Y MÉTODOS PARA UTILIZAR LOS MISMOS

Las casillas identificadas con 85, 86 y 87 sólo aplican para PCT

(85) Fecha límite inicio Fase Nacional	
(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT Fecha de presentación de la solicitud ***Fecha: 10.02.2011*** ***No. de solicitud PCT: PCT/ US2011/024269***	(87) Publicación internacional Fecha ***Fecha 18.08.2011*** No. Publicación ***WO 2011/100380 A1***

Resumen reivindicación (es):

1. Un compuesto de la fórmula (I):



(I)

o una sal, solvato, o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

X es C=O o CH_2;

R^1 es -Y-R^3;

R^2 es H o alquilo de (C_1-C_6);

Y es: arilo, heteroarilo o heterociclilo de 6 a 10 miembros, cada uno de los cuales puede sustituirse opcionalmente con uno o más halógeno; o un enlace;

R_3 es: -(CH_2)n-arilo, -O-(CH_2)$_n$-arilo -o -(CH_2)$_n$-o-arilo, en donde el arilo se sustituye opcionalmente con uno o más: alquilo de (C_1-C_6), se sustituye opcionalmente por sí mismo con uno o más halógeno; alcoxi de (C_1-C_6), sustituido por sí mismo con uno o más halógeno; oxo; amino; carboxilo; ciano; hidroxilo; halógeno; deuterio; arilo o heteroarilo de

6 a 10 miembros, opcionalmente sustituidos con uno o más alquilo de (C_1-C_6), alcoxi de (C_1-C_6) o halógeno; -$CONH_2$; o -COO-alquilo de (C_1-C_6), en donde el alquilo puede sustituirse opcionalmente con uno o más halógeno; -$(CH_2)_n$-heterociclo, -O-$(CH_2)_n$-heterociclo o -$(CH_2)_n$-O-heterociclo, en donde el heterociclo se sustituye opcionalmente con uno o más: alquilo de (C_1-C_6), se sustituye opcionalmente por sí mismo con uno o más halógeno; alcoxi de (C_1-C_6), sustituido por sí mismo con uno o más halógeno; oxo; amino; carboxilo; ciano; hidroxilo; halógeno; deuterio; arilo o heteroarilo de 6 a 10 miembros, opcionalmente sustituidos con uno o más alquilo de (C_1-C_6), alcoxi de (C_1-C_6) o halógeno; -$CONH_2$; o -COO-alquilo de (C_1-C_6), en donde el alquilo puede sustituirse opcionalmente con uno o más halógeno; o -$(CH_2)_n$-heteroarilo, -O-$(CH_2)_n$ -heteroarilo o -$(CH_2)_n$-O-heteroarilo, en donde el heteroarilo se sustituye opcionalmente con uno o más: alquilo de (C_1-C_6), se sustituye opcionalmente por sí mismo con uno o más 10 halógeno; alcoxi de (C_1-C_6), sustituido por sí mismo con uno o más halógeno; oxo; amino; carboxilo; ciano; hidroxilo; halógeno; deuterio; arilo o heteroarilo de 6 a 10 miembros, opcionalmente sustituidos con uno o más alquilo de (C_1-C_6), alcoxi de (C_1-C_6) o halógeno; -$CONH_2$; o -COO-alquilo de (C_1-C_6), en donde el alquilo puede sustituirse opcionalmente con uno o más halógeno; y n es 0, 1, 2 ó 3.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 12 - 0082046

Bogotá D.C., Agosto 10 de 2012 - 15:01:48

RECIBIDO DE : CASTILLO GRAU & ASOCIADOS LTDA. NI 800.098.704

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR.PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	410234193	10/08/2012	4.565.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCION	590.000.00	590.000.00
				$590.000.00

==========

SON: **QUINIENTOS NOVENTA MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 12-135141- -00000-0000

Fecha: 2012-08-10 15:59:28 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 9

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 12-135141- -00000-0000
Fecha: 2012-08-10 15:59:28 Dep: 2020 DIR.NUEVASCR
Tra: 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act: 411 PRESENTACION Folios: 9

PATENTE DE INVENCIÓN ☐ MODELO DE ☐

- ☐ Indicación que se solicita una patente.
- ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ☐ Descripción de la invención
- ☐ Dibujos de ser estos pertinentes
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)

Completa ☐ Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCIÓN PCT ☒ MODELO DE UTILIDAD PCT ☐ Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

- ☒ Indicación que se solicita una PCT
- ☒ Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
- ☐ Dibujos de ser estos pertinentes
- ☒ Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)

Completa ☒ Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐ (Art. 119 Decisión 486/00)

- ☐ Indicación que se solicita Diseño industrial
- ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ☐ Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa ☐ Incompleta ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐ (Art. 92 Decisión 486/00)

- ☐ Indicación que se solicita un esquema de trazado
- ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ☐ Representación gráfica de un esquema de trazado
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa ☐ Incompleta ☐

Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	PLANILLA DE RADICACIÓN - DIGITALIZACIÓN DIARIA ***RELACIÓN DE ANEXOS***	
Dependencia:	Fecha: _____/ _____/ _____/ AAAA MM DD	Recorrido:
Tipo de Radicación: Entrada: ☐ Salida: ☐ Traslado: ☐ Convenio: ☐		
Radicador:		Planilla:

ID	*No. Radicación*	*Consecutivo*	*Item*
1	12-135141-	0	7
2			
3			
4			
5			
6			
7			
8			
9			
10			
11			
12			
13			
14			
15			
16			
17			

Item	*Unidad de Conservación*
1	Bolsa
2	Caja
3	Libro
4	Sobre
5	Tomo
6	**Otro**
Item	***Soporte Documental***
7	CD
8	Disquete
9	DVD
10	Folleto
11	Foto
12	Periódico
13	Plano
14	Publicación Periódica
15	USB
10	**Otro**

Observaciones:

Anexa 1 CD → Folio 9

DERIVADOS DE ARILMETOXI ISOINDOLINA Y COMPOSICIONES QUE LOS COMPRENDEN Y MÉTODOS PARA UTILIZAR LOS MISMOS

1. CAMPO

Se proporcionan en la presente derivados de 4'-arilmetoxi isoindolina. También se describen composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos y métodos para tratar, prevenir y manejar diversos trastornos utilizando los compuestos y composiciones.

2. ANTECEDENTES

2.1 PATOBIOLOGÍA DE CÁNCER Y OTROS TRASTORNOS

El cáncer se caracteriza principalmente por un aumento en el número de células anormales derivadas de un tejido normal determinado, la invasión de tejidos adyacentes por estas células anormales, o la propagación linfática o por transmisión sanguínea de células malignas a los ganglios linfáticos regionales y a sitios distantes (metástasis). Los datos clínicos y estudios biológicos moleculares indican que el cáncer es un proceso de etapas múltiples que comienza con cambios preneoplásicos menores, que pueden bajo ciertas condiciones progresar a neoplasia. La lesión neoplásica puede evolucionar clonalmente y desarrollar una capacidad creciente para invasión, crecimiento, metástasis, y heterogeneidad, especialmente bajo condiciones en las que las células neoplásicas escapan de la vigilancia inmunológica del huésped. Roitt, I., Brostoff, J y Kale, D., *Immunology*, 17.1 a 17.12 (3ª ed., Mosby, St. Louis, Missouri, 1993).

Existe una enorme variedad de cánceres que se

describen en detalle en la literatura médica. Los ejemplos incluyen el cáncer de pulmón, de colon, de recto, de próstata, de mama, de cerebro y de intestino. La incidencia del cáncer sigue aumentando a medida que la población general envejece, y se desarrollan nuevos cánceres, y a medida que crecen las poblaciones susceptibles (por ejemplo, las personas infectadas con SIDA o excesivamente expuestas al sol). Sin embargo, son limitadas las opciones para el tratamiento del cáncer. Por ejemplo, en el caso de cánceres de la sangre (por ejemplo, mieloma múltiple), se encuentran disponibles pocas opciones de tratamiento, especialmente cuando la quimioterapia convencional falla y trasplante de médula ósea no es una opción. Existe por lo tanto una gran demanda para nuevos métodos y composiciones que pueden utilizarse para tratar pacientes con cáncer.

Muchos tipos de cánceres se asocian con la formación de nuevos vasos sanguíneos, un proceso 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 por las células tumorales de las citocinas con propiedades angiogénicas. Ejemplos de estas citocinas incluyen el factor de crecimiento de fibroblastos ácido y básico (a,b-FGF), angiogenina, factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF), y TNF-α. Alternativamente, las células tumorales pueden liberar péptidos angiogénicos a través de la producción de proteasas y la subsecuente ruptura de la matriz extracelular donde se almacenan algunas citocinas (por ejemplo, b-FGF). La angiogénesis también puede ser inducida indirectamente a través del reclutamiento de células inflamatorias (especialmente macrófagos) y su

liberación subsecuente de las citocinas angiogénicas (por ejemplo, el TNF-α, b-FGF).

Una variedad de otras enfermedades y trastornos también se asocian con, o se caracterizan por, angiogénesis no deseada. Por ejemplo, se ha implicado la angiogénesis mejorada o no regulada en muchas enfermedades y padecimientos médicos, incluyendo pero sin limitarse a, enfermedades neovasculares oculares, enfermedades neovasculares coroidales, enfermedades neovasculares de la retina, rubeosis (neovascularización del ángulo), enfermedades virales, enfermedades genéticas, enfermedades inflamatorias, enfermedades alérgicas, y enfermedades autoinmunes. Ejemplos de este tipo de enfermedades y padecimientos incluyen, pero no se limitan a: retinopatía diabética, retinopatía del prematuro, rechazo del injerto de córnea, glaucoma neovascular, fibroplasia retrolental, artritis, y vitreorretinopatía proliferativa.

Por consiguiente, los compuestos que pueden controlar la angiogénesis o inhibir la producción de ciertas citocinas, incluyendo TNF-α, pueden ser útiles en el tratamiento y prevención de diversas enfermedades y padecimiento.

2.2 MÉTODOS PARA TRATAR EL CÁNCER

La terapia contra el cáncer actual 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 también podría implicar una terapia biológica o inmunoterapia.

Todos estos procedimientos plantean desventajas significativas para el paciente. La cirugía, por ejemplo, puede estar contraindicada debido a la salud o la edad de un paciente o puede ser inaceptable para el paciente.

Adicionalmente, la cirugía no puede eliminar por completo el tejido neoplásico. La terapia de radiación es efectiva solamente cuando el tejido neoplásico presenta una mayor sensibilidad a la radiación que el tejido normal. La terapia de radiación también puede a menudo provocan serios efectos secundarios. La terapia hormonal rara vez se da como un solo agente. Aunque la terapia hormonal puede ser eficaz, a menudo se utiliza para prevenir o retrasar la recurrencia del cáncer después de que otros tratamientos han eliminado la mayoría de las células cancerígenas. Las terapias biológicas e inmunoterapias se limitan en número y puede producir efectos secundarios tales como erupciones o inflamaciones, síntomas de tipo gripal, que incluyen fiebre, escalofríos y fatiga, problemas del tracto digestivo o reacciones alérgicas.

Con respecto a la quimioterapia, existe una variedad de agentes quimioterapéuticos disponibles para el tratamiento del cáncer. La mayoría de los agentes quimioterapéuticos contra el cáncer actúan mediante la inhibición de la síntesis de ADN, ya sea directa, o indirectamente mediante la inhibición de la biosíntesis de los precursores de trifosfato de desoxirribonucleótido, para prevenir la replicación del ADN y la división celular concomitante. Gilman et al, Goodman and Gilman´s: *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, Décima Ed. (McGraw Hill, Nueva York).

A pesar de la disponibilidad de una variedad de

agentes quimioterapéuticos, la quimioterapia tiene muchas desventajas. Stockdale, *Medicine*, vol. 3, Rubenstein y Federman, eds., cap. 12, secc. 10, 1998. Casi todos los agentes quimioterapéuticos son tóxicos, y la quimioterapia causa efectos secundarios significativos, y a menudo peligrosos, incluyendo náuseas severas, depresión de la médula ósea, e inmunosupresión. Adicionalmente, incluso con la administración de combinaciones de agentes quimioterapéuticos, muchas células tumorales son resistentes o desarrollan resistencia a los agentes quimioterapéuticos. De hecho, las células resistentes a los agentes quimioterapéuticos particulares utilizados en el protocolo de tratamiento con frecuencia han demostrado ser resistentes a otras drogas, incluso si estos agentes actúan por mecanismos diferentes a aquellos de los fármacos utilizados en el tratamiento específico. Este fenómeno se le conoce como resistencia a múltiples fármacos o fármaco pleiotrópico. Debido a la resistencia a los medicamentos, muchos tipos de cáncer prueban ser o se vuelven refractarios a los protocolos de tratamiento quimioterapéutico estándares.

Otras enfermedades o padecimientos asociados con, o que se caracterizan por angiogénesis no deseada también son difíciles de tratar. Sin embargo, se han propuesto algunos compuestos tales como protamina, hepaina y esteroides para ser útiles en el tratamiento de ciertas enfermedades específicas. Taylor et al, *Nature*, 297:307 (1982); Folkman *et al, Science* 221:719 (1983); y las Patentes Estadounidenses Nos. 5,001,116 y 4,994,443.

Todavía, existe una necesidad significativa de métodos seguros y efectivos para tratar, prevenir y manejar

el cáncer y otras enfermedades y padecimientos, incluyendo enfermedades que son refractarias a los tratamientos habituales, tales como cirugía, terapia de radiación, quimioterapia y terapia hormonal, mientras que reducen o evitan las toxicidades y/o efectos secundarios asociados con las terapias convencionales.

3. COMPENDIO

Se proporcionan en la presente compuestos 4'-arilmetoxi isoindolina, y sales, solvatos (por ejemplo, hidratos), profármacos, clatratos, o estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos.

También se proporcionan métodos para tratar y manejar las diversas enfermedades o trastornos. Los métodos comprenden administrar a un paciente en necesidad de tal tratamiento o manejo una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto proporcionado en la presente, o una sal, solvato, profármaco, clatrato, o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

Además se proporcionan métodos para prevenir diversas enfermedades y trastornos, que comprenden administrar a un paciente en necesidad de tal prevención una cantidad profilácticamente efectiva de un compuesto proporcionado en la presente, o una sal, solvato, profármaco, clatrato, o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

También se proporcionan en la presente composiciones farmacéuticas, formas de dosificación unitaria simples, regímenes de dosificación y kits que comprenden un compuesto proporcionado en la presente, o una sal, solvato, profármaco, clatrato, o estereoisómero

farmacéuticamente aceptable del mismo.

4. <u>DESCRIPCIÓN DETALLADA</u>

En una modalidad, se proporcionan compuestos de isoindolina, y sales, solvatos, profármacos, clatrato, y estereoisómero farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En otra modalidad, se proporcionan métodos para tratar, manejar, y prevenir varias enfermedades y trastornos, los cuales comprenden administrar a un paciente en necesidad de tal tratamiento o prevención una cantidad terapéutica o profilácticamente efectiva de un compuesto proporcionado en la presente, o una sal, solvato, profármaco, clatrato, o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo. Ejemplos de enfermedades y trastornos se describen en la presente.

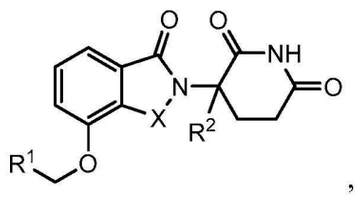
En otras modalidades, un compuesto proporcionado en la presente, o una sal, solvato, profármaco, clatrato, o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra en combinación con otro fármaco (“agente activo secundario”) o tratamiento. Los agentes activos secundarios incluyen moléculas pequeñas y moléculas grandes *(*por ejemplo, proteínas y anticuerpo), ejemplos de los cuales se proporcionan en la presente, así como las células madre. Métodos, o terapias, que pueden utilizarse en combinación con la administración de compuestos proporcionados en la presente incluyen, pero no se limitan a, cirugía, transfusiones de sangre, inmunoterapia, terapia biológica, radioterapia, y otros no farmacológicos basados en terapias que se utilizan actualmente para tratar, prevenir o manejar diversos trastornos descritos en la presente.

También se proporcionan composiciones

farmacéuticas (por ejemplo, formas de dosificación unitarias individuales) que pueden utilizarse en los métodos proporcionados en la presente. En una modalidad, las composiciones farmacéuticas comprenden un compuesto proporcionado en la presente, o una sal, solvato, profármaco, clatrato, o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, y de manera opcional un agente activo secundario.

4.1 COMPUESTOS

En una modalidad, se proporciona en la presente un compuesto de la fórmula (I):



(I)

o una sal, solvato, o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

X es C=O o CH_2;

R^1 es -Y-R^3;

R^2 es H o alquilo de (C_1-C_6);

Y es: arilo, heteroarilo o heterociclilo de 6 a 10 miembros, cada uno de los cuales puede sustituirse opcionalmente con uno o más halógeno; o un enlace;

R^3 es: -$(CH_2)_n$-arilo, -O-$(CH_2)_n$-arilo o -$(CH_2)_n$-O-arilo, en donde el arilo se sustituye opcionalmente con uno o más: alquilo de (C_1-C_6), se sustituye opcionalmente por sí mismo con uno o más halógeno; alcoxi de (C_1-C_6), sustituido por sí mismo con uno o más halógeno; oxo; amino; carboxilo; ciano; hidroxilo; halógeno; deuterio; arilo o heteroarilo de 6 a 10 miembros, opcionalmente sustituidos con uno o más alquilo de (C_1-C_6), alcoxi de (C_1-C_6) o

halógeno; $-CONH_2$; o -COO-alquilo de (C_1-C_6), en donde el alquilo puede sustituirse opcionalmente con uno o más halógeno; $-(CH_2)_n$-heterociclo, $-O-(CH_2)_n$-heterociclo o $-(CH_2)_n$-O-heterociclo, en donde el heterociclo se sustituye opcionalmente con uno o más: alquilo de (C_1-C_6), se sustituye opcionalmente por sí mismo con uno o más halógeno; alcoxi de (C_1-C_6), sustituido por sí mismo con uno o más halógeno; oxo; amino; carboxilo; ciano; hidroxilo; halógeno; deuterio; arilo o heteroarilo de 6 a 10 miembros, opcionalmente sustituidos con uno o más alquilo de (C_1-C_6), alcoxi de (C_1-C_6) o halógeno; $-CONH_2$; o -COO-alquilo de (C_1-C_6), en donde el alquilo puede sustituirse opcionalmente con uno o más halógeno; o $-(CH_2)_n$-heteroarilo, $-O-(CH_2)_n$-heteroarilo o $-(CH_2)_n$-O-heteroarilo, en donde el heteroarilo se sustituye opcionalmente con uno o más: alquilo de (C_1-C_6), se sustituye opcionalmente por sí mismo con uno o más halógeno; alcoxi de (C_1-C_6), sustituido por sí mismo con uno o más halógeno; oxo; amino; carboxilo; ciano; hidroxilo; halógeno; deuterio; arilo o heteroarilo de 6 a 10 miembros, opcionalmente sustituidos con uno o más alquilo de (C_1-C_6), alcoxi de (C_1-C_6) o halógeno; $-CONH_2$; o -COO-alquilo de (C_1-C_6), en donde el alquilo puede sustituirse opcionalmente con uno o más halógeno; y

n es 0, 1, 2 ó 3.

En una modalidad, X es C=O. En otra modalidad, C es CH_2.

En una modalidad, R^2 es H. En otra modalidad, R^2 es alquilo de (C_1-C_6).

En una modalidad, Y es arilo. En otra modalidad, Y es heteroarilo. En otra modalidad, Y es heterociclo. En

otra modalidad, Y es un enlace.

En una modalidad, R^3 es -$(CH_2)_n$-arilo no sustituido. En otra modalidad, R^3 es -$(CH_2)_n$-arilo sustituido con uno o más alquilo de (C_1-C_6), se sustituye opcionalmente por sí mismo con uno o más halógeno. En otra modalidad, R^3 es -$(CH_2)_n$-arilo sustituido con uno o más alcoxi de (C_1-C_6), sustituido por sí mismo con uno o más halógeno. En otra modalidad, R^3 es -$(CH_2)_n$-arilo sustituido con uno o más oxo. En otra modalidad, R^3 es -$(CH_2)_n$- arilo sustituido con uno o más amino. En otra modalidad, R^3 es -$(CH_2)_n$-arilo sustituido con uno o más carboxilo. En otra modalidad, R^3 es -$(CH_2)_n$-arilo sustituido con uno o más ciano. En otra modalidad, R^3 es -$(CH_2)_n$-arilo sustituido con uno o más hidroxilo. En otra modalidad, R^3 es -$(CH_2)_n$- arilo sustituido con uno o más halógeno. En otra modalidad, R^3 es -$(CH_2)_n$-arilo sustituido con uno o más deuterio. En otra modalidad, R^3 es -$(CH_2)_n$-arilo sustituido con uno o más arilo de 6 a 10 miembros, opcionalmente sustituido con uno o más alquilo de (C_1-C_6). En otra modalidad, R^3 es -$(CH_2)_n$-arilo sustituido con uno o más heteroarilo de 6 a 10 miembros, opcionalmente sustituido con uno o más alquilo de (C_1-C_6), alcoxi de (C_1-C_6) o halógeno. En otra modalidad, R^3 es -$(CH_2)_n$-arilo sustituido con uno o más -$CONH_2$. En otra modalidad, R^3 es -$(CH_2)_n$-arilo sustituido con uno o más -COO-alquilo de (C_1-C_6), en donde el alquilo puede sustituirse opcionalmente con uno o más halógeno.

En una modalidad, R^3 es -O-$(CH_2)_n$-arilo no sustituido. En otra modalidad, R^3 es -O-$(CH_2)_n$-arilo sustituido con uno o más alquilo de (C_1-C_6), se sustituye opcionalmente por sí mismo con uno o más halógeno. En otra modalidad, R^3 es -O-$(CH_2)_n$-arilo sustituido con uno o más

alcoxi de (C_1-C_6), sustituido por sí mismo con uno o más halógeno. En otra modalidad, R^3 es -O-$(CH_2)_n$-arilo sustituido con uno o más oxo. En otra modalidad, R^3 es -O-$(CH_2)_n$- arilo sustituido con uno o más amino. En otra modalidad, R^3 es -O-$(CH_2)_n$-arilo sustituido con uno o más carboxilo. En otra modalidad, R^3 es -O-$(CH_2)_n$-arilo sustituido con uno o más ciano. En otra modalidad, R^3 es -O-$(CH_2)_n$-arilo sustituido con uno o más hidroxilo. En otra modalidad, R^3 es -O-$(CH_2)_n$-arilo sustituido con uno o más halógeno. En otra modalidad, R^3 es -O-$(CH_2)_n$-arilo sustituido con uno o más deuterio. En otra modalidad, R^3 es -O-$(CH_2)_n$-arilo sustituido con uno o más arilo de 6 a 10 miembros, opcionalmente sustituido con uno o más alquilo de (C_1-C_6). En otra modalidad, R^3 es -O-$(CH_2)_n$-arilo sustituido con uno o más heteroarilo de 6 a 10 miembros, opcionalmente sustituido con uno o más alquilo de (C_1-C_6), alcoxi de (C_1-C_6) o halógeno. En otra modalidad, R^3 es -O-$(CH_2)_n$-arilo sustituido con uno o más -$CONH_2$. En otra modalidad, R^3 es -O-$(CH_2)_n$-arilo sustituido con uno o más -COO-alquilo de (C_1-C_6), en donde el alquilo puede sustituirse opcionalmente con uno o más halógeno.

En una modalidad, R^3 es -$(CH_2)_n$-O-arilo no sustituido. En otra modalidad, R^3 es -$(CH_2)_n$-O-arilo sustituido con uno o más alquilo de (C_1-C_6), se sustituye opcionalmente por sí mismo con uno o más halógeno. En otra modalidad, R^3 es -$(CH_2)_n$-O-arilo sustituido con uno o más alcoxi de (C_1-C_6), sustituido por sí mismo con uno o más halógeno. En otra modalidad, R^3 es -$(CH_2)_n$-O-arilo sustituido con uno o más oxo. En otra modalidad, R^3 es -$(CH_2)_n$-O-arilo sustituido con uno o más amino. En otra modalidad, R^3 es -$(CH_2)_n$-O-arilo sustituido con uno o más

carboxilo. En otra modalidad, R^3 es $-(CH_2)_n$-O-arilo sustituido con uno o más ciano. En otra modalidad, R^3 es $-(CH_2)_n$-O-arilo sustituido con uno o más hidroxilo. En otra modalidad, R^3 es $-(CH_2)_n$-O-arilo sustituido con uno o más halógeno. En otra modalidad, R^3 es $-(CH_2)_n$-O-arilo sustituido con uno o más deuterio. En otra modalidad, R^3 es $-(CH_2)_n$-O-arilo sustituido con uno o más arilo de 6 a 10 miembros, opcionalmente sustituido con uno o más alquilo de (C_1-C_6). En otra modalidad, R^3 es $-(CH_2)_n$-O-arilo sustituido con uno o más heteroarilo de 6 a 10 miembros, opcionalmente sustituido con uno o más alquilo de (C_1-C_6), alcoxi de (C_1-C_6) o halógeno. En otra modalidad, R^3 es $-(CH_2)_n$-O-arilo sustituido con uno o más $-CONH_2$. En otra modalidad, R^3 es $-(CH_2)_n$-O-arilo sustituido con uno o más -COO-alquilo de (C_1-C_6), en donde el alquilo puede sustituirse opcionalmente con uno o más halógeno.

En una modalidad, R^3 es $-(CH_2)_n$-heterociclo no sustituido. En otra modalidad, R^3 es $-(CH_2)_n$-heterociclo sustituido con uno o más alquilo de (C_1-C_6), se sustituye opcionalmente por sí mismo con uno o más halógeno. En otra modalidad, R^3 es $-(CH_2)_n$-heterociclo sustituido con uno o más alcoxi de (C_1-C_6), sustituido por sí mismo con uno o más halógeno. En otra modalidad, R^3 es $-(CH_2)_n$-heterociclo sustituido con uno o más oxo. En otra modalidad, R^3 es $-(CH_2)_n$-heterociclo sustituido con uno o más amino. En otra modalidad, R^3 es $-(CH_2)_n$-heterociclo sustituido con uno o más carboxilo. En otra modalidad, R^3 es $-(CH_2)_n$-heterociclo sustituido con uno o más ciano. En otra modalidad, R^3 es $-(CH_2)_n$-heterociclo sustituido con uno o más hidroxilo. En otra modalidad, R^3 es $-(CH_2)_n$-heterociclo sustituido con uno o más halógeno. En otra modalidad, R^3 es $-(CH_2)_n$-heterociclo

sustituido con uno o más deuterio. En otra modalidad, R^3 es -$(CH_2)_n$-heterociclo sustituido con uno o más arilo de 6 a 10 miembros, opcionalmente sustituido con uno o más alquilo de (C_1-C_6). En otra modalidad, R^3 es -$(CH_2)_n$-heterociclo sustituido con uno o más heteroarilo de 6 a 10 miembros, opcionalmente sustituido con uno o más alquilo de (C_1-C_6), alcoxi de (C_1-C_6) o halógeno. En otra modalidad, R^3 es -$(CH_2)_n$-heterociclo sustituido con uno o más -$CONH_2$. En otra modalidad, R^3 es -$(CH_2)_n$-heterociclo sustituido con uno o más -COO-alquilo de (C_1-C_6), en donde el alquilo puede sustituirse opcionalmente con uno o más halógeno.

En una modalidad, R^3 es -O-$(CH_2)_n$-heterociclo no sustituido. En otra modalidad, R^3 es -O-$(CH_2)_n$-heterociclo sustituido con uno o más alquilo de (C_1-C_6), se sustituye opcionalmente por sí mismo con uno o más halógeno. En otra modalidad, R^3 es -O-$(CH_2)_n$-heterociclo sustituido con uno o más alcoxi de (C_1-C_6), sustituido por sí mismo con uno o más halógeno. En otra modalidad, R^3 es -O-$(CH_2)_n$-heterociclo sustituido con uno o más oxo. En otra modalidad, R^3 es -O-$(CH_2)_n$-heterociclo sustituido con uno o más amino. En otra modalidad, R^3 es -O-$(CH_2)_n$-heterociclo sustituido con uno o más carboxilo. En otra modalidad, R^3 es -O-$(CH_2)_n$-heterociclo sustituido con uno o más ciano. En otra modalidad, R^3 es -O-$(CH_2)_n$-heterociclo sustituido con uno o más hidroxilo. En otra modalidad, R^3 es -O-$(CH_2)_n$-heterociclo sustituido con uno o más halógeno. En otra modalidad, R^3 es -O-$(CH_2)_n$-heterociclo sustituido con uno o más deuterio. En otra modalidad, R^3 es -O-$(CH_2)_n$-heterociclo sustituido con uno o más arilo de 6 a 10 miembros, opcionalmente sustituido con uno o más alquilo de (C_1-C_6). En otra modalidad, R^3 es -O-$(CH_2)_n$-heterociclo sustituido

con uno o más heteroarilo de 6 a 10 miembros, opcionalmente sustituido con uno o más alquilo de (C_1-C_6), alcoxi de (C_1-C_6) o halógeno. En otra modalidad, R^3 es -O-$(CH_2)_n$-heterociclo sustituido con uno o más -$CONH_2$. En otra modalidad, R^3 es -O-$(CH_2)_n$-heterociclo sustituido con uno o más -COO-alquilo de (C_1-C_6), en donde el alquilo puede sustituirse opcionalmente con uno o más halógeno.

En una modalidad, R^3 es -$(CH_2)_n$-O-heterociclo no sustituido. En otra modalidad, R^3 es -$(CH_2)_n$-O-heterociclo sustituido con uno o más alquilo de (C_1-C_6), se sustituye opcionalmente por sí mismo con uno o más halógeno. En otra modalidad, R^3 es -$(CH_2)_n$-O-heterociclo sustituido con uno o más alcoxi de (C_1-C_6), sustituido por sí mismo con uno o más halógeno. En otra modalidad, R^3 es -$(CH_2)_n$-O-heterociclo sustituido con uno o más oxo. En otra modalidad, R^3 es -$(CH_2)_n$-O-heterociclo sustituido con uno o más amino. En otra modalidad, R^3 es -$(CH_2)_n$-O-heterociclo sustituido con uno o más carboxilo. En otra modalidad, R^3 es -$(CH_2)_n$-O-heterociclo sustituido con uno o más ciano. En otra modalidad, R^3 es -$(CH_2)_n$-O-heterociclo sustituido con uno o más hidroxilo. En otra modalidad, R^3 es -$(CH_2)_n$-O-heterociclo sustituido con uno o más halógeno. En otra modalidad, R^3 es -$(CH_2)_n$-O-heterociclo sustituido con uno o más deuterio. En otra modalidad, R^3 es -$(CH_2)_n$-O-heterociclo sustituido con uno o más arilo de 6 a 10 miembros, opcionalmente sustituido con uno o más alquilo de (C_1-C_6). En otra modalidad, R^3 es -$(CH_2)_n$-O-heterociclo sustituido con uno o más heteroarilo de 6 a 10 miembros, opcionalmente sustituido con uno o más alquilo de (C_1-C_6), alcoxi de (C_1-C_6) o halógeno. En otra modalidad, R^3 es -$(CH_2)_n$-O-heterociclo sustituido con uno o más -$CONH_2$. En

otra modalidad, R^3 es -$(CH_2)_n$-O-heterociclo sustituido con uno o más -COO-alquilo de (C_1-C_6), en donde el alquilo puede sustituirse opcionalmente con uno o más halógeno.

En una modalidad, R^3 es -$(CH_2)_n$-heteroarilo no sustituido. En otra modalidad, R^3 es -$(CH_2)_n$-heteroarilo sustituido con uno o más alquilo de (C_1-C_6), se sustituye opcionalmente por sí mismo con uno o más halógeno. En otra modalidad, R^3 es -$(CH_2)_n$- heteroarilo sustituido con uno o más alcoxi de (C_1-C_6), sustituido por sí mismo con uno o más halógeno. En otra modalidad, R^3 es -$(CH_2)_n$-heteroarilo sustituido con uno o más oxo. En otra modalidad, R^3 es -$(CH_2)_n$-heteroarilo sustituido con uno o más amino. En otra modalidad, R^3 es -$(CH_2)_n$-heteroarilo sustituido con uno o más carboxilo. En otra modalidad, R^3 es -$(CH_2)_n$-heteroarilo sustituido con uno o más ciano. En otra modalidad, R^3 es -$(CH_2)_n$-heteroarilo sustituido con uno o más hidroxilo. En otra modalidad, R^3 es -$(CH_2)_n$-heteroarilo sustituido con uno o más halógeno. En otra modalidad, R^3 es -$(CH_2)_n$-heteroarilo sustituido con uno o más deuterio. En otra modalidad, R^3 es -$(CH_2)_n$-heteroarilo sustituido con uno o más arilo de 6 a 10 miembros, opcionalmente sustituido con uno o más alquilo de (C_1-C_6). En otra modalidad, R^3 es -$(CH_2)_n$-heteroarilo sustituido con uno o más heteroarilo de 6 a 10 miembros, opcionalmente sustituido con uno o más alquilo de (C_1-C_6), alcoxi de (C_1-C_6) o halógeno. En otra modalidad, R^3 es -$(CH_2)_n$-heteroarilo sustituido con uno o más -$CONH_2$. En otra modalidad, R^3 es -$(CH_2)_n$-heteroarilo sustituido con uno o más -COO-alquilo de (C_1-C_6), en donde el alquilo puede sustituirse opcionalmente con uno o más halógeno.

En una modalidad, R^3 es -O-$(CH_2)_n$-heteroarilo no

sustituido. En otra modalidad, R^3 es -O-$(CH_2)_n$-heteroarilo sustituido con uno o más alquilo de (C_1-C_6), se sustituye opcionalmente por sí mismo con uno o más halógeno. En otra modalidad, R^3 es -O-$(CH_2)_n$-heteroarilo sustituido con uno o más alcoxi de (C_1-C_6), sustituido por sí mismo con uno o más halógeno. En otra modalidad, R^3 es -O-$(CH_2)_n$-heteroarilo sustituido con uno o más oxo. En otra modalidad, R^3 es -O-$(CH_2)_n$-heteroarilo sustituido con uno o más amino. En otra modalidad, R^3 es -O-$(CH_2)_n$-heteroarilo sustituido con uno o más carboxilo. En otra modalidad, R^3 es -O-$(CH_2)_n$-heteroarilo sustituido con uno o más ciano. En otra modalidad, R^3 es -O-$(CH_2)_n$-heteroarilo sustituido con uno o más hidroxilo. En otra modalidad, R^3 es -O-$(CH_2)_n$-heteroarilo sustituido con uno o más halógeno. En otra modalidad, R^3 es -O-$(CH_2)_n$-heteroarilo sustituido con uno o más deuterio. En otra modalidad, R^3 es -O-$(CH_2)_n$-heteroarilo sustituido con uno o más arilo de 6 a 10 miembros, opcionalmente sustituido con uno o más alquilo de (C_1-C_6). En otra modalidad, R^3 es -O-$(CH_2)_n$-heteroarilo sustituido con uno o más heteroarilo de 6 a 10 miembros, opcionalmente sustituido con uno o más alquilo de (C_1-C_6), alcoxi de (C_1-C_6) o halógeno. En otra modalidad, R^3 es -O-$(CH_2)_n$-heteroarilo sustituido con uno o más $-CONH_2$. En otra modalidad, R^3 es -O-$(CH_2)_n$-heteroarilo sustituido con uno o más -COO-alquilo de (C_1-C_6), en donde el alquilo puede sustituirse opcionalmente con uno o más halógeno.

En una modalidad, R^3 es -$(CH_2)_n$-O-heteroarilo no sustituido. En otra modalidad, R^3 es -$(CH_2)_n$-O-heteroarilo sustituido con uno o más alquilo de (C_1-C_6), se sustituye opcionalmente por sí mismo con uno o más halógeno. En otra modalidad, R^3 es -$(CH_2)_n$-O-heteroarilo sustituido con uno o

más alcoxi de (C_1-C_6), sustituido por sí mismo con uno o más halógeno. En otra modalidad, R^3 es -$(CH_2)_n$-O-heteroarilo sustituido con uno o más oxo. En otra modalidad, R^3 es -$(CH_2)_n$-O-heteroarilo sustituido con uno o más amino. En otra modalidad, R^3 es -$(CH_2)_n$-O-heteroarilo sustituido con uno o más carboxilo. En otra modalidad, R^3 es -$(CH_2)_n$-O-heteroarilo sustituido con uno o más ciano. En otra modalidad, R^3 es -$(CH_2)_n$-O-heteroarilo sustituido con uno o más hidroxilo. En otra modalidad, R^3 es -$(CH_2)_n$-O-heteroarilo sustituido con uno o más halógeno. En otra modalidad, R^3 es -$(CH_2)_n$-O-heteroarilo sustituido con uno o más deuterio. En otra modalidad, R^3 es -$(CH_2)_n$-O-heteroarilo sustituido con uno o más arilo de 6 a 10 miembros, opcionalmente sustituido con uno o más alquilo de (C_1-C_6). En otra modalidad, R^3 es -$(CH_2)_n$-O-heteroarilo sustituido con uno o más heteroarilo de 6 a 10 miembros, opcionalmente sustituido con uno o más alquilo de (C_1-C_6), alcoxi de (C_1-C_6) o halógeno. En otra modalidad, R^3 es -$(CH_2)_n$-O-heteroarilo sustituido con uno o más -$CONH_2$. En otra modalidad, R^3 es -$(CH_2)_n$-O-heteroarilo sustituido con uno o más -COO-alquilo de (C_1-C_6), en donde el alquilo puede sustituirse opcionalmente con uno o más halógeno.

En una modalidad, n es 0. En otra modalidad, n es 1. En otra modalidad, n es 2.

Todas las combinaciones específicas que pueden resultar de las definiciones proporcionadas en la presente para X, R^1, R^2, Y, R^3 y n son abarcadas.

En una modalidad, X es CH_2.

En una modalidad, Y es arilo. En otra modalidad, Y es fenilo.

En otra modalidad en donde Y es fenilo, R^3 es

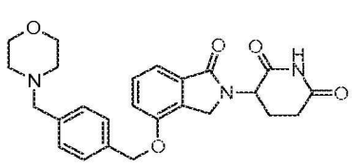
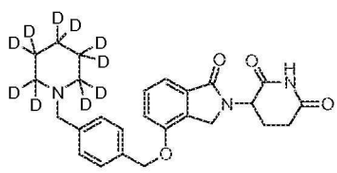
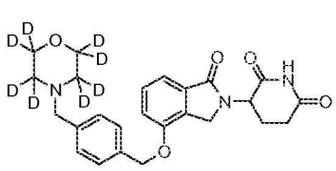
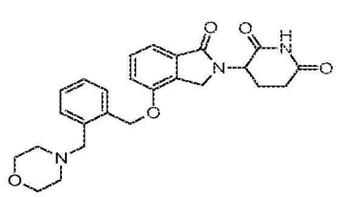
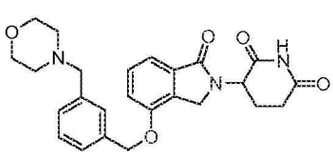
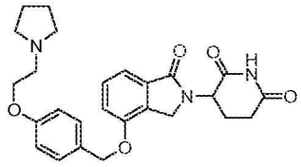
$CH_2)_n$-heterociclo. En una modalidad, el heterociclo es morfolinilo, piperidinilo o pirrolidinilo.

En una modalidad, Y es a heteroarilo. En otra modalidad, Y es un heteroarilo de 10 miembros. En otra modalidad, Y es benzo[d]tiazol. En otra modalidad, Y es benzofurano. En otra modalidad, Y es quinolina.

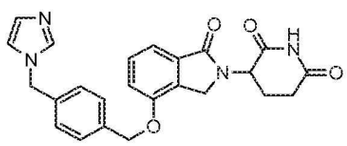
En otra modalidad en donde Y es heteroarilo, R^3 es $-(CH_2)_n$-heterociclo. En una modalidad, el heterociclo es morfolinilo, piperidinilo o pirrolidinilo.

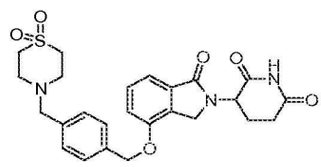
En una modalidad, Y es un enlace. En otra modalidad donde Y es un enlace, R^3 es $-(CH_2)_n$-heterociclo o $-(CH_2)_n$-heteroarilo.

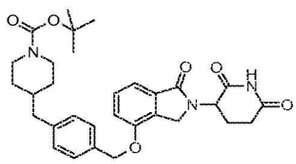
En una modalidad, los ejemplos incluyen, pero no se limitan a:

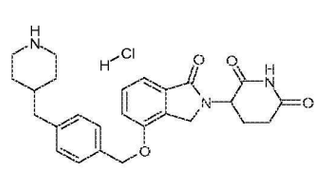







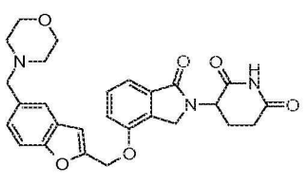


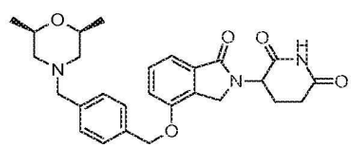


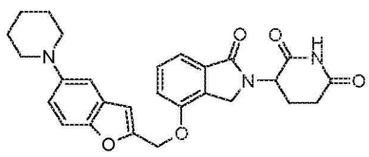


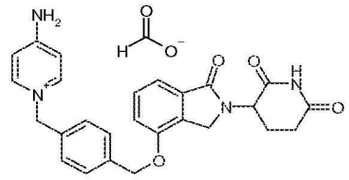


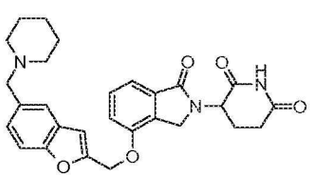


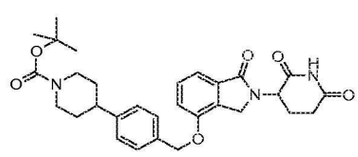


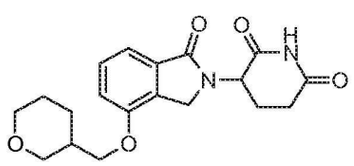


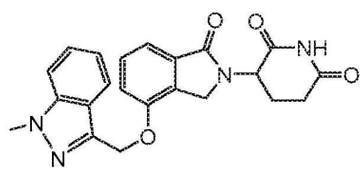


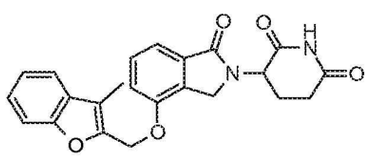


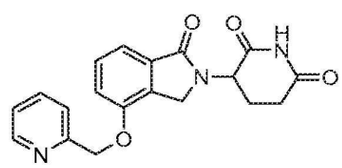


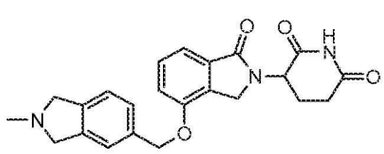


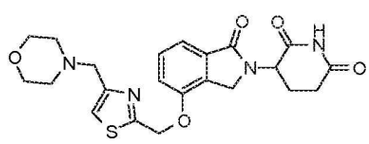


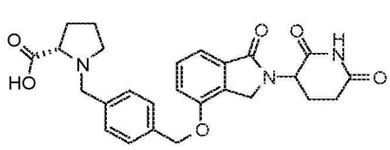


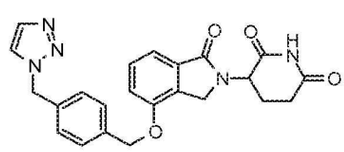


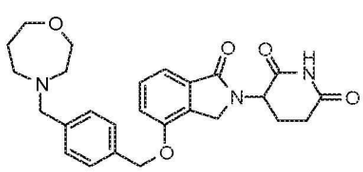


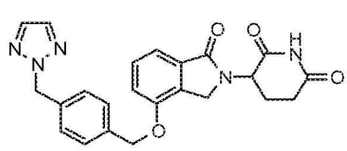


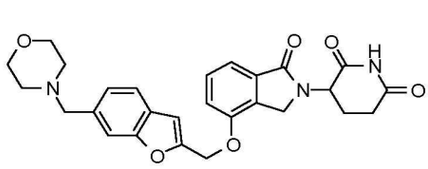


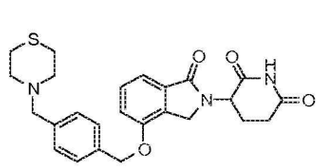


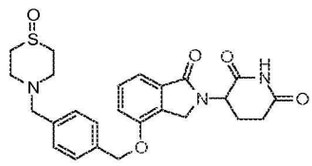


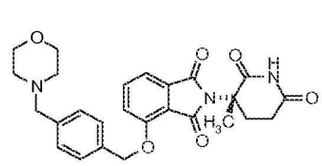


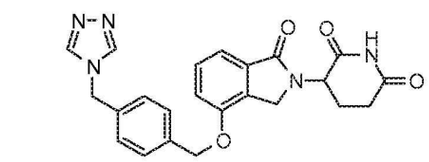


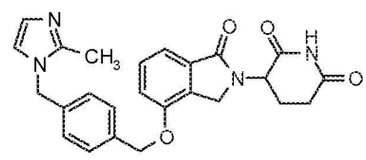


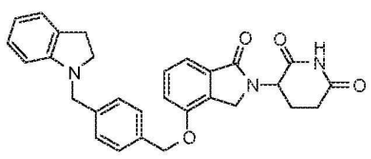


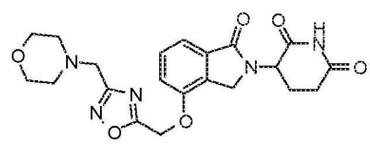


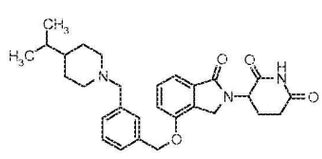


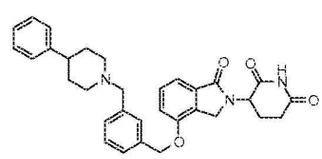


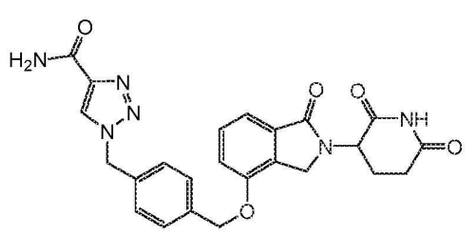


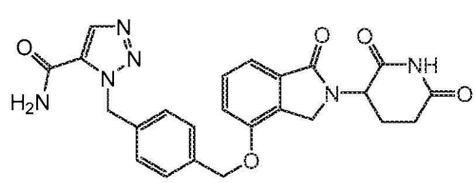


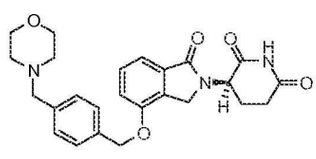


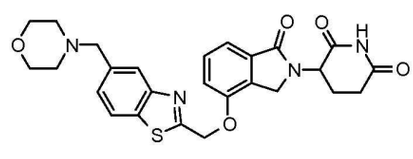


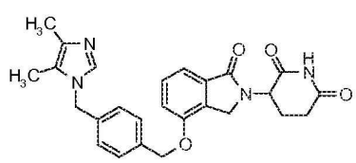


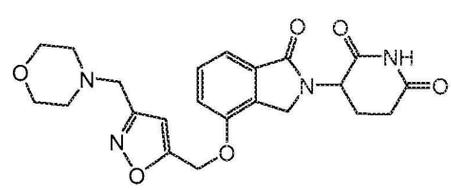


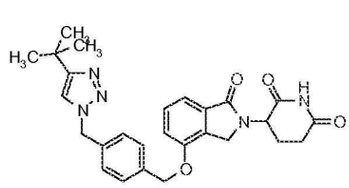


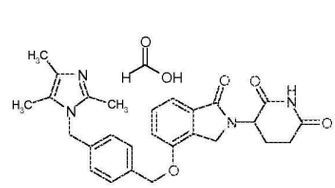


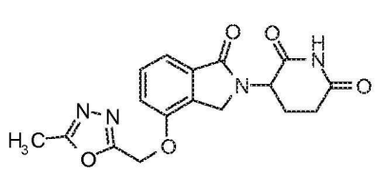


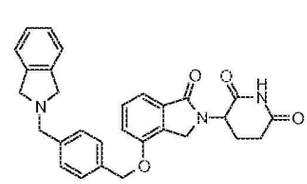


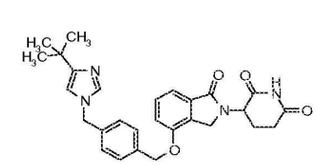


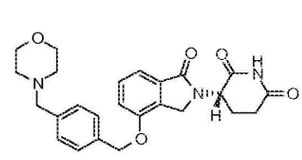


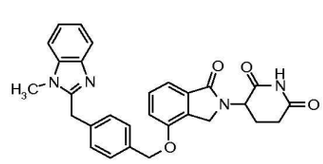


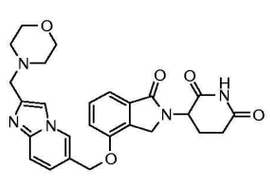


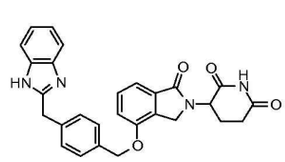


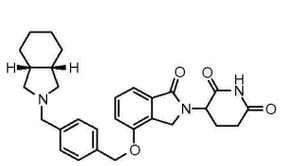


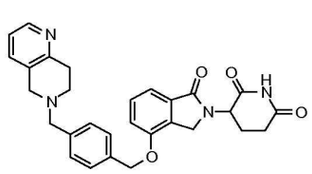


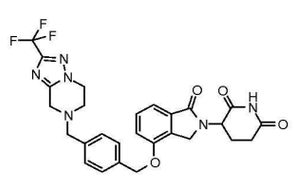






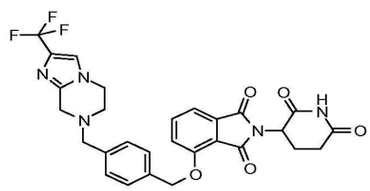


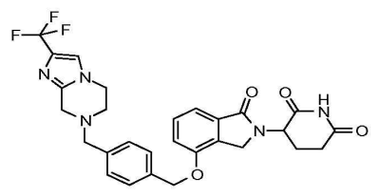


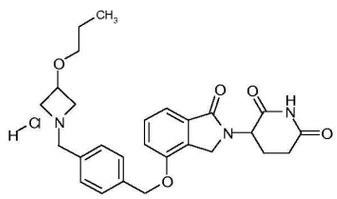


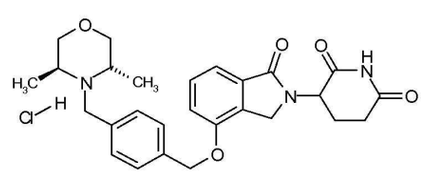


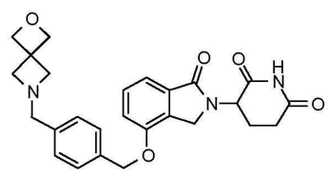


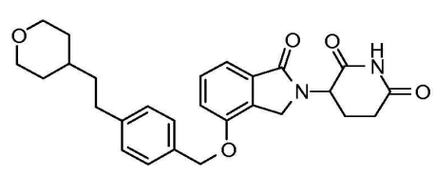


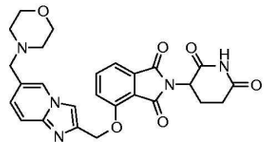


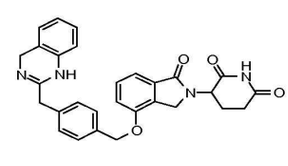


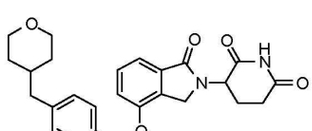


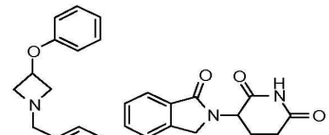


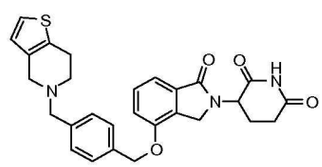


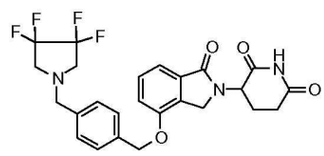


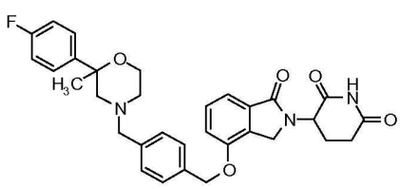


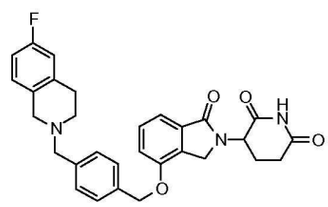


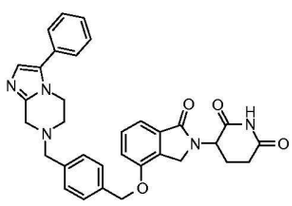


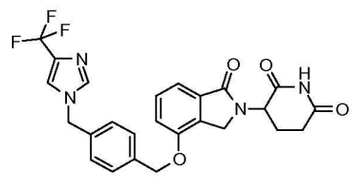


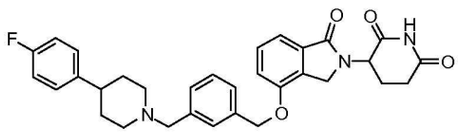


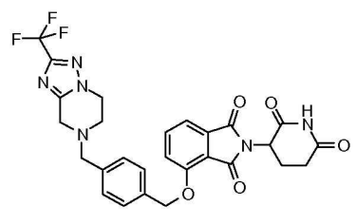


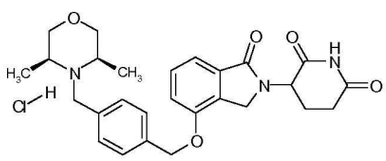


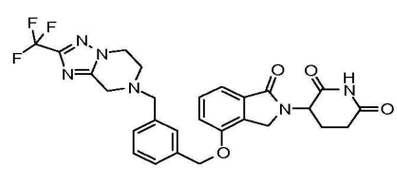


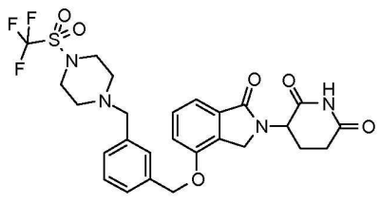


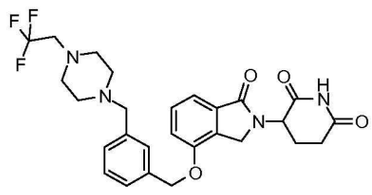


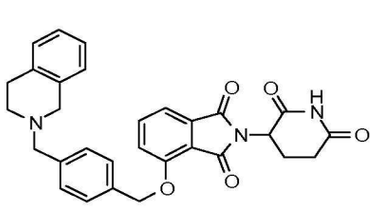
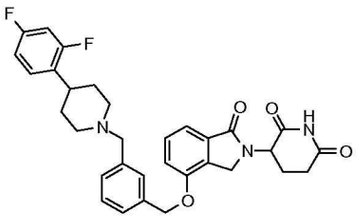
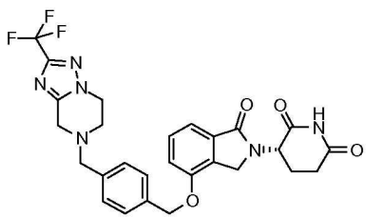
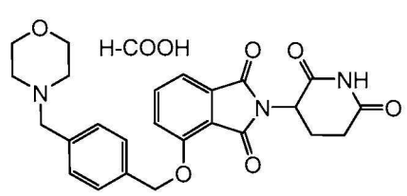
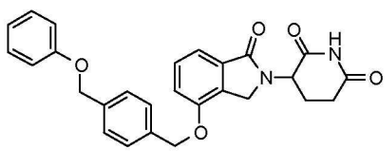
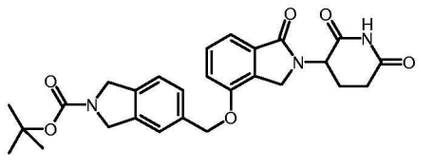






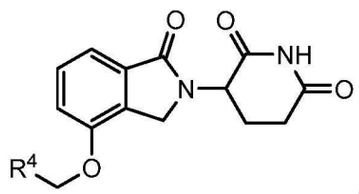




o una sal, solvato, o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otra modalidad, se proporciona en la presente un compuesto de la fórmula (II):



(II)

o una sal, solvato, o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

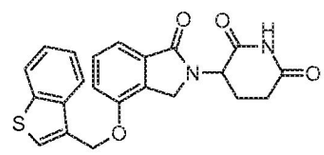
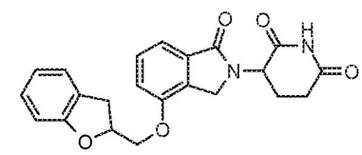
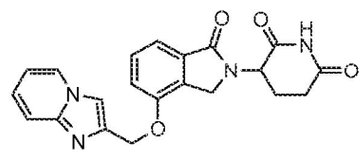
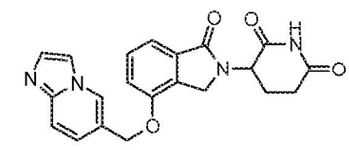
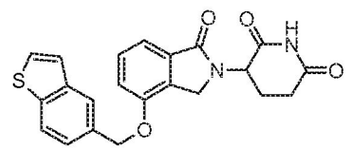
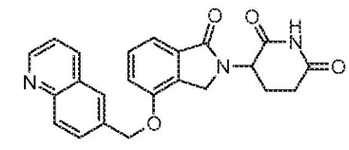
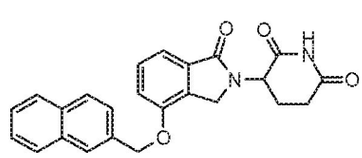
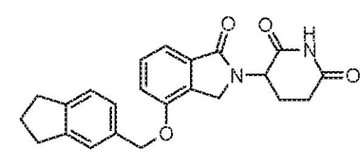
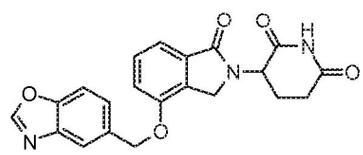
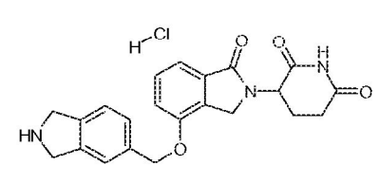
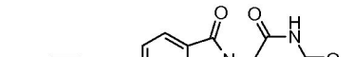
R^4 es un anillo bicíclico de 9 a 10 miembros no sustituido es benzotiazol, quinolina, isoquinolina, naftaleno, 2,3-dihidro-1H-indeno, benzo[d][1,2,3]triazol, imidazo[1,2-a]piridina, benzofurano, 2,3-

dihidrobenzofurano, benzotiofeno, benzo[d]oxazol isoindolina o cromano;

con la condición que si el anillo bicíclico es benzofurano o benzotiofeno, entonces el anillo no se conecta al anillo isoindol a través de la posición 2.

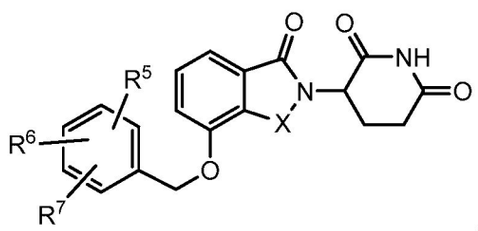
En una modalidad, R^4 es benzotiazol. En otra modalidad, R^4 es quinolina. En otra modalidad, R^4 es isoquinolina. En otra modalidad, R^4 es naftaleno. En otra modalidad, R^4 es 2,3-dihidro-1H-indeno. En otra modalidad, R^4 es benzo[d][1,2,3]triazol. En otra modalidad, R^4 es imidazo[1,2-a]piridina. En otra modalidad, R^4 es benzofurano. En otra modalidad, R^4 es 2,3-dihidrobenzofurano. En otra modalidad, R^4 es benzotiofeno. En otra modalidad, R^4 es benzo[d]oxazol isoindolina. En otra modalidad, R^4 es cromano.

En una modalidad, se incluyen ejemplos específicos, pero no se limita a:


o una sal, solvato, o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otra modalidad, se proporciona en la presente un compuesto de la fórmula (III):



(III)

o una sal, solvato, o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde: X es CH_2 o C=O;

R^5, R^6 y R^7 son cada una independientemente hidrógeno, halógeno, nitro, carbamoilo, amino, $-SO_2R^8$, $-CONR^9R^{10}$, -alquilo de (C_1-C_6) o -alcoxi de (C_1-C_6), tal

alquilo o alcoxi puede sustituirse opcionalmente con uno o más halógeno, amino, hidroxilo, o NR^9R^{10};

R^8 es: alquilo de (C_1-C_6), opcionalmente sustituido con alquilo de (C_1-C_6) o arilo de (C_6-C_{10}); amino, opcionalmente sustituido con alquilo de (C_1-C_6) o arilo de (C_6-C_{10}); o heterociclo de 6 a 10 miembros, opcionalmente sustituido con alquilo de (C_1-C_6) o arilo de (C_6-C_{10});

R^9 y R^{10} son cada una independientemente hidrógeno, arilo de 6 a 10 miembros, -COO-alquilo de (C_1-C_6), -alquilo de (C_0-C_6)-CHO, -alquilo de (C_0-C_6)-COOH, -alquilo de (C_0-C_6)-$NR^{9'}R^{10'}$, -alquilo de (C_0-C_6)-(heterociclo de 5 a 10 miembros), -alquilo de (C_1-C_6)-OH, -alquilo de (C_1-C_6)-O-alquilo de (C_1-C_6), alquilo de (C_1-C_6), o cicloalquilo de (C_3-C_6); o

R^9 y R^{10} juntas pueden formar un anillo de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido que contiene uno o más heteroátomos; y

$R^{9'}$ y $R^{10'}$ son cada una independientemente hidrógeno o alquilo de (C_1-C_6);

con la condición que todos de R^5-R^7 no pueden ser hidrógeno; y

con la condición que si uno de R^5-R^7 es hidrógeno y el resto de dos de R^5-R^7 son ambos cloruro, entonces los dos átomos de cloruro no pueden estar en posición 3 y 4 del anillo fenilo.

En una modalidad, R^5 es hidrógeno. En otra modalidad, R^5 es halógeno. En otra modalidad, R^5 es nitro. En otra modalidad, R^5 es carbamoilo. En otra modalidad, R^5 es amino. En otra modalidad, R^5 es $-SO_2R^8$. En otra modalidad, R^5 es $-CONR^9R^{10}$. En otra modalidad, R^5 es

-alquilo de (C_1-C_6), opcionalmente sustituido con uno o más halógeno, amino, hidroxilo, o NR^9R^{10}. En otra modalidad, R^5 es -alcoxi de (C_1-C_6), opcionalmente sustituido con uno o más halógeno, amino, hidroxilo o NR^9R^{10}.

En una modalidad, R^6 es hidrógeno. En otra modalidad, R^6 es halógeno. En otra modalidad, R^6 es nitro. En otra modalidad, R^6 es carbamoilo. En otra modalidad, R^6 es amino. En otra modalidad, R^6 es $-SO_2R^8$. En otra modalidad, R^6 es $-CONR^9R^{10}$. En otra modalidad, R^6 es -alquilo de (C_1-C_6), opcionalmente sustituido con uno o más halógeno, amino, hidroxilo, o NR^9R^{10}. En otra modalidad, R^6 es -alcoxi de (C_1-C_6), opcionalmente sustituido con uno o más halógeno, amino, hidroxilo o NR^9R^{10}.

En una modalidad, R^7 es hidrógeno. En otra modalidad, R^7 es halógeno. En otra modalidad, R^7 es nitro. En otra modalidad, R^7 es carbamoilo. En otra modalidad, R^7 es amino. En otra modalidad, R^7 es $-SO_2R^8$. En otra modalidad, R^7 es $-CONR^9R^{10}$. En otra modalidad, R^7 es -alquilo de (C_1-C_6), opcionalmente sustituido con uno o más halógeno, amino, hidroxilo, o NR^9R^{10}. En otra modalidad, R^7 es -alcoxi de (C_1-C_6), opcionalmente sustituido con uno o más halógeno, amino, hidroxilo o NR^9R^{10}.

En una modalidad, R^8 es alquilo de (C_1-C_6), opcionalmente sustituido con alquilo de (C_1-C_6) o arilo de (C_6-C_{10}). En otra modalidad, R^8 es amino, opcionalmente sustituido con alquilo de (C_1-C_6) o arilo de (C_6-C_{10}). En otra modalidad, R^8 es heterociclo de 6 a 10 miembros, opcionalmente sustituido con alquilo de (C_1-C_6) o arilo de (C_6-C_{10}).

En una modalidad, R^9 es hidrógeno. En otra modalidad, R^9 es arilo de 6 a 10 miembros. En otra

modalidad, R^9 es -COO-alquilo de (C_1-C_6). En otra modalidad, R^9 es -alquilo de (C_0-C_6)-CHO. En otra modalidad, R^9 es -alquilo de (C_0-C_6)-COOH. En otra modalidad, R^9 es -alquilo de (C_0-C_6)-$NR^{9'}R^{10'}$. En otra modalidad, R^9 es -alquilo de (C_0-C_6)-(heterociclo de 5 a 10 miembros). En otra modalidad, R^9 es -alquilo de (C_1-C_6)-OH. En otra modalidad, R^9 es -alquilo de (C_1-C_6)-O-alquilo de (C_1-C_6). En otra modalidad, R^9 es alquilo de (C_1-C_6). En otra modalidad, R^9 es cicloalquilo de (C_3-C_6).

En una modalidad, R^{10} es hidrógeno. En otra modalidad, R^{10} es arilo de 6 a 10 miembros. En otra modalidad, R^{10} es -COO-alquilo de (C_1-C_6). En otra modalidad, R^{10} es -alquilo de (C_0-C_6)-CHO. En otra modalidad, R^{10} es -alquilo de (C_0-C_6)-COOH. En otra modalidad, R^{10} es -alquilo de (C_0-C_6)-$NR^{9'}R^{10'}$. En otra modalidad, R^{10} es -alquilo de (C_0-C_6)-(heterociclo de 5 a 10 miembros). En otra modalidad, R^{10} es -alquilo de (C_1-C_6)-OH. En otra modalidad, R^{10} es -alquilo de (C_1-C_6)-O-alquilo de (C_1-C_6). En otra modalidad, R^{10} es alquilo de (C_1-C_6). En otra modalidad, R^{10} es cicloalquilo de (C_3-C_6).

En una modalidad, R^9 y R^{10} juntos forman un anillo de 5 a 6 miembros. En una modalidad, el anillo contiene uno o más heteroátomos. En una modalidad, los heteroátomos se seleccionan del grupo que consiste de N, S y O.

En una modalidad, $R^{9'}$ es hidrógeno. En otra modalidad, $R^{9'}$ es alquilo de (C_1-C_6).

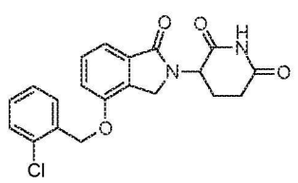
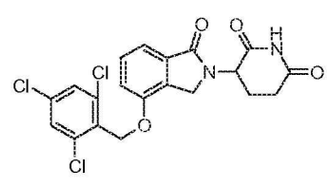
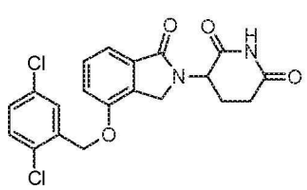
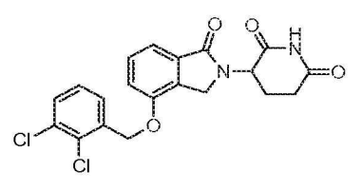
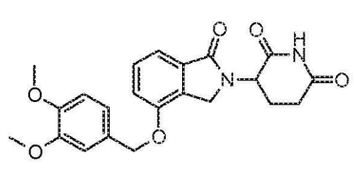
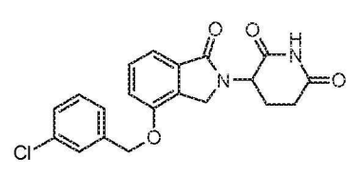
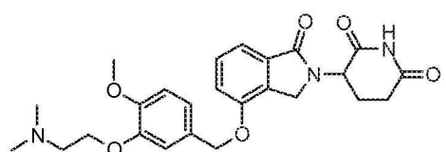
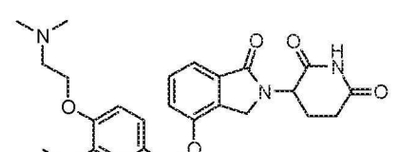
En una modalidad, R^{10} es hidrógeno. En otra modalidad, R^{10} es alquilo de (C_1-C_6).

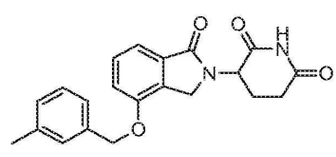
En ciertas modalidades, se proporcionan en la presente compuestos que resultan de cualquier combinación de R^5-R^{10} y $R^{9'}$-$R^{10'}$.

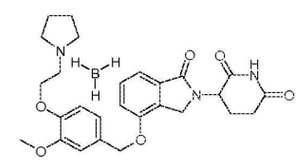
En una modalidad, uno de R^5-R^7 es hidrógeno y el resto de dos de R^5-R^7 son halógeno. En una modalidad, uno de R^5-R^7 es hidrógeno y el resto de dos de R^5-R^7 son alcoxi de (C_1-C_6). En una modalidad, uno de R^5-R^7 es hidrógeno y el resto de dos de R^5-R^7 son alquilo de (C_1-C_6). En una modalidad, R^5 es hidrógeno, R^6 es halógeno, y R^7 es alcoxi de (C_1-C_6).

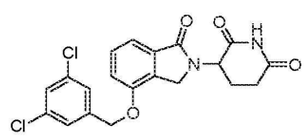
En una modalidad, dos de R^5-R^7 son hidrógeno y el resto de uno de R^5-R^7 es halógeno. En una modalidad, dos de R^5-R^7 son hidrógeno y el resto de uno de R^5-R^7 es alcoxi de (C_1-C_6). En una modalidad, dos de R^5-R^7 son hidrógeno y el resto de uno de R^5-R^7 es alquilo de (C_1-C_6).

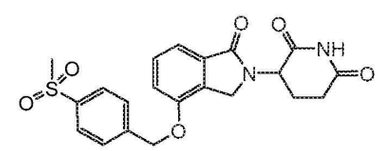
En una modalidad, ejemplos específicos incluyen, pero no se limitan a:

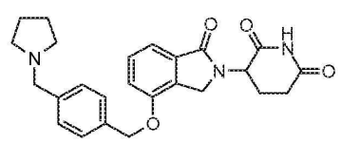









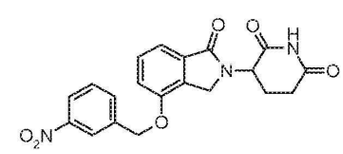


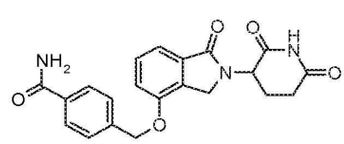


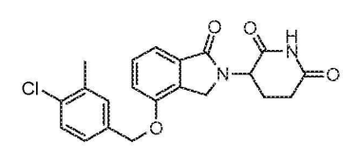


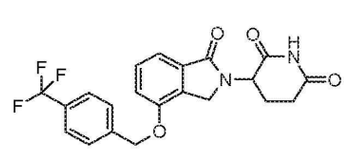


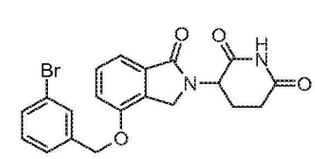


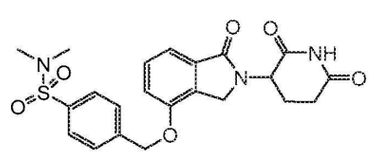


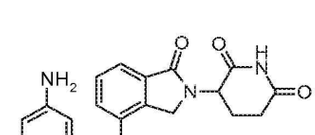


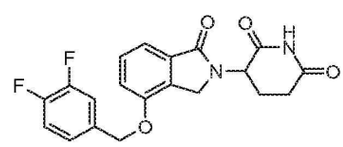


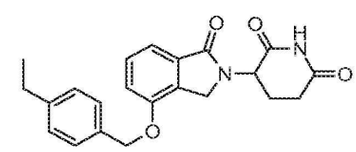


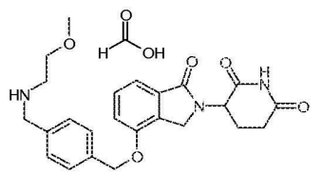


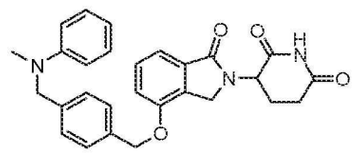


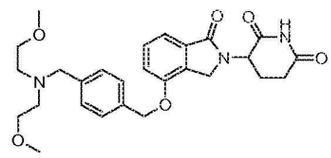


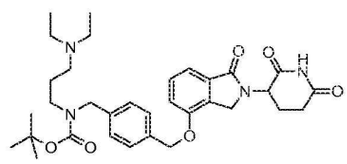


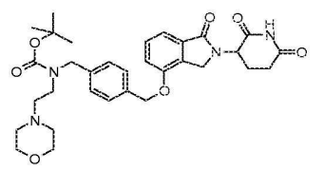


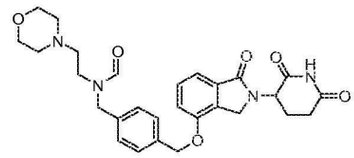


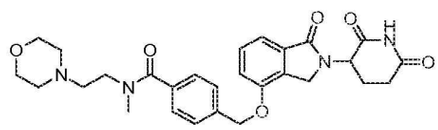


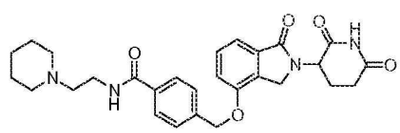


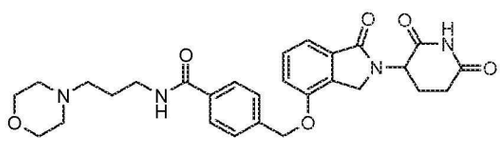


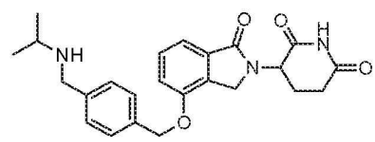


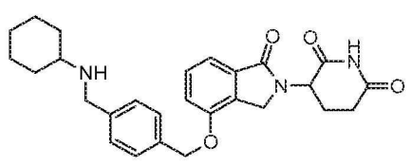


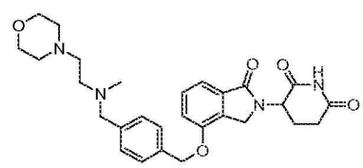


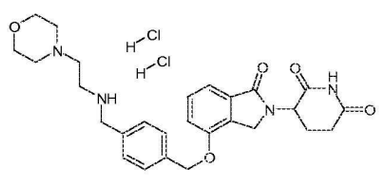


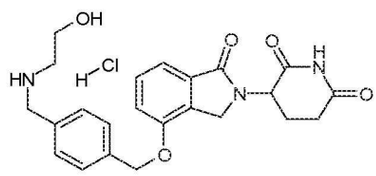


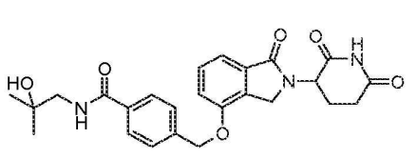


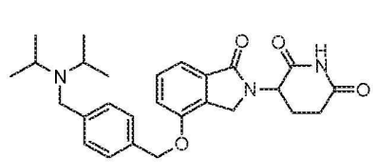


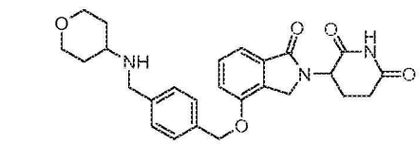
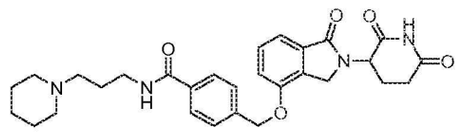
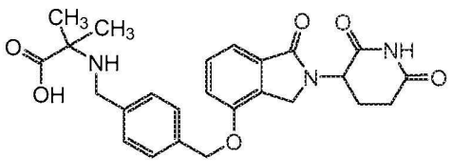
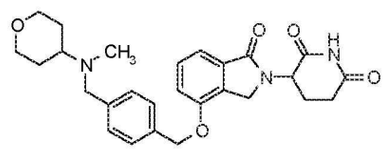
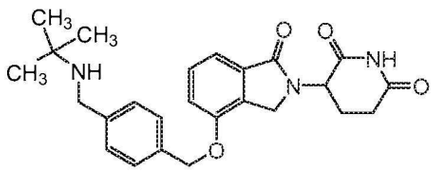
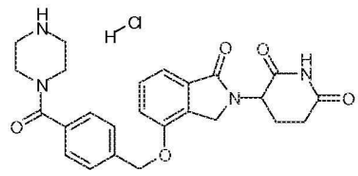
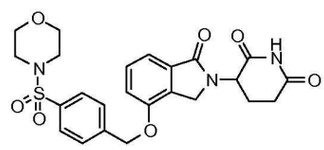
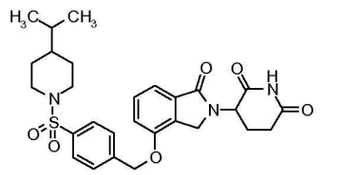
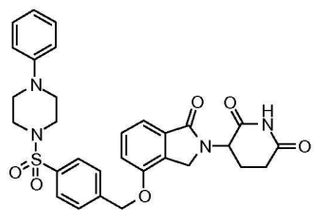
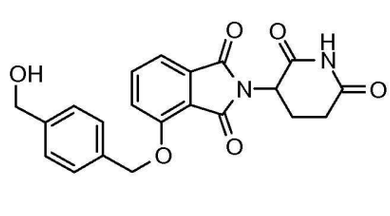
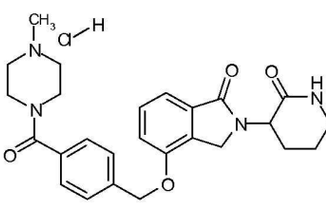


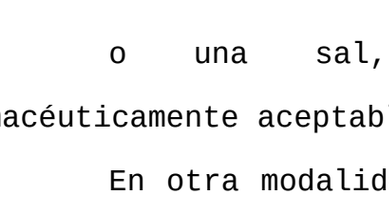






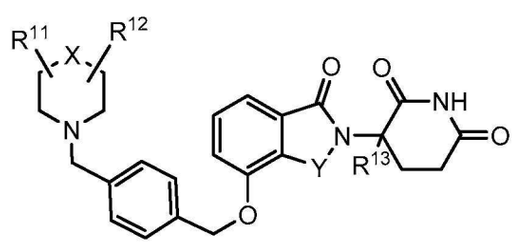




o una sal, solvato, o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otra modalidad, se proporciona en la presente un compuesto de la fórmula (IV):



(IV)

o una sal, solvato, o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde: X es N o C;

Y es CH_2 o C=O;

R^{11} y R^{12} son cada una independientemente hidrógeno, -alquilo de (C_1-C_6), -alquilo de (C_1-C_6)-cicloalquilo de (C_3-C^6), -alcoxi de (C_1-C_6), -arilo de (C_6-C_{10}), -COalquilo de (C_1-C_6), -COcicloalquilo de (C_3-C_6), -COarilo de (C_6-C_{10}), -COOalquilo de (C_1-C_6), halógeno, hidroxilo, oxo, heterociclo de 3 a 10 miembros, heteroarilo de 6 a 10 miembros, -NHCOalquilo de (C_1-C_6), -$(CH_2)_n$-fenilo, -SO_2alquilo de (C_1-C_6), -SO_2cicloalquilo de (C_3-C_6), -SO_2arilo de (C_6-C_{10}) o -$NR^{14}R^{15}$, en donde la porción de alquilo, arilo o heteroarilo de cada uno de los grupos puede sustituirse opcionalmente con uno o más halógeno, hidroxilo o -alcoxi de (C_1-C_6);

R^{13} es hidrógeno o -alquilo de (C_1-C_6);

R^{14} y R^{15} son cada una independientemente hidrógeno o -alquilo de (C_1-C_6); y

n es 0, 1, 2 ó 3.

En una modalidad, X es N. En otra modalidad, X es C.

En una modalidad, Y es CH_2. En otra modalidad, Y es C=O.

En una modalidad, R^{11} es hidrógeno. En otra modalidad, R^{11} es - alquilo de (C_1-C_6). En otra modalidad, R^{11} es -alquilo de (C_1-C_6)-cicloalquilo de (C_3-C_6). En otra modalidad, R^{11} es -alcoxi de (C_1-C_6). En otra modalidad, R^{11} es -arilo de (C_6-C_{10}). En otra modalidad, R^{11} es -COalquilo de (C_1-C_6). En otra modalidad, R^{11} es -COcicloalquilo de

(C_3-C_6). En otra modalidad, R^{11} es -COarilo de (C_6-C_{10}). En otra modalidad, R^{11} es -COOalquilo de (C_1-C_6). En otra modalidad, R^{11} es halógeno. En otra modalidad, R^{11} es hidroxilo. En otra modalidad, R^{11} es oxo. En otra modalidad, R^{11} es heterociclo de 3 a 10 miembros. En otra modalidad, R^{11} es heteroarilo de 6 a 10 miembros. En otra modalidad, R^{11} es -NHCOalquilo de (C_1-C_6). En otra modalidad, R^{11} es -$(CH_2)_n$-fenilo. En otra modalidad, R^{11} es -SO_2alquilo de (C_1-C_6). En otra modalidad, R^{11} es -SO_2cicloalquilo de (C_3-C_6). En otra modalidad, R^{11} es -SO_2arilo de (C_6-C_{10}). En otra modalidad, R^{11} es -$NR^{14}R^{15}$. En otra modalidad, es la porción de alquilo, arilo o heteroarilo de R^{11} está sustituido con uno o más halógeno, hidroxilo y/o -alcoxi de (C_1-C_6).

En una modalidad, R^{12} es hidrógeno. En otra modalidad, R^{12} es alquilo de (C_1-C_6). En otra modalidad, R^{12} es -alquilo de (C_1-C_6)-cicloalquilo de (C_3-C_6). En otra modalidad, R^{12} es -alcoxi de (C_1-C_6). En otra modalidad, R^{12} es -arilo de (C_6-C10). En otra modalidad, R^{12} es -COalquilo de (C_1-C_6). En otra modalidad, R^{12} es -COcicloalquilo de (C_3-C_6). En otra modalidad, R^{12} es -COarilo de (C_6-C_{10}). En otra modalidad, R^{12} es -COOalquilo de (C_1-C_6). En otra modalidad, R^{12} es halógeno. En otra modalidad, R^{12} es hidroxilo. En otra modalidad, R^{12} es oxo. En otra modalidad, R^{12} es heterociclo de 3 a 10 miembros. En otra modalidad, R^{12} es heteroarilo de 6 a 10 miembros. En otra modalidad, R^{12} es -NHCOalquilo de (C_1-C_6). En otra modalidad, R^{12} es -$(CH_2)_n$- fenilo. En otra modalidad, R^{12} es -SO_2alquilo de (C_1-C_6). En otra modalidad, R^{12} es -SO_2cicloalquilo de (C_3-C_6). En otra modalidad, R^{12} es -SO_2arilo de (C_6-C_{10}). En otra modalidad, R^{12} es -$NR^{14}R^{15}$. En

otra modalidad, la porción de alquilo, arilo o heteroarilo de R^{12} está sustituida con uno o más halógeno, hidroxilo y/o -alcoxi de (C_1-C_6).

En una modalidad, R^{13} es hidrógeno. En otra modalidad, R^{13} es –alquilo de (C_1-C_6).

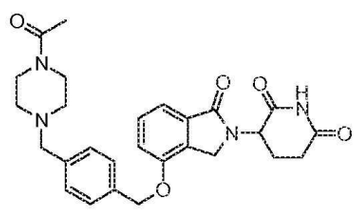
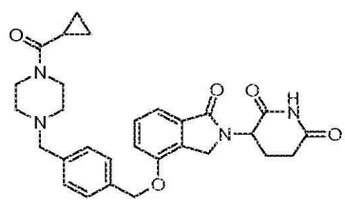
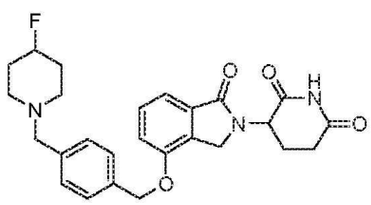
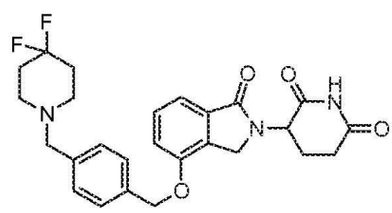
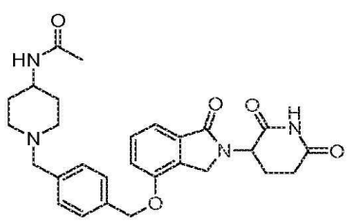
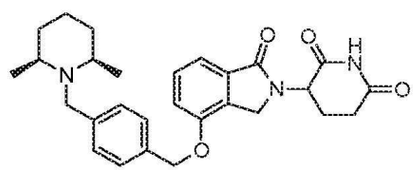
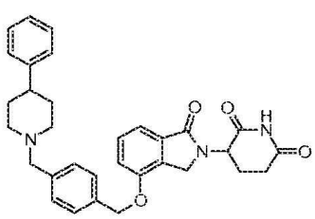
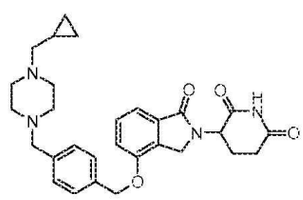
En una modalidad, R^{14} es hidrógeno. En otra modalidad, R^{14} es -–alquilo de (C_1-C_6).

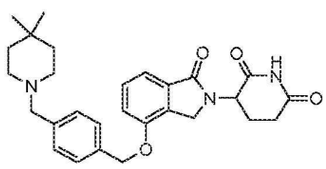
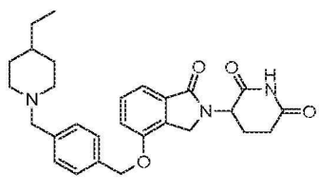
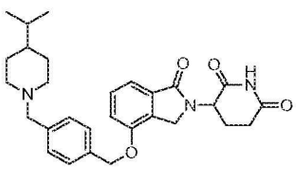
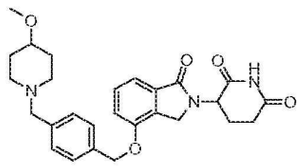
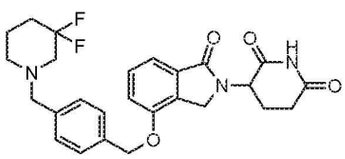
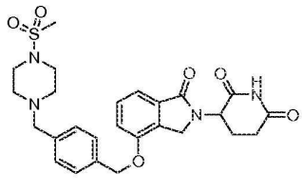
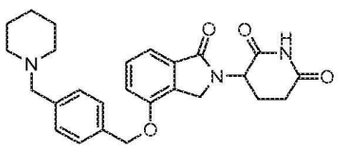
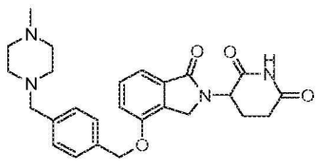
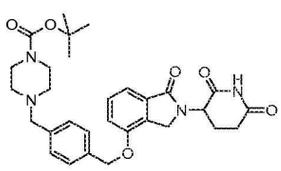
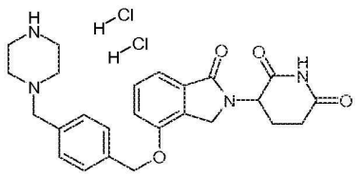
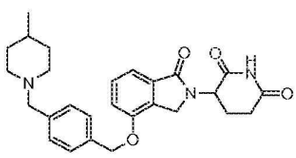
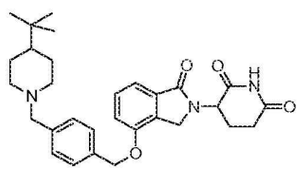
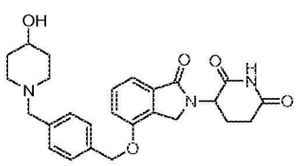
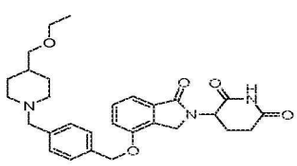
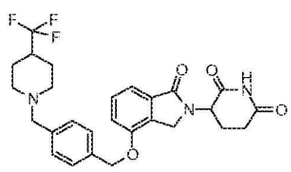
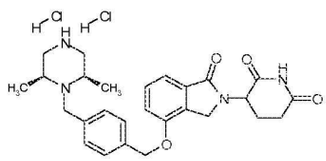
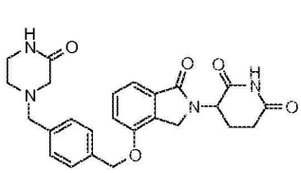
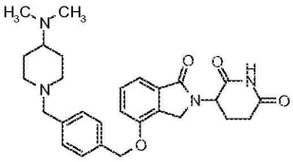
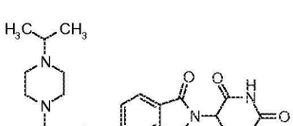
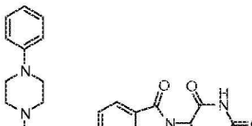
En una modalidad, R^{15} es hidrógeno. En otra modalidad, R^{15} es -alquilo de (C_1-C_6).

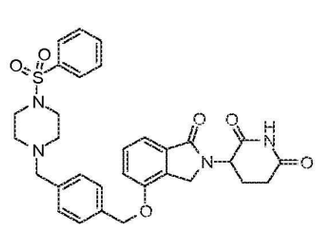
En una modalidad, n es 0. En otra modalidad, n es 1. En otra modalidad, n es 2. En otra modalidad, n es 3.

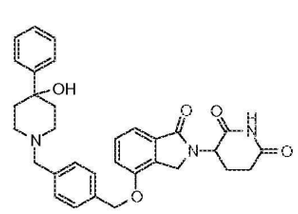
En una modalidad, se proporcionan en la presente compuestos que resultan de cualquier combinación de X, Y, R^{11}-R^{15} y n como se definen en lo anterior.

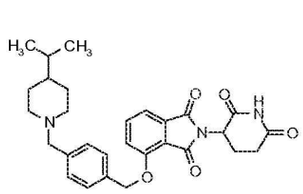
En una modalidad, ejemplos específicos incluyen, pero no se limitan a:

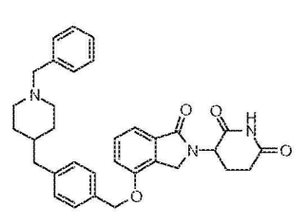









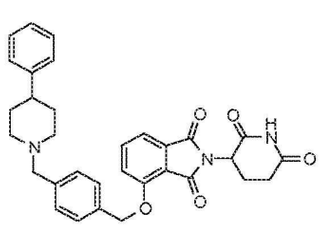





















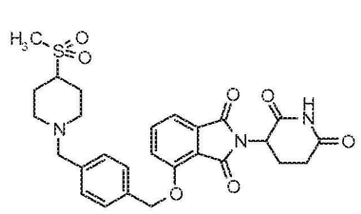


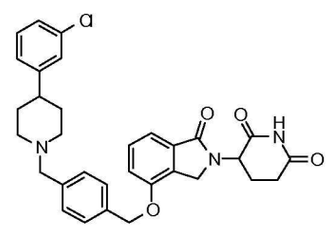


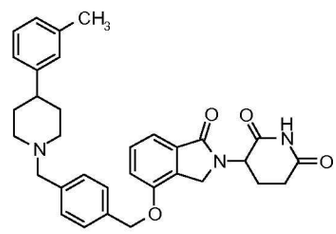


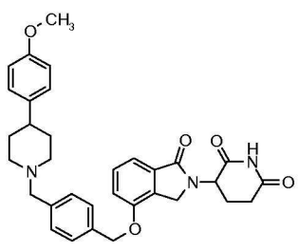


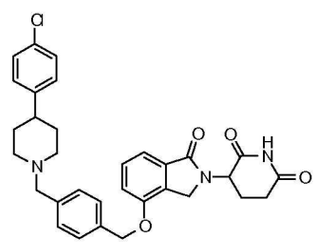


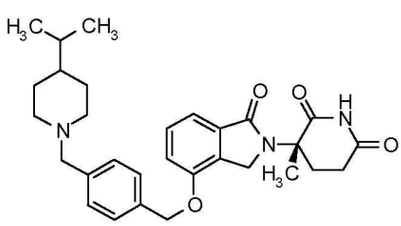


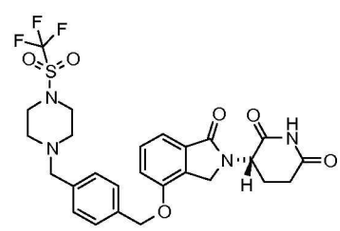


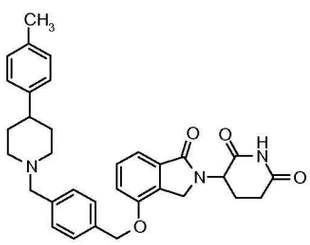


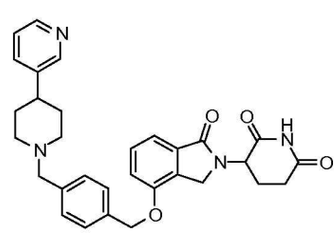






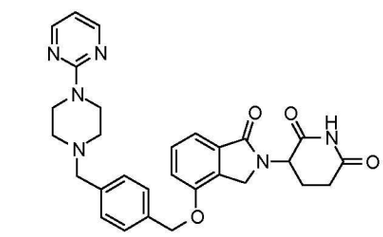


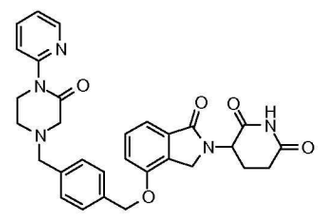


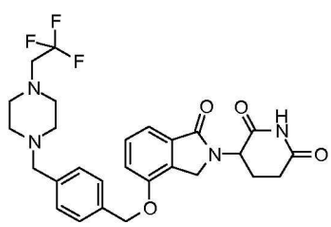


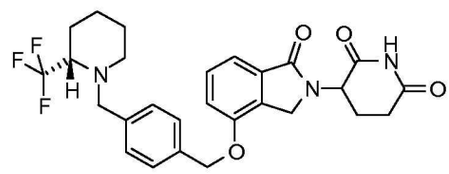


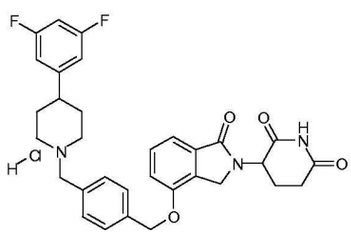


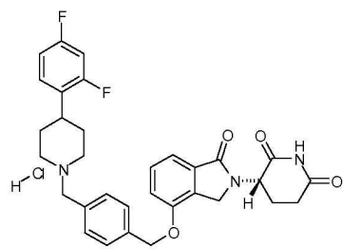


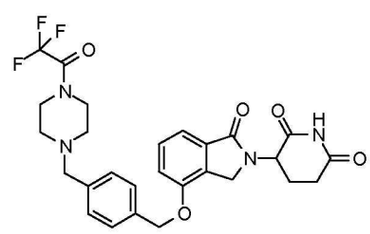


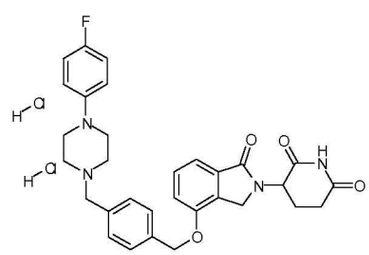


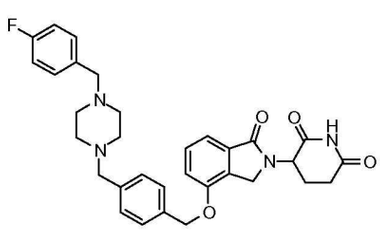


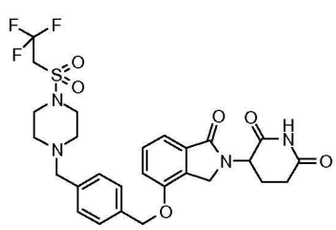


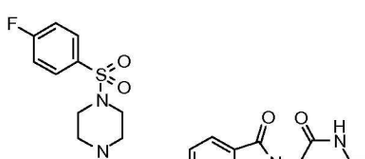


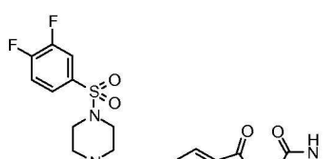


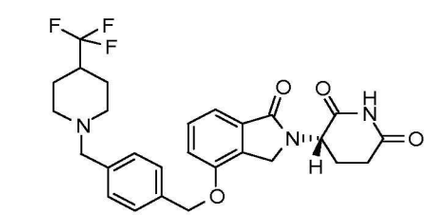
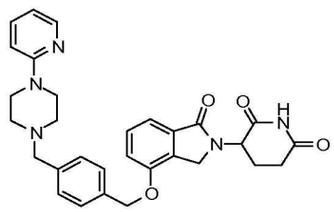
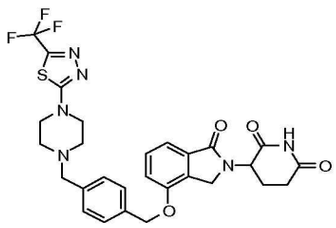
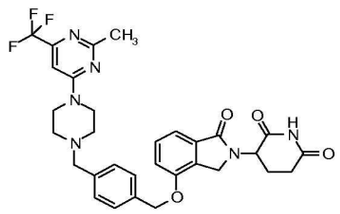
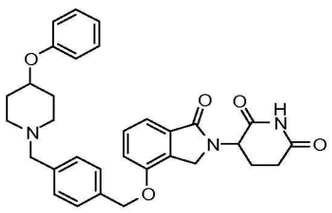
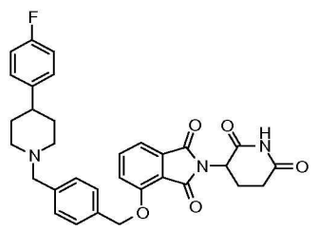
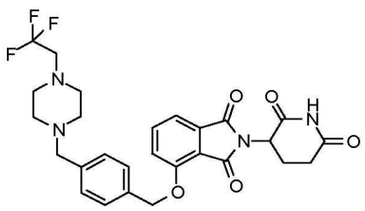
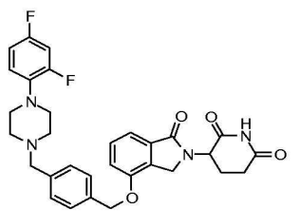
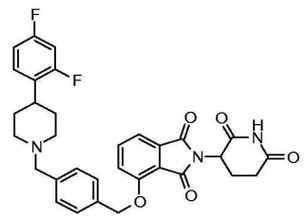
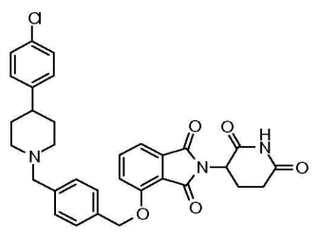
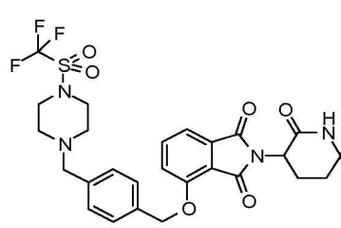
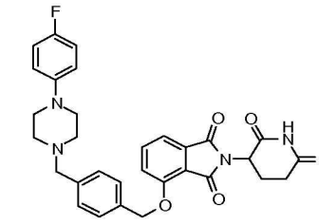
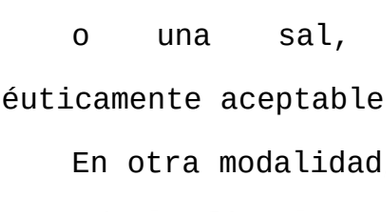
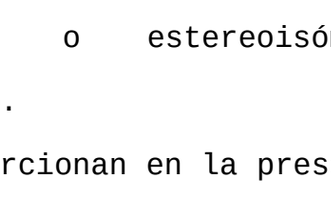






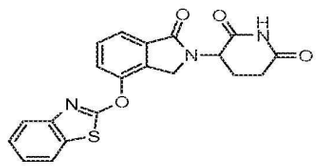
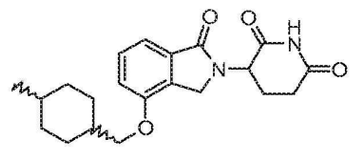
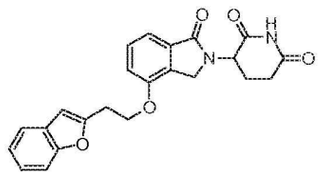
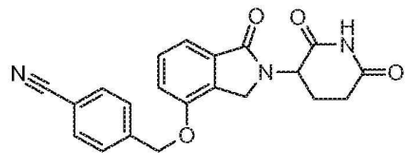
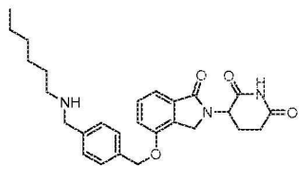
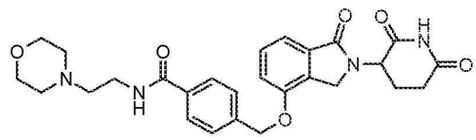
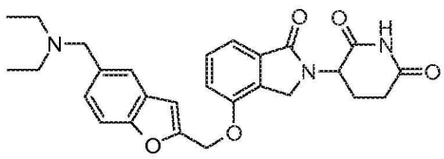
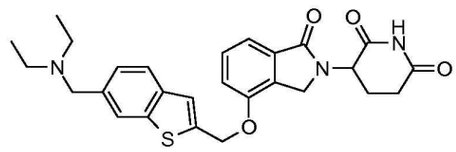
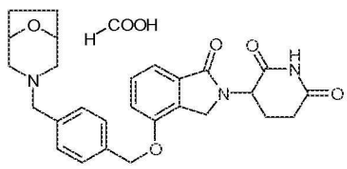
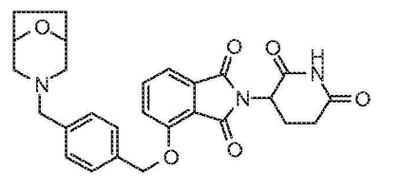




o una sal, solvato, o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otra modalidad, se proporcionan en la presente compuestos de la fórmula:

o una sal, solvato, o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

Como se utiliza en la presente, y a menos que se especifique de otra forma, el término “sal farmacéuticamente aceptable” se refiere a sales preparadas de ácidos no tóxicos farmacéuticamente aceptable, incluyendo ácidos inorgánicos y ácidos orgánicos. Ácidos no tóxicos adecuados incluye ácidos inorgánicos y orgánicos tal como, pero sin limitar a, ácido acético, algínico, antranílico, bencensulfónico, benzoico, alcanforsulfónico, cítrico, etansulfónico, fórmico, fumárico, furóico, glucónico, glutámico, glucurónico, galacturónico, glicídico, hidrobrómico, clorhídrico, isetiónico, láctico, maleico, málico, mandélico, metansulfónico, múcico, nítrico, pamoico, pantoténico, fenilacético, propiónico, fosfórico, salicílico, esteárico, succínico, sulfanílico, sulfúrico, tartárico, p-toluensulfónico y similares. En una modalidad, son ácidos clorhídrico, hidrobrómico, fosfórico, y sulfúrico adecuados.

Como se utiliza en la presente, y a menos que se especifique de otra forma, el término “solvato” significa un compuesto que además incluye una cantidad estequiométrica o no estequiométrica de un solvente enlazado por fuerzas intermoleculares no covalentes. Donde el solvente es agua, el solvato es un hidrato.

Como se utiliza en la presente, y a menos que se especifique de otra forma, el término “profármaco”

significa un derivado de un compuesto que puede hidrolizar, oxidar, o de otra forma reaccionar bajo condiciones biológicas *(in vitro o in vivo)* para proporcionar el compuesto. Ejemplos de profármacos incluyen, pero no se limitan a, compuestos que comprenden porciones biohidrolizables tal como amidas biohidrolizables, ésteres biohidrolizables, carbamatos biohidrolizables, carbonatos biohidrolizables, ureidos biohidrolizables, y análogos de fosfato biohidrolizables. Otros ejemplos de profármacos incluyen compuestos que comprenden porciones de -NO, $-NO_2$, -ONO, o $-ONO_2$. Los profármacos pueden prepararse típicamente utilizando métodos bien conocidos, tal como aquellos descritos en *Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery,* 172-178, 949-982 (Manfred E. Wolff ed., 5a ed. 1995), y *Design of Profármacos* (H. Bundgaard ed., Elselvier, New York 1985).

Como se utiliza en la presente, y a menos que se especifique de otra forma, los términos "carbamato biohidrolizable" "carbonato biohidrolizable" "ureida biohidrolizable" y "fosfato biohidrolizable" significa un carbamato, carbonato, ureido y fosfato, respectivamente, de un compuesto ya sea: 1) no interfiere con la actividad biológica del compuesto pero puede conferir a que las propiedades ventajosas de compuesto *in vivo*, tal como absorción, duración de acción, o inicio de acción; o 2) es biológicamente inactivo pero es convertido *in vivo* para el compuesto biológicamente activo. Ejemplos de los carbamatos biohidrolizables incluyen, pero no se limitan a, carbamatos que incluyen alquilamina inferior, etilendiamina sustituida, aminoácidos, hidroxialquilamina, amina heterocíclica y heteroaromática, y porciones poliéteramina.

Como se utiliza en la presente, y a menos que se especifique de otra forma, el término “estereoisómero” abarca todo los compuestos enantiomérica/estereoméricamente puros y enantiomérica/estereoméricamente enriquecidos proporcionados en la presente.

Como se utiliza en la presente y a menos que se indique de otra forma, el término “estereoméricamente puro” significa una composición que comprende un estereoisómero de un compuesto y está sustancialmente libre de otros estereoisómeros de tal compuesto. Por ejemplo, una composición estereoméricamente pura de un compuesto que tiene un centro quiral estará sustancialmente libre del enantiómero opuesto del compuesto. Una composición estereoméricamente pura de un compuesto que tiene dos centros quirales estará sustancialmente libre de otros diastereómeros del compuesto. Un compuesto típico estereoméricamente puro comprende más de alrededor de 80% en peso de un estereoisómero del compuesto y menor que alrededor de 20% en peso de otros estereoisómeros del compuesto, mayor que alrededor de 90% en peso de un estereoisómero del compuesto y menor que alrededor de 10% en peso de los estereoisómeros del compuesto, mayor que alrededor de 95% en peso de un estereoisómero del compuesto y menor que alrededor de 5% en peso de los otros estereoisómeros del compuesto, mayor que alrededor de 97% en peso de un estereoisómero del compuesto y menor que alrededor de 3% en peso de los otros estereoisómeros del compuesto, mayor que alrededor de 98% en peso de un estereoisómero del compuesto y menor que alrededor de 2% en peso de los otros estereoisómeros del compuesto o mayor que alrededor de 99% en peso de un estereoisómero del compuesto

y menor que alrededor de 1% en peso de los otros estereoisómeros del compuesto.

Como se utiliza en la presente y a menos que se indique de otra forma, el término “estereoméricamente enriquecido” significa una composición que comprende mayor que alrededor 55% en peso de un estereoisómero de un compuesto, mayor que alrededor de 60% en peso de un estereoisómero de un compuesto, mayor que alrededor de 70% en peso, o mayor que alrededor 80% en peso de un estereoisómero de un compuesto.

Como se utiliza en la presente, y a menos que se indique de otra forma, el término “enantioméricamente pura” significa una composición estereoméricamente pura de un compuesto que tiene un centro quiral. De manera similar, el término “enantioméricamente enriquecida” significa una composición estereoméricamente enriquecida de un compuesto que tiene un centro quiral.

Como se utiliza en la presente, y a menos que se indique de otra forma, el término “alquilo” se refiere a un hidrocarburo de cadena lineal o ramificada saturada que tiene un número de átomos de carbono como se especifica en la presente. En algunas modalidades, los grupos alquilo tuenen de 1 a 15, 1 a 10, 1 a 6, o 1 a 3 átomos de carbono. Alquilos de cadena lineal saturada representativos incluyen -metilo, -etilo, -n-propilo, -n-butilo, -n-pentilo, y -n-hexilo; mientras los alquilos ramificados saturados incluyen -isopropilo, -sec-butilo, -isobutilo, -*ter-butilo,* -isopentilo, 2-metilbutilo, 3-metilbutilo, 2-metilpentilo, 3-metilpentilo, 4-metilpentilo, 2-metilhexilo, 3-metilhexilo, 4-metilhexilo, 5-metilhexilo, 2,3-dimetilbutilo, y similares. El término

“alquilo” también abarca cicloalquilo.

Como se utiliza en la presente, alquenilo se refiere a un hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que contiene de uno o más dobles enlaces. De manera ejemplar las cadenas de carbono de alquenilo contienen de 2 a 20 carbonos, y en ciertas modalidades, contienen de 1 a 8 dobles enlaces, y las cadenas de carbono de alquenilo de 2 a 16 carbonos, en ciertas modalidades, contienen de 1 a 5 dobles enlaces.

Como se utiliza en la presente, alquinilo se refiere a un hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que contiene de uno o más triples enlaces. Las cadenas de carbono de alquinilo contienen de 2 a 20 carbonos, en ciertas modalidades, contienen de 1 a 8 triples enlaces, y las cadenas de carbono de alquinilo contienen de 2 a 16 carbonos, en ciertas modalidades, contienen de 1 a 5 triples enlaces. De manera ejemplar los grupos alquenilo y alquinilo se incluyen en la presente, pero no se limitan a, eteno, propeno, buteno, penteno, acetileno y hexino. Como se utiliza en la presente, alquilo inferior, alquenilo inferior, y alquinilo inferior se refiere a cadenas de carbono que tienen de alrededor de 1 o alrededor de 2 carbonos hasta alrededor de 6 carbonos.

Como se utiliza en la presente, y a menos que se especifique de otra forma, el término “cicloalquilo” significa una especie de alquilo, el cual es cíclico y contiene de 3 a 15, 3 a 9, 3 a 6, ó 3 a 5 átomos de carbono, sin dobles enlaces alternativos o de resonancia entre los átomos de carbono. Puede contener desde 1 a 4 anillos. Ejemplos de cicloalquilos no sustituidos incluyen, pero no se limitan a, ciclopropilo, ciclobutilo,

ciclopentilo, ciclohexilo, y adamantilo. Un cicloalquilo puede sustituirse con uno o más sustituyentes. En algunas modalidades, un cicloalquilo puede ser un cicloalquilo fusionado con grupos arilo o heteroarilo.

Como se utiliza en la presente, y a menos que se especifique de otra forma, el término “heterocicloalquilo” significa un cicloalquilo en el cual uno o más átomos de carbono se remplazan por heteroátomos tal como, pero sin limitar a, N, S, y O. En algunas modalidades, un grupo de heterocicloalquilo contiene de 2 a 14, 2 a 8, 2 a 7, 2 a 5, o 2 a 4 átomos de carbono. En algunas modalidades, un heterocicloalquilo puede ser un heterocicloalquilo fusionado con grupos arilo o heteroarilo.

Como se utiliza en la presente, el término “arilo” significa un anillo carbocíclico aromático que contiene de 5 a 14 átomos en el anillo. Los átomos en el anillo de un grupo arilo carbocíclico son todos los átomos de carbono. Las estructuras en el anillo arilo incluyen compuestos que tienen uno o más estructuras en el anillo tal como compuestos mono-, bi-, o tricíclicos así como porciones carbocíclicas benzofusionadas tal como 5, 6, 7, 8-tetrahidronaftilo y similares. De manera especial, el grupo arilo puede ser un anillo mono-, bi-, o tricíclico. Los grupos arilo representativos incluyen fenilo, antracenilo, fluorenilo, indenilo, azulenilo, fenantrenilo y naftilo.

Como se utiliza en la presente, “heteroarilo” se refiere a un sistema en el anillo monocíclico o multicíclico aromático, en ciertas modalidades, de alrededor de 5 a alrededor de 15 miembros donde uno o más, en una modalidad de 1 a 3, de los átomos en el sistema en

el anillo es un heteroátomo, que es, un elemento diferente de carbono, incluyendo pero sin limitar a, nitrógeno, oxígeno o azufre. El grupo heteroarilo puede opcionalmente fusionarse a un anillo de benceno. Los grupos heteroarilo incluyen, pero no se limitan a, furilo, imidazolilo, indolinilo, pirrolidinilo, pirimidinilo, tetrazolilo, tienilo, piridilo, pirrolilo, N-metilpirrolilo, quinolinilo e isoquinolinilo.

Como se utiliza en la presente, “heterociclilo” se refiere a un sistema en el anillo monocíclico o multicíclico no aromático, en una modalidad de 3 a 10 miembros, en otra modalidad de 4 a 7 miembros, en una modalidad adicional de 5 a 6 miembros, donde uno o más, en ciertas modalidades, 1 a 3, de los átomos en el sistema en el anillo es un heteroátomo, que es, un elemento diferente de carbono, incluyendo pero sin limitar a, nitrógeno, oxígeno o azufre. En modalidades donde el o los heteroátomos es o son nitrógeno, el nitrógeno se sustituye opcionalmente con alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, aralquilo, heteroaralquilo, cicloalquilo, heterociclilo, cicloalquilalquilo, heterociclilalquilo, acilo, guanidino, o el nitrógeno puede cuaternizarse para formar un grupo de amonio donde los sustituyentes se seleccionan como en lo anterior.

Como se utiliza en la presente, “aralquilo” se refiere a un grupo alquilo en el cual uno de los átomos de hidrógeno del alquilo se remplaza mediante un grupo arilo.

Como se utiliza en la presente, “heteroaralquilo” se refiere a un grupo alquilo en el cual uno de los átomos de hidrógeno del alquilo se remplazan mediante un grupo heteroarilo.

Como se utiliza en la presente, “alquilaminocarbonilo” se refiere a C(O)NHR en el cual R es alquilo, incluyendo alquilo inferior. Como se utiliza en la presente, “dialquilaminocarbonilo” se refiere a C(O)NR’R en el cual R’ y R son independientemente alquilo, incluyendo alquilo inferior; “carboxamida” se refiere a grupos de la fórmula -NR’COR en el cual R’ y R son independientemente alquilo, incluyendo alquilo inferior.

Como se utiliza en la presente, “arilaminocarbonilo” se refiere a -C(O)NHR en el cual R es arilo, incluyendo arilo inferior, tal como fenilo.

Como se utiliza en la presente, “halo”, “halógeno” o “haluro” se refiere a F, Cl, Br o I.

Donde el número de cualquier sustituyente dado no se especifica (por ejemplo, “haloalquilo”), puede haber uno o más sustituyentes presentes. Por ejemplo, “haloalquilo” puede incluir uno o más de los mismos o diferentes halógenos.

Debe notarse que, si existe una discrepancia entre una estructura representada y un nombre dado a dicha estructura, la estructura representada es para que se otorgue más peso. Además, si la estereoquímica de una estructura o una porción de una estructura no se indica con, por ejemplo, negrita o líneas discontinuas, la estructura o porción de la estructura es para ser interpretada como que abarca todos los estereoisómeros de la misma.

4.2 MÉTODOS DE TRATAMIENTO, PREVENCIÓN Y MANEJO

Se proporcionan en la presente métodos para tratar, prevenir y/o manejar diversas enfermedades o

trastornos utilizando un compuesto proporcionado en la presente, o una sal, solvato, (por ejemplo hidrato), profármaco, clatrato, o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

Ejemplo de enfermedades o trastornos incluyen, pero no se limitan a, cáncer, trastornos asociados con angiogénesis, dolor, incluyendo pero no limitado a síndrome de dolor regional complejo ("CRPS"), degeneración macular ("MD") y síndromes relacionados, enfermedades de la piel, trastornos pulmonares, trastornos relacionados con asbestos, enfermedades parasíticas, trastornos de inmunodeficiencia, trastornos del SNC, lesión del SNC, aterosclerosis y trastornos relacionados, sueño disfuncional y trastornos relacionados, hemoglobinopatía y trastornos relacionados (por ejemplo, anemia), trastornos relacionados con TNFα y otras diversas enfermedades y trastornos.

Como se utiliza en la presente, y a menos que se especifique de otra forma, los términos "tratar", "que trata" y "tratamiento" se refieren a la erradicación o el progreso de una enfermedad o trastorno, o de uno o más síntomas asociados con la enfermedad o trastorno. En ciertas modalidades, los términos se refieren a disminuir la propagación o el empeoramiento de la enfermedad o trastorno que resulta de la administración de uno o más agentes profilácticos o terapéuticos a un sujeto con tal enfermedad o trastorno.

Como se utiliza en la presente, a menos que se especifique de otra forma, e término "prevenir”, se refiere al tratamiento con o la administración de un compuesto proporcionado en la presente, con o sin otros compuestos

activos adicionales, antes del inicio de los síntomas, particularmente en pacientes en riesgo de cáncer y otros trastornos descritos en la presente. El término “prevención” incluye la inhibición o reducción de un síntoma de la enfermedad particular. Los pacientes con antecedente familiar de una enfermedad en particular son candidatos para regímenes preventivos en ciertas modalidades. Además, los pacientes quienes tienen un antecedente de síntomas recurrentes también son candidatos potenciales para la prevención. En este respecto, el término “prevención” puede utilizarse intercambiablemente con el término “tratamiento profiláctico”.

Como se utiliza en la presente, y a menos que se especifique de otra forma, los términos "manejar", "que maneja" y "manejo" se refieren a prevenir o retardar la progresión, la propagación o el empeoramiento de una enfermedad o trastorno, o de uno o más síntomas del mismo. En ciertos casos, los efectos benéficos que un sujeto deriva de un agente profiláctico o terapéutico no resultan en una cura de la enfermedad o trastorno.

Como se utiliza en la presente, y a menos que se especifique de otra forma, una "cantidad terapéuticamente efectiva" de un compuesto es una cantidad suficiente para proporcionar un beneficio terapéutico en el tratamiento o manejo de una enfermedad o trastorno, o para retardar o disminuir uno o más síntomas asociados con la enfermedad o trastorno. Una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto significa una cantidad de agente terapéutico, solo o en combinación con otras terapias, que proporciona un beneficio terapéutico en el tratamiento o manejo de la enfermedad o trastorno. El término "cantidad

terapéuticamente efectiva" puede abarcar una cantidad que mejora la terapia completa, reduce o evita los síntomas o causas de la enfermedad o trastorno, o mejora la eficacia terapéutica de otro agente terapéutico.

Como se utiliza en la presente, y a menos que se especifique de otra forma, una "cantidad profilácticamente efectiva" de un compuesto es una cantidad suficiente para inhibir o reducir un síntoma de una enfermedad o para evitar la recurrencia de una enfermedad. La cantidad profilácticamente efectiva de un compuesto significa una cantidad de agente terapéutico, solo o en combinación con otros agentes, que proporciona un beneficio profiláctico en la inhibición o reducción de un síntoma de una enfermedad o recurrencia de una enfermedad. El término "cantidad profilácticamente efectiva" puede abarcar una cantidad que mejora la profilaxis completa o aumenta la eficacia profiláctica de otro agente profiláctico.

Ejemplos de cáncer y condiciones precancerosas incluyen, pero no se limitan a, aquellos descritos en las patentes Estadounidenses Nos. 6,281,230 y 5,635,517 para Muller *et al.,* en diversas publicaciones de patente Estadounidense para Zeldis, que incluyen las publicaciones Nos 2004/0220144A1, publicadas el 4 de noviembre de 2004 (Tratamiento del Síndrome Mielodisplásico); 2004/0029832A1, publicada el 12 de febrero de 2004 (Tratamiento de Diversos Tipos de Cáncer); y 2004/0087546, publicada el 6 de mayo de 2004 (Tratamiento de Enfermedades Mieloproliferativas). Los ejemplos también incluyen aquellos descritos en la WO2004/103274, publicada el 2 de diciembre de 2004. Todas estas referencias se incorporan en la presente en su totalidad para referencia.

Ejemplos específicos de cáncer incluyen, pero no se limitan a, cáncer de piel, tales como melanoma, ganglios linfáticos; de mama; de cuello uterino; de útero; de tracto gastrointestinal; de pulmón; de ovario; de próstata; de colon; del recto; de la boca; del cerebro; de cabeza y cuello; de garganta; de testículos; de riñón; de páncreas; de huesos; de bazo; del hígado; de la vejiga; de la laringe; de las fosas nasales; y cánceres relacionados con sida. Los compuestos son también útiles para tratar cánceres de la sangre y de la médula ósea, tal como mieloma múltiple y leucemias aguda y crónica, por ejemplo, leucemia linfoblástica, mielógena, linfocítica y mielocítica. Los compuestos proporcionados en la presente pueden usarse para tratar, prevenir o manejar ya sea tumores primarios o metastásicos.

Otros cánceres específicos incluyen, pero no se limitan a, malignidad avanzada, amiloidosis, neuroblastoma, meningioma, hemangiopericitoma, metástasis cerebrales múltiples, multiformes de glioblastoma, glioblastoma, glioma del tronco encefálico, tumor cerebral maligno de mal pronóstico, glioma maligno, glioma maligno recurrente, astrocitoma anaplásico, oligodendroglioma anaplásico, tumor neuroendocrino, adenocarcinoma rectal, cáncer colorrectal de Dukes C & D, carcinoma colorrectal no resecable, carcinoma hepatocelular metastásico, sarcoma de Kaposi|, leucemia mieloblástica aguda de cariotipo, leucemia linfocítica crónica (CLL), linfoma de Hodgkin, linfoma no Hodgkin, linfoma de células T cutánea, linfoma de células B cutánea, linfoma de células B grande difuso, linfoma folicular de bajo grado, melanoma metastásico (melanoma localizado, que incluye, pero no limitado a, melanoma

ocular), mesotelioma maligno, síndrome de mesotelioma con efusión pleural maligna, carcinoma peritoneal, carcinoma seroso papilar, sarcoma ginecológico, sarcoma de tejido blando, esclerodermia, vasculitis cutánea, histiocitosis de célula de Langerhans, leiomiosarcoma, fibrodisplasia osificante progresiva, cáncer de próstata hormono refractaria, sarcoma de tejidos blando de alto riesgo resecado, carcinoma hepatocelular no resecable, macroglobulinemia de Waldenstrom, mieloma latente, mieloma indolente, cáncer de las trompas de Falopio, cáncer de próstata andrógeno independiente, cáncer de próstata no metastásico en fase IV andrógeno dependiente, cáncer de próstata hormono insensible, cáncer de próstata quimioterapia insensible, carcinoma papilar de la tiroides, carcinoma folicular de tiroides, carcinoma medular de tiroides y leiomioma. En una modalidad específica, el cáncer es metastásico. En otra modalidad, el cáncer es refractario o resistente a la quimioterapia o radiación.

En una modalidad, se proporcionan en la presente métodos para tratar, prevenir o manejar varias formas de leucemias tales como leucemia linfocítica crónica, leucemia mielocítica crónica, leucemia linfoblástica aguda, leucemia mielogenosa aguda y leucemia mieloblástica aguda, que incluyen leucemias que son reincidentes, refractarias o resistentes, como se describe en la publicación Estadounidense No. 2006/0030594, publicada el 9 de febrero de 2006, que se incorpora en su totalidad para referencia.

El término "leucemia" se refiere a neoplasmas malignos de los tejidos hematopoyéticos. La leucemia incluye, pero no se limita a, leucemia linfocítica crónica, leucemia mielocítica crónica, leucemia linfoblástica aguda,

leucemia mielogenosa aguda y leucemia mieloblástica aguda. La leucemia puede ser por residencia, refractaria o resistente a terapia convencional. El término “reincidencia" se refiere a una situación en donde los pacientes quienes han tenido una remisión de leucemia después de terapia tienen un regreso de las células de leucemia en la médula y una disminución en las células sanguíneas normales. El término "refractario o resistente" se refiere a una circunstancia en donde los pacientes, incluso después del tratamiento intensivo, tienen células de leucemia residuales en su médula.

En otra modalidad, se proporcionan en la presente métodos para tratar, prevenir o manejar varios tipos de linfomas, incluyendo el linfoma no Hodgkin (NHL). El término "linfoma" se refiere a un grupo heterogéneo de neoplasmas que surgen en los sistemas reticuloendoteliales y linfáticos. "NHL" se refiere a la proliferación monoclonal maligna de células linfoides en sitios del sistema inmune, incluyendo ganglios linfáticos, médula ósea, bazo, hígado y tracto gastrointestinal. Ejemplos de NHL incluyen, pero no se limitan a, linfoma de células del manto, (MCL), linfoma linfocítico de diferenciación intermedia, linfoma linfocítico intermedio, (ILL), linfoma linfocítico difuso escasamente diferenciado, (PDL), linfoma centrocítico, linfoma difuso de células pequeñas hendidas, (DSCCL), linfoma folicular, y cualquier tipo de linfomas de células del manto que puedan observarse bajo el microscopio (nodular, difuso, blástico y linfoma de la zona del manto).

Ejemplos de enfermedades y trastornos asociados con, o caracterizados por, angiogénesis no deseada incluyen, pero no se limitan a, enfermedades inflamatorias,

enfermedades autoinmunes, enfermedades virales, enfermedades genéticas, enfermedades alérgicas, enfermedades bacterianas, enfermedades neovasculares oculares, enfermedades neovasculares coroidales, enfermedades neovasculares de la retina y rubeosis (neovascularización del ángulo). Ejemplos específicos de enfermedades y trastornos asociados con, o caracterizados por, angiogénesis indeseada incluyen, pero no se limitan a, artritis, endometriosis, enfermedad de Crohn, insuficiencia cardiaca, insuficiencia cardiaca avanzada, deterioro renal, endotoxemia, síndrome de choque tóxico, osteoartritis, replicación de retrovirus, emaciación, meningitis, fibrosis inducida por sílice, fibrosis inducida por asbesto, trastorno de veterinaria, hipercalcemia asociada con malignidad, apoplejía, choque circulatorio, periodontitis, gingivitis, anemia macrocítica, anemia refractaria y síndrome de deleción de 5q.

Ejemplos de dolor incluyen, pero no se limitan a, aquellos descritos en la publicación de patente Estadounidense No. 2005/0203142, publicada el 15 de septiembre de 2005, que se incorpora en la presente para referencia. Los tipos específicos de dolor incluyen, pero no se limitan a, dolor nociceptivo, dolor neuropático, dolor mezclado de dolor nociceptivo y neuropático, dolor visceral, migraña, dolor de cabeza y dolor posoperatorio.

Ejemplos de dolor nociceptivo incluyen, pero no se limitan a, dolor asociado con quemaduras químicas o térmicas, cortes de la piel, contusiones de la piel, osteoartritis, artritis reumatoide, tendinitis y dolor miofascial.

Ejemplos de dolor neuropático incluyen, pero no

se limitan a, CRPS tipo I, CRPS tipo II, distrofia simpática refleja (RSD), distrofia neurovascular refleja, distrofia refleja, síndrome de dolor mantenido simpáticamente, causalgia, atrofia de Sudeck del hueso, algoneurodistrofia, síndrome de hombro-mano, distrofia postraumática, neuralgia trigeminal, neuralgia posherpética, dolor relacionado con cáncer, dolor del miembro fantasma, fibromialgia, síndrome de fatiga crónica, dolor por lesión en la médula espinal, dolor posterior al accidente cerebro vascular central, radiculopatía, neuropatía diabética, dolor posterior al accidente cerebro vascular, neuropatía luética, y otros padecimientos neuropáticos dolorosos tales como aquellos inducidos por droga tales como vincristina y velcade.

Como se utiliza en la presente, los términos "síndrome de dolor regional complejo", "CRPS" y "CRPS y síndromes relacionados" significan un trastorno de dolor crónico caracterizado por uno o más de lo siguiente: dolor, ya sea espontáneo o evocado, que incluye alodinia (respuesta dolorosa a un estímulo que usualmente no es doloroso) e hiperalgesia (respuesta exagerada a un estímulo que es usualmente sólo ligeramente doloroso); dolor que es desproporcionado en relación con los eventos desencadenantes (por ejemplo, años de dolor intenso después de una esguince de tobillo); dolor regional que no se limita a una distribución de nervio periférico simple; y desregulación autónoma (por ejemplo, edema, alteración en el flujo sanguíneo e hiperhidrosis) asociada con cambios tróficos de la piel (anormalidades en crecimiento de cabello y uñas y ulceración cutánea).

Ejemplos de MD y síndromes relacionados incluyen,

pero no se limitan a, aquellos descritos en la publicación de patente Estadounidense No. 2004/0091455, publicada el 13 de mayo de 2004, que se incorpora en la presente para referencia. Ejemplos específicos incluyen, pero no se limitan a, MD atrófico (seco), MD exudativo (húmedo), maculopatía relacionada con la edad (ARM), neovascularización coroidal (CNVM), desprendimiento del epitelio pigmentario de la retina (PED) y atrofia del epitelio pigmentario de la retina (RPE).

Ejemplos de enfermedades de la piel incluyen, pero no se limitan a, aquellos descritos en la publicación Estadounidense No. 2005/0214328A1, publicada el 29 de septiembre de 2005, que se incorpora en la presente para referencia. Ejemplos específicos incluyen, pero no se limitan a, queratosis y síntomas relacionados, enfermedades o trastornos de la piel caracterizados por sobrecrecimiento de la epidermis, acné y arrugas.

Como se utiliza en la presente, el término "queratosis" se refiere a cualquier lesión en la epidermis marcado por la presencia de sobrecrecimiento circunscrito de la capa córnea, que incluye, pero no limitada a, queratosis actínica, queratosis seborreica, queratoacantoma, queratosis folicular (enfermedad de Darier), queratosis folicular invertida, queratoderma palmoplantar (PPK, queratosis palmar y plantar), queratosis pilar, y queratosis estuco. El término "queratosis actínica" también se refiere a una queratosis senil, queratosis del arco senil, verruga senil, plana senil, queratosis solar, queratoderma o queratoma. El término "queratosis seborreica" también se refiere a verruga seborreica, a verruga senil o papiloma de células basales.

La queratosis se caracteriza por uno o más de los siguientes síntomas: apariencia rugosa, escamosa, pápulas eritematosas, placas, espículas o nódulos en las superficies expuestas (por ejemplo, cara, manos, orejas, cuello, piernas y tórax), excrecencias de la queratina se refieren como cuernos cutáneos, hiperqueratosis, telangiectasias, elastosis, lentigos pigmentados, acantosis, paraqueratosis, disqueratosis, papilomatosis, hiperpigmentación de las células basales, atipia celular, figuras mitóticas, adhesión de célula a célula anormal, e infiltrados inflamatorios densos y pequeña prevalencia de carcinomas de células escamosas.

Ejemplos de enfermedades o trastornos de la piel caracterizados por sobrecrecimientos de la epidermis incluyen, pero no se limitan a, cualesquier padecimientos, enfermedades o trastornos marcados por la presencia de sobrecrecimientos de epidermis, que incluye, pero no se limitan a, infecciones asociadas con virus del papiloma, queratosis arsenicales, signo de Leser-Trélat, disqueratoma verrugosa (WD), espinulosa de tricostasis (TS), eritroqueratodermia variable (EKV), ictiosis fetales (ictiosis arlequín), almohadilla de los nudillos, melanoacantoma cutánea, poroqueratosis, psoriasis, carcinoma de células escamosas, papilomatosis confluente y reticulada (CRP), acrocordones, cuerno cutáneo, enfermedad de Cowden (síndrome de hamartoma múltiple), dermatosis papulosa negra (DPN), síndrome de nevus epidérmico (ENS), ictiosis vulgar, molusco contagioso, prurigo nodular, y acantosis nigricans (AN).

Ejemplos de trastornos pulmonares incluyen, pero no se limitan a, aquellos descritos en la publicación

Estadounidense No. 2005/0239842A1, publicada el 27 de octubre de 2005, que se incorpora en la presente para referencia. Ejemplos específicos incluyen hipertensión pulmonar y trastornos relacionados. Ejemplos de hipertensión pulmonar y trastornos relacionados incluyen, pero no se limitan a: hipertensión pulmonar primaria (PPH); hipertensión pulmonar secundaria (SPH); PPH familiar; PPH esporádica; hipertensión pulmonar precapilar; hipertensión arterial pulmonar (PAH); hipertensión arterial pulmonar; hipertensión pulmonar idiopática; arteriopatía pulmonar trombótica (TPA); arteriopatía pulmonar plexogénica; hipertensión pulmonar funcional clases I a IV; e hipertensión pulmonar asociada con, relacionada con o secundaria a la disfunción ventricular izquierda, enfermedad de valvular mitral, pericarditis constrictiva, estenosis aórtica, cardiomiopatía, fibrosis mediastínica, drenaje venoso pulmonar anómalo, enfermedad venooclusiva pulmonar, enfermedad vascular del colágeno, cardiopatía congénita, infección por el virus de VIH, los fármacos y toxinas tales como fenfluraminas, cardiopatía congénita, hipertensión venosa pulmonar, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad pulmonar intersticial, trastornos respiratorios del sueño, trastornos de la hipoventilación alveolar, exposición crónica a la altura, enfermedad pulmonar neonatal, displasia de alveolo capilar, enfermedad de células falciformes, otro trastorno de coagulación, tromboembolia crónica, enfermedad del tejido conectivo, lupus, que incluye lupus sistémico y cutáneo, esquistosomiasis, sarcoidosis o hemangiomatosis capilar pulmonar.

Ejemplos de trastornos relacionados con asbestos

incluyen, pero no se limitan a, aquellos descritos en la publicación Estadounidense No. 2005/0100529, publicada el 12 de mayo de 2005, que se incorpora en la presente para referencia. Ejemplos específicos incluyen, pero no se limitan a, mesotelioma, asbestosis, efusión pleural maligna, efusión exudativa benigna, placas pleurales, calcificación pleural, engrosamiento pleural difuso, atelectasia redonda, masas de fibrosis y cáncer de pulmón.

Ejemplos de enfermedades parasíticas incluyen, pero no se limitan a, aquellas descritas en la publicación Estadounidense No. 2006/0154880 publicada el 13 de julio de 2006, que se incorpora en la presente para referencia. Enfermedades parasíticas incluyen enfermedades y trastornos provocados por parásitos intracelulares humanos tales como, pero no se limitan a, *P. falcifarium, P. ovale, P. vivax, P. malariae, L. donovari, L. infantum, L. aethiopica, L. major, L. tropica, L. mexicana, L. braziliensis, T. Gondii, B. microti, B. divergens, B. coli, C. parvum, C. cayetanensis, E. histolytica, I. belli, S. mansonii, S. haematobium, Trypanosoma ssp., Toxoplasma ssp.* y *O. volvulus*. Otras enfermedades y trastornos provocados por parásitos intracelulares no humanos tales como, pero no se limitan a, *Babesia bovis, Babesia canis, Banesia Gibsoni, Besnoitia darlingi, Cytauxzoon felis, Eimeria ssp., Hammondia ssp.* y *Theileria ssp.*, también se abarcan. Ejemplos específicos incluyen, pero no se limitan a, malaria, babesiosis, tripanosomiasis, leishmaniasis, toxoplasmosis, meningoencefalitis, queratitis, amibiasis, giardiasis, criptosporidiosis, isosporiasis, ciclosporiasis, microsporidiosis, ascariasis, tricuriasis, ancilostomiasis, estrongiloidiasis, toxocariasis,

triquinosis, filariasis linfática, oncocerciasis, filariasis, esquistosomiasis y dermatitis causada por esquistosomas de los animales.

Ejemplos de trastornos de inmunodeficiencia incluyen, pero no se limitan a, aquellos descritos en la solicitud Estadounidense No. 11/289,723, presentada el 30 de noviembre de 2005. Ejemplos específicos incluyen, pero no se limitan a, deficiencia de adenosina desaminasa, deficiencia de anticuerpos con Igs normal o elevado, ataxia-telangiectasia, síndrome de linfocitos desnudo, inmunodeficiencia variable común, deficiencia de Ig con hiper-IgM, supresión de la cadena pesada Ig, deficiencia de la IgA, inmunodeficiencia con timoma, disgénesis reticular, síndrome de Nezelof, deficiencia selectiva de subclase IgG, hipogammaglobulinemia transitoria de la infancia, síndrome de Wistcott-Aldrich, agammaglobulinemia ligada al cromosoma X, inmunodeficiencia combinada severa ligada al cromosoma X.

Ejemplos de trastornos del SNC incluyen, pero no se limitan a, aquellos descritos en la publicación Estadounidense No. 2005/0143344, publicada el 30 de junio de 2005, que se incorpora en la presente para referencia. Ejemplos específicos incluyen, pero no se limitan a, esclerosis lateral amiotrófica, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, esclerosis múltiple, otros trastornos neuroinmunológicos tales como síndrome de Tourette, delirio o alteraciones de la consciencia que se produce en un corto período de tiempo, y trastorno amnésico, o deterioros de la memoria discretos que ocurren en la ausencia de otros deterioros del sistema nervioso central.

Ejemplos de lesión del SNC y síndromes relacionados incluyen, pero no se limitan a, aquellos descritos en la publicación Estadounidense No. 2006/0122228, publicada el 8 de junio de 2006, que se incorpora en la presente para referencia. Ejemplos específicos incluyen, pero no se limitan a, lesión/daño del SNC y síndromes relacionados, que incluye, pero no se limitan a, lesión cerebral primaria, lesión cerebral secundaria, lesión cerebral traumática, lesión cerebral focal, lesión axonal difusa, lesión de la cabeza, conmoción cerebral, síndrome poscontusión, contusión y laceración cerebral, hematoma subdural, hematoma epidérmico, epilepsia postraumática, estado vegetativo crónico, SCI completa, SCI incompleta, SCI aguda, SCI subcutánea, SCI crónica, síndrome medular central, síndrome de Brown-Sequard, síndrome medular anterior, síndrome del cono medular, síndrome de cola de caballo, choque neurogénico, choque espinal, nivel de consciencia alterada, dolor de cabeza, nausea, vómito, pérdida de memoria, mareos, diplopía, visión borrosa, inestabilidad emocional, trastornos del sueño, irritabilidad, incapacidad para concentrarse, nerviosismo, alteración del comportamiento, déficit cognitivo y convulsiones.

Otra enfermedad o trastorno incluye, pero no se limita a, enfermedades virales, genéticas, alérgicas y autoinmunes. Ejemplos específicos incluyen, pero no se limitan a, VIH, hepatitis, síndrome de dificultad respiratoria adulto, enfermedades de reabsorción, enfermedades crónicas inflamatorias pulmonares, dermatitis, fibrosis quística, choque séptico, sepsis, choque endotóxico, choque hemodinámico, síndrome de sepsis, lesión

por reperfusión posisquémica, meningitis, psoriasis, enfermedad fibrótica, caquexia, enfermedad de injerto contra huésped, rechazo de injerto, enfermedad autoinmune, espondilitis reumatoide, enfermedad de Crohn, colitis ulcerativa, enfermedad intestinal inflamatoria, esclerosis múltiple, lupus eritematoso sistémico, ENL en lepra, daño por radiación, cáncer, asma o lesión alveolar hiperóxica.

Ejemplos de aterosclerosis y condiciones relacionadas incluyen, pero no se limitan a, aquellos descritos en la publicación Estadounidense No. 2002/0054899, publicada el 9 de mayo de 2002, que se incorpora en la presente para referencia. Ejemplos específicos incluyen, pero no se limitan a, todas las formas de condiciones que implican aterosclerosis, que incluyen reestenosis después de la intervención vascular tal como angioplastia, colocación de stents, aterectomía e injerto. Todas las formas de intervención vascular se contemplan en la presente, incluyendo enfermedades del sistema cardiovascular y renal, tal como, pero no limitado a, angioplastia renal, intervención coronaria percutánea (PCI), angioplastia coronaria transluminal percutánea (PTCA), angioplastia transluminal percutánea carótida (PTA), injerto de derivación coronario, angioplastia con implantación de stents, intervención transluminal percutánea periférica de las arterias iliaca, femoral o poplítea, e intervención quirúrgica utilizando injertos artificiales impregnados. El siguiente diagrama proporciona un listado de las principales arterias sistémicas que pueden estar en necesidad de tratamiento, todas las cuales se contemplan en la presente:

Arteria	**Áreas Corporales Suministradas**
Axilar	Hombro y axila
Braquial	Parte superior del brazo
Braquiocefálica	Cabeza, cuello y brazo
Celíaca	Se divide en arterias gástrica, esplénica y hepática izquierda
Carótida común	Cuello
Ilíaca común	Se divide en arterías iliacas externa e interna
Coronaria	Corazón
Femoral profunda	Muslo
Digital	Dedos
Dorsal del pie	Pie
Carótida externa	Cuello y regiones de la cabeza externa
Ilíaca externa	Arteria femoral
Femoral	Muslo
Gástrica	Estomago
Hepática	Hígado, vesícula biliar, páncreas y duodeno
Mesentérica inferior	Colón descendente, recto y pared pélvica
Carótida interna	Cuello y regiones de la cabeza interna
Ilíaca interna	Recto, vejiga, genitales externos, nalgas
Gástrica izquierda	Músculos, útero y vagina
Sacra media	Esófago y estomago
Ovario	Sacro
Arco palmar	Ovarios
Peroneo	Mano
Poplítea	Pantorrilla
Tibia posterior	Rodilla
Pulmonar	Pantorrilla
Radial	Pulmones
Renal	Antebrazo
Esplénica	Riñón
Subclavia	Estomago, páncreas y bazo
Mesentérica superior	Hombro
Testicular	Páncreas, intestino delgado, colón ascendente y transverso
Cubital	Testículos
	Antebrazo

Ejemplos de síndromes disfuncionales del sueño y relacionados incluyen, pero no se limitan a, aquellos descritos en la publicación Estadounidense No. 2005/0222209A1, publicada el 6 de octubre de 2005, que se incorpora en la presente para referencia. Ejemplos específicos incluyen, pero no se limitan a, ronquidos, apnea del sueño, insomnio, narcolepsia, síndrome de las piernas inquietas, terrores nocturnos, sonambulismo, comer dormido y sueño disfuncional asociado con condiciones

neurológicos crónicos o inflamatorios. Los padecimientos neurológicos crónicos e inflamatorias incluyen, pero no se limitan a, síndrome de dolor regional complejo, dolor crónico de espalda baja, dolor musculoesquelético, artritis, radiculopatía, dolor asociado con cáncer, fibromialgia, síndrome de fatiga crónica, dolor visceral, dolor de vejiga, pancreatitis crónica, neuropatías (diabética, posherpética, traumática o inflamatoria), y trastornos neurodegenerativos tales como enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, esclerosis lateral amiotrófica, esclerosis múltiple, enfermedad de Huntington, bradiquinesia; rigidez muscular; temblor parkinsoniano; marcha parkinsoniana; congelación de movimientos; depresión; memoria a largo plazo defectuosa, síndrome de Rubinstein-Taybi (RTS); demencia; inestabilidad postural; trastornos hipocinéticos; trastornos por sinucleína; atrofias de múltiples sistemas; degeneración estriatonigral; atrofia olivopontocerebelar; síndrome de Shy-Drager; enfermedad de motor neuronas con características parkinsonianas; demencia por cuerpos de Lewy; trastornos por la patología de Tau; parálisis suprarrenal progresiva; degeneración corticobasal; demencia frontotemporal; trastornos patológicos por amiloide; deterioro cognitivo leve; enfermedad de Alzheimer con parkinsonismo; enfermedad de Wilson; enfermedad de Hallervorden-Spatz; enfermedad de Chediak-Hagashi; ataxia espinocerebelosa SCA-3; distonia parkinsonismo ligada al cromosoma X; enfermedad por priones; trastornos hipercinéticos; corea; balismos; temblores distónicos; esclerosis lateral amiotrófica (ALS); trauma del SNC y mioclonias.

Ejemplos de hemoglobinopatía y trastornos relacionados incluyen, pero no se limitan a, aquellos descritos en la publicación Estadounidense No. 2005/0143420A1, publicada el 30 de junio de 2005, que se incorpora en la presente para referencia. Ejemplos específicos incluyen, pero no se limitan a, hemoglobinopatía, anemia de células falciformes, y cualesquier otros trastornos relacionados con la diferenciación de células CD34+.

Ejemplos de trastornos relacionados con TNFα incluyen, pero no se limitan a, aquellos descritos en WO 98/03502 y WO 98/54170, ambos de los cuales se incorporan en la presente en sus totalidades para referencia. Ejemplos específicos incluyen, pero no se limitan a: endotoxemia o síndrome de choque tóxico; caquexia; síndrome de dificultad respiratoria del adulto; enfermedad de reabsorción ósea tal como artritis; hipercalcemia; reacción de injerto contra huésped; malaria cerebral; inflamación; crecimiento del tumor; enfermedades inflamatorias pulmonares crónicas; lesión por reperfusión; infarto de miocardio; apoplejía; choque circulatorio; artritis reumatoide; enfermedad de Crohn; infección por VIH y sida; otras enfermedades tales como artritis reumatoide, espondilitis reumatoide, osteoartritis, artritis soriática y otros padecimientos artríticos, choque séptico, sepsis, choque endotóxico, enfermedad de injerto contra huésped, emaciación, enfermedad de Crohn, colitis ulcerativa, esclerosis múltiple, lupus eritematoso sistémico, ENL en lepra, VIH, sida e infecciones oportunistas en sida; trastornos tales como choque séptico, sepsis, choque endotóxico, choque hemodinámico y síndrome de sepsis, lesión por reperfusión

posisquémica, malaria, infección micobacteriana, meningitis, psoriasis, insuficiencia cardiaca congestiva, enfermedad fibrótica, caquexia, rechazo de injerto, padecimientos oncogénicos o cancerosos, asma, enfermedad autoinmune, daño por radiación, y lesión alveolar hiperóxica; infecciones virales, tales como aquellas causadas por los virus de herpes; conjuntivitis viral; o dermatitis atópica.

En otras modalidades, el uso de compuestos se proporciona en la presente en varias aplicaciones inmunológicas, por ejemplo, el uso de compuestos proporcionados en la presente en combinación con una vacunación, por ejemplo, como adyuvante de la vacuna. Aunque cualesquier métodos y manera de sus de los compuestos proporcionados en la presente en combinación con una vacuna se contemplan en la presente, un ejemplo no limitante de tales usos es el uso del compuesto proporcionado en la presente como adyuvantes de vacuna, de acuerdo con los regímenes de administración descritos en la Solicitud Provisional Estadounidense No. 60/712,823, presentada el 1 de septiembre de 2005, que se incorpora en la presente en su totalidad para referencia. Estas modalidades también se refieren al uso de compuestos proporcionados en la presente en combinación con vacunas para trata o prevenir el cáncer o enfermedades infecciosas, y otros diversos usos de compuestos proporcionados en la presente, tales como, pero no limitados a, reducción o desensibilización de reacciones alérgicas.

Las dosis de un compuesto se proporciona en la presente, o una sal, solvato, clatrato, estereoisómero o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo, varían

dependiendo de los factores tales como: la indicación específica para tratarse, prevenirse o manejarse; edad y condición de un paciente; y cantidad del segundo agente activo utilizado, si lo hay. Generalmente, un compuesto proporcionado en la presente, o una sal, solvatos, clatrato, estereoisómero o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo, puede utilizarse en una cantidad de alrededor de 0.1 mg a alrededor de 500 mg por día, y puede ajustarse en una forma convencional (por ejemplo, la misma cantidad administrada cada día del período de tratamiento, prevención o manejo), en ciclos (por ejemplo, una semana sí, una semana no) o en una cantidad que se incrementa o disminuye durante el curso del tratamiento, prevención o manejo. En otras modalidades, la dosis puede ser de alrededor de 1 mg a alrededor de 300 mg, de alrededor de 0,1 mg a alrededor de 150 mg, de alrededor de 1 mg a alrededor de 200 mg, de alrededor de 10 mg a alrededor de 100 mg, de alrededor de 0.1 mg a alrededor de 50 mg, de alrededor de 1 mg a alrededor de 50 mg, de alrededor de 10 mg a alrededor de 50 mg, de alrededor de 20 mg a alrededor de 30 mg, o de alrededor de 1 mg a alrededor de 20 mg.

4.3 AGENTES ACTIVOS SECUNDARIOS

Un compuesto proporcionado en la presente, o una sal, solvato, profármaco, clatrato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, pueden combinarse con otros compuestos farmacológicamente activos ("agentes activos secundarios") en métodos y composiciones proporcionados en la presente. Ciertas combinaciones pueden trabajar sinérgicamente en el tratamiento de tipos particulares de enfermedades o trastornos, y los

padecimientos y síntomas asociados con tales enfermedades o trastornos. Un compuesto proporcionado en la presente, o una sal, solvato, clatrato, estereoisómero o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo, también puede trabajar para aliviar los efectos adversos asociados con ciertos agentes activos secundarios, y viceversa.

Uno o más ingredientes o agentes activos secundarios pueden utilizarse en los métodos y composiciones proporcionados en la presente. Los agentes activos secundarios pueden ser moléculas grandes (por ejemplo, proteínas) o moléculas pequeñas (por ejemplo, moléculas inorgánicas organometálicas u orgánicas sintéticas).

Ejemplos de agentes activos de molécula grande incluyen, pero no se limitan a, factores de crecimiento hematopoyéticos, citocinas, y anticuerpos monoclonales y policlonales. Ejemplos específicos de los agentes activos son anticuerpos monoclonales anti-CD40 (tales como, por ejemplo, SGN-40); los inhibidores de histona-desacetilasa (tales como, por ejemplo, SAHA y LAQ 824); inhibidores de proteína-90 de choque térmico (tal como, por ejemplo, 17-AAG); inhibidores del receptor cinasas del factor de crecimiento 1 similar a insulina; inhibidores del receptor cinasas del factor de crecimiento endotelial vascular (tal como, por ejemplo, PTK787); inhibidores del receptor del factor de crecimiento de insulina; inhibidores de aciltransferasa del ácido lisofosfatídico; inhibidor de IkB cinasa; inhibidores de p38MAPK; inhibidor de EGFR (tal como, por ejemplo, gefitinib y erlotinib HCL); anticuerpos HER-2 (tales como, por ejemplo, trastuzumab (Herceptin®) y pertuzumab (Omnitarg™)); anticuerpos VEGFR (tal como, por

ejemplo, bevacizumab (Avastin™)); inhibidores VEGFR (tal como, por ejemplo, inhibidores de cinasa específicos de flk-1, SU5416 y ptk787/zk222584); inhibidores P13K (tales como, por ejemplo, wortmanina); inhibidores de C-Met (tales como, por ejemplo, PHA-665752); anticuerpos monoclonales (tales como, por ejemplo, rituximab (Rituxan®), tositumomab (Bexxar®), edrecolomab (Panorex®) y G250); y anticuerpos anti-TNF-α. Ejemplos de agentes activos de molécula pequeña incluyen, pero no se limitan a, agentes anticáncer y antibióticos (por ejemplo, claritromicina).

Los compuestos activos secundarios específicos que pueden combinarse con los compuestos proporcionados en la presente varían dependiendo de la indicación específica a tratarse, prevenirse o manejarse.

Por ejemplo, para el tratamiento, prevención o el manejo del cáncer, los agentes activos secundarios incluyen, pero no se limitan a: semaxanib; ciclosporina; etanercept; doxiciclina; bortezomib; lapatinib (Tykerb®); acivicina; aclarubicina; clorhidrato de acodazol; acronina; adozelesina; aldesleucina; altretamina; ambomicina; acetato de ametantrona; amsacrina; anastrozol; antramicina; asparaginasa; asperlina; azacitidina; azetepa; azotomicina; batimastat; benzodepa; bicalutamida; clorhidrato de bisantreno; dimesilato de bisnafida; bizelesina; sulfato de bleomicina; brequinar sódico; bropirimina; busulfano; cactinomicina; calusterona; caracemida; carbetimer; carboplatino; carmustina; clorhidrato de carubicina; carzelesina; cedefingol; celecoxib; clorambucilo; cirolemicina; cisplatino; cladribina; mesilato de crisnatol; ciclofosfamida; citarabina; dacarbazina; dactinomicina; clorhidrato de daunorrubicina; decitabina;

dexormaplatina; dezaguanina; mesilato de dezaguanina; diazicuona; docetaxel; doxorubicina; clorhidrato de doxorubicina; droloxifeno; citrato de droloxifeno; propionato de dromostanolona; duazomicina; edatrexato; clorhidrato de eflornitina; elsamitrucina; enloplatino; enpromato; epipropidina; clorhidrato de epirrubicina; erbulozol; clorhidrato de esorubicina; estramustina; fosfato sódico de estramustina; etanidazol; etoposido; fosfato de etoposido; etoprina; clorhidrato de fadrozol; fazarabina; fenretinida; floxuridina; fosfato de fludarabina; fluorouracilo; flurocitabina; fosquidona; fostriecina sódica; gemcitabina; clorhidrato de gemcitabina; hidroxiurea; clorhidrato de idarrubicina; ifosfamida; ilmofosina; iproplatina; irinotecan; clorhidrato de irinotecan; acetato de lanreotido; letrozol; acetato de leuprolida; clorhidrato de liarozol; lometrexol sódico; lomustina; hidroclorito de losoxantrona; masoprocol; maitansina; clorhidrato de mecloretamina; acetato de megestrol; acetato de melengestrol; melfalan; menogaril; mercaptopurina; metotrexato; metotrexato sódico; metoprina; meturedepa; mitindomida; mitocarcina; mitocromina; mitogilina; mitomalcina; mitomicina; mitosper; mitotano; clorhidrato de mitoxantrona; ácido micofenólico; nocodazol; nogalamicina; ormaplatino; oxisuran; paclitaxel; pegaspargasa; peliomicina; pentamustina; sulfato de peplomicina; perfosfamida; pipobromano; piposulfano; clorhidrato de piroxantrona; plicamicina; plomestano; porfímero sódico; porfiromicina; prednimustina; clorhidrato de procarbazina; puromicina; clorhidrato de puromicina; pirazofurina; riboprina; safingol; clorhidrato de safingol; semustina; simtrazeno; esparfosato sódico; esparsomicina;

clorhidrato de espirogermanio; espiromustina; espiroplatino; estreptonigrina; estreptozocina; sulofenur; talisomicina; tecogalano sódico; taxotere; tegafur; clorhidrato de teloxantrona; temoporfina; teniposida; teroxirona; testolactona; tiamiprina; tioguanina; tiotepa; tiazofurina; tirapazamina; citrato de toremifeno; acetato de trestolona; fosfato de triciribina; trimetrexato; glucuronato de trimetrexato; triptorrelina; clorhidrato de tubulozol; mostaza uracilo; uredepa; vapreotida; 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; zeniplatino; zinostatin; y clorhidrato de zorrubicina.

Otros agentes secundarios incluyen, pero no se limitan a: 20-epi-1,25-dihidroxivitamina D3; 5-etiniluracilo; abiraterona; aclarubicina; acilfulveno; adecifenol; adozelesin; aldesleucin; antagonistas de ALL-TK; altretamina; ambamustina; amidox; amifostina; ácido aminolevulínico; amrubicina; amsacrina; anagrelida; anastrozol; andrografolida; inhibidores de angiogénesis; antagonista D; antagonista G; antarelix; proteína 1 morfogénica anti-dorsal; antiandrógeno, carcinoma prostático; antiestrógeno; antineoplaston; oligonucleótidos antisentido; glicinato afidicolina; moduladores del gen de apoptosis; reguladores de apoptosis; ácido apurínico; ara-CDPDL-PTBA; desaminasa de arginina; asulacrina; atamestano; atrimustina; axinastatina 1; axinastatina 2; axinastatina 3; azasetrona; azatoxina; azatirosina; derivados de bacatina III; balanol; batimastato; antagonistas BCR/ABL;

benzoclorinas; benzoilestaurosporina; derivados beta-lactámicos; beta-aletina; betaclamicina B; ácido betulínico; inhibidor bFGF; bicalutamida; bisantreno; bisaziridinilespermina; bisnáfida; bistrateno A; bizelesina; breflato; bropirimina; budotitano; butionina-sulfoximina; calcipotriol; calfostina C; derivados de camptotecina; capecitabina; carboxamida-amino-triazol; carboxiamidotriazol; CaRest M3; CARN 700; inhibidor derivado del cartílago; carzelesina; inhibidores de la caseína-cinasa (ICOS); castanospermina; cecropina B; cetrorelix; clorinas; cloroquinoxalina-sulfonamida; cicaprost; cis-porfirina; cladribina; análogos de clomifeno; clotrimazol; colismicina A; colismicina B; combretastatina A4; análogo de la combretastatina; conagenina; crambescidina 816; crisnatol; criptoficina 8; derivados de la criptoficina A; curacina A; ciclopentantraquinonas; cicloplatamo; cipemicina; ocfosfato de citarabina; factor citolítico; citostatina; dacliximab; decitabina; dehidrodidemnina B; deslorelina; dexifosfamida; dexrazoxano; dexverapamilo; diaziquona; didemnina B; didox; dietilnorespermina; dihidro-5-azacitidina; dihidrotaxol, 9-; dioxamicina; difenil-espiromustina; docetaxel, docosanol; dolasetrona; doxifluridina; doxorubicina, droloxifeno; dronabinol; duocarmicina SA; ebseleno; ecomustina; edelfosina; edrecolomab; eflornitina; elemeno; emitefur; epirubicina; epristerida; análogo de estramustina; agonistas de estrógenos; antagonistas de estrógenos; etanidazol; fosfato de etoposida; exemestano; fadrozol; fazarabina; fenretinida;filgrastim; finasterida; flavopiridol; flezelastina; fluasterona; fludarabina; clorhidrato de fluorodaunorunicina; forfenimex; formestano;

fostriecina; fotemustina; gadolinio-texafirina; nitrato de galio; galocitabina; ganirelix; inhibidores de gelatinasa; gemcitabina; inhibidores de glutationa; hepsulfamo; heregulina; hexametileno-bisacetamida; hipericina; ácido ibandrónico; idarubicina; idoxifeno; idramantona; ilmofosina; ilomastato; imatinib (Gleevec®), imiquimod; péptidos inmunoestimulantes; inhibidor del receptor del factor-1 del crecimiento semejante a la insulina; agonistas de interferones; interferones; interleucinas; iobenguano; yododoxorubicina; ipomeanol, 4-; iroplacto; irsogladina; isobengazol; isohomohalicondrina B; itasetron; jasplaquinolida; kahalalida F; triacetato de lamelarin-N; lanreotida; leinamicina; lenograstim; sulfato de lentinano; leptolstatina; letrozol; factor inhibidor de leucemia; alpha-interferon de leucocitos; leuprolida + estrógeno + progesterona; leuprorelina; levamisol; liarozol; análogo de poliaminas lineales; péptido disacárido lipofílico; compuestos de platino lipofílico; lisoclinamida 7; loboplatina; lombricina; lometrexol; lonidamina; losoxantrona; loxoribina; lurtotecan; lutetio-texafirina; lisofilina; péptidos líticos; maitansina; manostatina A; marimastato; masoprocol; maspina; inhibidores de la matrisilina; inhibidores de matriz de metaloproteinasas; menogaril; merbarona; meterelina; metioninasa; metoclopramida; inhibidor MIF; mifepristona; miltefosina; mirimostim; mitoguazona; mitolactol; análogos de la mitomicina; mitonafida; saporina-factor del crecimiento del fibroblasto mitotoxina; mitoxantrona; mofaronteno; molgramostim; Erbitux, gonadotrofina coriónica humana; lípido monofosforílico A + pared celular sk de miobacterias; mopidamol; agente anticancerígeno de mostaza;

micaperóxido B; extracto miobacteriano de la pared celular; miriaporona; N-acetildinalina; benzamidas N-sustituidas; nafarelina; nagrestip; naloxona + pentazocina; navapina; nafterpina; nartograstim; nedaplatina; nemorubicina; ácido neridrónico; nilutamida; nisamicina; moduladores del óxido nítrico; antioxidante nitróxido; nitrulina; oblimeren (Genasense ®); 06-bencilguanina; octreotida; oquicenona; oligonucleótidos; onapristona; ondansetrona; ondansetrona; oracina; inductor oral de citoquina; ormaplatina; osaterona; oxaliplatina; oxaunomicina; paclitaxel; análogos de paclitaxel; derivados de paclitaxel; palauamina; palmitoilrizoxina; ácido pamidrónico; panaxitriol; panomifeno; parabactina; pazeliptina; pegaspargasa; peldesina; pentosano-polisulfato de sodio; pentostatina; pentrozol; perflubron; perfosfamida; alcohol perílico; fenazinomicina; acetato de fenilo; inhibidores de fosfatasa; picibanilo; clorhidrato de pilocarpina; pirarubicina; piritrexim; placetina A; placetina B; inhibidor del activador de plasminógeno; complejo de platino; compuestos de platino; complejo de platino-triamina; porfímero de sodio; porfiromicina; prednisona; propil-bis-acridona; prostaglandina J2; inhibidores de la proteasoma; modulador inmune basado en la proteína A; inhibidor de la proteína cinasa C; inhibidores de la proteína cinasa C, microalgal; inhibidores de la proteína tirosina-fosfatasa; inhibidores de la purina-nucleósido-fosforilasa; purpurinas; pirazoloacridina; conjugado piridoxilado de hemoglobina polioxietilenada; antagonistas raf; raltitrexed; ramosetrona; inhibidores ras de la farnesil-proteina transferasa; inhibidores ras; inhibidor ras-GAP; reteliptina desmetilada; etidronato de renio Re

186; rizoxina; ribozimas; retinamida RII; rohituquina; romurtida; roquinimex; rubiginona B1; ruboxilo; safingol; saintopina SarCNU; sarcofitol A; sargramostim; miméticos Sdi 1; semustina; inhibidor 1 derivado de senescenza; oligonucleótidos sensibles; inhibidores de transducción de señal; sizofirano; sobuzoxano; borocaptato de sodio; fenilacetato de sodio; solverol; proteína enlazante de somatomedina; sonermina; ácido esparfósico; espicamicina D; espiromustina; esplenopentina; espongistatina 1; escualamina; estipiamida; inhibidores de la estromelisina; sulfinosina; antagonista superactivo de péptidos intestinales vasoactivos; suradista; suramina; swainsonina; talimustina; metiyoduro de tamoxifeno; tauromustina; tazaroteno; tecogalano de sodio; tegafur; telurapirilio; inhibidores de telomerasa; temoporfina; teniposida; tetraclorodecaóxido; tetrazomina; taliblastina; tiocoralina; trombopoyetina; trombopoyetina mimética; timalfasina; agonista receptor de timopoyetina; timotrinano; hormona estimulante del tiroides; etil-etiopurpurina de estaño; tirapazamina; bicloruro de titanoceno; topsentina; toremifeno; inhibidores de traducción; tretinoina; triacetiluridina; triciribina; trimetrexato; triptorelina; tropisetron; turosterida; inhibidores de la tirosina-cinasa; tirfostinas; inhibidores UBC; ubenimex; factor inhibidor del crecimiento derivado del seno urogenital; antagonistas del receptor de la urocinasa; vapreotida; variolina B; velaresol; veramina; verdinas; verteporfina; vinorelbina; vinxaltina; vitaxina; vorozol; zanoterona; zeniplatina; zilascorb; y zinostatina estimalámero.

Agentes activos secundarios específicos incluyen,

pero no se limitan a, 2-metoxiestradiol, telomestatina, inductores de apoptosis en células de mieloma múltiple (tales como, por ejemplo, TRAIL), estatinas, semaxanib, ciclosporina, etanercept, doxiciclina, bortezomib, oblimersen (Genasense®), remicade, docetaxel, celecoxib, melfalan, dexametasona (Decadron®), esteroides, gemcitabina, cisplatino, temozolomida, etoposida, ciclofosfamida, temodar, carboplatino, procarbazina, gliadel, tamoxifen, topotecan, metotrexato, Arisa®, taxol, taxoter, fluorouracilo, leucovorina, irinotecan, xeloda, CPT-11, interferón alfa, interferón alfa pegilado (por ejemplo, INTRON-A PEG), capecitabina, cisplatina, tiotepa, fludarabina, carboplatina, liposomal daunorrubicina, citarabina, doxetaxol, pacilitaxel, vinblastina, IL-2, GM-CSF, dacarbazina, vinorrelbina, ácido zoledrónico, palmitronato, biaxina, busulfano, prednisona, bisfosfonato, trióxido arsénico, vincristina, doxorrubicina (Doxil®), paclitaxel, ganciclovir, adriamicina, fosfato de sodio estramustina (Emcyt®), sulindac y etopósido.

En otras modalidades, ejemplos de agentes secundarios específicos de acuerdo con la indicaciones para tratarse, prevenirse o manejarse pueden encontrarse en las siguientes referencias, todas de las cuales se incorporan en la presente en su totalidad: patentes Estadounidenses No. 6,281,230 y 5,635,517, publicaciones Estadounidense Nos. 2004/0220144, 2004/019,609, 2004/0087546, 2005/0203142, 2004/0091455, 2005/0100539, 2005/0214328, 2005/0239842, 2006/0154880, 2006/0122228, y 2005/0143344; y la solicitud provisional Estadounidense No. 60/631,870.

Ejemplos de agentes activos secundarios pueden utilizarse para el tratamiento, prevención y/o manejo del

dolor incluyen, pero no se limitan a, terapéuticos convencionales utilizados para tratar o prevenir el dolor tales como antidepresivos, anticonvulsionantes, antihipertensivos, ansiolíticos, bloqueadores de los canales de calcio, relajantes musculares, analgésicos no narcóticos, analgésicos opioides, antiinflamatorios, inhibidores de cox-2, agentes inmunomoduladores, agonistas o antagonistas del receptor alfa-adrenérgico, agentes inmunosupresores, corticosteroides, oxígeno hiperbárico, ketamina, otros agentes anestésicos, antagonistas de NMDA, y otra terapéutica encontrada, por ejemplo, en la *Physician's Desk Reference* 2003. Ejemplos específicos incluyen, pero no se limitan a, acetato de ácido salicílico (Aspirin®), celecoxib (Celebrex®), Enbrel®, ketamina, gabapentina (Neurontin®), fenitoína (Oilantin®), carbamazepina (Tegretol®), oxcarbazepina (Trileptal®), ácido valproico (Depakene®), sulfato de morfina, hidromorfona, prednisona, griseofulvina, pentonio, alendronato, difenhidramina, guanetidina, ketorolaco (Acular®), tirocalcitonina, dimetilsulfóxido (DMSO), clonidina (Catapress®), bretilio, ketanserina, reserpina, droperidol, atropina, fentolamina, bupivacaína, lidocaína, acetaminofen, nortriptilina (Pamelor®), amitriptilina (Elavil®), imipramina (Tofranil®), doxepina (Sinequan®), clomipramina (Anafranil®), fluoxetina (Prozac®), sertralina (Zoloft®), naproxeno, nefazodona (Serzone®), venlafaxina (Effexor®), trazodona (Desyrel®), bupropion (Wellbutrin®), mexiletina, nifedipina, propranolol, tramadol, lamotrigina, vioxx, ziconotida, ketamina, dextrometorfano, benzodiazepinas, baclofeno, tizanidina y fenoxibenzamina.

Ejemplos de agentes activos secundarios que

pueden utilizarse para el tratamiento, prevención y/o manejo de degeneración macular y síndromes relacionados incluyen, pero no se limitan a, un esteroide, un sensibilizador de luz, una integrina, un antioxidante, un interferón, un derivado de xantina, una hormona del crecimiento, un factor neutrotrófico, un regulador de neovascularización, un anticuerpo anti-VEGF, una prostaglandina, un antibiótico, un fitoestrógeno, un compuesto antiinflamatorio o un compuesto antiangiogenesis, o una combinación de los mismos. Ejemplos específicos incluyen, pero no se limitan a, verteporfina, purlitina, purlitina, un esteroide angiostático, rhuFab, interferón-2α, pentoxifilina, etiopurpurina de estaño, motexafina, lucentis, lutenio, 9-fluoro-11,21-dihidroxi-16,17-1-metiletilidinbis(oxi)pregna-1,4-dien-3,20-diona, latanoprost (véase la Patente Estadounidense No. 6,225,348), tetraciclina y sus derivados, rifamicina y sus derivados, macrólidos, metronidazol (Patentes Estadounidenses Nos. 6,218,369 y 6,015,803), genisteína, genistina, 6'-O-Malgenistina, 6'-O-Ac-genistina, daidzeína, daidzina, 6'-O-Mal-daidzina, 6'-O-Ac-daidzina, gliciteína, glicitina, 6'-O-Mal-glicitina, biochanina A, formononetina (Patente Estadounidense No. 6,001,368), acetomida de triamcinolona, dexametasona (Patente Estadounidense No. 5,770,589), talidomida, glutationa (Patente Estadounidense No. 5,632,984), factor de crecimiento de fibroblasto básico (bFGF), factor de crecimiento transformante b (TGF-b), factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF), factor activador de plasminógeno tipo 2 (PAI-2), EYE101 (Eyetech Pharmaceuticals), LY333531 (Eli Lilly), Miravant y el implante RETISERT (Bausch & Lomb). Todas las referencias

citadas anteriormente se incorporan en la presente en su totalidad para referencia.

Ejemplos de agentes activos secundarios que pueden usarse para el tratamiento, la prevención y/o el manejo de enfermedades de la piel incluyen, pero no se limitan a, queratolíticos, retinoides, α-hidroxiácidos, antibióticos, colágeno, toxina botulínica, interferón, esteroides, y agentes inmunomoduladores. Ejemplos específicos incluyen, pero no se limitan a, 5-fluorouracilo, masoprocol, ácido tricloroacético, ácido salicílico, ácido láctico, lactato amónico, urea, tretinoína, isotretinoína, antibióticos, colágeno, toxina botulínica, interferón, corticosteroide, ácido transretinoico y colágenos tales como colágeno de placenta humana, colágeno de placenta animal, Dermalogen, AlloDerm, Fascia, Cymetra, Autologen, Zyderm, Zyplast, Resoplast e Isolagen.

Ejemplos de agentes activos secundarios que pueden usarse para el tratamiento, la prevención y/o el manejo de la hipertensión pulmonar y trastornos relacionados incluyen, pero no se limitan a, anticoagulantes, diuréticos, glicósidos cardíacos, bloqueadores de canales del calcio, vasodilatadores, análogos de prostaciclina, antagonistas de endotelina, inhibidores de fosfodiesterasa (por ejemplo, inhibidores de PDE V), inhibidores de endopeptidasa, agentes que disminuyen los lípidos, inhibidores de tromboxano, y otros agentes terapéuticos conocidos para reducir la presión de la arteria pulmonar. Ejemplos específicos incluyen, pero no se limitan a, warfarina (Coumadin®), un diurético, un glicósido cardíaco, digoxina-oxígeno, diltiazem,

nifedipina, un vasodilatador tal como prostaciclina (por ejemplo, prostaglandina 12 (PG12), epoprostenol (EPO, Floran®), treprostinilo (Rernodulin®), óxido nítrico (NO), bosentano (Tracleer®), amlodipina, epoprostenol (Ploran®), treprostinilo (Remodulin®), prostaciclina, tadalafilo (Cialis®), simvastatina (Zocor®), omapatrilat (Vanlev®), irbesartano (Avapro®), pravastatina (Pravachol®), digoxina, Larginina, iloprost, betaprost y sildenafilo (Viagra®).

Ejemplos de agentes activos secundarios que pueden usarse para el tratamiento, la prevención y/o el manejo de trastornos relacionados con el trastorno relacionado con asbesto incluyen, pero no se limitan a, antraciclina, platino, un agente alquilante, oblimerseno (Genasense®), cisplatino, ciclofosfamida, temodar, carboplatino, procarbazina, gliadel, tamoxifeno, topotecano, metotrexato, taxótero, irinotecan, capecitabina, cisplatino, tiotepa, fludarabina, carboplatino, daunorrubicina liposomal, citarabina, doxetaxol, pacilitaxel, vinblastina, IL-2, GM-CSF, dacarbazina, vinorrelbina, ácido zoledrónico, palmitronato, biaxina, busulfano, prednisona, bisfosfonato, trióxido arsénico, vincristina, doxorrubicina (Doxil®), paclitaxel, ganciclovir, adriamicina, bleomicina, hialuronidasa, mitomicina C, mepacrina, tiotepa, tetraciclina y gemcitabina.

Ejemplos de agentes activos secundarios que pueden usarse para el tratamiento, la prevención y/o el manejo de enfermedades parasitarias incluyen, pero no se limitan a, cloroquina, quinina, quinidina, pirimetamina, sulfadiazina, doxiciclina, clindamicina, mefloquina, halofantrina, primaquina, hidroxicloroquina, proguanilo,

atovacuona, azitromicina, suramina, pentamidina, melarsoprol, nifurtimox, benznidazol, amfotericina B, compuestos de antimonio pentavalentes (por ejemplo, estiboglucuronato sódico), interferón gamma, itraconazol, una combinación de promastigotos muertos y BCG, leucovorina, corticosteroides, sulfonamida, espiramicina, IgG (serología), trimetoprim y sulfametoxazol.

Ejemplos de agentes activos secundarios que pueden usarse para el tratamiento, la prevención y/o el manejo de trastornos de inmunodeficiencia incluyen, pero no se limitan a: antibióticos (terapéuticos o profilácticos) tales como, pero no limitados a, ampicilina, tetraciclina, penicilina, cefalosporinas, estreptomicina, canamicina y eritromicina; antivirales tales como, pero no limitados, amantadina, rimantadina, aciclovir y ribavirina; inmunoglobulina; plasma; fármacos de potenciación inmunológica tales como, pero no limitados, levamisol e isoprinosina; agentes biológicos tales como, pero no limitados a, gammaglobulina, factor de transferencia, interleucinas e interferones; hormonas tales como, pero no limitadas a, las tímicas; y otros agente inmunológicos tales como, pero no limitados a, estimulantes de células B (por ejemplo, BAFF/BlyS), citocinas (por ejemplo, IL-2, IL-4 e IL-5), factores de crecimiento (por ejemplo, TGF-α), anticuerpos (por ejemplo, anti-CD40 e IgM), oligonucleótidos que contienen motivos CpG no metilados, y vacunas (por ejemplo, vacunas peptídicas virales y tumorales).

Ejemplos de agentes activos secundarios que pueden usarse para el tratamiento, la prevención y/o el manejo de trastornos del SNC incluyen, pero no se limitan

a: opioides; un agonista o antagonista de dopamina, tal como, pero sin limitarse a, Levodopa, L-DOPA, cocaína, α-metil-tirosina, reserpina, tetrabenazina, benzotropina, pargilina, mesilato de fenodolpam, cabergolina, diclorhidrato de pramipexol, ropinorol, clorhidrato de amantadina, clorhidrato de selegilina, carbidopa, mesilato de pergolida, Sinemet CR y Symmetrel; un inhibidor de MAO, tal como, pero sin limitarse a, iproniazida, clorgilina, fenelzina e isocarboxazida; un inhibidor de COMT, tal como, pero sin limitarse a, tolcapona y entacapona; un inhibidor de colinesterasa, tal como, pero sin limitarse a, saliclato de fisoestigmina, sulfato de fisoestigmina, bromuro de fisoestigmina, bromuro de meoestigmina, metilsulfato de neoestigmina, cloruro de ambenonim, cloruro de edrofonio, tacrina, cloruro de pralidoxima, cloruro de obidoxima, bromuro de trimedoxima, diacetilmonoxima, endrofonio, piridoestigmina y demecario; un agente antiinflamatorio, tal como, pero sin limitarse a, naproxeno sódico, diclofenaco sódico, diclofenaco potásico, celecoxib, sulindaco, oxaprozina, diflunisal, etodolaco, meloxicam, ibuprofeno, ketoprofeno, nabumetona, refecoxib, metotrexato, leflunomida, sulfasalazina, sales de oro, Inmunoglobulina Rho-D, micofenilato de mofetilo, ciclosporina, azatioprina, tacrolimus, basiliximab, daclizumab, ácido salicílico, ácido acetilsalicílico, salicilato de metilo, diflunisal, salsalato, olsalazina, sulfasalazina, acetaminofeno, indometacina, sulindaco, ácido mefenámico, meclofenamato sódico, tolmetina, ketorolaco, diclofenaco, flurbinprofeno, oxaprozina, piroxicam, meloxicam, ampiroxicam, droxicam, pivoxicam, tenoxicam, fenilbutazona, oxifenbutazona, antipirina,

aminopirina, apazona, zileutona, aurotioglucosa, tiomalato sódico de oro, auranofina, metotrexato, colchicina, alopurinol, probenecida, sulfinpirazona y benzbromarona o betametasona y otros glucocorticoides; y un agente antiemético, tal como, pero sin limitarse a, metoclopromida, domperidona, proclorperazina, prometazina, clorpromazina, trimetobenzamida, ondansetrona, granisetrona, hidroxizina, acetil leucinmonoetanolamina, alizaprida, azasetrona, benzquinamida, bietanautina, bromoprida, buclizina, cleboprida, ciclizina, dimenhidrinato, difenidol, dolasetrona, meclizina, metalatal, metopimazina, nabilona, oxiperndilo, pipamazina, escopolamina, sulpirida, tetrahidrocannabinol, tietilperazina, tioproperazina, tropisetrona, y mezcla de los mismos.

Ejemplos de agentes activos secundarios que pueden usarse para el tratamiento, la prevención y/o el manejo de lesiones del SNC y síndromes relacionados incluyen, pero no se limitan a, agentes inmunomoduladores, agentes inmunosupresores, antihipertensivos, anticonvulsivos, agentes fibrinolíticos, agentes antiplaquetarios, antipsicóticos, antidepresivos, benzodiazepinas, buspirona, amantadina, y otros agentes conocidos o convencionales usado en pacientes con lesión/daño del SNC y síndromes relacionados. Ejemplos específicos incluyen, pero no se limitan a: esteroides (por ejemplo, glucocorticoides, tales como, pero no limitados a, metilprednisolona, dexametasona y betametasona); un agente antiinflamatorio, incluyendo, pero sin limitarse a, naproxeno sódico, diclofenaco sódico, diclofenaco potásico, celecoxib, sulindaco, oxaprozina, diflunisal, etodolaco,

meloxicam, ibuprofeno, ketoprofeno, nabumetona, refecoxib, metotrexato, leflunomida, sulfasalazina, sales de oro, Inmunoglobulina Rho-D, micofenilato de mofetilo, ciclosporina, azatioprina, tacrolimus, basiliximab, daclizumab, ácido salicílico, ácido acetilsalicílico, salicilato de metilo, diflunisal, salsalato, olsalazina, sulfasalazina, acetaminofeno, indometacina, sulindaco, ácido mefenámico, meclofenamato sódico, tolmetina, ketorolaco, diclofenaco, flurbinprofeno, oxaprozina, piroxicam, meloxicam, ampiroxicam, droxicam, pivoxicam, tenoxicam, fenilbutazona, oxifenbutazona, antipirina, aminopirina, apazona, zileutona, aurotioglucosa, tiomalato sódico de oro, auranofina, metotrexato, colchicina, alopurinol, probenecida, sulfinpirazona y benzbromarona; un análogo de cAMP incluyendo, pero sin limitarse a, db-cAP.F; un agente que comprende un fármaco de metilfenidato, que comprende l-treo-metilfenidato, d-treo-metilfenidato, dl-treo-metilfenidato, l-eritro-metilfenidato, d-eritro-metilfenidato, dl-eritro-metilfenidato, y una de sus mezclas; y un agente diurético tal como, pero sin limitarse a, manitol, furosemida, glicerol y urea.

Ejemplos de agente activo secundario que pueden usarse para el tratamiento, la prevención y/o el manejo de sueño disfuncional y síndromes relacionados incluyen, pero no se limitan a, un agente antidepresivo tricíclico, un inhibidor de la reabsorción de serotonina selectivo, un agente antiepiléptico (gabapentina, pregabalina, carbamazepina, oxcarbazepina, levitiracetam, topiramato), un agente antiarrítmico, un agente bloqueador de canales de sodio, un inhibidor de mediadores inflamatorios selectivo, un agente opiáceo, un compuesto inmunomodulador secundario,

un agente de combinación, y otros agentes conocidos o convencionales usados en la terapia del sueño. Ejemplos específicos incluyen, pero no se limitan a, Neurontina, oxicontina, morfina, topiramato, amitriptilina, nortriptilina, carbamazepina, Levodopa, L-DOPA, cocaína, α-metil-tirosina, reserpina, tetrabenazina, benzotropina, pargilina, mesilato de fenodolpam, cabergolina, diclorhidrato de pramipexol, ropinorol, clorhidrato de amantadina, clorhidrato de selegilina, carbidopa, mesilato de pergolida, Sinemet CR, Symmetrel, iproniazida, clorgilina, fenelzina, isocarboxazida, tolcapona, entacapona, salicilato de fisoestigmina, sulfato de fisoestigmina, bromuro de fisoestigmina, bromuro de meoestigmina, metilsulfato de neoestigmina, cloruro de ambenonim, cloruro de edrofonio, tacrina, cloruro de pralidoxima, cloruro de obidoxima, bromuro de trimedoxima, diacetilmonoxima, endrofonio, piridoestigmina, demecario, naproxeno sódico, diclofenaco sódico, diclofenaco potásico, celecoxib, sulindaco, oxaprozina, diflunisal, etodolaco, meloxicam, ibuprofeno, ketoprofeno, nabumetona, refecoxib, metotrexato, leflunomida, sulfasalazina, sales de oro, Inmunoglobulina RHo-D, micofenilato de mofetilo, ciclosporina, azatioprina, tacrolimus, basiliximab, daclizumab, ácido salicílico, ácido acetilsalicílico, salicilato de metilo, diflunisal, salsalato, olsalazina, sulfasalazina, acetaminofeno, indometacina, sulindaco, ácido mefenámico, meclofenamato sódico, tolmetina, ketorolaco, diclofenaco, flurbinprofeno, oxaprozina, piroxicam, meloxicam, ampiroxicam, droxicam, pivoxicam, tenoxicam, fenilbutazona, oxifenbutazona, antipirina, aminopirina, apazona, zileutona, aurotioglucosa, tiomalato

sódico de oro, auranofina, metotrexato, colchicina, alopurinol, probenecida, sulfinpirazona, benzbromarona, betametasona y otros glucocorticoides, metoclopromida, domperidona, proclorperazina, prometazina, clorpromazina, trimetobenzamida, ondansetrona, granisetrona, hidroxizina, acetil leucinmonoetanolamina, alizaprida, azasetrona, benzquinamida, bietanautina, bromoprida, buclizina, cleboprida, ciclizina, dimenhidrinato, difenidol, dolasetrona, meclizina, metalatal, metopimazina, nabilona, oxiperndilo, pipamazina, escopolamina, sulpirida, tetrahidrocannabinol, tietilperazina, tioproperazina, tropisetrona, y mezcla de los mismos.

Ejemplos de agentes activos secundarios que pueden usarse para el tratamiento, la prevención y/o el manejo de hemoglobinopatía y trastornos relacionados incluyen, pero no se limitan a: interleucinas, tales como IL-2 (incluyendo IL-II recombinante ("rlL2") y e IL-2 de virus de la viruela del canario), IL-10, IL-12 e IL-18; interferones, tales como interferón alfa-2a, interferón alfa-2b, interferón alfa-n1, interferón alfa-n3, interferón beta-Ia e interferón gamma-Ib; y G-CSF; hidroxiurea; butiratos o derivados de butirato; óxido nitroso; hidroxi urea; HEMOXIN™ (NIPRISAN™; véase la Patente Estadounidense No. 5,800,819); antagonistas de canales de Gardos tales como clotrimazol y derivados de triarilmetano; deferoxamina; proteína C; y transfusiones de sangre, o de un sustituto de sangre tal como Hemospan™ o Hemospan™ PS (Sangart).

Se proporciona en la presente la administración de un compuesto, o una sal, solvato, estereoisómero o profármaco, farmacéuticamente aceptable de los mismos, y

los agentes activos secundarios a un paciente, puede ocurrir simultánea o secuencialmente mediante rutas de administración iguales o diferentes. La idoneidad de una ruta de administración particular empleada para un agente activo particular dependerá del propio agente activo (por ejemplo, si puede administrarse oralmente sin descomposición antes de entrar en el torrente sanguíneo) y de la enfermedad que se trate. Una ruta de administración para los compuestos de está invención es la oral. La ruta de administración para los agentes o ingredientes activos secundarios se conocen por aquellos con experiencia ordinaria en la técnica. Véase, por ejemplo, Physicians' Desk Reference (60ª ed., 2006).

En una modalidad de la invención, el agente activo secundario se administra intravenosa o subcutáneamente y una o dos veces al día en una cantidad de alrededor de 1 a alrededor de 1000 mg, de alrededor de 5 a alrededor de 500 mg, de alrededor de 10 a alrededor de 350 mg, o de alrededor de 50 a alrededor de 200 mg. La cantidad específica del agente activo secundario dependerá del agente específico usado, el tipo de enfermedad que se trata o maneja, la gravedad y la fase de la enfermedad y la o las cantidades de compuestos proporcionadas en la misma y cualesquier agentes activos adicionales opcionales administrados simultáneamente al paciente.

Según se analiza en otra parte en la presente, también se abarca un método para reducir, tratar y/o prevenir efectos adversos o no deseados asociados con la terapia convencional, incluyendo, pero sin limitarse a, cirugía, quimioterapia, terapia de radiación, terapia hormonal, terapia biológica e inmunoterapia. Los compuestos

de la invención y otros ingredientes activos pueden administrarse a un paciente antes, durante o después de la presencia del efecto adverso asociado con la terapia convencional.

4.4 TERAPIA CÍCLICA

En ciertas modalidades, los agentes profilácticos o terapéuticos de la invención se administran cíclicamente a un paciente. La terapia cíclica implica la administración de un agente activo durante un período de tiempo, seguido por un descanso (es decir, dicontinuación de la administración) durante un período de tiempo, y repetir esta administración secuencial. La terapia cíclica puede reducir el desarrollo de resistencia a una o más de las terapias, evitar o reducir los efectos secundarios de una de las terapias, y/o mejorar la eficacia del tratamiento.

Por consiguiente, en una modalidad, se administra diariamente un compuesto proporcionado en la presente en una sola dosis o en dosis divididas en un ciclo de cuatro a seis semanas con un período de descanso de alrededor de una semana o dos semanas. La terapia cíclica permite además incrementar la frecuencia, el número y la duración de los ciclos de dosificación. Así, otra modalidad abarca la administración de un compuesto proporcionado en la presente durante más ciclos de los que son típicos cuando se administra solo. En todavía otra modalidad, se administra un compuesto proporcionado en la presente durante un número de ciclos mayor del que típicamente provocaría toxicidad limitativa de la dosis en un paciente al que no se estuviera administrando también el ingrediente activo secundario.

En una modalidad, se administra un compuesto

proporcionado en la presente diaria y continuamente durante tres o cuatro semanas en una dosis de alrededor de 0.1 mg a alrededor de 500 mg al día, seguido por un descanso de una o dos semanas. En otras modalidades, la dosis puede ser de alrededor de 1 mg a alrededor de 300 mg, de alrededor de 0.1 mg a alrededor de 150 mg, de alrededor de 1 mg a alrededor de 200 mg, de alrededor de 10 mg a alrededor de 100 mg, de alrededor de 0.1 mg a alrededor de 50 mg, de alrededor de 1 mg a alrededor de 50 mg, de alrededor de 10 mg a alrededor de 50 mg, de alrededor de 20 mg a alrededor de 30 mg, o de alrededor de 1 mg a alrededor de 20 mg, seguido por un descanso.

En una modalidad, se proporciona en la presente un compuesto y se administran oralmente un ingrediente activo secundario, con la administración del compuesto ocurriendo 30 a 60 minutos antes del ingrediente activo secundario, durante un ciclo de cuatro a seis semanas. En otra modalidad, se administra la combinación de un compuesto proporcionado en la presente y un ingrediente activo secundario mediante infusión intravenosa durante alrededor de 90 minutos cada ciclo.

Típicamente, el número de ciclos durante los cuales el tratamiento combinatorio se administra a un paciente será de alrededor de uno a alrededor de 24 ciclos, más típicamente de alrededor de dos a alrededor de 16 ciclos, o de alrededor de cuatro a alrededor de tres ciclos.

4.5 COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS Y FORMAS DE DOSIFICACIÓN

Pueden usarse composiciones farmacéuticas en la

preparación de formas de dosificación unitaria simples individuales. Las composiciones farmacéuticas y las formas de dosificación proporcionadas en la presente comprenden un compuesto proporcionado en la presente, o una sal, solvato, estereoisómero o profármaco farmacéuticamente aceptables del mismo. Las composiciones farmacéuticas y las formas de dosificación pueden comprender además uno o más excipientes.

Las composiciones farmacéuticas y las formas de dosificación proporcionadas en la presente también pueden comprender uno o más ingredientes activos adicionales. Ejemplos de ingredientes activos secundario, o adicionales, opcionales se describen en la Sección 4.3, en lo anterior.

Se proporcionan en la presente formas de dosificación unitaria simples siendo adecuadas para la administración oral, mucosal (por ejemplo, nasal, sublingual, vaginal, bucal o rectal), parenteral (por ejemplo, subcutánea, intravenosa, por inyección de bolo, intramuscular o intraarterial), tópica (por ejemplo, gotas para los ojos u otras preparaciones oftálmicas), transdérmica o transcutánea a un paciente. Ejemplos de formas de dosificación incluyen, pero no se limitan a: tabletas; comprimidos oblongos; cápsulas, tales como cápsulas de gelatina elásticas blandas; cachets; trociscos; grageas; dispersiones; supositorios; polvos; aerosoles (por ejemplo, aerosoles o inhaladores nasales); geles; formas de dosificación líquidas adecuadas para administración oral o mucosal a un paciente, incluyendo suspensiones (por ejemplo, suspensiones líquidas acuosas o no acuosas, emulsiones de aceite en agua o emulsiones líquidas de agua en aceite), soluciones y elixires; formas de dosificación

líquidas adecuadas para la administración a un paciente; gotas para los ojos u otras preparaciones oftálmicas adecuadas para la administración tópica; y sólidos estériles (por ejemplo, sólidos cristalinos o amorfos) que pueden reconstituirse para proporcionar formas de dosificación líquidas para la administración parenteral a un paciente.

La composición, la conformación y el tipo de las formas de dosificación variarán típicamente dependiendo de su uso. Por ejemplo, una forma de dosificación usada en el tratamiento agudo de una enfermedad puede contener cantidades mayores de uno o más de los ingredientes activos que comprende que una forma de dosificación usada en el tratamiento crónico de la misma enfermedad. De forma similar, una forma de dosificación parenteral puede contener cantidades menores de uno o más de los ingredientes activos que comprende que una forma de dosificación oral se utiliza para tratar la misma enfermedad. Estas y otras maneras en las que las formas de dosificación específicas abarcadas por esta invención variarán entre sí serán fácilmente evidentes para los expertos en la técnica. Véase, por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences, 20ª ed., Mack Publishing, Easton PA (1990).

En una modalidad, las composiciones farmacéuticas y las formas de dosificación típicas comprenden uno o más excipientes. Excipientes adecuados son bien conocidos por aquellos con experiencia en la técnica de la farmacia, y ejemplos no limitantes de excipientes adecuados se proporcionan en la presente. Ya sea que un excipiente particular sea adecuado para la incorporación en una

composición farmacéutica o forma de dosificación depende de una variedad de factores bien conocidos en la técnica, incluyendo, pero no limitados a, el modo en el que la forma de dosificación se administrará a un paciente. Por ejemplo, formas de dosificación orales tales como tabletas pueden contener excipientes no adecuados para el uso en formas de dosificación parenteral. La idoneidad de un excipiente particular también puede depender de los ingredientes activos específicos de la forma de dosificación. Por ejemplo, la descomposición de alguno de los ingredientes activos puede acelerarse mediante algunos excipientes tales como lactosa, o cuando se exponen a agua. Los ingredientes activos que comprenden aminas primarias o secundarias son particularmente sensibles a tal descomposición acelerada. Por consiguiente, se proporcionan composiciones farmacéuticas y formas de dosificación que contienen poca, si la hay, lactosa u otros mono- o di-sacáridos. Según se utiliza en la presente, el término "libre de lactosa" significa que la cantidad de lactosa presente, si la hay, es insuficiente para incrementar sustancialmente la velocidad de degradación de un ingrediente activo.

Las composiciones libres de lactosa pueden comprender excipientes que son muy conocidos en la técnica y se listan, por ejemplo, en la U.S. Pharmacopeia (USP) 2S-NF20 (2002). En general, las composiciones libres de lactosa comprenden ingredientes activos, un aglutinante/carga y un lubricante en cantidades farmacéuticamente compatibles y farmacéuticamente aceptables. En una modalidad, as formas de dosificación libres de lactosa comprenden ingredientes activos, celulosa microcristalina, almidón pregelatinizado y estearato de

magnesio.

También se proporcionan composiciones farmacéuticas y formas de dosificación anhidras que comprenden ingredientes activos, ya que el agua puede facilitar la degradación de algunos compuestos. Por ejemplo, la adición de agua (por ejemplo, 5%) es ampliamente aceptada en las técnicas farmacéuticas como un medio para simular el almacenamiento a largo plazo a fin de determinar características tales como la vida de anaquel o la estabilidad de las formulaciones a lo largo del tiempo. Véase, por ejemplo, Jens T. Carstensen, Drug Stability: Principies & Practice, 2ª Ed., Marcel Dekker, NY, NY, 1995, pp. 379-80. En efecto, el agua y el calor aceleran la descomposición de algunos compuestos. Así, el efecto del agua sobre una formulación puede ser de gran importancia ya que se encuentran comúnmente vapor y/o humedad durante la fabricación, el manejo, 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 que contienen poca humedad y condiciones de poca humectación o poca humedad. Se espera que las composiciones farmacéuticas y las formas de dosificación que comprenden lactosa y al menos un ingrediente activo comprendan una amina primaria o secundaria son anhidras si se pone en contacto sustancial con humectación y/o humedad durante la fabricación, el envasado y/o el almacenamiento.

Una composición farmacéutica anhidra debe prepararse y almacenarse de modo que se mantenga su naturaleza anhidra. Por consiguiente, las composiciones anhidras, en una modalidad, se envasan preferiblemente

usando materiales que se sabe que evitan la exposición a agua, de modo que puedan incluirse en equipos de formulación adecuados. Ejemplos de envases adecuados incluyen, pero no se limitan a, papeles metalizados sellado herméticamente, plásticos, recipientes para dosis unitarias (por ejemplo, frascos), empaques de blísteres y empaques en tira.

También se proporcionan composiciones farmacéuticas y formas de dosificación que comprenden uno o más compuestos que reducen la velocidad a la que se descompondrá un ingrediente activo. Tales compuestos, que se denominan en la presente como "estabilizantes", incluyen, pero no se limitan a, antioxidantes tales como ácido ascórbico, amortiguadores del pH o amortiguadores salinos.

Similar a las cantidades y los tipos de excipientes, las cantidades y los tipos específicos de ingredientes activos en una forma de dosificación pueden diferir dependiendo de factores tales como, pero no limitados a, la ruta por la que han de administrarse a los pacientes. En una modalidad, las formas de dosificación comprenden un compuesto proporcionado en la presente en una cantidad de alrededor de 0.10 a alrededor de 500 mg. En otras modalidades, las formas de dosificación comprenden un compuesto proporcionado en la presente en una cantidad de alrededor de 0.1, 1, 2, 5, 7.5, 10, 12.5, 15, 17.5, 20, 25, 50, 100, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450, o 500 mg.

En otras modalidades, las formas de dosificación comprenden el ingrediente activo secundario en una cantidad de 1 a alrededor de 1000 mg, de alrededor de 5 a alrededor de 500 mg, de alrededor de 10 a alrededor de 350 mg, o de

alrededor de 50 a alrededor de 200 mg. Por supuesto, la cantidad específica del agente activo secundario dependerá del agente específico utilizado, las enfermedades o trastornos que se tratan o manejan, y la o las cantidades de un compuesto proporcionado en la presente y cualesquier agentes activos adicionales opcionales administrados simultáneamente al paciente.

4.5.1 Formas de Dosificación Oral

Las composiciones farmacéuticas que son adecuadas para la administración oral pueden proporcionarse como formas de dosificación discretas, tales como, pero no limitadas a, tabletas (por ejemplo, tabletas masticables), comprimidos oblongos, cápsulas y líquidos (por ejemplo, jarabes saborizados). Tales formas de dosificación contienen cantidades predeterminadas de ingredientes activos, y pueden prepararse mediante métodos farmacéuticos bien conocidos por aquellos con experiencia en la técnica. Véase generalmente Remington's Pharmaceutical Sciences, 20ª ed., Mack Publishing, Easton PA (2000).

Las formas de dosificación orales proporcionadas en la presente se preparan al combinar los ingredientes activos en una mezcla íntima con al menos un excipiente de acuerdo con técnicas de composición farmacéuticas convencionales. Los excipientes pueden tomar una amplia variedad de formas dependiendo de la forma de preparación deseada para la administración. Por ejemplo, excipientes adecuados para su uso en formas de dosificación oral líquidas o en aerosol incluyen, pero no se limitan a, agua, glicoles, aceites, alcoholes, agentes saborizantes, conservantes y agentes colorantes. Ejemplos de excipientes

adecuados para su uso en formas de dosificación oral sólidas (por ejemplo, polvos, tabletas, cápsulas y comprimidos oblongos) incluyen, pero no se limitan a, almidones, azúcares, celulosa microcristalina, diluyentes, agentes de granulación, lubricantes, aglutinantes y agentes desintegrantes.

En una modalidad, las formas de dosificación oral son tabletas o cápsulas en cuyo caso se emplean excipientes sólidos. En otra modalidad, las tabletas pueden revestirse mediante técnicas acuosas o no acuosas estándar. Tales formas de dosificación pueden prepararse mediante cualquiera de los métodos farmacéuticos. En general, las composiciones farmacéuticas y las formas de dosificación se preparan al mezclar uniformemente e íntimamente los ingredientes activos con portadores líquidos, portadores sólidos finamente divididos, o ambos, y después conformar el producto en la presentación deseada, si es necesario.

Por ejemplo, puede prepararse una tableta mediante compresión o moldeo. Las tabletas comprimidas pueden prepararse al comprimir en una máquina adecuada los ingredientes activos en una forma que fluye libremente, tal como un polvo o gránulos, opcionalmente mezclados con un excipiente. Las tabletas moldeadas pueden elaborarse al moldear en una máquina adecuada una mezcla del compuesto en polvo humedecido con un diluyente líquido inerte.

Ejemplos de excipientes que pueden usarse en las formas de dosificación orales proporcionados en la presente incluyen, pero no se limitan a, aglutinantes, cargas, desintegrantes y lubricantes. Aglutinantes adecuados para su uso en las composiciones farmacéuticas y las formas de dosificación incluyen, pero no se limitan a, almidón de

maíz, almidón de patata u otros almidones, gelatina, gomas naturales y sintéticas tales como acacia, alginato sódico, ácido algínico, otros alginatos, tragacanto en polvo, goma guar, celulosa y sus derivados (por ejemplo, etilcelulosa, acetato de celulosa, carboximetilcelulosa de calcio, carboximetilcelulosa de sodio), polivinilpirrolidona, metilcelulosa, almidón pregelatinizado, hidroxipropilmetilcelulosa (por ejemplo, No. 2208, 2906, 2910), celulosa microcristalina, y mezclas de los mismos.

Formas adecuadas de celulosa microcristalina incluyen, pero no se limitan a, los materiales vendidos como AVICEL-PH-101, AVICEL-PH-103, AVICEL RC-581, AVICEL-PH-105 (disponibles de FMC Corporation, American Viscose Division, Avicel Sales, Marcus Hook, PA), y mezclas de los mismos. Un aglutinante específico es una mezcla de celulosa microcristalina y carboximetilcelulosa de sodio vendida como AVICEL RC-581. Excipientes o aditivos anhidros o de baja humedad adecuados incluyen AVICEL-PH-103™ y Starch 1500 LM.

Ejemplos de cargas adecuadas para el uso en las composiciones farmacéuticas y las formas de dosificación descritas en la presente incluyen, pero no se limitan a, talco, carbonato cálcico (por ejemplo, gránulos o polvo), celulosa microcristalina, celulosa en polvo, dextratos, caolín, manitol, ácido silícico, sorbitol, almidón, almidón pregelatinizado, y mezclas de los mismos. El aglutinante o la carga en las composiciones farmacéuticas, en una modalidad, está presente en de alrededor de 50 a alrededor de 99 por ciento en peso de la composición farmacéutica o forma de dosificación.

Se pueden usar desintegrantes en las

composiciones para proporcionar tabletas que se desintegren cuando se expongan a un ambiente acuoso. Las tabletas que contienen demasiado desintegrante pueden desintegrarse durante el almacenamiento, mientras que las que contienen demasiado poco pueden no desintegrarse a una velocidad deseada o bajo las condiciones deseadas. Así, una cantidad suficiente de desintegrante que no sea ni demasiada ni demasiado poca para alterar perjudicialmente la liberación de los ingredientes activos debe usarse para formar formas de dosificación oral sólidas. La cantidad de desintegrante usada varía basándose en el tipo de formulación, y es fácilmente discernible por aquellos con experiencia ordinaria en la técnica. En una modalidad, las composiciones farmacéuticas comprenden de alrededor de 0.5 a alrededor de 15 por ciento en peso de desintegrante, o de alrededor de 1 a alrededor de 5 por ciento en peso de desintegrante.

Los desintegrantes que pueden usarse en la composiciones farmacéuticas y las formas de dosificación incluyen, pero no se limitan a, agar-agar, ácido algínico, carbonato cálcico, celulosa microcristalina, croscarmelosa de sodio, crospovidona, polacrilina de potasio, almidón glicolato de sodio, almidón de patata o tapioca, otros almidones, almidón pregelatinizado, otros almidones, arcillas, otras alginas, otras celulosas, gomas, y mezclas de los mismos.

Los lubricantes que pueden usarse en composiciones farmacéuticas y formas de dosificación incluyen, pero no se limitan a, estearato de calcio, estearato de magnesio, aceite mineral, aceite mineral ligero, glicerina, sorbitol, manitol, polietilenglicol,

otros glicoles, ácido esteárico, laurilsulfato de sodio, talco, aceite vegetal hidrogenado (por ejemplo, aceite de cacahuete, aceite de semillas de algodón, aceite de girasol, aceite de ajonjolí, aceite de oliva, aceite de maíz y aceite de soya), estearato de zinc, oleato de etilo, laureato de etilo, agar, y mezclas de los mismos. Los lubricantes adicionales incluyen, por ejemplo, un gel de sílice siloideo (AEROSIL200, fabricado por W.R. Grace Co. de Baltimore, MD), un aerosol coagulado de sílice sintética (comercializado por Degussa Co. de Plano, TX), CAB-O-SIL (un producto de dióxido de silicio pirogénico vendido por Cabot Co. de Boston, MA), y mezclas de los mismos. Si se usan todos, los lubricantes se usan típicamente en una cantidad de menos de alrededor de 1 por ciento en peso de las composiciones farmacéuticas o formas de dosificación en las que se incorporan.

En una modalidad, una forma de dosificación oral sólida comprende un compuesto proporcionado en la presente, lactosa anhidra, celulosa microcristalina, polivinilpirrolidona, ácido esteárico, sílice anhidra coloidal y gelatina.

4.5.2 Formas de Dosificación de Liberación Controlada

Los ingredientes activos tales como los compuestos proporcionados en la presente pueden administrarse mediante medios de liberación controlada o mediante dispositivos de suministro que son bien conocidos por aquellos con experiencia ordinaria en la técnica. Ejemplos incluyen, pero no se limitan a, aquellos descritos en las Patentes Estadounidenses: 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; 6,087,354; 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 cada una de las cuales se incorpora en la presente para referencia. Tales formas de dosificación pueden usarse para proporcionar la liberación lenta o controlada de uno o más ingredientes activos usando, por ejemplo, hidropropilmetilcelulosa, otras matrices poliméricas, geles, membranas permeables, sistemas osmóticos, recubrimientos de múltiples capas, micropartículas, liposomas, microesferas, o una combinación de lo mismos, para proporcionar el perfil de liberación deseado en proporciones variables. Formulaciones de liberación controlada adecuadas conocidas por aquellos con experiencia ordinaria en la técnica, incluyendo aquellas descritas en la presente, pueden seleccionarse fácilmente para su uso con los ingredientes activos proporcionados en la presente. Así, la invención proporcionada abarca formas de dosificación unitarias simples para la administración oral, tales como, pero no limitadas a, tabletas, cápsulas, cápsulas de gel y comprimidos oblongos que están adaptadas a la liberación controlada.

Todos los productos farmacéuticos de liberación controlada tienen el objetivo común de mejorar la terapia con fármacos sobre la que logra por sus contrapartes no controladas. Idealmente, el uso de una preparación de liberación controlada óptimamente diseñada en un tratamiento médico se caracteriza porque se emplea un

mínimo de la sustancia farmacológica para curar o controlar el padecimiento en una cantidad mínima de tiempo. Las ventajas de las formulaciones de liberación controlada incluyen una actividad prolongada del fármaco, una frecuencia de dosificación reducida y un acatamiento del paciente incrementado. Además, las formulaciones de liberación controlada pueden usarse para afectar al momento del comienzo de la acción u otras características, tales como los niveles sanguíneos del fármaco, y de este modo puede afectar la presencia de efectos secundarios (por ejemplo, adversos).

La mayoría de las formulaciones de liberación controlada se diseñan para liberar inicialmente una cantidad de fármaco (ingrediente activo) que produce inmediatamente el efecto terapéutico deseado, y la liberación gradual y continuamente de las otras cantidades de fármaco para mantener este nivel de efecto terapéutico o profiláctico durante un período de tiempo prolongado. A fin de mantener este nivel constante de fármaco en el cuerpo, el fármaco debe liberarse de la forma de dosificación a una velocidad que reemplazará la cantidad de fármaco que se metaboliza y excreta del cuerpo. La liberación controlada de un ingrediente activo puede estimularse por diversas condiciones, pero no se limitan a, pH, temperatura, enzimas, agua u otras condiciones fisiológicas o compuestos.

En ciertas modalidades, el fármaco puede administrarse utilizando infusión intravenosa, una bomba osmótica implantable, un parche transdérmico, liposomas, u otros modos de administración. En una modalidad, puede utilizarse una bomba (véase, Sefton, CRC Crit Ref. Biomed

Ing. 14:201 (1987); Buchwald et al, Surgery 88:507 (1980); Saudek et al., N. Engl. J. Med. 321:574 (1989)). En otra modalidad, pueden utilizarse materiales poliméricos. En todavía otra modalidad, un sistema de liberación controlada pueden colocarse en un sujeto en un sitio apropiado determinado por un practicante con experiencia, es decir, requiriendo así sólo una fracción de la dosis sistémica (véase, por ejemplo, Goodson, Medical Applications of Controlled Release, vol. 2, pp 115-138 (1984)). Otros sistemas de liberación controlada se discuten en la revisión de Langer (Science 249:1527-1533 (1990)). El ingrediente activo puede dispersare en una matriz interior sólida, por ejemplo, polimetilmetacrilato, polibutilmetacrilato, cloruro de polivinilo plastificado o no plastificado, nylon plastificado, polietilentereftalato plastificado, caucho natural, poliisopreno, poliisobutileno, polibutadieno, polietileno, copolímeros de etileno-acetato de vinilo, cauchos de silicona, polidimetilsiloxanos, copolímeros de silicona de carbonato, polímeros hidrofílicos tales como hidrogeles de ésteres de ácido acrílico y metacrílico, colágeno, alcohol polivinílico reticulado y acetato de polivinilo reticulado parcialmente hidrolizado, que se encuentra rodeado por una membrana polimérica exterior, por ejemplo, polietileno, polipropileno, copolímeros de etileno/propileno, copolímeros de etileno/acrilato de etilo, copolímeros de etileno/acetato de vinilo, cauchos de silicona, polidimetil siloxanos, caucho de neopreno, polietileno clorado, cloruro de polivinilo, copolímeros de cloruro de vinilo con acetato vinilo, cloruro de vinilideno, etileno y propileno, ionómero de tereftalato de polietileno, cauchos

epiclorohidrina-caucho de butilo, copolímero de etileno/alcohol vinílico, terpolímero de etileno/acetato de vinilo/alcohol vinílico, y copolímero de etileno/viniloxietanol, que es insoluble en los fluidos corporales. El ingrediente activo, entonces difunde a través la membrana polimérica externa en una etapa de control de velocidad de liberación. El porcentaje de ingrediente activo en estas composiciones parenterales es altamente dependiente de la naturaleza específica de los mismos, así como de las necesidades del sujeto.

4.5.3 Formas de Dosificación Parenteral

Las formas de dosificación parenteral pueden administrarse a los pacientes mediante diversas rutas, incluyendo, pero no limitadas a, subcutánea, intravenosa (incluyendo inyección en bolo), intramuscular e intraarterial. En algunas modalidades, la administración de una forma de dosificación parenteral desvía las defensas naturales contra contaminantes del paciente, y así, en estas modalidades las formas de dosificación parenteral son estériles o capaces de esterilizarse antes de la administración al paciente. Ejemplos de formas de dosificación parenteral incluyen, pero no se limitan a, soluciones listas para inyección, productos secos listos para disolverse o suspenderse en un vehículo farmacéuticamente aceptable para inyección, suspensiones listas para inyección y emulsiones.

Vehículos adecuados que pueden usarse para proporcionar formas de dosificación parenteral son bien conocidos por aquellos con experiencia en la técnica. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a: agua para

inyección USP; vehículos acuosos tales como, pero no limitados a, Inyección de Cloruro de Sodio, Inyección de Ringer, Inyección de Dextrosa, Inyección de Dextrosa y Cloruro de Sodio e Inyección de Ringer con Lactato; vehículos miscibles con agua tales como, pero no limitados a, alcohol etílico, polietilenglicol y polipropilenglicol; y vehículos no acuosos tales como, pero no limitados a, aceite de maíz, aceite de semillas de algodón, aceite de cacahuete, aceite de ajonjolí, oleato de etilo, miristato de isopropilo y benzoato de bencilo.

Los compuestos que incrementan la solubilidad de uno o más de los ingredientes activos descritos en la presente, también pueden incorporarse en las formas de dosificación parenteral. Por ejemplo, pueden usarse ciclodextrina y sus derivados para incrementar la solubilidad de un compuesto inmunomodulador proporcionado en la presente. Véase, por ejemplo, la Patente Estadounidense No. 5,134,127, que se incorpora en la presente para referencia.

4.5.4 <u>Formas de Dosificación Tópica y Mucosal</u>

Las formas de dosificación tópica y mucosal proporcionadas en la presente incluyen, pero no se limitan a, aspersiones, aerosoles, soluciones, emulsiones, suspensiones, gotas para los ojos u otras preparaciones oftálmicas, u otras formas conocidas para alguien con experiencia en la técnica. Véase, por ejemplo, Remington 's Pharmaceutical Sciences, 16ª y 18ª y 20ª eds., Mack Publishing, Easton PA (1980, 1990 & 2000); e Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms, 4ª ed., Lea & Febiger, Filadelfia (1985). Las formas de dosificación adecuadas

para tratar tejidos mucosales dentro de la cavidad oral pueden formularse como enjuagues bucales o como geles orales.

Excipientes adecuados (por ejemplo, portadores y diluyentes) y otros materiales que pueden usarse para proporcionar formas de dosificación tópica y mucosal abarcados en la presente son bien conocidos por aquellos con experiencia en las técnicas farmacéuticas y dependen del tejido particular al que se aplicará una composición farmacéutica o forma de dosificación dada. Teniendo esto en cuenta, excipientes típicos incluyen, pero no se limitan a, agua, acetona, etanol, etilenglicol, propilenglicol, butan-1,3-diol, miristato de isopropilo, palmitato de isopropilo, aceite mineral, y mezclas de los mismos, para formar soluciones, emulsiones o geles, que no son tóxicos y farmacéuticamente aceptables. También pueden añadirse hidratantes o humectantes a las composiciones farmacéuticas y formas de dosificación. Ejemplos de tales ingredientes adicionales son muy conocidos en la técnica. Véase, por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences, 16ª, 18ª y 20ª eds., Mack Publishing, Easton PA (1980, 1990 & 2000).

El pH de una composición farmacéutica o forma de dosificación también puede ajustarse para mejorar el suministro de uno o más ingredientes activos. También, la polaridad de un portador disolvente, su fuerza iónica o tonicidad pueden ajustarse para mejorar el suministro. Compuestos tales como estearatos también pueden añadirse a las composiciones farmacéuticas o formas de dosificación para alterar la hidrofilia o lipofilia de uno o más ingredientes activos a fin de mejorar el suministro. En otra modalidad, los estearatos pueden servir como un

vehículo lipídico para la formulación, como un agente emulsionante o tensioactivo, y como un agente que mejora el suministro o mejora la penetración. En otras modalidades, las sales, solvatos, profármacos, clatratos, o estereoisómeros de los ingredientes activos pueden usarse para ajustar adicionalmente las propiedades de la composición resultante.

4.6 EQUIPO

En una modalidad, los ingredientes activos proporcionados en la presente no se administran a un paciente al mismo tiempo o por la misma ruta de administración. En otra modalidad, se proporcionan equipos que pueden simplificar la administración de cantidades apropiadas de ingredientes activos.

En una modalidad, un equipo comprende una forma de dosificación de un compuesto proporcionado en la presente. Los equipos pueden comprender además ingredientes activos adicionales tales como oblimerseno (Genasense®), melfalano, G-CSF, GM-CSF, EPO, topotecano, dacarbazina, irinotecano, taxotero, lFN, inhibidor de COX-2, pentoxifilina, ciprofloxacina, dexametasona, IL2, IL8, IL18, Ara-C, vinorrelbina, isotretinoína, ácido 13-cis-retinoico, o un mutante o derivado farmacológicamente activo del mismo, o una combinación del mismo. Ejemplos de los ingredientes activos adicionales incluyen, pero no se limitan a, aquellos descritos en la presente (véase, por ejemplo, la sección 4.3).

En otra modalidad los equipos pueden comprender además dispositivos que se utilizan para administrar los ingredientes activos. Ejemplos de tales dispositivos

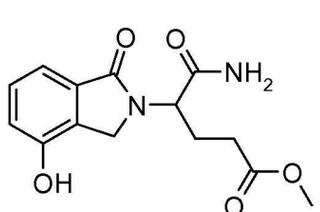
incluyen, pero no se limitan a, jeringas, bolsas de goteo, parches e inhaladores.

Los equipos pueden comprender además células o sangre para trasplante así como vehículos farmacéuticamente aceptables que pueden usarse para administrar uno o más ingredientes activos. Por ejemplo, si un ingrediente activo se proporciona en una forma sólida que debe reconstituirse para la administración parenteral, el equipo puede comprender un recipiente cerrado de un vehículo adecuado en el que el ingrediente activo puede disolverse para formar una solución estéril libre de partículas que se puede adecuar para la administración parenteral. Ejemplos de vehículos farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a: agua para inyección USP; vehículos acuosos tales como, pero no limitados a, Inyección de Cloruro de Sodio, Inyección de Ringer, Inyección de Dextrosa, Inyección de Dextrosa y Cloruro de Sodio e Inyección de Ringer con Lactato; vehículos miscibles con agua tales como, pero no limitados a, alcohol etílico, polietilenglicol y polipropilenglicol; y vehículos no acuosos tales como, pero no limitados a, aceite de maíz, aceite de semillas de algodón, aceite de cacahuete, aceite de ajonjolí, oleato de etilo, miristato de isopropilo y benzoato de bencilo.

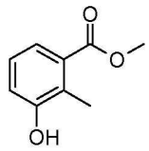
5. EJEMPLOS

Se ilustran ciertas modalidades de la materia objeto reclamada por los siguientes ejemplos lo limitantes.

5.1 METILÉSTER DEL ÁCIDO 4-CARBAMOIL-4-(4-HIDROXI-1-OXO-1,3-DIHIDRO-ISOINDOL-2-IL)-BUTÍRICO

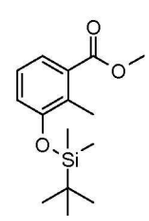


5.1.1 Metiléster del ácido 3-hidroxi-2-metil-benzoico



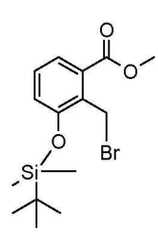
Se agregó ácido 3-Hidroxi-2-metilbenzoico (105 g, 690 mmoles) a MeOH (800 mL) en un matraz de fondo redondo de tres cuellos de 2L equipado con un condensador, termómetro y barra de agitación seguido por la adición de MeOH (250 ml). Se agregó H_2SO_4 (10 mL, 180 mmoles) a la solución anterior. La mezcla de reacción se agitó a 62°C durante 17 horas. El solvente se removió al vacío. El residuo (200 mL) se agregó en agua (600 mL) lentamente a temperatura ambiente y se formó un sólido blanco. La suspensión se agitó en un baño con hielo durante 30 minutos y se filtró. El sólido se lavó con agua (5 x 250 mL) y se secó para dar metiléster del ácido 3-hidroxi-2-metil-benzoico como un sólido blanco (100g, 87% de rendimiento). El compuesto se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional: LCMS MH = 167; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 2.28 (s, 3H, CH_3), 3.80 (s, 3H, CH_3), 6.96 - 7.03 (m, 1H, Ar), 7.09 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H, Ar), 7.14 - 7.24 (m, 1H, Ar), 9.71 (s, 1H, OH).

5.1.2 Metiléster del ácido 3-(ter-butil-dimetil-silaniloxi)-2-metil-benzoico



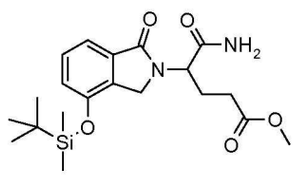
A un matraz de fondo redondo de tres cuellos de 1L equipado con barra de agitación y termómetro, se agregaron DMF (300 mL), 3-hidroxi-2-metilbenzoato de metilo (90 g, 542 mmoles) e imidazol (92 g, 1,354 mmoles). Se agregó TBDMS-Cl (90 g, 596 mmoles) a la solución anterior en porciones para controlar la temperatura interna entre 15-19°C durante 20 min, y después de la adición, la temperatura interna descendió por debajo de 1°C. El baño con hielo se eliminó y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se agregó a agua con hielo (500 mL), y la solución resultante se dividió en dos porciones (700 mL x 2). Cada porción se extrajo con EtOAc (700 mL). Cada capa orgánica se lavó con agua fría (350 mL) y salmuera (350 mL). Las capas orgánicas se combinaron y se secaron por $MgSO_4$. La capa orgánica combinada se concentró para dar metiléster del ácido 3-(ter-butil-dimetil-silaniloxi)-2-metil-benzoico como un aceite café claro (160 g, 100% de rendimiento sin purificar). El compuesto se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional: LCMS MH = 281; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ -0.21 (s, 6H, CH_3, CH_3), 0.73 - 0.84 (m, 9H, CH_3, CH_3, CH_3), 2.10 (s, 3H, CH_3), 3.60 (s, 3H, CH_3), 6.82 (dd, 1H, Ar), 6.97 (*t, J* = 7.9 Hz, 1H, Ar), 7.13 (dd, *J* = 1.1, 7.7 Hz, 1H, Ar).

5.1.3 <u>Metiléster del ácido 2-bromometil-3-(ter-butil-dimetil-silaniloxi)-benzoico</u>



Se agregó NBS (49.8 g, 280 mmoles) a 3-(ter-butildimetilsililoxi)-2-metilbenzoato de metilo (78.4 g, 280 mmoles) en acetato de metilo (500 mL) a temperatura ambiente para dar una suspensión color marrón. La mezcla de reacción resultante se calentó en un baño de aceite a 40°C y brilló mediante una bombilla luminosa de 300 vatios a reflujo durante 4 horas. La mezcla de reacción se enfrió y se lavó mediante solución de Na_2SO_3 (2 x 600 mL, 50% de concentración saturada), agua (500 mL) y salmuera (600 mL). La capa orgánica se secó mediante $MgSO_4$ y se decoloró con carbón. La capa orgánica se concentró para dar metiléster del ácido 2-bromometil-3-(ter-butil-dimetil-silaniloxi)-benzoico como un aceite café claro (96 g, 91% de rendimiento sin purificar). El compuesto se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional: LCMS M-Br = 279; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 0.05 - 0.11 (m, 6H, CH_3, CH_3), 0.82 (s, 9H, CH_3, CH_3, CH_3), 3.65 (s, 3H, CH_3), 4.74 (s, 2H, CH_2), 6.94 (dd, *J*= 1.3, 8.1 Hz, 1H, Ar), 7.10 - 7.20 (m, 1H, Ar), 7.21 - 7.29 (m, 1H, Ar).

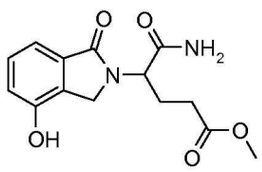
5.1.4 Metiléster del ácido 4-carbamoil-butírico



A una solución agitada de 2-(bromometil)-3-(ter-butildimetilsililoxi)benzoato de metilo (137.5 g, 325 mmoles) en acetonitrilo (1100 mL) en un matraz de fondo redondo de 2 L, se agregó clorhidrato 4,5-diamino-5-oxopentanoato de metilo (70.4 g, 358 mmoles). A la suspensión se agregó DIPEA (119 ml, 683 mmoles) a través de

un embudo de adición durante 10 minutos y la suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora antes la mezcla se calentó en un baño de aceite a 40°C durante 23 horas. La mezcla de reacción se concentró bajo vacío. El residuo se agitó en éter (600 mL), y un sólido blanco precipitado. La mezcla se filtró y el sólido se lavó con éter (400 mL). El filtrado se lavó con HCl (1N, 200 mL), $NaHCO_3$ (sat. 200 mL) y salmuera (250 mL). La capa de ácido acuosa y capa básica se mantuvieron separadamente. Luego el sólido además se lavó con éter (250 mL) y el líquido se lavó con solución de ácido y la solución básica. Las dos capas orgánicas se combinaron y se concentraron bajo vacío para dar metiléster del ácido 4-[4-(ter-Butil-dimetil-silaniloxi)-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-4-carbamoyl-butíricocomo un aceite café (152g, 115% de rendimiento sin purificar, 77% de pureza mediante H NMR). El compuesto se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional: LCMS MH = 407.

5.1.5 <u>Metiléster del ácido 4-carbamoil-4-(4-hidroxi-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-butírico</u>

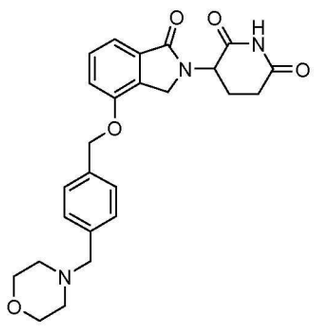


A una solución fría agitada de 5-amino-4-(4-(ter-butildimetilsililoxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (152 g, 288 mmoles) en DMF (500 mL) y agua (55 mL), se agregó mediante K_2CO_3 (19.89 g, 144 mmoles) mediante porciones durante 5 minutos. La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 40 minutos. La mezcla de reacción se enfrió en un baño con hielo. A la mezcla, se agregó lentamente HCl (12M, 23.99

ml, 288 mmoles). Después de la adición, se agregó acetonitrilo (280 mL) a la mezcla y un sólido precipitado. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos y se filtró. El sólido se lavó con acetonitrilo (50 mL x 4). El filtrado se concentró bajo alto vacío para dar un aceite amarillo (168 g). El aceite se disolvió en acetonitrilo (600 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. La mezcla se filtró y el sólido se lavó con acetonitrilo (25 mL x 2). El filtrado se concentró bajo alto vacío para dar un aceite amarillo (169g), el cual se agregó a una mezcla de agua (1200 mL) y éter (1000 mL). La mezcla se agitó durante 3 minutos y las capas se separaron. La solución acuosa se concentró bajo alto vacío y el residuo se agitó en acetonitrilo (160 mL) y se formó un sólido blanco después de agitar durante la noche. La mezcla se filtró para dar metiléster del ácido 4-carbamoil-4-(4-hidroxi-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-butírico como un sólido blanco (46 g, 54% de rendimiento). El filtrado se concentró y el residuo además se cristalizó en acetonitrilo (60 mL) para dar más metiléster del ácido 4-carbamoil-4-(4-hidroxi-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-butírico como un sólido blanco (11.7 g, 14% de rendimiento). El filtrado se concentró y el residuo se purificó por cromatografía ISCO para dar más metiléster del ácido 4-carbamoil-4-(4-hidroxi-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-butírico como un sólido blanco (13.2 g, 15% de rendimiento). El producto total obtenido fue de 70.9 g en 83% de rendimiento: LCMS MH = 293; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1.95-2.34 (m, 4H, CH_2, CH_2), 3.51 (s, 3H, CH_3), 4.32 (d, *J*= 17.6 Hz, 1H, CHH), 4.49 (d, *J* = *17.4* Hz, 1H, CHH), 4.73 (dd, *J*= 4.7, 10.2 Hz, 1H, CHH), 6.99 (dd, *J*= 0.8, 7.9 Hz, 1H, Ar), 7.10 - 7.23 (m, 2H, Ar,

NHH), 7.25 - 7.38 (m, 1H, Ar), 7.58 (s, 1H, NHH), 10.04 (s, 1H, OH).

5.2 3-[4-(4-MORFOLIN-4-ILMETIL-BENCILOXI)-1-OXO-1,3-DIHIDRO-ISOINDOL-2-IL]-PIPERIDIN-2,6-DIONA



5.2.1 Procedimiento 1

Etapa 1: A la solución de 3-(4-hidroxi-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piperidin-2,6-diona (2.5g, 8.56 mmoles) en THF (60 mL) se agregó trifenilfosfina (soportada por polímero 1.6 mmoles/g, 12g, 18.8 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. Se agregó azodicarboxilato de diisopropilo (3.96 mL, 18.8 mmoles) a 0°C, y la mezcla se agitó a 0°C durante 30 minutos. Se agregó (4-Morfolin-4-ilmetil-fenil)-metanol (2.62 g, 12.4 mmoles) a 0°C, y la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se filtró, y el filtrado se concentró. El aceite resultante se purificó sobre columna de gel de sílice eluída con cloruro de metileno y metanol (gradiente, el producto surgió de 6% de metanol) para dar metiléster del ácido 4-carbamoil-4-[4-(4-morfolin-4-ilmetil-benciloxi)-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-butírico (2.2 g, 54% de rendimiento). El producto se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 2: A la solución de THF (50 mL) de metiléster del ácido 4-carbamoil-4-[4-(4-morfolin-4-ilmetil-benciloxi)-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-butírico (2.2g, 4.57 mmoles) se agregó ter-butóxido de potasio (0.51 g, 4.57 mmoles) a 0°C. La mezcla se agitó a 0°C durante 10 minutos y se enfrió bruscamente con HCl 1N (5 mL, 5 mmoles) seguida por $NaHCO_3$ saturada (25 mL). La mezcla se extrajo con EtOAc (2 X 50 mL). La capa orgánica se lavó con agua (30 mL), salmuera (30 mL), se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró. Al sólido resultante se agregó EtOAc (10 mL) seguido por hexano (10 mL) bajo agitación. La suspensión se filtró para dar 3-[4-(4-morfolin-4-ilmetil-benciloxi)-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-piperidin-2,6-diona como un sólido blanco (1.5g, 73% de rendimiento). HPLC: Simetría del Agua C_{18}, 5μm, 3.9 x 150 mm, 1 mL/min, 240 nm, gradiente a 95/5 acetonitrilo/0.1% H_3PO_4 en 5 minutos: t_R = 4.78 min (97.5%); pf: 210-212°C; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1.86 - 2.09 (m, 1H, CHH), 2.29 - 2.38 (m, 4H, CH_2, CH_2), 2.44 (dd, J = 4.3, 13.0 Hz, 1H, CHH), 2.53 - 2.64 (m, 1H, CHH), 2.82 - 2.99 (m, 1H, CHH), 3.46 (s, 2H, CH_2), 3.52 - 3.61 (m, 4H, CH_2, CH_2), 4.18 - 4.51 (m, 2H, CH_2), 5.11 (dd, J = 5.0, 13.3 Hz, 1H, NCH), 5.22 (s, 2H, CH_2), 7.27 - 7.38 (m, 5H, Ar), 7.40 - 7.53 (m, 3H, Ar), 10.98 (s, 1H, NH) ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 22.36, 31.21, 45.09, 51.58, 53.14, 62.10, 66.17, 69.41, 114.97, 115.23, 127.64, 128.99, 129.81, 129.95, 133.31, 135.29, 137.68, 153.50, 168.01, 170.98, 172.83; LCMS: 465; Análisis Calculado para $C_{25}H_{27}N_3O_5$ + 0.86 H_2O: C, 64.58; H, 6.23; N, 9.04; Encontrado: C, 64.77; H, 6.24; N, 8.88.

5.2.2 <u>Procedimiento 2</u>

Etapa 1: A un matraz de fondo redondo de 2 L, se cargaron 5-amino-4-(4-hidroxi-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (30 g, 103 mmoles), 1,4-bis(bromometil)benceno (81 g, 308 mmoles) y carbonato de potasio (14.19 g, 103 mmoles) y acetonitrilo (1.2 L). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos y se calentó a 50°C durante 12 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró en un evaporador rotatorio. El sólido resultante se disolvió en CH_2Cl_2 y se cargó sobre 2 columnas de gel de sílice (cada 330 g) y se eluyó utilizando CH_2Cl_2/MeOH para dar metiléster del ácido 4-[4-(4-bromometil-benciloxi)-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-4-carbamoil-butírico como un sólido blanco (40 g, 82% de rendimiento): ^{1}H NMR(DMSO-d_6) δ 1.98 - 2.13 (m, 1H, CHH), 2.14 - 2.23 (m, 1H, CHH), 2.23 - 2.32 (m, 2H, CHH, CHH), 3.50 (s, 3H, CH_3), 4.34 - 4.63 (m, 2H, CH_2), 4.67 - 4.80 (m, 3H, CH_2, NCH), 5.25 (s, 4H, CH_2), 7.19 (s, 1H, NHH), 7.24 - 7.34 (m, 2H, Ar), 7.41 - 7.54 (m, 5H, Ar), 7.58 (br. s., 1H, NHH).

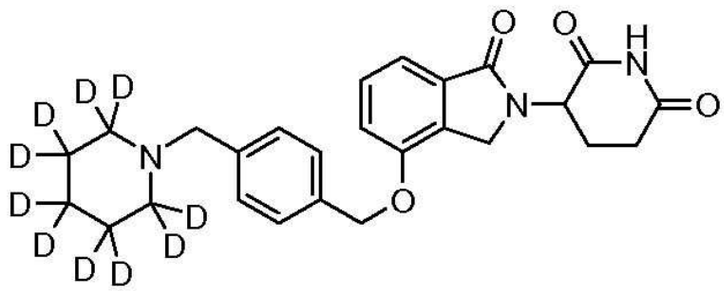
Etapa 2: A la solución de CH_2Cl_2 de 5-amino-4-(4-(4-(bromometil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (36.5 g, 77 mmoles), se agregó morfolina (14.72 ml, 169 mmoles) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La suspensión resultante se filtró, y el filtrado se concentró sobre un evaporador rotatorio. El aceite resultante se disolvió en 350 mL de EtOAc y se lavó con agua (50mLx3). La capa orgánica se concentró sobre un evaporador rotatorio para dar metiléster del ácido 4-carbamoil-4-[4-(4-morfolin-

4-ilmetil-benciloxi)-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-butírico como un sólido espumoso (39 g, 100% de rendimiento): ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 2.00 - 2.12 (m, 1H, CHH), 2.14 - 2.22 (m, 1H, CHH), 2.22 - 2.29 (m, 2H, CHH, CHH), 2.30 - 2.39 (m, 4H, CH_2, CH_2), 3.46 (s, 2H, CH_2), 3.50 (s, 3H, CH_3), 3.53 - 3.63 (m, 4H, CH_2, CH_2), 4.28 - 4.59 (m, 2H, CH_2), 4.73 (dd, J = 4.7, 10.2 Hz, 1H, NCH), 5.22 (s, 2H, CH_2), 7.14 - 7.23 (m, 1H, NHH), 7.26 - 7.39 (m, 4H, Ar), 7.41 - 7.51 (m, 3H, Ar), 7.58 (s, 1H, NHH).

Etapa 3: A la solución de THF de 5-amino-4-(4-(4-(morfolinometil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (40 g, 83 mmoles), se agregó 2-metilpropan-2-olato de potasio (9.80 g, 87 mmoles) porción dirigidas a 0°C. La mezcla se agitó a esta temperatura durante 30 minutos. A la mezcla de reacción, se agregó 45 mL de solución HCl 1N, seguida por 200 mL de solución $NaHCO_3$ saturada. La mezcla se diluyó con 500 mL de EtOAc a 0°C, se agitó durante 5 minutos y se separó. La capa orgánica se lavó con agua (50 mL x 3) y salmuera (100 mL), y se concentró sobre un evaporador rotatorio para dar un sólido blanco, el cual se agitó en dietiléter (300 mL) para dar una suspensión. La suspensión se filtró para dar 3-[4-(4-morfolin-4-ilmetil-benciloxi)-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-piperidin-2,6-diona como un sólido blanco (28.5g, 72% de rendimiento): HPLC: Simetría del Agua $C_{18,}$ 5μm, 3.9 x 150 mm, 1 mL/min, 240 nm, gradiente a 95/5 acetonitrilo/0.1% H_3PO_4 en 5 min,: t_R = 4.78 min (98.5%); pf: 209-211°C; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1.86 - 2.09 (m, 1H, CHH), 2.29 - 2.38 (m, 4H, CH_2,CH_2), 2.44 (dd, J = 4.3, 13.0 Hz, 1H, CHH), 2.53 - 2.64 (m, 1H, CHH), 2.82 - 2.99 (m, 1H,

CHH), 3.46 (s, 2H, CH_2), 3.52 - 3.61 (m, 4H, CH_2,CH_2), 4.18 - 4.51 (m, 2H, CH_2), 5.11 (dd, J = 5.0, 13.3 Hz, 1H, NCH), 5.22 (s, 2H, CH_2), 7.27 - 7.38 (m, 5H, Ar), 7.40 - 7.53 (m, 3H, Ar), 10.98 (s, 1H, NH); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 22.36, 31.21, 45.09, 51.58, 53.14, 62.10, 66.17, 69.41, 114.97 115.23, 127.64, 128.99, 129.81, 129.95, 133.31, 135.29, 137.68, 153.50, 168.01, 170.98, 172.83; LCMS: 465; Análisis Calculado para $C_{25}H_{27}N_3O_5$ + 0.86 H_2O: C, 64.63; H, 6.22; N, 9.04; Encontrado: C, 64.39; H, 6.11; N, 8.89; H_2O, 3.24.

5.3 <u>3-{4-[4-(2,2,3,3,4,4,5,5,6,6-DECADEUTERO-PIPERIDIN-1-ILMETIL)-BENCILOXI]-1-OXO-1,3-DIHIDRO-ISOINDOL-2-IL}-PIPERIDIN-2,6-DIONA</u>



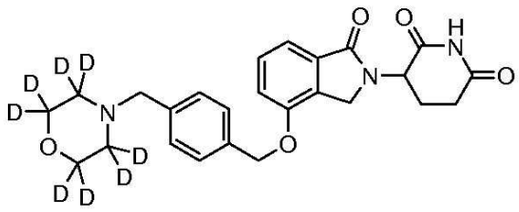
Etapa 1: Perdeutero-piperidina (d_{11}, 98% D, 136 mg, 1.42 mmoles) se agregó a una solución de 5-amino-2-(4-(4-(clorometil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de ter-butilo (450 mg, 0.95 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (0.24 mL, 1.42 mmoles) en MeCN seco (9 mL). La mezcla de reacción se calentó hasta 60°C con agitación durante 2 horas. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y después se almacenó a 4°C durante la noche. Un sólido formado por enfriamiento y la suspensión se dividieron entre EtOAc (150 mL) y 1N $NaHCO_3$ (40 mL). La capa acuosa se lavó con EtOAc (100 mL) y la capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó (Na_2SO_4), y se

concentró al vacío para proporcionar ter-butiléster del ácido 4-carbamoil-2-{4-[4-(2,2,3,3,4,4,5,5,6,6-decadeutero-piperidin-1-ilmetil)-benciloxi]-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butírico como un sólido blanco (490 mg, 97% de rendimiento): LCMS MH = 532. El sólido se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 2: A una solución de ter-butiléster del ácido 4-carbamoil-2-{4-[4-(2,2,3,3,4,4,5,5,6,6-decadeutero-piperidin-1-ilmetil)-benciloxi]-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butírico (490 mg, 0.92 mmoles) en THF (10 mL) a temperatura ambiente, se agregó KO*t*Bu (109 mg, 0.96 mmol) como un sólido en una porción. La solución cambia de color pálido a un amarillo intenso con la adición, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante alrededor de 30 minutos. Se agregó más KO*t*Bu (14 mg) a la reacción y la agitación fue continua durante la noche. Después de alrededor de 17 horas, se agregó otra porción de KO*t*Bu (28 mg), y la reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante 2 horas adicionales. La mezcla de reacción se enfrió bruscamente con ácido acético (0.158 mL, 2.76 mmoles) a 0°C. La suspensión resultante se concentró al vacío y el residuo se dividió entre EtOAc (75 mL) y $NaHCO_3$ 1N (30 mL). La capa acuosa se lavó con más EtOAc (75 mL). La capa orgánica combinadas se lavó con salmuera, se secó (Na_2SO_4), y se concentró al vacío para dar un sólido marrón. Se agregó Et_2O (20 mL) al producto sin purificar sólido y la suspensión se trituró por sonicación, seguida por filtración y se lavó el sólido con Et_2O adicional. La torta se secó por succión para dar 3-{4-[4-(2,2,3,3,4,4,5,5,6,6-Decadeutero-piperidin-1-ilmetil)-benciloxi]-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-piperidin-2,6-

diona como un sólido amarillo pálido (205 mg, 49% de rendimiento): HPLC: Simetría del Agua C_{18}, 5 μm, 3.9 x 150 mm, 1 ml/min, 240 nm, 5% de gradiente 95% en 5 min, acetonitrilo/0.1% de H_3PO_4, 4.69 min (95.6%); pf: 186-188°C; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1.88 - 2.06 (m, 1H, CHH), 2.37 - 2.48 (m, 1H, CHH), 2.52 - 2.63 (m, 1H, CHH), 2.81 - 3.02 (m, 1H, CHH), 3.41 (s, 2H, CH_2), 4.25 (d, J = 17.6 Hz, 1H, CHH), 4.41 (d, J= 17.6 Hz, 1H, CHH), 5.11 (dd, J = 5.0, 13.1 Hz, 1H, CH), 5.22 (s, 2H, CH_2), 7.26 - 7.37 (m, 4H, Ar), 7.38 - 7.57 (m, 3H, Ar), 10.97 (s, 1H, NH); ^{13}C NMR(DMSO-d_6) δ 22.33, 31.18, 45.07, 51.55, 62.42, 69.42, 114.94, 115.19, 127.57, 128.78, 129.78, 129.93, 133.28, 135.00, 138.58, 153.51, 167.99, 170.95, 172.80; las señales de carbono CD_2 no se observaron en el ^{13}C NMR; LCMS MH = 458; Análisis Calculado para $C_{26}H_{19}D_{10}N_3O_4$ + 0.25 H_2O: C, 67.58; H, 6.43; N, 9.09. Encontrado: C, 67.51; H, 6.32; N, 9.16.

5.4 3-{4-[4-(2,2,3,3,5,5,6,6-OCTADEUTERO-MORFOLIN-4-ILMETIL)-BENCILOXI]-1-OXO-1,3-DIHIDRO-ISOINDOL-2-IL}-PIPERIDIN-2,6-DIONA



3

Etapa 1: A una solución de 5-amino-2-(4-(4-(clorometil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de ter-butilo (450 mg, 0.95 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (0.24 mL, 1.42 mmoles) en MeCN (9 mL), se agregó 2,2,3,3,5,5,6,6-octadeutero-morfolina (dg, 98% D, 136 mg, 1.42 mmoles). La reacción se agitó a 60°C durante 2.5 horas. La mezcla (una suspensión blanca) se concentró a

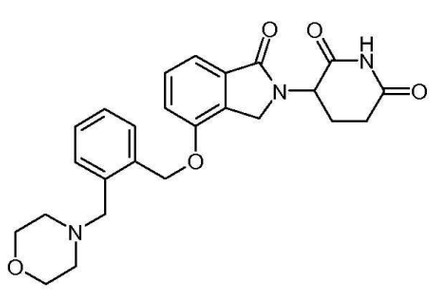
sequedad y el residuo sólido se dividió entre EtOAc (150 mL) y $NaHCO_3$ 1N (35 mL). La capa acuosa se lavó con EtOAc adicional (150 mL). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secó (Na_2SO_4), y se concentraron al vacío para proporcionar ter-butiléster del ácido 4-carbamoil-2-{4-[4-(2,2,3,3,5,5,6,6-octadeutero-morfolin-4-ilmetil)-benciloxi]-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butírico como un sólido blanco (0.5 g, 99% de rendimiento): LCMS MH = 532. El sólido se utilizó en la siguiente etapa sin

Etapa 2: A una solución enfriada de ter-butiléster del ácido 4-carbamoil-2-{4-[4-(2,2,3,3,5,5,6,6-octadeutero-morfolin-4-ilmetil)-benciloxi]-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butírico (0.5 g, 0.94 mmol) en THF (10 mL) a 0°C, se agregó KO*t*Bu (0.137 g, 1.22 mmoles) como un sólido en una porción. La solución se volvió amarillo oscuro. El baño con hielo se eliminó inmediatamente y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante alrededor de 90 minutos. La mezcla se enfrió en un baño con hielo y se enfrió bruscamente por la adición de ácido acético (0.162 mL, 2.82 mmoles).

Los volátiles se removieron al vacío para dar un sólido blanco que se dividió entre EtOAc (125 mL) y $NaHCO_3$ 1N (30 mL). La capa acuosa se lavó con EtOAc adicional (alrededor de 75 mL). Las capas de EtOAc se combinaron, se lavaron con salmuera, se secó (Na_2SO_4), y se concentraron al vacío para dar 400 mg de un sólido. Este sólido blanco se sometió a suspensión en Et_2O (25 mL) y se agitó vigorosamente y se sometió a sonicación para ayudar con la trituración. La suspensión entonces se filtró y secada por

succión sobre un embudo fritado durante alrededor de 1/2 hora. La torta se almacenó en un horno al vacío a 60°C durante varias horas para dar 3-{4-[4-(2,2,3,3,5,5,6,6-Octadeutero-morfolin-4-ilmetil)-benciloxi]-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-piperidin-2,6-diona como un sólido blanco (236 mg, 55% de rendimiento): HPLC: Simetría del Agua C_{18}, 5 μm, 3.9 x 150 mm, 1 ml/min, 240 nm, 5% de gradiente 95% en 10 min, acetonitrilo/0.1% de H_3PO_4, 5.55 min (96.5%); pf: 206-208°C; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1.88 - 2.07 (m, 1H, CHH), 2.34 - 2.49 (m, 1H, CHH), 2.52 - 2.65 (m, 1H, CHH), 2.80 - 3.01 (m, 1H, CHH), 3.46 (s, 2H, CH_2), 4.25 (d, J = 17.6 Hz, 1H, CHH), 4.41 (d, J = 17.6 Hz, 1H, CHH), 5.11 (dd, J = 5.2, 13.1 Hz, 1H, CH), 5.23 (s, 2H, CH_2), 7.23 - 7.38 (m, 4H, Ar), 7.39 - 7.54 (m, 3H, Ar), 10.97 (s, 1H, CH); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 22.33, 31.16, 45.06, 51.55, 62.01, 69.38, 114.96, 115.20, 127.61, 128.97, 129.78, 129.93, 133.28, 135.25, 137.72, 153.48, 167.99, 170.96, 172.81; las señales de carbono CD_2 no se observan debido al acoplamiento y la división con deuterios; LCMS MH = 458; Análisis Calculado para $C_{25}H_{19}D_8N_3O_5$ + 0.25 H_2O: C, 64.98; H, 6.00; N, 9.09. Encontrado: C, 64.91; H, 5.71; N, 9.04.

5.5 3-[4-(2-MORFOLIN-4-ILMETIL-BENCILOXI)-1-OXO-1,3-DIHIDRO-ISOINDOL-2-IL]-PIPERIDIN-2,6-DIONA



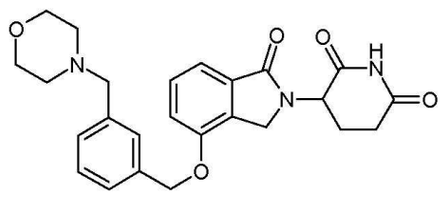
Etapa 1: A la solución de THF (15 mL) de metiléster del ácido 4-carbamoil-4-(4-hidroxi-1-oxo-1,3-

dihidro-isoindol-2-il)-butírico (0.3g, 1 mmol), se agregó resina de trifenilfosfina (1.38 g, 2.2 mmoles/g de carga, 2.2 mmoles) y DIAD (0.43 mL, 2.2 mmoles) a 0°C, y mantenida durante 10 minutos. A la mezcla se agregó (2-morfolin-4-ilmetil-fenil)-metanol (0.31 g, 1.5 mmoles), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró y se extrajo con EtOAc (30 mL) y Na_2CO_3 (20 mL). La capa orgánica se lavó con agua (20 mL), salmuera (20 mL), y se concentró. El aceite resultante se purificó sobre columna de gel de sílice para dar metiléster del ácido 4-carbamoil-4-[4-(2-morfolin-4-ilmetil-benciloxi)-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-butírico (0.07 g, 15% de rendimiento).

Etapa 2: A la solución de THF (20 mL) de metiléster del ácido 4-carbamoil-4-[4-(2-morfolin-4-ilmetil-benciloxi)-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-butírico (0.07 g, 0.15 mmol), se agregó t-butóxido de potasio (20 mg, 0.18 mmol) a 0°C. La mezcla se agitó durante 15 minutos a 0°C y se enfrió bruscamente con 5 mL de solución HCl 1N, seguida por 15 mL de solución $NaHCO_3$ saturada. La mezcla se extrajo con EtOAc (20 mL). La capa orgánica se concentró al vacío. El aceite resultante se purificó sobre columna de gel de sílice eluída con CH_2Cl_2 y metanol para dar 3-[4-(2-morfolin-4-ilmetil-benciloxi)-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-piperidin-2,6-diona como un sólido blanco (30 mg, 50% de rendimiento): pf: 188-190°C; HPLC: Simetría del Agua C-18, 3.9 X 150 mm, 5 micro, 1 mL/min, 240 nm, gradiente acetonitrilo/0.1% H_3PO_4 en H_2O de 5/95 a 100/0 en 5 minutos y permaneció en 100/0 durante 5 min: t_R = 4.8 min (96%). ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 1.84 - 2.11 (m,

1H, CHH), 2.22 - 2.44 (m, 5H, CHH, CH_2CH_2), 2.54 - 2.64 (m, 1H, CHH), 2.89 (d, J = 12.5 Hz, 1H, CHH), 3.42 - 3.62 (m, 6H, CH_2CH_2, CH_2), 4.17 - 4.52 (m, 2H, CH_2), 5.12 (dd, J = 5.0, 13.1 Hz, 1H, NCH), 5.43 (s, 2H, CH_2), 7.17 - 7.40 (m, 5H, Ar), 7.42 - 7.65 (m, 2H, Ar), 10.97 (s, 1H, NH); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 0.03, 22.29, 31.13, 45.05, 51.52, 53.13, 60.10, 66.15, 67.17, 114.77, 115.09, 127.29, 127.54, 127.90, 129.76, 130.08, 133.25, 135.62, 135.75, 153.46, 167.94, 170.91, 172.75; LCMS MH = 450; Análisis Calculado para $C_{25}H_{27}N_3O_5$ + 0.2 H_2O: C, 66.27; H, 6.10; N, 9.27; Encontrado: C, 66.06% H, 5.85; N, 9.14%.

5.6 <u>3[4-(3-MORFOLIN-4-ILMETIL-BENCILOXI)-1-OXO-1,3-DIHIDRO-ISOINDOL-2-IL]-PIPERIDIN-2,6-DIONA</u>

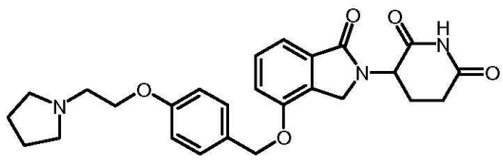


Etapa 1: A la solución de THF (10 mL) de metiléster del ácido 4-carbamoil-4-(4-hidroxi-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-butírico (1.0 g, 3.42 mmoles), se agregaron resina de trifenilfosfina (2.3 g, 2.2 mmoles/g de carga, 6.84 mmoles) y DIAD (1.33 mL, 6.84 mmoles) a 0°C y mantenida durante 10 minutos. A la mezcla se agregó (3-morfolin-4-ilmetil-fenil)-metanol (1.06 g, 3.42 mmoles) y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró y se extrajo con EtOAc (30 mL) y Na_2CO_3 (20 mL). La capa orgánica se lavó con agua (20 mL) y salmuera (20 mL), y se concentró. El aceite resultante se purificó sobre columna de gel de sílice para dar metiléster del ácido 4-carbamoil-4-[4-(3-morfolin-4-

ilmetil-benciloxi)-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-butírico (0.50g, 30%).

Etapa 2: A la solución de THF (20 mL) de metiléster del ácido 4-carbamoil-4-[4-(3-morfolin-4-ilmetil-benciloxi)-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-butírico (0.3 g, 0.6 mmol), se agregó t-butóxido de potasio (0.6 mL g, 0.6 mmol) a 0°C. La mezcla se agitó durante 15 minutos a 0°C y se enfrió bruscamente con 5 mL de solución HCl 1N seguida por 15 mL de solución $NaHCO_3$ saturada. La mezcla se extrajo con EtOAc (20 mL). La capa orgánica se concentró al vacío. El aceite resultante se purificó sobre columna de gel de sílice eluída con CH_2Cl_2 y metanol para dar 3-[4-(3-morfolin-4-ilmetil-benciloxi)-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-piperidin-2,6-diona como un sólido blanco (120 mg, 44% de rendimiento): pf: 247-249°C; HPLC: Simetría del Agua C-18, 3.9 X 150 mm, 5 micro, 1 mL/min, 240 nm, gradiente acetonitrilo/0.1% de H_3PO_4 en H_2O de 5/95 a 100/0 en 5 minutos y permaneció en 100/0 durante 5 min: t_R = 4.8 min (96%); ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1.93 - 2.03 (m, 1H, CHH), 2.26 - 2.38 (m, 4H, CH_2,CH_2), 2.40 - 2.48 (m, 1H, CHH), 2.54 - 2.63 (m, 1H, CHH), 2.84 - 2.98 (m, 1H, CHH), 3.48 - 3.59 (m, 4H, CH_2, CH_2), 4.20 - 4.48 (m, 2H, CH_2), 5.11 (dd, J = 5.1, 13.4 Hz, 1H, NCH), 5.25 (s, 2H, CH_2), 7.24 - 7.42 (m, 6H, Ar), 7.44 - 7.51 (m, 1H, Ar), 10.97 (s, 1H, NH); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 22.36, 31.20, 45.10, 51.59, 53.11, 62.21, 66.16, 69.58, 115.20, 115.27, 126.37, 128.09, 128.38, 128.53, 129.79, 129.98, 133.31, 136.54, 138.06, 153.44, 167.99, 170.98, 172.85; LCMS MH = 450; Análisis Calculado para $C_{25}H_{27}N_3O_5$ + 0.4 H_2O: C, 65.75; H, 6.14; N, 9.20; Encontrado: C, 65.38% H, 5.95; N, 9.21.

5.7 3-(1-OXO-4-(4-(2-(PIRROLIDIN-1-IL)ETOXI)BENCILOXI)ISOINDOLIN-2-IL)-PIPERIDIN-2,6-DIONA



Etapa 1: Una mezcla de 4-hidroxibenzaldehído (4.0g, 32.8 mmoles) y Cs_2CO_3 (26.7 g, 81.9 mmoles) en DMF (80 mL) se agitó durante 10 minutos a temperatura ambiente. A esta mezcla, se agregó clorhidrato de 1-(2-cloroetil)pirrolidina (6.7 g, 39.3 mmoles). La mezcla se calentó a 60°C durante 2 horas luego a 80°C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió y se filtró, y el sólido se lavó con EtOAc (100 mL). El filtrado se agitó con agua fría (200 mL) y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (3X50 mL). La solución de EtOAc combinada se lavó con NaOH 2N (40 mL), agua (3X40 mL) y salmuera (40 mL) y se secó (K_2CO_3). El solvente se removió para dar 4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)benzaldehído (5.9 g, 81% de rendimiento): ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 1.76-1.84 (m, 4H), 2.60-2.65 (m, 4H), 2.91-2.95 (m, 2H), 4.19 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 7.00-7.04 (m, 2H), 7.80-7.95 (m, 2H), 9.88 (s, 1H).

Etapa 2: Una solución de 4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)benzaldehído (5.8 g, 26.5 mmoles) en alcohol reactivo (60 mL) se enfrió a -60°C en baño con hielo seco/acetona. LiBH4/THF (2M, 15.9 mL, 31.9 mmoles) se agregó lentamente a -60°C. La mezcla se agitó a -60°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió bruscamente con agua (20 mL) lentamente y luego se calentó a temperatura ambiente. La mezcla se concentró y el residuo se agitó con EtOAc (80 mL)

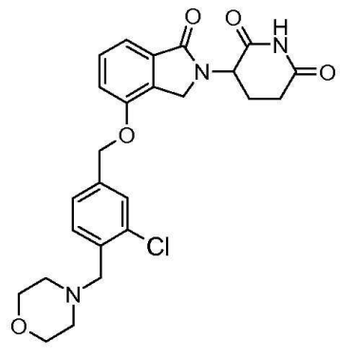
y NaOH 2N (20 mL). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2X30 mL), y la solución de EtOAc combinada se lavó con agua (30 mL) y salmuera (30 mL) y se secó. El solvente se removió y el residuo se purificó por cromatografía (SiO_2, NH_4OH: CH_3OH: CH_2Cl_2 0.5: 3: 97) para dar 4-[(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-metanol (2.5 g, 42% de rendimiento): ^1H NMR ($CDCl_3$) δ 1.74-1.83 (m, 4H), 2.56-2.63 (m, 4H), 2.86 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 4.03 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 4.57 (s, 2H), 6.82-6.87 (m, 2H), 7.23-7.27 (m, 2H).

Etapa 3: Azodicarboxilato de diisopropilo (1.1 g, 5.5 mmoles) se agregó lentamente a una suspensión agitada de 5-amino-4-(4-hidroxi-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (0.8 g, 2.7 mmoles), 4-[(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-metanol (0.9 g, 4.1 mmoles) y trifenilfosfina enlazada a polímero (1.8 g, 5.5 mmoles) en THF (60 mL) a 5-8°C. Después de la adición, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se filtró y el sólido se lavó con CH_2Cl_2 (30 mL). El filtrado se concentró y el residuo se purificó por cromatografía (SiO_2, CH_3OH:CH_2Cl_2 = 3:97) para dar 5-amino-5-oxo-4-(1-oxo-4-(4-(2-pirrolidin-1-il)etoxi)benciloxi)-isoindolin-2-il)pentanoato de metilo (1.0 g, 77%).

Etapa 4: Una solución de KO-t-Bu/THF (1M, 2.5 mL, 2.5 mmoles) se agregó lentamente a una solución agitada de 5-amino-5-oxo-4-(1-oxo-4-(4-(2-pirrolidin-1-il)etoxi)benciloxi)isoindolin-2-il)pentanoato de metilo (1.0 g, 2.1 mmoles) en THF (30 mL) a 5°C. La mezcla se agitó a 5°C durante 10 minutos luego se calentó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción

se enfrió en un baño con hielo y se enfrió bruscamente con HCl 4N (4 mL). La mezcla se agitó con EtOAc (40 mL) y Na_2CO_3 saturada (25 mL). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3X40 mL) y la solución de EtOAc combinada se lavó con agua (40 mL) y salmuera (40 mL) y se secó (K_2CO_3). El solvente se removió y el residuo se purificó por cromatografía (SiO_2, CH_3OH:CH_2Cl_2 = 5:95) para dar 3-(1-oxo-4-(4-(2-pirrolidin-1-il)etoxi)-benciloxi)isoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona (0.2 g, 20% de rendimiento): pf 153-155°C; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1.66-1.69 (m, 4H), 1.94-1.99 (m, 1H), 2.402.59 (m, 2H), 2.77 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 2.84-2.90 (m, 1H), 4.06 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 4.24 (d, J = 17.4 Hz, 1H), 4.35 (d, J = 17.7 Hz, 1H), 5.07-5.13 (dd, J = 5.1 y 13.2 Hz, 1H), 5.15 (s, 2H), 6.92-6.97 (m, 2H), 7.30-7.50 (m, 5H), 10.96 (s, 1H); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 22.33, 23.09, 31.17, 45.06, 51.54, 53.93, 54.24, 66.69, 69.34, 114.35, 115.04, 115.12, 128.42, 129.50, 129.75, 129.95, 133.25, 153.50, 158.33, 168.00, 170.96, 172.81; Calculado para $C_{26}H_{29}N_3O_5$ + 0.5 Et2O: C, 66.65; H, 6.63; N, 8.64. Encontrado: C, 66.95; H, 6.62; N, 8.71.

5.8 3-[4-(3-CLORO-4-MORFOLIN-4-ILMETIL-BENCILOXI)-1-OXO-1,3-DIHIDRO-ISOINDOL-2-IL]-PIPERIDIN-2,6-DIONA



Etapa 1: A un matraz de fondo redondo, se cargaron ácido 3-cloro-4-metil-benzoico (1.5 g, 9 mmoles) y

ortoacetato de trimetilo (25 mL). La mezcla se calentó a 100°C durante la noche. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El aceite resultante, metiléster del ácido 3-cloro-4- metil-benzoico, se utilizó en la siguiente etapa sin purificación.

Etapa 2: A la solución de CCl_4 (50 mL) de metiléster del ácido 3-cloro-4-metil-benzoico (1.66 g, 0.9 mmol), se agregó NBS (1.58g, 9 mmoles). La suspensión fue bañada en la luz de una lámpara solar de 300 vatios y se calentó a 65°C durante 1 hora. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El aceite resultante, metiléster del ácido 4-bromometil-3-cloro-benzoico, se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 3: A la solución de acetonitrilo (30 mL) de metiléster del ácido 4-bromometil-3-cloro-benzoico, se agregó morfolina (3 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 0.5 hora y se concentró sobre un evaporador rotatorio. El aceite resultante se extrajo con EtOAc (30 mL) y agua (20 mL). La capa orgánica se concentró y purificó sobre columna de gel de sílice eluída con EtOAc y hexano para dar metiléster del ácido 3-cloro-4-morfolin-4-ilmetil-benzoico (1.0 g, 42% durante tres etapas) como un aceite amarillo.

Etapa 4: A la solución de THF (30 mL) de metiléster del ácido 3-cloro-4-morfolin-4-ilmetil-benzoico (1.0g, 3.7 mmoles), se agregó $LiAlH_4$ (3.7 mL, 1 M en THF, 3.7 mmoles) por goteo a 0°C. La mezcla se agitó a 0°C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se enfrió

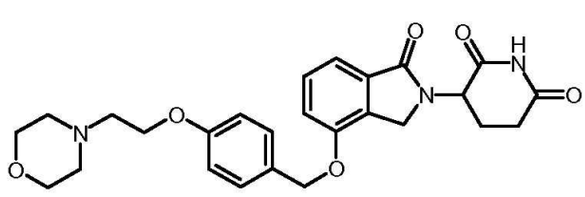
bruscamente con $NaHCO_3$ saturada (5 mL), y luego se diluyó con EtOAc (30 mL) y agua (20 mL). Después de la extracción, la capa orgánica se concentró y purificó sobre columna de gel de sílice eluída con EtOAc y hexano para dar (3-cloro-4-morfolin-4-ilmetil-fenil)-metanol como un aceite (0.6g, 70%).

Etapa 5: A la solución de THF de metiléster del ácido 4-carbamoil-4-(4-hidroxi-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-butírico (0.32 g, 1.1 mmoles), se agregó resina de trifenilfosfina (1.94 g, 1.6 mmoles/g de carga, 2.42 mmoles) y DIAD (0.477 mL, 2.42 mmoles) a 0°C. Después de ser agitada a 0°C durante 10 min, a la mezcla se agregó (3-cloro-4-morfolin-4-ilmetil-fenil)-metanol (0.40 g, 1.66 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró y se extrajo con EtOAc (30 mL) y Na_2CO_3 (20 mL). La capa orgánica se lavó con agua (20 mL) y salmuera (20 mL), y se concentró. El aceite resultante se purificó sobre columna de gel de sílice para dar metiléster del ácido 4-carbamoil-4-[4-(3-cloro-4-morfolin-4-ilmetil-benciloxi)-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-butírico (0.40g, 73%).

Etapa 6: A la solución de THF (20 mL) de metiléster del ácido 4-carbamoil-4-[4-(3-cloro-4-morfolin-4-ilmetil-benciloxi)-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-butírico (0.64 g, 1.2 mmoles), se agregó t-butóxido de potasio (0.14 g, 1.2 mmoles) a 0°C. La mezcla se agitó durante 15 minutos a 0°C y se enfrió bruscamente con 5 mL de solución HCl 1N, seguida por 15 mL de solución $NaHCO_3$ saturada. La mezcla se extrajo con EtOAc (20 mL). La capa orgánica se concentró al vacío. El sólido resultante se

agitó en MeOH (5 ml) y se filtró para dar 3-[4-(3-cloro-4-morfolin-4-ilmetil-benciloxi)-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-piperidin-2,6-diona (300 mg, 50%) como un sólido blanco: pf: 240-242°C. HPLC: Simetría del Agua C-18, 3.9 X 150 mm, 5 micro, 1 mL/min, 240 nm, gradiente acetonitrilo/0.1% H_3PO_4 en H_2O de 5/95 a 100/0 en 5 minutos y permaneció a 100/0 durante 5 minutos: t_R = 4.81 min (96%); ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1.86 - 2.10 (m, 1H, CHH), 2.37 - 2.45 (m, 5H, CH_2,CH_2,CHH), 2.54 - 2.63 (m, 1H, CHH), 2.84 - 2.99 (m, 1H, CHH), 3.42 -3.69 (m, 6H, CH_2, CH_2, CH_2), 4.07 - 4.58 (m, 2H, CHH), 4.98 - 5.17 (m, 1H, NCH), 5.25 (s, 2H, CH_2), 7.22 - 7.38 (m, 2H, Ar), 7.40 - 7.61 (m, 4H, Ar), 10.97 (s, 1H, NH); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 22.26, 31.10, 44.99, 51.49, 53.10, 58.68, 66.09, 68.38, 114.86, 115.31, 126.13, 128.22, 129.75, 129.88, 130.91, 133.23, 133.32, 134.85, 137.37, 153.19, 167.86, 170.88, 172.75; LCMS MH = 484; Análisis Calculado para $C_{25}H_{26}N_3O_5Cl$: C, 62.05; H, 5.42; N, 8.68; Encontrado: C, 61.71; H, 5.08; N, 8.62.

5.9 <u>3-(4-(4-(2-MORFOLIN-4-IL-ETOXI)-BENCILOXI)-1-OXOISOINDOLIN-2-IL)-PIPERIDIN-2,6-DIONA</u>



Etapa 1: Una mezcla de 4-hidroxibenzaldehído (4.0 g, 32.8 mmoles) y Cs_2CO_3 (26.7 g, 81.9 mmoles) en DMF (80 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. A esta mezcla se agregó clorhidrato de 4-(2-cloroetil)morfolina (7.3 g, 39.3 mmoles). La mezcla resultante se calentó a 80°C en un baño de aceite durante

la noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró, y el sólido se lavó con EtOAc (100 mL). El filtrado se diluyó con agua fría (200 mL) y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 X 50 mL). La solución EtOAc combinada se lavó con NaOH 2N (25 mL), agua (3 X 40 mL) y salmuera (40 mL), y se secó (K_2CO_3). El solvente se removió para dar 4-(2-morfolin-4-il-etoxi)-benzaldehído (6.2 g, 81% de rendimiento): ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 2.57 - 2.60 (m, 4H), 2.83 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 3.70-3.75 (m, 4H), 4.19 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 6.98-7.03 (m, 2H), 7.81-7.85 (m, 2H), 9.88 (s, 1H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$) δ 53.52, 56.73, 65.77, 66.11, 114.93, 129.58, 131.73, 163.40, 191.21.

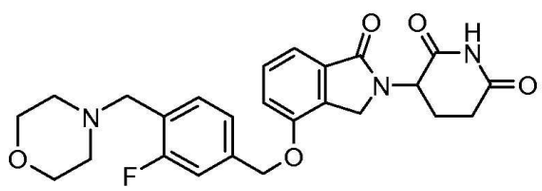
Etapa 2: $LiBH_4$/THF (2M, 15.9 mL, 31.7 mmoles) se agregó lentamente a una solución agitada de 4-(2-morfolin-4-il-etoxi)-benzaldehído (6.2 g, 26.4 mmoles) en alcohol reactivo (60 mL) a -60°C. La mezcla resultante se agitó a -60°C durante 1 hora luego se enfrió bruscamente con agua (20 mL). La mezcla se concentró y el residuo se agitó con EtOAc (80 mL) y NaOH 1N (30 mL). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2X30 mL) y la solución de EtOAc combinada se lavó con agua (40 mL) y salmuera (40 mL) y se secó. El solvente se removió y el residuo se purificó por cromatografía (SiO_2, NH_4OH: CH_3OH: CH_2Cl_2 0.5: 3: 100) para dar [4-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenil]-metanol (4.2 g, 67% de rendimiento): ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 2.25 (s, 1H), 2.54-2.57 (m, 4H), 2.78 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 3.70-3.73 (m, 4H), 4.08 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 4.59 (s, 2H), 6.85-6.89 (m, 2H), 7.25-7.29 (m, 2H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$) δ 54.06, 57.61, 65.79, 66.85, 114.62, 128.57, 133.52, 158.24.

Etapa 3: La trifenilfosfina enlazada a polímero (1.8 g, 5.5 mmoles) se agitó con CH_2Cl_2 seco (20 mL) durante 10 minutos. A esta mezcla se agregó una solución de 5-amino-4-(4-hidroxi-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (0.8 g, 2.7 mmoles) y [4-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenil]-metanol (1.0 g, 4.1 mmoles) en THF (60 mL). La mezcla resultante se enfrió a 5°C y azodicarboxilato de diisopropilo (1.1 g, 5.5 mmoles) se agregó lentamente a 5-8°C. Después de la adición, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se filtró y el sólido se lavó con CH_2Cl_2 (30 mL). El filtrado se concentró y el residuo se purificó por cromatografía (SiO_2, CH_3OH: CH_2Cl_2 3: 97) para dar 5-amino-4-(4-(4-(2-morfolinoetoxi)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxo-pentanoato de metilo (1.0 g, 71%).

Etapa 4: Una solución de t-butóxido de potasio/THF (1M, 2.6 mL, 2.6 mmoles) se agregó lentamente a 5°C a una solución agitada de 5-amino-4-(4-(4-(2-morfolinoetoxi)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (1.1 g, 2.1 mmoles) en THF (30 mL). La mezcla de reacción se agitó a 5°C durante 10 minutos luego se calentó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió en un baño con hielo y se enfrió bruscamente con HCl 4N (4 mL). La mezcla se agitó con EtOAc (40 mL) y Na_2CO_3 saturada (25 mL). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3X40 mL) y la solución de EtOAc combinada se lavó con agua (40 mL) y salmuera (40 mL), y se secó (K_2CO_3). El solvente se removió y el residuo se purificó por cromatografía (Al_2O_3, CH_3OH: CH_2Cl_2 3: 97) a 3-(4-(4-(2-morfolinetoxi)-benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-

piperidin-2,6-diona (0.2 g, 16% de rendimiento): pf: 203-205°C; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1.90-2.05 (m, 1H), 2.40-2.70 (m, 8H), 2.84-2.96 (m, 1H), 3.55-3.58 (m, 4H), 4.06-4.10 (m, 2H), 4.24 (d, J = 17.4 Hz, 1H), 4.35 (d, J = 17.4 Hz, 1H), 5.07-5.15 (m, 3H), 6.97 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.30-7.50 (m, 5H), 10.96 (s, 1H); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 22.32, 31.17, 45.06, 51.55, 53.56, 56.92, 65.29, 66.11, 63.31, 114.41, 115.04, 115.11, 128.50, 129.47, 129.74, 129.94, 133.25, 153.49, 158.27, 167.99, 170.94, 172.80; Calculado para $C_{26}H_{29}N_3O_6$ + 0.2 H_2O: C, 64.64; H, 6.10; N, 8.70. Encontrado: C, 64.54; H, 6.06; N, 8.63.

5.10 3-[4-(3-FLUORO-4-MORFOLIN-4-ILMETIL-BENCILOXI)-1-OXO-1,3-DIHIDRO-ISOINDOL-2-IL]-PIPERIDIN-2,6-DIONA



Etapa 1: A una solución agitada de metiléster del ácido 3-fluoro-4-metil-benzoico (5.45 g, 32.4 mmoles) en tetracloruro de carbono (30 mL), se agregó N-bromosuccinimida (5.48 g, 30.8 mmoles). La mezcla se calentó a 80°C, con una luz brillante de 300 vatios. La mezcla se calentó durante dos horas y luego se filtró. El filtrado se evaporó para dar metiléster del ácido 4-bromometil-3-fluoro-benzoico como un aceite verde claro (9.1 g, 113% de rendimiento sin purificar).

Etapa 2: Morfolina (28.3 mL, 324.4 mmoles) se agregó a una solución agitada de metiléster del ácido 4-bromometil-3-fluoro-benzoico (8.01 g, 32.4 mmoles) en

acetonitrilo (40 mL) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante diez minutos y el solvente se evaporó. Al residuo se agregó agua (40 mL), y luego la mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 mL). Las fases orgánicas combinadas se evaporaron y se purificaron sobre columna de gel de sílice (gradiente de EtOAc/Hexano de 10% a 40% en 40 minutos) para dar metiléster del ácido 3-fluoro-4-morfolin-4-ilmetil-benzoico como un sólido amarillo (5.58 g, 68% de rendimiento): ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 2.35 - 2.44 (m, 4H, CH_2, CH_2), 3.53 - 3.65 (m, 6H, CH_2, CH_2, CH_2), 3.87 (s, 3H, CH_3), 7.55 - 7.63 (m, 1H, Ar), 7.63 - 7.70 (m, 1H, Ar), 7.75 - 7.82 (m, 1H, Ar); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 52.36, 52.98, 53.22, 54.64, 65.84, 66.10, 66.35, 115.45, 115.75, 124.97, 129.95, 130.16, 130.44, 130.54, 131.72, 131.78, 158.73, 162.00, 165.09.

Etapa 3: Hidruro de litio y aluminio (THF 1.0 M , 8.06 mL, 8.06 mmoles) se agregó a una solución agitada de metiléster del ácido 3-fluoro-4-morfolin-4-ilmetil-benzoico (1.02 g, 4.03 mmoles) en THF (20 mL) a 0°C. Se agitó durante 30 minutos y se enfrió bruscamente con adición de bicarbonato de sodio saturado por goteo. A la mezcla se agregó agua (30 mL), y la mezcla se extrajo por acetato de etilo (3 x 100 mL). El precipitado resultante se filtró. El filtrado de acetato de etilo combinado se evaporó y purificó sobre columna de gel de sílice (gradiente de EtOAc/Hexano de 20% a 90% en 35 min) para dar (3-fluoro-4-morfolin-4-ilmetil-fenil)-metanol como un sólido oleoso (0.81 g, 89% de rendimiento): ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 2.31 - 2.42 (m, 4H, CH_2, CH_2), 3.46 - 3.50 (m, 2H, CH_2), 3.51-3.59 (m, 4H, CH_2, CH_2), 4.49 (br. s., 2H, CH_2), 5.27 (br. s., 1H,

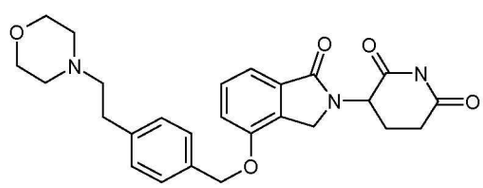
OH), 7.04 - 7.14 (m, 2H, Ar), 7.29-7.38 (m, 1H, Ar); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 52.89, 54.80, 62.02, 66.13, 112.63, 112.93, 121.80, 121.96, 122.17, 131.31, 131.38, 144.40, 144.50, 159.14, 162.38.

Etapa 4: Se agregó trifenilfosfeno soportado por polímero (1.6 mmoles/g, 1.60 g, 2.60 mmoles) a una suspensión agitada de (3-fluoro-4-morfolin-4-ilmetil-fenil)-metanol (0.39 g, 1.71 mmoles) en THF (20 mL) a 0°C, seguida por la adición de diazen-1,2-dicarboxilato de diisopropilo (0.37 ml, 1.88 mmoles). Después de agitar durante 30 min, se agregó metiléster del ácido 4-carbamoil-4-(4-hidroxi-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-butírico (0.50 g, 1.71 mmoles). La mezcla se agitó durante tres horas luego se filtró, se lavó con MeOH (3 x 20 mL) y cloruro de metileno (3 x 20 mL). El filtrado combinado se evaporó al vacío para dar un aceite, el cual se purificó sobre columna de gel de sílice (gradiente de MeOH/CH_2Cl_2 de 1% a 5% en 40 min) para dar metiléster del ácido 4-carbamoil-4-[4-(3-fluoro-4-morfolin-4-ilmetil-benciloxi)-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-butírico como un aceite claro (0.54 g, 63% de rendimiento).

Etapa 5: ter-butóxido de potasio (0.12 g, 1.08 mmoles) se agregó a una solución agitada de metiléster del ácido 4-carbamoil-4-[4-(3-fluoro-4-morfolin-4-ilmetil-benciloxi)-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-butírico (0.54 g, 1.08 mmoles) en THF (15 mL) a 0°C. La mezcla se agitó durante diez minutos y se enfrió bruscamente con HCl 1N (3 mL), se neutralizó mediante bicarbonato de sodio saturado (4 mL a pH = 7), y se extrajo rápidamente mediante acetato

de etilo (2x30 mL). Las fases de acetato de etilo combinadas se evaporaron y se purificaron sobre columna de gel de sílice ($MeOH/CH_2Cl_2$, gradiente de 1% a 5% en 90 min) para dar 3-[4-(3-fluoro-4-morfolin-4-ilmetil-benciloxi)-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-piperidin-2,6-diona como un sólido blanco (0.36 g, 72% de rendimiento): HPLC: Simetría del Agua C-18, 3.9 X 150 mm, 5 μm, 1 mL/min, 240 nm, gradiente desde 10/90 hasta 95/5 en 5 min, isocrático a 95/5 en 5 min (acetonitrilo/0.1% de H_3PO_4), 4.90 min (97.8%); pf: 263-265°C; ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 1.91 - 2.05 (m, 1H, CHH), 2.32 - 2.48 (m, 5H, CHH, CH_2CH_2), 2.54 - 2.65 (m, 1H, CHH), 2.82 - 3.02 (m, 1H, CHH), 3.47 - 3.61 (m, 6H, CH_2CH_2, CH_2), 4.23 - 4.50 (m, 2H, CH_2), 5.12 (dd, J = 5.2, 13.3 Hz, 1H, NCH), 5.25 (s, 2H, CH_2), 7.25 - 7.56 (m, 6H, Ar), 10.98 (s, 1H, NH); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 22.36, 31.20, 45.09, 51.59, 52.93, 54.74, 66.13, 68.56, 114.09, 114.40, 114.92, 115.39, 123.22, 123.70, 123.89, 129.84, 130.00, 131.69, 131.75, 133.37, 138.16, 138.26, 153.28, 159.08, 162.33, 167.98, 170.96, 172.83; LCMS MH = 468; Análisis Calculado para $C_{25}H_{26}N_3O_5F$: C, 64.23; H, 5.61; N, 8.99. Encontrado: C, 63.95; H, 5.41; N, 8.92.

5.11 <u>3-{4-[4-(2-MORFOLIN-4-IL-ETIL)-BENCILOXI]-1-OXO-1,3-DIHIDRO-ISOINDOL-2-IL}-PIPERIDIN-2,6-DIONA</u>



Etapa 1: A la solución de THF del ácido 4-(2-bromoetil)benzoico (25 g, 109 mmoles) y eterato de trifluoroborano (13.71 ml, 109 mmoles), se agregó borano

(196 ml, 196 mmoles) por goteo a través de un embudo por goteo a 0°C durante 2 horas. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche, y se agregó MeOH por goteo a temperatura ambiente hasta que la suspensión turbia quedo clara y no se formaron más burbujas. La solución clara se concentró sobre un evaporador rotatorio y el sólido resultante se agitó en agua (100 mL) durante 30 minutos a temperatura ambiente. La suspensión se filtró para dar ácido 4-(2-cloro-etil)-benzoico como un sólido blanco (25g, 107%).

Etapa 2: A la solución de acetonitrilo de (4-(2-bromoetil)fenil)metanol (25 g, 116 mmoles), se agregó morfolina (25.3 ml, 291 mmoles). Se agregó NaI todo de una vez. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante el fin de semana. La suspensión de reacción se filtró. El filtrado se concentró y se agitó en éter (100 mL) a temperatura ambiente durante 30 minutos. La suspensión se filtró. El sólido resultante se disolvió en HCl 1N y se extrajo con EtOAc (50 mL x 2). La capa acuosa se neutralizó con NaOH 1N a pH = 7-8. La suspensión resultante se filtró para dar [4-(2-morfolin-4-il-etil)-fenil]-metanol como un sólido blanco (13g, 60%).

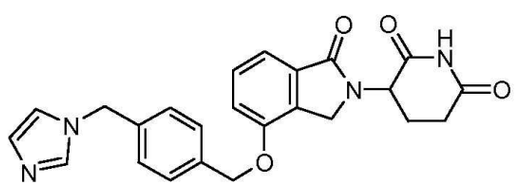
Etapa 3: A la solución de THF de metiléster del ácido 4-carbamoil-4-(4-hidroxi-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-butírico (0.5 g, 1.7 mmoles), se agregó resina de trifenilfosfina (2.3 g, 1.6 mmoles/g de carga, 3.74 mmoles) y DIAD (0.73 mL, 3.74 mmoles) a 0°C. Después de ser agitada a 0°C durante 10 min, la mezcla se agregó [4-(2-morfolin-4-il-etil)-fenil]-metanol (0.65 g, 2.94 mmoles) y se agitó a

temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró y se extrajo con EtOAc (30 mL) y Na_2CO_3 (20 mL). La capa orgánica se lavó con agua (20 mL) y salmuera (20 mL), y se concentró. El aceite resultante se purificó sobre columna de gel de sílice para dar metiléster del ácido 4-carbamoil-4-{4-[4-(2-morfolin-4-il-etil)-benciloxi]-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butírico como un sólido blanco (0.74g, 88%).

Etapa 4: A la solución de THF (20 mL) de metiléster del ácido 4-carbamoil-4-{4-[4-(2-morfolin-4-il-etil)-benciloxi]-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butírico (0.74 g, 1.5 mmoles) se agregó t-butóxido de potasio (0.16 g, 1.5 mmoles) a 0°C. La mezcla se agitó durante 15 minutos a 0°C y se enfrió bruscamente con 5 mL de solución HCl 1N seguida por 15 mL de solución $NaHCO_3$ saturada. La mezcla se extrajo con EtOAc (20 mL). La capa orgánica se concentró al vacío. El aceite resultante se purificó sobre columna de gel de sílice eluída con CH_2Cl_2 y metanol para dar 3-{4-[4-(2-morfolin-4-il-etil)-benciloxi]-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-piperidin-2,6-diona como un sólido blanco (620 mg, 87% de rendimiento): pf: 230-232°C. HPLC: Simetría del Agua C-18, 3.9 X 150 mm, 5 micro, 1 mL/min, 240 nm, gradiente acetonitrilo/0.1% H_3PO_4 en H_2O de 5/95 a 100/0 en 5 minutos y permaneció a 100/0 durante 5 min: t_R = 4.86 min (97%); ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 1.80 - 2.12 (m, 1H, CHH), 2.40-2.44 (m, 4H, CH_2,CH_2), 2.45 - 2.48 (m, 1H, CHH), 2.55 - 2.64 (m, 1H, CHH), 2.69 - 2.80 (m, 2H, CH_2), 2.81 - 3.00 (m, 1H, CHH), 3.52 - 3.61 (m, 4H, CH_2, CH_2), 4.18 - 4.48 (m, 2H, CH_2), 5.11 (dd, J = 5.1, 13.2 Hz, 1H, NCH), 5.20 (s, 2H, CH_2), 7.19 - 7.54 (m, 7H, Ar), 10.97 (s, 1H, NH);

^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 22.36, 31.21, 32.04, 45.10, 51.58, 53.21, 59.93, 66.13, 69.47, 114.98, 115.19, 127.80, 128.70, 128.74, 129.79, 129.95, 133.29, 134.08, 140.25, 153.50, 168.01, 170.96, 172.82; LCMS MH = 464; Análisis Calculado para $C_{26}H_{29}N_3O_5$ + 0.5 H_2O: C, 66.09; H, 6.40; N, 8.89; Encontrado: C, 65.96; H, 6.33; N, 9.07.

5.12 3-[4-(4-IMIDAZOL-1-ILMETIL-BENCILOXI)-1-OXO-1,3-DIHIDRO-ISOINDOL-2-IL]-PIPERIDIN-2,6-DIONA

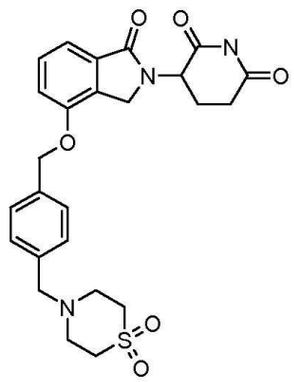


Etapa 1: Se agregó trifenilfosfina soportada en polímero (1.6 mmoles/g, 10 g, 16 mmoles) a una suspensión agitada de 5-amino-4-(4-hidroxi-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (2.49 g, 8.52 mmoles) en THF (100 mL) a 0°C, seguida por diazen-1,2-dicarboxilato de diisopropilo (3.36 ml, 17.04 mmoles). Después de agitar durante 30 min, se agregó (4-(clorometil)fenil)metanol (2.00 g, 12.78 mmoles). La mezcla se agitó durante una hora luego se filtró. La resina se lavó con metanol (3x30 mL) y cloruro de metileno (3x30 mL). El filtrado combinado se evaporó al vacío para dar un aceite, el cual se purificó sobre columna de gel de sílice (MeOH/CH_2Cl_2 gradiente de 1% a 5% en 30 min) para dar metiléster del ácido 4-carbamoil-4-[4-(4-clorometil-benciloxi)-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-butírico como un aceite (3.38 g, 92% de rendimiento): ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 1.97 - 2.35 (m, 4H, CH_2CH_2), 3.50 (s, 3H, CH_3), 4.35 - 4.62 (m, 2H, CH_2), 4.73 (dd, J = 4.8, 10.3 Hz, 1H, NCH), 4.78 (s, 2H, CH_2), 5.26 (s, 2H, CH_2), 7.19 (d,

1H, NHH), 7.25 - 7.35 (m, 2H, Ar), 7.41 - 7.54 (m, 5H, Ar), 7.58 (d, J = 0.4 Hz, 1H, NHH).

Etapa 2: Imidazol (0.19 g, 2.84 mmoles), y diisopropiletilamina (0.24 mL, 1.42 mmoles) se agregaron a una solución agitada de metiléster del ácido 4-carbamoil-4-[4-(4-clorometil-benciloxi)-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-butírico (0.61 g, 1.42 mmoles) en acetonitrilo (15 mL). La mezcla se calentó a 70°C durante la noche. A la mezcla se agregó carbonato de potasio (0.20 g, 1.48 mmoles), y la mezcla se calentó a 80°C durante tres horas. La mezcla se concentró y luego se purificó sobre columna de gel de sílice ($MeOH/CH_2Cl_2$ de 1% a 10% en 30 minutos) para dar 3-[4-(4-Imidazol-1-ilmetil-benciloxi)-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-piperidin-2,6-diona como un sólido blanco (0.12 g, 37% de rendimiento): HPLC: Simetría del Agua C-18, 3.9 X 150 mm, 5 μm, 1 mL/min, 240 nm, isocrático a 18/2 en 10 min (acetonitrilo/0.1% H_3PO_4), 2.50 min (96.8%); pf: 248-250°C; ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 1.88 - 2.07 (m, 1H, CHH), 2.36 - 2.47 (m, 1H, CHH), 2.53 - 2.63 (m, 1H, CHH), 2.82 - 2.99 (m, 1H, CHH), 4.17 - 4.47 (m, 2H, CH_2), 5.10 (dd, J = 5.2, 13.3 Hz, 1H, NCH), 6.92 (s, 1H, Ar), 7.20 (t, J = 1.2 Hz, 1H, Ar), 7.24 - 7.37 (m, 4H, Ar), 7.42 - 7.54 (m, 3H, Ar), 7.78 (s, 1H, Ar), 10.96 (s, 1H, NH); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 22.35, 31.20, 45.08, 49.20, 51.58, 69.19, 114.95, 115.27, 119.56, 127.58, 128.07, 128.54, 129.81, 129.97, 133.31, 136.14, 137.35, 137.59, 153.40, 167.99, 170.96, 172.83; LCMS MH = 431; Análisis Calculado para $C_{24}H_{22}N_4O_4$ + 0.5 H_2O: C, 65.59; H, 5.28; N, 12.75. Encontrado: C, 65.43; H, 5.15; N, 12.64.

5.13 3-{4-[4-(1,1-DIOXO-1-TIOMORFOLIN-4-ILMETIL)-BENCILOXI]-1-OXO-1,3-DIHIDRO-ISOINDOL-2-IL}-PIPERIDIN-2,6-DIONA



Etapa 1: Una suspensión de butiléster del ácido 4-carbamoil-4-(4-hidroxi-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-butírico (1.5 g, 4.49 mmoles), *N,N*-diisopropiletilamina (784 µl, 4.49 mmoles), y K_2CO_3 (620 mg, 4.49 mmoles) en DMF (15 mL) se agitó durante 5 minutos a temperatura ambiente, seguida por la adición de (4-clorometil-fenil)-metanol (902 mg, 4.49 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante alrededor de 15 horas luego se calentó a 70°C durante 3 horas. Se agregó piperidina (800 µl) a la mezcla para recuperar (4-clorometil-fenil)-metanol no consumido. La mezcla se agitó durante unas 18 horas adicionales a 70°C. La mezcla se diluyó con agua (50 mL) y EtOAc (200 mL). El pH de la solución acuosa se ajustó a alrededor de 4 utilizando HCl 1N, y las fases se dividieron en un embudo de separación. La capa acuosa se saturó con NaCl y se extrajo con EtOAc adicional (200 mL). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secó (Na_2SO_4), y se concentraron sobre evaporador rotatorio para dar 3.5 g de un aceite marrón. Una porción de este aceite (2.1 g) se purificó sobre una columna instantánea de SiO_2 (CombiFlash, 80 g columna pre-envasada SiO_2, gradiente MeOH/diclorometano) para dar ter-butiléster del ácido 4-

carbamoil-2-[4-(4-hidroximetil-benciloxi)-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-butírico como una espuma blanca (1.1 g, 90% de rendimiento, basada sobre una porción purificada): ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1.39 (s, 9H, tBu), 2.00 - 2.13 (m, 3H, CHH, CH_2), 2.13 - 2.31 (m, 1H, CHH), 4.41 (s, 2H, CH_2), 4.50 (d, J = 5.7 Hz, 2H, CH_2), 4.69 (dd, J = 4.6, 10.3 Hz, 1H, CH), 5.19 (t, J = 5.7 Hz, 1H, OH), 5.24 (s, 2H, CH_2), 6.75 (br. s., 1H, NH), 7.22 (br. s., 1H, NH), 7.25 - 7.37 (m, 4H, Ar), 7.42 - 7.53 (m, 3H, Ar); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 24.69, 27.56, 31.50, 44.78, 54.08, 62.60, 69.45, 81.42, 114.97, 115.18, 126.52, 127.57, 129.71, 130.03, 133.27, 134.86, 142.40, 153.42, 168.12, 169.85, 172.94; LCMS MH = 455.

Etapa 2: A una solución de ter-butiléster del ácido 4-carbamoil-2-[4-(4-hidroximetil-benciloxi)-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-butírico (250 mg, 0.55 mmol) en diclorometano (5 mL), enfriado en un baño con hielo a 0°C, se agregó *N,N*-diisopropiletilamina (115 µl, 0.66 mmol) seguida por cloruro de metansulfonilo (47 µl, 0.605 mmol). Después de 5 min, la mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante alrededor de 45 minutos a temperatura ambiente, después se agregó MsCl adicional (20 µl). La reacción se completó después de 10 minutos como se juzga por LCMS. La mezcla sin purificar se concentró y el residuo se secó además en un horno al vacío a 40°C durante la noche para dar el producto sin purificar como un sólido blanco (320 mg). LCMS indica que el sólido obtenido contiene alrededor de 5: 1 mezcla de ter-butiléster del ácido 4-carbamoil-2-[4-(4-metansulfoniloximetil-benciloxi)-1-oxo-1,3-dihidro-

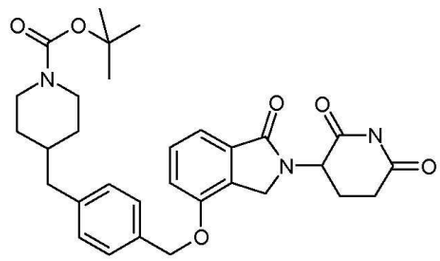
isoindol-2-il]-butírico y ter-butiléster del ácido 4-carbamoil-2-[4-(4-clorometil-benciloxi)-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-butírico (MH = 533 y 473, respectivamente). La mezcla se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional. A una solución del producto sin purificar (293 mg, 0.55 mmol, asumiendo un rendimiento cuantitativo a partir de la etapa anterior) y *N,N*-diisopropiletilamina (240 μl, 1.375 mmoles) en acetonitrilo (5 mL), se agregó tiomorfolina 1,1-dióxido (82 mg, 0.605 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante alrededor de 45 minutos y luego se agregó más 1,1-dióxido de tiomorfolina (82 mg, 0.605 mmol). Después de 3 horas, la mezcla se calentó a reflujo durante alrededor de 4 horas y luego se agitó a temperatura ambiente durante 2 días. Los volátiles se removieron al vacío y el residuo se dividió entre EtOAc (150 mL) y $NaHCO_3$ 1N (30 mL). La capa acuosa se lavó con EtOAc adicional (150 mL). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secó (Na_2SO_4), y se concentraron sobre un evaporador rotatorio para dar ter-butiléster del ácido 4-carbamoil-2-{4-[4-(1,1-dioxo-1-tiomorfolin-4-ilmetil)-benciloxi]-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butírico como un sólido blanquecino (340 mg). LCMS MH = 572. El sólido se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 3: A una solución agitada de ter-butiléster del ácido 4-carbamoil-2-{4-[4-(1,1-dioxo-1-tiomorfolin-4-ilmetil)-benciloxi]-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butírico (230 mg, 0.40 mmol) en THF (10 mL), se agregó una solución de 1M de KO*t*Bu (402 μl, 0.402 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante

alrededor de 2 horas, luego se agregó más KO*t*Bu (100 μl). Después de aproximadamente 2.5 horas adicionales, la mezcla de reacción se enfrió en un baño con hielo y luego se transfirió a una solución HCl acuosa de 1N. La mezcla se concentró a sequedad y el residuo se redisolvió en DMF mínimo y HCl 1N (1:1) y se filtró. El filtrado que contiene el producto sin purificar se purificó por inyección en una columna de HPLC preparatoria de C-18. El producto se eluyó con un gradiente de acetonitrilo/agua (0.1% de ácido fórmico en ambas fases móviles) y las fracciones se recolectaron por la activación de masas. Las fracciones deseadas se combinaron y se concentraron al vacío para dar 3- {4-[4-(1,1-Dioxo-1-tiomorfolin-4-ilmetil)-benciloxi]-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-piperidin-2,6-diona como un sólido blanco (113 mg, 56% de rendimiento): HPLC: Simetría del Agua C_{18}, 5 μm, 3.9 x 150 mm, 1 ml/min, 240 nm, 20/80 acetonitrilo/0.1% de H_3PO_4, 4.91 min (97.5%); pf: 156-158°C; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1.89 - 2.04 (m, 1H, CHH), 2.35 - 2.48 (m, 1H, CHH), 2.52 - 2.64 (m, 1H, CHH), 2.74 - 3.01 (m, 5H, 2CH_2, CHH), 3.03 -3.16 (m, 4H, 2CH_2), 3.68 (s, 2H, CH_2), 4.25 (d, J = 17.6 Hz, 1H, CHH), 4.42 (d, J = 17.4 Hz, 1H, CHH), 5.11 (dd, J = 5.1, 13.2 Hz, 1H, CH), 5.23 (s, 2H, CH_2), 7.25 - 7.40 (m, 4H, Ar), 7.42 - 7.56 (m, 3H, Ar), 10.97 (s, 1H, NH); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 21.24, 30.06, 43.97, 48.93, 49.12, 50.46, 58.16, 68.23, 113.87, 114.13, 126.60, 127.76, 128.70, 128.83, 132.18, 134.44, 136.40, 152.36, 166.87, 169.84, 171.71; LCMS MH = 498; Análisis Calculado para $C_{25}H_{27}N_3O_6S$: C, 60.35; H, 5.47; N, 8.44; S, 6.44. Encontrado: C, 55.59; H, 5.24; N, 7.92; S, 5.96.

5.14 TER-BUTILÉSTER DEL ÁCIDO 4-{4-[2-(2,6-DIOXO-

PIPERIDIN-3-IL)-1-OXO-2,3-DIHIDRO-1H-ISOINDOL-4-ILOXIMETIL]-BENCIL}-PIPERIDIN-1-CARBOXÍLICO

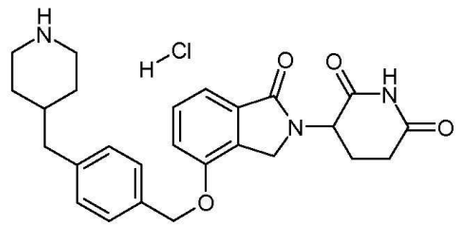


Etapa 1: A la solución de THF de metiléster del ácido 4-carbamoil-4-(4-hidroxi-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-butírico (0.45 g, 1.5 mmoles), se agregó resina de trifenilfosfina (1.75 g, 1.6 mmoles/g de carga, 2.86 mmoles) y DIAD (0.55 mL, 2.86 mmoles) a 0°C. Después de ser agitada a 0°C durante 10 minutos se agregó ter-butiléster del ácido 4-(4-hidroximetil-bencil)-piperidin-1-carboxílico a la mezcla, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró y se extrajo con EtOAc (30 mL) y Na_2CO_3 (20 mL). La capa orgánica se lavó con agua (20 mL) y salmuera (20 mL), y se concentró. El aceite resultante se purificó sobre columna de gel de sílice para dar ter-butiléster del ácido 4-{4-[2-(1-carbamoil-3-metoxicarbonil-propil)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-iloximetil]-bencil}-piperidin-1-carboxílico como un aceite (0.85g, 90%).

Etapa 2: A la solución de THF (20 mL) de ter-butiléster del ácido 4-{4-[2-(1-carbamoil-3-metoxicarbonil-propil)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-iloximetil]-bencil}-piperidin-1-carboxílico (0.85 g, 1.5 mmoles), se agregó t-butóxido de potasio (0.16 g, 1.5 mmoles) a 0°C. La mezcla se agitó durante 15 minutos a 0°C y se enfrió

bruscamente con 5 mL de solución HCl 1N seguida por 15 mL de solución $NaHCO_3$ saturada. La mezcla se extrajo con EtOAc (20 mL). La capa orgánica se concentró al vacío. El aceite resultante se purificó sobre columna de gel de sílice eluída con CH_2Cl_2 y metanol para dar ter-butiléster del ácido 4-{4-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-iloximetil]-bencil}-piperidin-1-carboxílico como un aceite (660 mg, 80%). pf: 180-182°C. HPLC: Simetría del Agua C-18, 3.9 X 150 mm, 5 micro, 1 mL/min, 240 nm, gradiente acetonitrilo/0.1% de H_3PO_4 en H_2O de 5/95 a 100/0 en 5 minutos y permaneció a 100/0 durante 5 min: t_R = 7.69 min (98%). ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 0.92 - 1.12 (m, 2H, CH_2), 1.16-1.24 (m, 1H, CHH), 1.38 (s, 9H, CH_3, CH_3,CH_3), 1.46 - 1.58 (m, 2H, CH_2), 1.59 - 1.74 (m, 1H, CH), 1.89 - 2.06 (m, 1H, CHH), 2.35 - 2.47 (m, 1H, CHH), 2.56 - 2.71 (m, 4H, CH_2, CHH, CHH), 2.79 - 3.01 (m, 1H, CHH), 3.79 - 4.00 (m, 2H, CH_2), 4.18 - 4.51 (m, 2H, CH_2), 5.01 - 5.16 (m, 1H, NCH), 5.20 (s, 2H, CH_2), 7.20 (d, J = 8.1 Hz, 2H, Ar), 7.28 - 7.36 (m, 2H, Ar), 7.32 - 7.32 (m, 1H, Ar), 7.40 (d, J = 8.1 Hz, 2H, Ar), 7.43 - 7.56 (t, J = 8.3 Hz, 1H, Ar), 10.91 - 11.07 (m, 1H, NH). ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 22.29, 28.01, 31.13, 31.39, 37.18, 41.74, 45.02, 51.51, 69.40, 78.31, 114.90, 115.13, 127.64, 129.06, 129.74, 129.89, 133.24, 134.00, 139.87, 153.46, 153.74, 167.94, 170.91, 172.76; LCMS MH = 548. Análisis Calculado para $C_{31}H_{37}N_3O_6$ + 0.8 H_2O: C, 66.25; H, 6.92; N, 7.48; Encontrado: C, 66.09; H, 6.83; N, 7.67.

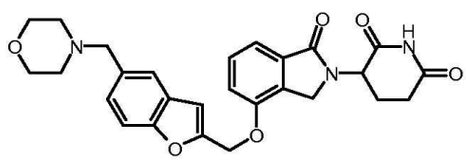
5.15 CLORURO DE HIDRÓGENO DE 3-[1-OXO-4-(4-PIPERIDIN-4-ILMETIL-BENCILOXI)-1,3-DIHIDRO-ISOINDOL-2-IL]-PIPERIDIN-2,6-DIONA



A la solución de CH_2Cl_2 (10 mL) de ter-butiléster del ácido 4-{4-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-iloximetil]-bencil}-piperidin-1-carboxílico (0.5g, 1.0 mmol), se agregó cloruro de hidrógeno en solución de éter (2.0 M, 5 mL, 10 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se filtró. El sólido resultante se agitó con éter para dar cloruro de hidrógeno 3-[1-oxo-4-(4-piperidin-4-ilmetil-benciloxi)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-piperidin-2,6-diona como un sólido blanco (194 mg, 50%). pf: 200-202°C. HPLC: Simetría del Agua C-18, 3.9 X 150 mm, 5 micro, 1 mL/min, 240 nm, gradiente acetonitrilo/ 0.1% de H3PO4 en H2O de 5/95 a 100/0 en 5 minutos y permaneció a 100/0 durante 5 min: tR = 4.90 min (96%). 1H NMR (DMSO-d6) δ 1.35 (d, J = 11.9 Hz, 2H, CH2), 1.62 - 1.73 (m, 2H, CH2), 1.74 - 1.87 (m, 1H, CH), 1.91 - 2.05 (m, 1H, CHH), 2.33 - 2.48 (m, 1H, CHH), 2.52 - 2.64 (m, 3H, CH2, CHH), 2.77 (d, J = 10.8 Hz, 2H, CH2), 2.84 - 3.01 (m, 1H, CHH), 3.21 (d, J= 12.1 Hz, 2H, CH2), 4.11 - 4.51 (m, 2H, CH2), 5.12 (dd, J = 5.1, 13.2 Hz, 1H, NCH), 5.21 (s, 2H, CH2), 7.21 (d, J = 8.1 Hz, 2H, Ar), 7.28 - 7.37 (m, 2H, Ar), 7.42 (d, J = 8.1 Hz, 2H, Ar), 7.45 - 7.54 (m, 1H, Ar), 8.50 - 8.75 (m, 1H, HCl), 8.80 - 9.02 (m, 1H, HCl), 10.97 (s, 1H, NH); 13C NMR (DMSO-d6) δ 22.31, 28.04, 31.14, 34.82, 41.23, 42.89, 45.01, 51.51, 69.34, 114.93, 115.16, 127.71, 129.09, 129.76, 129.87, 133.24, 134.25, 139.25, 153.43, 167.92, 170.91, 172.78; LCMS MH = 448. Análisis Calculado para

C26H29N3O4HCl + 1.1 H2O: C, 61.98; H, 6.44; N, 8.34; Cl, 7.04; Encontrado: C, 61.96; H, 6.63; N, 8.00; Cl, 7.06.

5.16 3-(4-((5-(MORFOLINOMETIL)BENZOFURAN-2-IL)METIOXI)-1-OXOSIOINDOLIN-2-IL)PIPERIDIN-2,6-DIONA



Etapa 1: Hexametilentetramina (14.0 g, 100 mmoles) se agregó en una porción bajo N_2 a una solución agitada de 4-hidroxibenzaldehído (12.2 g, 100 mmoles) en ácido trifluoroacético (100 mL). Después de la adición, la mezcla se calentó en un baño de aceite a 90°C durante 24 horas. La reacción se enfrió bruscamente con 140 mL de HCl 3N y se enfrió a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se extrajo con CH_2Cl_2 (4X100 mL) y la solución CH_2Cl_2 combinada se concentró. Se agregó etanol (15 mL) al residuo a 40°C y luego se enfrió en un baño con hielo durante 30 minutos. La mezcla se filtró y el sólido se lavó con etanol frío (10 mL) para dar 5-formilsalicilaldehído (5.0 g, 33% de rendimiento): ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 7.16 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8,00-8,04 (dd, J = 2.4 y 8.7 Hz, 1H), 8.21 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 9.89 (s, 1H), 10.34 (s, 1H), 11.79 (s, 1H).

Etapa 2: Una mezcla de 5-formilsalicilaldehído (3.9 g, 26.0 mmoles), bromoacetato de etilo (4.4 g, 26.0 mmoles), carbonato de potasio (5.4 g, 39.0 mmoles) y tamiz molecular (3.9 g) en DMF (40 mL) se calentó a 85°C en un baño de aceite durante 2 horas luego a 120°C durante 5 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con EtOAc (100 mL). La mezcla se filtró y el sólido se lavó con EtOAc (50 mL). El filtrado

se lavó con agua (3X50 mL) y salmuera (50 mL), y se secó. El solvente se removió y el residuo se agitó con éter (20 mL) y hexano (20 mL) para dar 5-formilbenzofuran-2-carboxilato de etilo (3.3 g, 59% de rendimiento): ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1.35 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 4.35-4.42 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 7.92-7.95 (m, 2H), 8.03-8.07 (dd, J = 1.5 y 8.7 Hz, 1H), 8.42 (b, 1H), 10.10 (s, 1H).

Etapa 3: Se agregó morfolina (1.2 g, 13.8 mmoles) a una solución agitada de 5-formilbenzofuran-2-carboxilato de etilo (1.5 g, 6.9 mmoles) en metanol (60 mL). Se agregó tamiz molecular (4A, 1.5 g), seguida por ácido acético (0.4 g, 6.9 mmoles) y cianoborohidruro de sodio (0.7 g, 10.3 mmoles). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se filtró y el sólido se lavó con metanol (40 mL). El filtrado se concentró y el residuo se disolvió en EtOAc (100 mL). La solución de EtOAc se lavó con $NaHCO_3$ saturado (30 mL) y salmuera (30 mL), y se secó (K_2CO_3). El solvente se removió y el residuo se purificó por cromatografía (SiO_2, EtOAc: CH_2Cl_2 40: 60) para dar etiléster del ácido 5-morfolin-4-ilmetil-benzofuran-2-carboxílico (1.2 g, 61% de rendimiento): ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 1.43 (t, J = 6.9 Hz, 3H), 2.45 (t, J = 4.5 Hz, 4H), 3.58 (s, 2H), 3.71 (t, J = 4.5 Hz, 4H), 4.41-4.48 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 7.42-7.45 (dd, J = 1.8 y 8.7 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 0.9 Hz, 1H).

Etapa 4: Una solución de $LiAlH_4$/THF (1M, 8 mL, 8.0 mmoles) en THF (10 mL) se enfrió en un baño con hielo a 5°C. Una solución de etiléster del ácido 5-morfolin-4-

ilmetil-benzofuran-2-carboxílico (1.8 g, 6.2 mmoles) en THF (20 mL) se agregó por goteo a 5-10°C. Después de la adición, la mezcla se agitó en un baño con hielo durante 30 minutos. La mezcla de reacción se extinguió cuidadosamente con Na_2CO_3 saturada (50 mL) en un baño con hielo y la mezcla se diluyó con CH_2Cl_2 (50 mL). La capa acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (3X40 mL) y la solución CH_2Cl_2 combinada se lavó con $NaHCO_3$ saturado (40 mL) y salmuera (40 mL) y se secó. El solvente se removió y el residuo se purificó por cromatografía (SiO_2, CH_3OH: CH_2Cl_2 5: 95) para dar (5-morfolin-4-ilmetil-benzofuran-2-il)-metanol (1.3 g, 86% de rendimiento): ^1H NMR ($CDCl_3$) δ 2.45 (t, J = 4.5 Hz, 4H), 2.70 (b, 1H), 3.55 (s, 2H), 3.71 (t, J = 4.8 Hz, 4H), 4.74 (s, 2H), 6.59 (s, 1H), 7.20-7.24 (dd, J = 1.5 y 8.4 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 1.2 Hz, 1H).

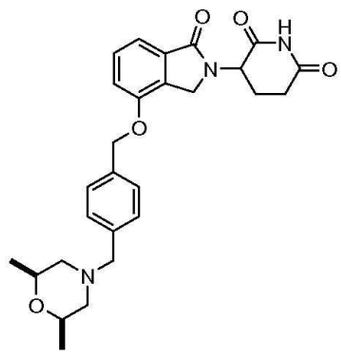
Etapa 5: Se agregó azodicarboxilato de diisopropilo (0.8 g, 4.1 mmoles) lentamente a una suspensión agitada de trifenilfosfina enlazada a polímero (3.5 g, 4.4 mmoles) en THF (40 mL) a 3-5°C. Después de agitar a 3°C durante 10 min, una solución de 5-amino-4-(4-hidroxi-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (0.8 g, 2.7 mmoles) y 5-morfolin-4-ilmetil-benzofuran-2-il)-metanol (0.9 g, 3.6 mmoles) en THF (60 mL) se agregó lentamente a 3-6°C. Después de agitar a 3°C durante 5 min, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se filtró y el sólido se lavó con CH_2Cl_2 (40 mL). El filtrado se concentró y el residuo se disolvió en CH_2Cl_2 (100 mL) y se lavó con $NaHCO_3$ saturado (40 mL), agua (2X30 mL) y salmuera (30 mL), y se secó (K_2CO_3). El solvente se removió y el residuo se purificó

por cromatografía (SiO_2, CH_3OH: CH_2Cl_2 5: 95) para dar 5-amino-4-(4-((5-morfolinometil)benzofuran-2-il)metoxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (0.9 g, 64% de rendimiento): ^1H NMR ($CDCl_3$) δ 2.13-2.47 (m, 8H), 3.57 (s, 2H), 3.63 (s, 3H), 3.70-3.72 (m, 4H), 4.35 (d, J = 17.7 Hz, 1H), 4.44 (d, J = 17.7 Hz, 1H), 4.86-4.91 (d, J = 5.7 y 8.7 Hz, 1H), 5.24 (s, 2H), 5.36 (b, 1H), 6.30 (b, 1H), 6.77 (s, 1H), 7.17-7.19 (dd, J = 1.8 y 6.9 Hz, 1H), 7.28-7.31 (dd. J = 1.5 y 8.4 Hz, 1H), 7.41-7.48 (m, 3H), 7.52 (d, J = 1.2 Hz, 1H).

Etapa 6: Una solución de t-butóxido de potasio/THF (1M, 1.9 mL, 1.9 mmoles) se agregó lentamente a una solución agitada de 5-amino-4-(4-((5-morfolinometil)benzofuran-2-il)metoxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (0.9 g, 1.7 mmoles) en THF (25 mL) a 5°C. La mezcla de reacción se agitó a 5°C durante 1 hora luego se enfrió bruscamente con NH_4Cl saturada (5 mL). La mezcla se agitó con CH_2Cl_2 (50 mL) y agua (15 mL). La capa acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (30 mL), y la solución CH_2Cl_2 combinada se lavó con salmuera (30 mL) y se secó (K_2CO_3). El solvente se removió y el residuo se purificó por cromatografía (SiO_2, CH_3OH: CH_2Cl_2 5:95) para dar 3-(4-((5-morfolinometil)benzofuran-2-il)metoxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona (0.2 g, 25% de rendimiento): pf 233-235°C; ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 1.95-2.09 (m, 1H), 2.35-2.59 (m, 6H), 2.89-2.92 (m, 1H), 3.54-3.57 (m, 6H), 4.25 (d, J = 15 Hz, 1H), 4.36 (d, J = 18 Hz, 1H), 5.07-5.13 (dd, J = 6 y 12 Hz, 1H), 5.42 (s, 2H), 7.08 (s, 1H), 7.27-7.57 (m, 6H), 10.96 (s, 1H); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 22.28, 31.16, 45.03, 51.56, 53.06, 62.32, 62.52, 66.15, 107.05, 110.80, 115.14,

115.66, 121.61, 126.00, 127.48, 129.81, 129.95, 132.58, 133.41, 152.80, 152.95, 153.82, 167.88, 170.93, 172.79; Calculado para $C_{27}H_{27}N_3O_6$ + 1.0 H_2O: C, 63.90; H, 5.76; N, 8.28. Encontrado: C, 63.97; H, 5.40; N, 8.20.

5.17 3-(4-(4-((2S,6R)-2,6-DIMETILMORFOLINO)METIL) BENCILOXI)-1-OXOISOINDOLIN-2-IL)PIPERIDIN-2,6-DIONA



Etapa 1: En un matraz de fondo redondo de 250-mL, L-glutamina α-*ter*-butiléster (7.83 g, 32.8 mmoles) y *N,N*-diisopropiletilamina (11.46 ml, 65.6 mmoles) se suspendieron en acetonitrilo (100 mL) a temperatura ambiente. La suspensión se agitó durante alrededor de 10 minutos y luego una solución de 2-(bromometil)-3-(ter-butildimetilsililoxi)benzoato de metilo (11.4 g, 29.8 mmoles) en acetonitrilo (20 mL) se agregó por goteo durante alrededor de 10 minutos. La mezcla de reacción se calentó en un baño de aceite a un reflujo lento (80°C) durante 4 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente durante alrededor de 1 hora y luego se agregó una solución de fluoruro de cesio (4.53 g, 29.8 mmoles) en agua (15 mL). La mezcla resultante se agitó vigorosamente a temperatura ambiente durante alrededor de 1 hora en cuyo punto se completó la desililación indicada del LCMS. La mezcla de reacción se diluyó con acetonitrilo y se filtró para remover los sólidos indicados. Los sólidos se lavaron

con acetonitrilo adicional. El filtrado y los lavados (volumen total 200 mL) se diluyeron además con EtOAc (300 mL), se transfirieron a un embudo de separación de 1-L, y se lavaron con KH_2PO_4 0.5 N acuosa (100 mL, pH ~5). A la capa acuosa se agregó HCl 1N en porciones (~20 mL, pH cambiado de pH 7-8 a pH ~5 utilizando papel de pH). Se agregaron NaCl (~10 g) y EtOAc (~200 mL) a la capa acuosa. La mezcla se sacudió vigorosamente en un embudo de separación. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (50 mL), se secó (Na_2SO_4), y se concentraron sobre evaporador rotatorio para dar 15 g de un sólido blanquecino. Estos sólidos que contiene el producto sin purificar se suspendió en acetonitrilo (200 mL) y la suspensión se calentó en un baño de aceite a reflujo (85°C) durante 30 minutos con agitación. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente durante 1 hora que entonces estaba a 4°C durante 2 horas adicionales. El sólido formado se recolectó mediante filtración por succión. El sólido restante en el matraz se transfirió en un embudo fritado utilizando algunos MTBE. La torta se lavó con MTBE adicional (volumen del filtrado total ~300 mL), secada por succión, y luego colocada en un horno al vacío a 40°C durante varias horas para producir 5-amino-2-(4-hidroxi-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de ter-butilo como un sólido blanco (7.3 g 72% de rendimiento, ajustado para pureza de material y producto de partida): HPLC: Simetría del Agua C_{18}, 5 μm, 3.9 x 150 mm, 1 ml/min, 240 nm, 30/70 acetonitrilo/0.1% H_3PO_4, 2.91 min (96.9%); pf: 198-200°C; ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 1.39 (s, 9H, tBu), 1.93 -2.14 (m, 3H, CH_2, CHH), 2.15 - 2.33 (m, 1H, CHH), 4.35 (s, 2H, CH_2), 4.61 - 4.83 (m, 1H, CH), 6.76 (br. s., 1H, NH), 6.97 - 7.07 (m,

1H, Ar), 7.11 - 7.20 (m, 1H, Ar), 7.26 (br. s., 1H, NH), 7.29 - 7.36 (m, 1H, Ar), 10.10 (s, 1H, OH); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 24.81, 27.56, 31.44, 44.71, 54.02, 81.38, 113.72, 117.96, 127.99, 129.36, 133.36, 152.50, 168.36, 169.88, 172.94; LCMS MH = 335; Análisis Calculado para $C_{17}H_{22}N_2O_5$ + 0.19 H_2O: C, 60.45; H, 6.68; N, 8.29. Encontrado: C, 60.44; H, 6.62; N, 8.27.

Etapa 2: En un matraz de fondo redondo de 250-mL, se suspendieron 5-amino-2-(4-hidroxi-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de *ter*-butilo (3 g, 8.79 mmoles) y trifenilfosfina sobre poliestireno (1.6 mmoles/g resina, 10.99 g, 17.59 mmoles) en THF (100 mL, 1220 mmoles) a temperatura ambiente. La resina se dejó dilatar con agitación suave durante 5 minutos luego la mezcla se enfrió en un baño con hielo a 0°C. A la mezcla, se agregó DIAD (3.42 mL, 17.59 mmoles) utilizando una jeringa en un modo de goteo rápido. Después de 10 min, se agregó (4-(clorometil)fenil)metanol (2.066 g, 13.19 mmoles) como un sólido en una porción. El baño con hielo se eliminó y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. La resina se filtró por succión y se enjuagó en un embudo fritado con sucesivos lavados de diclorometano y MeOH (2X, ~50 mL cada lavado). Los filtrados combinados y lavados se concentraron al vacío a un jarabe el cual se dividió entre EtOAc (~300 mL) y agua (~100 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó (Na_2SO_4), y se concentró al vacío para dar el producto sin purificar como un aceite marrón (~10 g). El aceite se purificó en una columna instantánea de SiO_2 (CombiFlash, 330 g columna pre-envasada SiO_2, 0% a 5% MeOH en gradiente de diclorometano) para dar 5-amino-2-(4-(4-(clorometil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-

oxopentanoato de ter-butilo como una espuma blanca la cual se trituró hasta un polvo fino (3.6 g, 87% de rendimiento); ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1.39 (s, 9H, tBu), 2.00 - 2.14 (m, 3H, CHH, CH_2), 2.14 - 2.35 (m, 1H, CHH), 4.43 (s, 2H, CH_2), 4.70 (dd, J = 4.7, 10.4 Hz, 1H, CH), 4.78 (s, 2H, CH_2), 5.27 (s, 2H, CH_2), 6.66 - 6.83 (m, 1H, NH), 7.18 - 7.28 (m, 1H, NH), 7.29 (d, J = 2.3 Hz, 1H, Ar), 7.32 (d, J = 2.6 Hz, 1H, Ar), 7.40 - 7.58 (m, 5H, Ar); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 24.69, 27.56, 31.50, 44.78, 45.83, 54.08, 69.13, 81.41, 114.91, 115.26, 127.92, 129.00, 129.73, 130.03, 133.31, 136.78, 137.38, 153.35, 168.09, 169.85, 172.93.

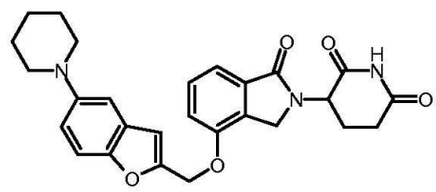
Etapa 3: A una solución de 5-amino-2-(4-(4-(clorometil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de *ter*-butilo (250 mg, 0.529 mmol) en acetonitrilo (10 mL), se agregó (2S,6R)-2,6-dimetilmorfolina (183 mg, 1.586 mmoles) y DIEA (0.138 ml, 0.793 mmol). La mezcla resultante se agitó a 60°C durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró *in vacuo* y sequedad adicional en un horno al vacío para dar 5-amino-2-(4-(4-(((2S,6R)-2,6-dimetilmorfolino)metil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de *ter*-butilo como un sólido vítreo claro (360 mg). LCMS MH = 552. El sólido se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional

Etapa 4: 5-amino-2-(4-(4-(((2S,6R)-2,6-dimetilmorfolino)metil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de *ter*-butilo (0.528 mmol, asume rendimiento teórico de la etapa previa) se recogió en THF seco (5 mL). A la solución agitada a temperatura ambiente, se agregó KO*t*Bu (0.581 ml, 0.581 mmol, THF 1.0 M) por goteo. La

mezcla resultante (solución amarilla pálida clara) se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. Se agregó 1.1 equivalente adicional de KO*t*Bu (0.581 ml, 0.581 mmol, 1.0 M THF) y la mezcla se agitó durante 1 hora adicional (LCMS indica que la reacción se completó). La mezcla de reacción se enfrió sobre hielo y luego se transfirió en porciones a un matraz con 2 M de ácido fórmico en MeCN (50 mL). La mezcla de reacción sin purificar se concentró *in vacuo* para dar un residuo oleoso el cual se disolvió en mínimo de agua/mezcla de DMF (~2 mL/8 mL) y se filtró, y el filtrado que contiene el producto sin purificar se purificó por inyección en una columna de HPLC preparatoria de C-18. El producto se eluyó con un gradiente de acetonitrilo/agua (0.1% de ácido fórmico en ambas fases móviles, 5 a 30% de MeCN durante 12 minutos) y las fracciones se recolectaron por la activación de masas. Las fracciones deseadas se combinaron y se concentraron al vacío para dar 3-(4-(4-(((2S,6R)-2,6-dimetilmorfolino)metil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona como un sólido blanco (55 mg, 22% de rendimiento sobre la etapa 3 y la etapa 4): HPLC: Simetría del Agua C18, 5 µm, 3.9 x 150 mm, 1 ml/min, 240 nm, 5% de gradiente 95% en 10 min, acetonitrilo/0.1% de H_3PO_4, 5.84 min (95.6%); pf: 164-166°C; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1.00 (s, 3H, CH_3), 1.02 (s, 3H, CH_3), 1.52 - 1.74 (m, 2H, CHH, CHH), 1.88 - 2.12 (m, 1H, CHH), 2.32 - 2.47 (m, 1H, CHH), 2.53 - 2.62 (m, 1H, CHH), 2.62 - 2.71 (m, 2H, CHH, CHH), 2.83 - 3.03 (m, 1H, CHH), 3.44 (s, 2H, CH_2N), 3.48 - 3.63 (m, 2H, $_2$ x CH), 4.25 (d, J = 17.4 Hz, 1H, CHH), 4.42 (d, J = 17.6 Hz, 1H, CHH), 5.11 (dd, J = 5.1, 13.2 Hz, 1H, CH), 5.23 (s, 2H, C H_2O), 7.20 - 7.39 (m, 4H, Ar), 7.39 - 7.59 (m, 3H, Ar), 10.97 (s, 1H,

NH); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 18.93, 22.33, 31.18, 45.06, 51.55, 58.89, 61.66, 69.39, 70.94, 114.96, 115.22, 127.63, 128.95, 129.80, 129.92, 133.30, 135.25, 137.69, 153.49, 167.99, 170.96, 172.81; LCMS MH = 478; Análisis Calculado para $C_{27}H_{31}N_3O_5$ + 0.34 H_2O: C, 67.05; H, 6.60; N, 8.69; H_2O, 1.27. Encontrado: C, 67.20; H, 6.63; N, 8.52; H_2O, 1.27.

5.18 <u>3-(1-OXO-4-((5-(PIPERIDIN-1-IL)BENZOFURAN-2-IL)METOXI)ISOINDOLIN-2-IL)-PIPERIDIN-2,6-DIONA</u>



Etapa 1: Una mezcla de 5-nitrobenzofuran-2-carboxilato de etilo (5.0 g, 21.2 mmoles) y 10% Pd/C (05. g) en EtOAc (300 mL) se hidrogenaron a 50 psi durante la noche. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y se lavó con EtOAc (100 mL). El filtrado se concentró y el residuo se purificó por cromatografía (SiO_2, EtOAc: Hexano 4: 6) para dar 5-aminobenzofuran-2-carboxilato de etilo (4.5 g, 100% de rendimiento): ^1H NMR ($CDCl_3$) δ 1.41 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 3.68 (b, 2H), 4.38-4.45 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 6.80-6.84 (dd, J = 2.4 y 9.0 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.35-7.36 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 7.38 (s, 1H).

Etapa 2: N,N-Diisopropiletilamina (3.8 g, 29.2 mmoles) se agregó a una solución agitada de 5-aminobenzofuran-2-carboxilato de etilo (2.5 g, 12.2 mmoles) y 1,5-dibromopentano (5.0 g, 21.9 mmoles) en tolueno (40 mL). La mezcla resultante se calentó a 110°C en un baño de

aceite durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró y el sólido se lavó con tolueno (25 mL). El filtrado se concentró y el residuo se purificó por cromatografía (SiO_2, EtOAc: Hexano 1: 9) para dar 5-piperidin-1-il-benzofuran-2-carboxilato de etilo (3.0 g, 89%); ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 1.42 (t, J = 6.2 Hz, 3H), 1.53-1.61 (m, 2H), 1.71-1.79 (m, 4H), 3.09-3.13 (t, J = 5.4 Hz, 4H), 4.39-4.46 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 7.09-7.10 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.15-7.19 (dd, J = 2.7 y 9.3 Hz, 1H), 7.42 - 7.46 (m, 2H).

Etapa 3: Una solución de $LiAlH_4$/THF (1M, 11 mL, 11 mmoles) en THF (10 mL) se enfrió a 3°C. Una solución de 5-piperidin-1-il-benzofuran-2-carboxilato de etilo (2.9 g, 10.7 mmoles) en THF (30 mL) se agregó lentamente a 3-10°C. La mezcla de reacción se agitó a 3°C durante 30 minutos luego se enfrió bruscamente con Na_2CO_3 saturada (50 mL). La mezcla se agitó con CH_2Cl_2 (50 mL) y la capa acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (3X40 mL). Solución CH_2Cl_2 combinada se lavó con $NaHCO_3$ saturado (40 mL) y salmuera (40 mL), y se secó. El solvente se removió y el residuo se purificó por cromatografía (SiO_2, EtOAc: CH_2Cl_2 3: 7) para dar (5-piperidin-1-il-benzofuran-2-il)-metanol (2.4 g, 95% de rendimiento): ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 1.23-1.27 (m, 2H), 1.54-1.60 (m, 4H), 2.82 (b, 1H), 3.07 (t, J = 6.0 Hz, 4H), 4.68 (s, 2H), 6.45 (s, 1H), 6.95-7.00 (m, 2H), 7.29 (d, J = 9.0 Hz, 1H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$) δ 24.20, 26.14,53.10,58.11, 104.20, 108.83, 111.19, 117.01, 128.53, 149.07, 150.30, 156.94.

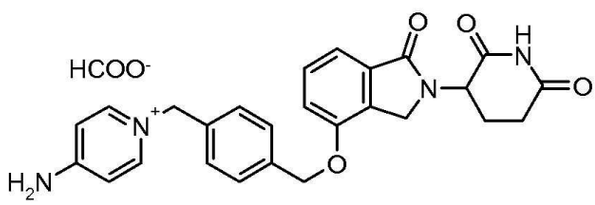
Etapa 4: Azodicarboxilato de diisopropilo (0.8 g, 4.1 mmoles) se agregó lentamente a una suspensión agitada

de trifenilfosfina enlazada a polímero (3.5 g, 4.4 mmoles) en THF (40 mL) a 3-6°C. Después de agitar a 3°C durante 10 min, una solución de 5-amino-4-(4-hidroxi-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (0.8 g, 2.7 mmoles) y (5-piperidin-1-il-benzofuran-2-il)-metanol (0.8 g, 3.6 mmoles) en THF (60 mL) se agregó lentamente a 3-6°C. Después de agitar a 3°C durante 10 min, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se filtró y el sólido se lavó con CH_2Cl_2 (30 mL). El filtrado se concentró y el residuo se disolvió en CH_2Cl_2 (80 mL) y se lavó con $NaHCO_3$ saturado (40 mL), agua (2X35 mL) y salmuera (35 mL), y se secó. El solvente se removió y el residuo se purificó por cromatografía (SiO_2, CH_3OH: CH_2Cl_2 3: 97) para dar 5-amino-5-oxo-4-(1-oxo-4-((5-piperidin-1-il)benzofuran-2-il)metoxi)isoindolin-2-il)pentanoato de metilo (0.7 g, 51% de rendimiento): ^1H NMR ($CDCl_3$) δ 1.55-1.59 (m, 2H), 1.72-1.77 (m, 4H), 2.31-2.39 (m, 4H), 3.08-3.11 (m, 4H), 4.40 (d, J= 18 Hz, 1H), 4.44 (d, J = 18 Hz, 1H), 4.87-4.92 (dd, J = 6.0 y 9.0 Hz, 1H), 5.21 (s, 2H), 5.49 (s, 1H), 6.38 (s, 1H), 6.71 (s, 1H), 7.02-7.18 (m, 3H), 7.36-7.46 (m, 2H).

Etapa 5: Una solución de t-butóxido de potasio/THF (1M, 1.5 mL, 1.5 mmoles) se agregó lentamente a una solución agitada de 5-amino-5-oxo-4-(1-oxo-4-((5-piperidin-1-il)benzofuran-2-il)metoxi)isoindolin-2-il)pentanoato de metilo (0.6 g, 1.2 mmoles) en THF (20 mL) a 5°C y se agitó durante 30 minutos luego se enfrió bruscamente con NH_4Cl saturada (5 mL). La mezcla se agitó con CH_2Cl_2 (50 mL) y agua (15 mL). La capa acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (30 mL) y la solución CH_2Cl_2 combinada se

lavó con agua (30 mL) y se secó. El solvente se removió y el residuo se purificó por cromatografía (SiO_2, CH_3OH: CH_2Cl_2 3: 97) para dar 3-(1-oxo-4-((5-(piperidin-1-il)benzofuran-2-il)metoxi)isoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona (0.3 g, 43% de rendimiento): pf 242-244°C; ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 1.09 (m,2H), 1.50-1.64 (m, 4H), 1.90-2.02 (m, 2H), 2.49-2.51 (m, 2H), 2.80-2.95 (m, 1H), 3.03 - 3.07 (m, 4H), 4.25 (d, J = 17.7 Hz, 1H), 4.35 (d, J = 17.4 Hz, 1H), 5.05-5.15 (m, 1H), 5.37 (s, 2H), 6.97-7.09 (m, 3H), 7.35-7.51 (m, 4H), 10.96 (s, 1H); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 22.28, 23.78, 25.53, 31.16, 45.04, 51.51, 62.61, 107.29, 107.71, 111.12, 115.15, 116.69, 127.96, 129.78, 129.95, 133.40, 148.89, 149.23, 152.57, 152.99, 167.88, 170.93, 172.70; Calculado para $C_{27}H_{27}N_3O_5$ + 0.2 H_2O: C, 67.97; H, 5.79; N, 8.81. Encontrado: C, 67.88; H, 5.75; N, 8.62.

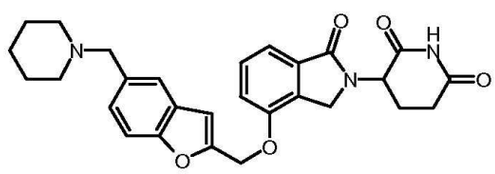
5.19 FORMIATO DE 4-AMINO-1-{4-[2-(2,6-DIOXO-PIPERIDIN-3-IL)-1-OXO-2,3-DIHIDRO-1H-ISOINDOL-4-ILOXIMETIL]-BENCIL}-PIRIDINIO



Piridin-4-amina (0.82 g, 8.70 mmoles) se agregó a una solución agitada de 5-amino-4-(4-(4-(clorometil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (0.75 g, 1.74 mmoles) en DMF (15 ml) a 50°C durante tres horas. A la mezcla se agregó

carbonato de potasio (0.24 g, 1.74 mmoles), y la mezcla se calentó a 75°C durante cinco horas. La mezcla se purificó por HPLC preparativo para dar formiato de 4-amino-1-{4-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-iloximetil]-bencil}-piridinio como un sólido café (0.20 g, 26% de rendimiento); HPLC: Simetría del Agua C-18, 3.9 X 150 mm, 5 µn, 1 mL/min, 240 nm, gradiente desde 10/90 hasta 95/5 en 5 min, isocrático a 95/5 en 5 min (acetonitrilo/0.1%H3PO4): 5.00 min (99.1%); pf: 300-302°C; 1H NMR (DMSO-d6) δ 1.92 - 2.05 (m, 1H, CHH), 2.35 - 2.47 (m, 1H, CHH), 2.54 - 2.64 (m, 1H, CHH), 2.83 - 3.00 (m, 1H, CHH), 4.19 - 4.47 (m, 2H, CH^2), 5.11 (dd, J = 5.1, 13.2 Hz, 1H, NCH), 5.26 (s, 2H, NH2 o CH2), 5.36 (s, 2H, CH_2 o NH2), 6.86 (d, J = 7.4 Hz, 2H, CH2), 7.27 - 7.58 (m, 7H, Ar), 8.22 - 8.43 (m, 4H, Ar), 11.00 (br. s., 1H, NH); 13C NMR (DMSO-d6) δ 22.35, 31.15, 45.09, 51.58, 59.39, 69.00, 109.56, 115.00, 115.36, 128.12, 128.32, 129.85, 129.94, 133.29, 135.35, 137.21, 142.93, 153.31, 158.57, 158.67, 168.02, 170.89, 172.80; LCMS M + = 457; Análisis Calculado para C26H25N4O4 HCOO: C, 64.53; H, 5.22; N, 11.15; Encontrado: C, 56.18; H, 5.07; N, 10.01.

5.20 3-(1-OXO-4-((5-PIPERIDIN-1-ILMETIL)BENZOFURAN-2-IL)METOXI)ISOINDOLIN-2-IL)PIPERIDIN-2,6-DIONA



Etapa 1: Se agregó piperidina (1.2 g, 14.1 mmoles) a una solución agitada de 5-formilbenzofuran-2-carboxilato de etilo (1.5 g, 6.9 mmoles) en metanol (60

mL). Se agregó tamiz molecular (1.5 g), seguida por ácido acético (0.4 g, 6.9 mmoles) y cianoborohidruro de sodio (0.7 g, 10.3 mmoles). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla se filtró y el sólido se lavó con metanol (40 mL). El filtrado se concentró y el residuo se disolvió en EtOAc (100 mL) y se lavó con $NaHCO_3$ saturado (35 mL) y salmuera (35 mL), y se secó (K_2CO_3). El solvente se removió y el residuo se purificó por cromatografía (SiO_2, CH_3OH: CH_2Cl_2 3: 97) para dar etiléster del ácido 5-piperidin-1-ilmetil-benzofuran-2-carboxílico (1.0 g, 49% de rendimiento): ^1H NMR ($CDCl_3$) δ 1.40-1.48 (m, 3H), 1.57-1.64 (m, 4H), 2.44 (b, 1H), 3.60 (s, 2H), 3.97-3.98 (m, 2H), 4.40-4.47 (q, 2H), 7.40-7.63 (m, 4H).

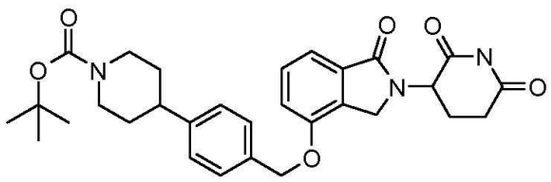
Etapa 2: Una solución de etiléster del ácido 5-piperidin-1-ilmetil-benzofuran-2-carboxílico (1.0 g, 3.4 mmoles) en THF (15 mL0 se agregó lentamente a una solución agitada de $LiAlH_4$/THF (1M, 4.4 mL, 4.4 mmoles) en THF (10 mL) a 5-8°C. Después de la adición, la mezcla se agitó a 5°C durante 30 minutos luego se enfrió bruscamente con Na_2CO_3 saturada (50 mL). La mezcla se agitó con CH_2Cl_2 (50 mL) y la capa acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (2X30 mL). Solución CH_2Cl_2 combinada se lavó con $NaHCO_3$ saturado (30 mL) y salmuera (30 mL), y se secó. El solvente se removió y el residuo se purificó por cromatografía (SiO_2, CH_3OH: CH_2Cl_2 3: 97) para dar (5-piperidin-1-ilmetil-benzofuran-2-il)-metanol (0.5 g, 63% de rendimiento): ^1H NMR ($CDCl_3$) δ 1.45-1.46 (m, 2H), 1.55-1.62 (m, 4H), 2.40 (s, 4H), 3.46 (s, 1H), 3.52 (s, 2H), 4.71 (s, 2H), 6.55 (s, 1H), 7.20 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.45 (s, 1H).

Etapa 3: Azodicarboxilato de diisopropilo (0.6 g, 3.1 mmoles) se agregó lentamente a una suspensión agitada de trifenilfosfina enlazada a polímero (2.5 g, 3.1 mmoles) en THF (40 mL) a 3-5°C. Después de agitar a 3°C durante 10 min, una solución de 5-amino-4-(4-hidroxi-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (0.6 g, 2.0 mmoles) y (5-piperidin-1-ilmetil-benzofuran-2-il)-metanol (0.5 g, 2.0 mmoles) en THF (40 mL) se agregó lentamente a 3-6°C. La mezcla de reacción se agitó a 3°C durante 5 minutos luego se calentó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se filtró y el sólido se lavó con CH_2Cl_2 (40 mL). El filtrado se concentró y el residuo se disolvió en CH_2Cl_2 (100 mL) y se lavó con $NaHCO_3$ saturado (30 mL), agua (30 mL) y salmuera (30 mL), y se secó. El solvente se removió y el residuo se purificó por cromatografía (SiO_2, CH_3OH: CH_2Cl_2 3: 97) para dar 5-amino-5-oxo-4-(1-oxo-4-((5-(piperidin-1-ilmetil)benzofuran-2-il)metoxi)isoindolin-2-il)pentanoato de metilo (0.6 g, 56% de rendimiento): ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 1.42-1.46 (m, 2H), 1.53-1.60 (m, 4H), 2.12-2.45 (m, 8H), 3.55 (s, 2H), 3.62 (s, 3H), 4.40 (d, J = 17.7 Hz, 1H), 4.44 (d, J = 17.7 Hz, 1H), 4.87-4.92 (dd, J = 5.7 y 8.7 Hz, 1H), 5.23 (s, 2H), 5.47 (s, 1H), 6.40 (s, 1H), 6.77 (s, 1H), 7.15-7.18 (dd, J = 2.1 y 6.6 Hz, 1H), 7.26-7.32 (m, 1H), 7.40-7.51 (m, 4H).

Etapa 4: Una mezcla de 5-amino-5-oxo-4-(1-oxo-4-((5-piperidin-1-ilmetil)benzofuran-2-il)metoxi)isoindolin-2-il)pentanoato de metilo (0.6 g, 1.1 mmoles) y K_2CO_3 (0.2 g, 1.1 mmoles) en DMF (10 mL) se calentó a 80°C en un baño de aceite durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se agitó con agua (10 mL) y EtOAc

(10 mL). El sólido se recolectó y volvió a suspender en acetona (10 mL) y hexano (10 mL) para dar 3-(1-oxo-4-((5-piperidin-1-ilmetil)benzofuran-2-il)metoxi)isoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona (0.2 g, 50% de rendimiento): pf 202-204°C; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1.461.47 (m, 6H), 1.96-2.00 (m, 1H), 2.31-2.58 (m, 6H), 2.84-2.96 (m, 1H), 3.48 (s, 2H), 4.25 (d, J = 17.4 Hz, 1H), 4.35 (d, J = 17.4 Hz, 1H), 5.06-5.13 (dd, J = 5.1 y 13.2 Hz, 1H), 5.41 (s, 2H), 7.07 (s, 1H), 7.23-7.27 (dd, J= 1.5 y 8.4 Hz, 1H), 7.34-7.37 (dd, J = 0.9 y 6.9 Hz, 1H), 7.46-7.53 (m, 4H), 10.96 (s, 1H); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 22.25, 23.98, 25.50, 31.16, 45.03, 51.55, 53.74, 62.55, 62.70, 107.05, 110.68, 115.13, 115.65, 121.39, 125.89, 127.42, 129.81, 129.94, 133.41, 152.72, 152.97, 153.74, 167.88, 170.93, 172.79; Calculado para $C_{28}H_{29}N_3O_5$: C, 68.98; H, 6.00; N, 8.62. Encontrado: C, 68.67; H, 6.03; N, 8.53.

5.21 4-(4-((2-(2,6-DIOXOPIPERIDIN-3-IL-1-OXOISOINDOLIN-4-ILOXI)METIL)FENIL)PIPERIDIN-1-CARBOXILATO DE TER-BUTILO



Etapa 1: Se agregó por goteo BH_3 THF (2.88 ml, 2.88 mmoles, THF 1.0 M) a una solución de ácido 4-(1-(ter-butoxicarbonil)piperidin-4-il)benzoico ácido (800 mg, 2.62 mmoles) en THF (10 ml) a 0°C. Después de 15 min, el baño con hielo se eliminó y la solución clara se dejó agitar durante la noche (~17 horas). La mezcla de reacción se enfrió en un baño con hielo y se enfrió bruscamente con H_2O (25 mL). Se agregó EtOAc (100 mL) y la mezcla se lavó con

$NaHCO_3$ 1N (~40 mL) y salmuera, se secó (Na_2SO_4), y se concentró al vacío. El residuo oleoso se disolvió en diclorometano y se concentró nuevamente y luego se secó en un horno al vacío a 40°C para dar 4-(4-(hidroximetil)fenil)piperidin-1-carboxilato de ter-butilo como un aceite claro (707 mg, 93% de rendimiento). El aceite se solidificó al reposar y se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional. LCMS MH = 292, 218; ^{1}H NMR (CLOROFORMO-d) δ 1.48 (s, 9H, tBu), 1.56 - 1.72 (m, 3H, CHH, CHH, OH), 1.75 - 1.89 (m, 2H, CHH, CHH), 2.53 - 2.71 (m, 1H, CH), 2.73 - 2.92 (m, 2H, CHH, CHH), 4.17 - 4.32 (m, 2H, CHH, CHH), 4.67 (d, J = 5.9 Hz, 2H, CH_2), 7.21 (d, J = 8.1 Hz, 2H, Ar), 7.32 (d, J = 8.3 Hz, 2H, Ar); ^{13}C NMR (CLOROFORMO-d) δ 28.50, 33.22, 42.49, 65.21, 77.22, 79.47, 127.02, 127.34, 138.96, 145.40. No se observó señal de carbamato de carbono.

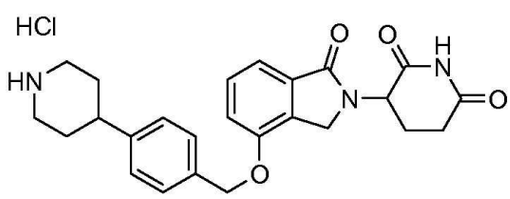
Etapa 2: A una solución de 5-amino-2-(4-hidroxi-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de ter-butilo (0.7 g, 1.96 mmoles) en THF (25 ml), se agregó trifenilfosfina sobre poliestireno (1.6 gm/mmoles, 1.845 g, 2.95 mmoles). La resina se dejó dilatar por varios minutos a temperatura ambiente, y luego la mezcla de reacción se enfrió en un baño con hielo a 0°C. Se agregó DIAD (0.574 ml, 2.95 mmoles) por goteo mientras se agitaba. Después de alrededor de 15 min, se agregó 4-(4-(hidroximetil)fenil)piperidin-1-carboxilato de ter-butilo (0.70 g, 2.40 mmoles) como una solución en THF seco (5 mL). Después de alrededor de 10 min, el baño con hielo se eliminó y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 48 horas. La mezcla de reacción se filtró con succión y la resina se lavó

sucesivamente con diclorometano luego MeOH (3x ciclos de dilatación/encogimiento). Después del lavado de MeOH final, el filtrado combinado se concentró al vacío. El residuo oleoso se dividió entre EtOAc (~200 mL) y Na_2CO_3 (sat. ~70 mL). La capa de EtOAc se lavó con salmuera, se secó (Na_2SO_4), y se concentró al vacío para dar una espuma la cual se almacenó en un horno al vacío a 40°C durante la noche para producir 4-(4-((2-(5-amino-1-ter-butoxi-1,5-dioxopentan-2-il)-1-oxoisoindolin-4-iloxi)metil)fenil)-piperidin-1-carboxilato de ter-butilo (1.9 g, asume rendimiento teórico). La espuma obtenida se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 3: se agregó KO*t*Bu (0.722 mL, 0.722 mmoles, THF 1.0 M) por goteo a una solución de 4-(4-((2-(5-amino-1-ter-butoxi-1,5-dioxopentan-2-il)-1-oxoisoindolin-4-iloxi)metil)fenil)piperidin-1-carboxilato de ter-butilo (400 mg, 0.408 mmol) en THF seco (5 mL) a temperatura ambiente. Se agregó más KO*t*Bu (0.722 mL, 0.722 mmol) a una mezcla de reacción después de 2.5 horas y la agitación fue continua a temperatura ambiente. Después de alrededor de 20 min, la mezcla se transfirió a un HCl acuoso de 0.5 N enfriado (~50 mL). Se agregó EtOAc (250 mL) y la mezcla se transfirió a un embudo de separación. La capa de EtOAc se lavó con salmuera, se secó (Na_2SO_4), y se concentró al vacío y el residuo se secó además en un horno al vacío para dar 380 mg de un aceite marrón. El producto sin purificar se disolvió en DMF mínimo (~10 mL) y se purificó por inyección en una columna de HPLC preparatoria de C-18. El producto se eluyó con un gradiente de acetonitrilo/agua (0.1% de ácido fórmico en ambas fases móviles, 30 a 80% de

MeCN durante 20 minutos) y las fracciones se recolectaron por la activación de masas. Las fracciones deseadas se combinaron y se concentraron al vacío para dar 4-(4-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-4-iloxi)metil)fenil)-piperidin-1-carboxilato de ter-butilo como un sólido blanco (84 mg, 39% de rendimiento para la etapa 2 y la etapa 3): HPLC: Simetría del Agua C_{18}, 5 µn, 3.9 x 150 mm, 1 ml/min, 240 nm, 60/40 acetonitrilo/0.1% H_3PO_4, 4.76 min (98.7%); pf: 214-216°C; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1.29 - 1.44 (m, 9H, tBu), 1.44 - 1.58 (m, 2H, 2 X CHH), 1.72 (br. s., 2H, CHH, CHH), 1.87 - 2.08 (m, 1H, CHH), 2.35 - 2.48 (m, 1H, CHH), 2.52 - 2.99 (m, 5H, 5 X CHH), 3.89 - 4.14 (m, 2H, 2 X CHH), 4.24 (d, J = 17.6 Hz, 1H, CHH), 4.40 (d, J = 17.4 Hz, 1H, CHH), 5.10 (dd, J = 5.1, 13.2 Hz, 1H, CH), 5.20 (s, 2H, CH_2), 7.18 - 7.37 (m, 4H, Ar), 7.37 - 7.55 (m, 3H, Ar), 10.96 (s, 1H, NH); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 22.33, 28.07, 31.18, 32.66, 41.35, 43.89, 45.06, 51.55, 69.35, 78.53, 114.90, 115.16, 126.81, 127.95, 129.78, 129.92, 133.28, 134.39, 145.62, 153.48, 153.86, 167.99, 170.97, 172.84; LCMS MH = 534; Análisis Calculado para $C_{30}H_{35}N_3O_6$ + 1.5 H_2O: C, 64.27; H, 6.83; N, 7.49. Encontrado: C, 64.22; H, 6.72; N, 7.36.

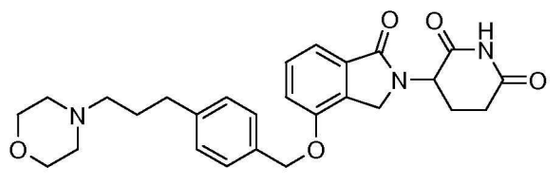
5.22 CLORURO DE HIDRÓGENO 3-(1-OXO-4-(4-(PIPERIDIN-4-IL)BENCILOXI)ISOINDOLIN-2-IL)PIPERIDIN-2,6-DIONA



Se agregó un HCl 2 N (10 mL, 20.00 mmoles) en

Et_2O a 4-(4-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-4-iloxi)metil)fenil)piperidin-1-carboxilato de ter-butilo (54 mg, 0.101 mmol). El matraz de reacción se sometió a sonicación para aflojar los sólidos adheridos en el costado del matraz y la suspensión resultante se selló y se agitó a temperatura ambiente. Después de alrededor de 4 horas, LCMS indica que la reacción se completó. La mezcla de reacción se diluyó con Et_2O adicional y luego se filtró a través de un embudo fritado con succión. El sólido restante en el matraz de reacción se transfirió al embudo y se lavó con Et_2O adicional. La torta se secó en un horno al vacío a 40°C para producir clorhidrato de 3-(1-oxo-4-(4-(piperidin-4-il)benciloxi)isoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona como una sal de clorhidrato sólido blanquecino esponjoso (47 mg, 99% de rendimiento): HPLC: Simetría del Agua C_{18}, 5 µn, 3.9 x 150 mm, 1 ml/min, 240 nm, 20/80 acetonitrilo/0.1% H_3PO_4, 3.62 min (96.0%); pf: 280-282°C; 1H NMR (DMSO-d6) 1.67 - 2.12 (m, 5H, 5 X CHH), 2.32 - 2.48 (m, 1H, CHH), 2.52 - 2.64 (m, 1H, CHH), 2.76 - 3.08 (m, 4H, 4 X CHH), 3.26 - 3.46 (m, 2H, 2 X CHH), 4.24 (d, J = 17.6 Hz, 1H, CHH), 4.41 (d, J= 17.4 Hz, 1H, CHH), 5.11 (dd, J = 5.1, 13.2 Hz, 1H, CH), 5.22 (s, 2H, C H2O), 7.26 (d, J = 8.1 Hz, 2H, Ar), 7.33 (d, J = 7.7 Hz, 2H, Ar), 7.40 - 7.54 (m, 3H, Ar), 8.48 - 9.01 (m, 2H, 2 X NH), 10.96 (s, 1H, NH); 13C NMR (DMSO-d6) 22.34, 29.30, 31.18, 43.48, 45.03, 51.55, 69.28, 114.94, 115.22, 126.61, 128.08, 129.80, 129.92, 133.28, 134.86, 144.42, 153.45, 167.97, 170.96, 172.81. no se observó señal de carbono 1 debido a la superposición con DMSO-d6; LCMS MH = 434; Análisis Calculado para C25H27N3O4 + 2 HCl + 1.7 H2O: C, 55.91; H, 6.08; N, 7.82. Encontrado: C, 55.84; H, 5.82; N, 7.70.

5.23 3-{4-[4-(3-MORFOLIN-4-IL-PROPIL)-BENCILOXI]-1-OXO-1,3-DIHIDRO-ISOINDOL-2-IL}-PIPERIDIN-2,6-DIONA



Etapa 1: Se agregó (Trifenilfosforaniliden)-acetaldehído (500 mg, 1.64 mmoles) a la solución agitada de 4-formilbenzoato de metilo (2.0 g, 12.18 mmoles) en tetrahidrofurano (50 mL). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante dos horas antes se agregó (trifenilfosforaniliden)acetaldehído (500 mg, 1.64 mmoles) a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se mantuvo a reflujo durante 21 horas y luego se agregó (trifenilfosforaniliden)acetaldehído (3.5 g, 11.45 mmoles) a la mezcla de reacción la cual se mantuvo a reflujo durante 8 horas. La mezcla de reacción se diluyó por EtOAc (80 mL) y luego se lavó por NH_4Cl (Sat. 40 mL), agua (40 mL) y salmuera (40 mL) respectivamente. La capa orgánica se secó mediante $MgSO_4$ y se concentró para dar sólido oscuro. El sólido oscuro se suspendió en dietiléter (50 mL) y se filtró a través de celite y el sólido se lavó por dietiléter (50 mL x3). El filtrado se concentró y purificó por cromatografía de sílice para dar metiléster del ácido 4-(3-Oxo-propenil)-benzoico como un sólido blanquecino (1.04 g, 33% de rendimiento); LCMS MH = 191; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 3.88 (s, 3H, CH_3), 6.97 (dd, J = 7.6, 16.0 Hz, 1H, CH), 7.82 (d, J = 16.1 Hz, 1H, CH), 7.90 (d, J = 8.5 Hz, 2H, Ar), 8.02 (d, J = 8.3 Hz, 2H, Ar), 9.72 (d, J = 7.6 Hz, 1H, CHO).

Etapa 2: Se agregó morfolina (0.715 ml, 8.20 mmoles) a la solución agitada de 4-(3-oxoprop-1-enil)benzoato de (E)-metilo (520 mg, 2.73 mmoles). La solución clara se agregó mediante tamices moleculares (2.2g) y ácido acético (0.157 ml, 2.73 mmoles). Treinta minutos después, se agregó cianoborohidruro de sodio (258 mg, 4.10 mmoles) una suspensión anterior de reacción amarilla. La reacción se completó en 15 minutos a temperatura ambiente. La mezcla de reacción combinada con otro lote de reacción de partida con 4-(3-oxoprop-1-enil)benzoato de (E)-metilo (512 mg) se agregó mediante agua (2 mL) y se agitó durante 10 minutos antes se filtró a través de celite. El filtrado se concentró y purificó por cromatografía ISCO para dar metiléster del ácido 4-(3-Morfolin-4-il-propenil)-benzoico como un sólido amarillo (550 mg, 39% de rendimiento); LCMS MH = 262.

Etapa 3: Se agregó paladio sobre carbono (120 mg, 0.056 mmol) a la solución agitada de 4-(3-morfolinprop-1-enil)benzoato de (E)-metilo (710 mg, 2.72 mmoles) en MeOH (20 mL). El matraz de reacción se selló al vacío. La reacción cargada con H_2 (1 atm) se agitó a temperatura ambiente y la reacción se completó en 1 hora. La mezcla de reacción combinada con otro lote de reacción de partida con 4-(3-morfolinprop-1-enil)benzoato de (E)-metilo (50 mg) se filtró a través de celite. Y el sólido se lavó por MeOH (20 mL x 3). El filtrado se concentró y se purificó por cromatografía ISCO para dar metiléster del ácido 4-(3-Morfolin-4-il-propil)-benzoico como un sólido claro (690 mg, 90% de rendimiento) y el compuesto se puso en la

siguiente etapa sin purificación adicional; LCMS MH = 264.

Etapa 4: Se agregó solución de $LiAlH_4$ (1.3 mL, 2.62 mmoles) en THF(2 M) a la solución agitada de 4-(3-morfolinpropil)benzoato de metilo (690 mg, 2.62 mmoles) en tetrahidrofurano (25 mL) bajo -78°C por goteo. La mezcla de reacción se agitó bajo 78°C durante 30 minutos y luego se dejó a 0°C lentamente. Dos horas después, la mezcla de reacción se enfrió a -78°C y se agregó 1.3 mL $LiAlH_4$ (2M en THF) a la mezcla de reacción. Y el baño frío se eliminó después de la adición y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y la reacción se completó. A la mezcla de reacción, se agregaron NaOH(0.6 mL, 10 N) y agua (0.4 mL). La suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos antes se filtró a través de celite. El sólido se lavó por EtOAc(40 mL x4) y se concentró bajo vacío para dar [4-(3-morfolin-4-il-propil)-fenil]-metanol como un aceite claro(600 mg, 97% de rendimiento sin purificar) el cual se utilizó sin purificación adicional; LCMS MH = 236.

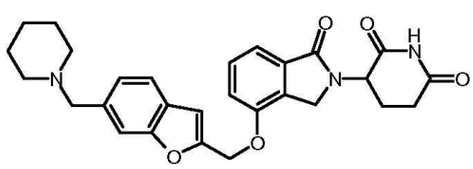
Etapa 5: Se agregó polímero enlazado PPh_3 (727 mg, 2.77 mmoles, 1.6 mmoles/g) a la suspensión agitada de 5-amino-4-(4-hidroxi-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (450 mg, 1.540 mmoles) en THF (17 mL) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 20 minutos antes se agregó DIAD (0.539 ml, 2.77 mmoles) por goteo. La mezcla de reacción resultante se agitó durante 20 min, y se agregó (4-(3-morfolinpropil)fenil)metanol (471 mg, 2.001 mmoles) en THF(3 mL) a la mezcla. Treinta minutos después, el baño con hielo se eliminó y la mezcla de reacción se agitó a

temperatura ambiente durante 2 horas antes la reacción se detuvo progresando. La mezcla de reacción combinada con otro lote de reacción de partida con 5-amino-4-(4-hidroxi-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (100 mg) se filtró y se lavó con diclorometano (25 mL x 6). El filtrado se concentró y purificó por cromatografía ISCO para dar metiléster del ácido 4-carbamoil-4-{4-[4-(3-morfolin-4-il-propil)-benciloxi]-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butírico como un cristal sólido similar (450 mg, 47% de rendimiento); LCMS MH = 510; ^{1}H NMR (DMSO-d_6)d 1.72 (quin, J = 7.5 Hz, 2H, CH_2), 2.00 - 2.21 (m, 2H, CHH, CHH), 2.21 - 2.40 (m, 8H, CH_2, CH_2, CH_2, CH_2), 2.60 (t, J = 7.6 Hz, 2H, CH_2), 3.50 (s, 3H, CH_3), 3.52 - 3.62 (m, 4H, CH_2, CH_2), 4.31 - 4.45 (m, 1H, CHH), 4.45 - 4.61 (m, 1H, CHH), 4.72 (dd, J = 4.7, 10.2 Hz, 1H, CHH), 5.20 (s, 2H, CH_2), 7.11 - 7.32 (m, 5H, Ar, NH), 7.35 - 7.49 (m, 3H, Ar), 7.58 (s, 1H, NH).

Etapa 6: A la solución agitada de 5-amino-4-(4-(4-(3-morfolinpropil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (400 mg, 0.785 mmol) en tetrahidrofurano (18 mL) a 0°C, se agregó 2-metilpropan-2-olato de potasio (88 mg, 0.785 mmol). La mezcla se agitó a 0°C durante 1.5 horas y la reacción se completó. La mezcla de reacción fría se diluyó por EtOAc (30 mL), seguido por la adición de HCl (ac, 1N, 1 mL), $NaHCO_3$ (sat. 0.6 mL) y salmuera (3 mL). La mezcla se extrajo y la capa orgánica se lavó con salmuera (5 mL). La capa orgánica se combinó con la capa orgánica de otro lote de la mezcla de reacción de partida con 5-amino-4-(4-(4-(3-morfolinpropil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (50 mg). La mezcla se secó mediante $MgSO_4$ y se concentró para dar

sólido (460 mg). El sólido se trituró en éter (15 mL) para dar 3-{4-[4-(3-Morfolin-4-il-propil)-benciloxi]-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-piperidin-2,6-diona como un sólido blanco (165 mg, 41% de rendimiento). HPLC: Simetría del Agua C-18, 3.9 X 150 mm, 5 µn, 1 mL/min, 240 nm, 20/80, (acetonitrilo/0.1%H_3PO_4),4.0 min (97%); pf: 190-192°C; ^{1}H NMR(DMSO-d_6) δ 1.71 (quin, J = 7.5 Hz, 2H, CH_2), 1.91 - 2.04 (m, 1H, CHH), 2.21 - 2.36 (m, 6H, M_{01}), 2.39 - 2.47 (m, 1H, CHH), 2.59 (t, J = 7.6 Hz, 3H, CHH, CH_2), 2.81 - 3.00 (m, 1H, CHH), 3.50 - 3.62 (m, 4H, CH_2, CH_2), 4.19 - 4.30 (m, 1H, CHH), 4.33 - 4.48 (m, 1H, CHH), 5.11 (dd, J = 5.0, 13.1 Hz, 1H, CHH), 5.20 (s, 2H, CH_2), 7.23 (d, J = 7.9 Hz, 2H, Ar), 7.32 (d, J = 7.7 Hz, 2H, Ar), 7.39 (d, J = 7.9 Hz, 2H, Ar), 7.43 - 7.55 (m, 1H, Ar), 10.97 (s, 1H, NH); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 22.33, 27.72, 31.16, 32.53, 45.07, 51.56, 53.28, 57.52, 66.17, 69.45, 114.97, 115.16, 127.79, 128.39, 129.77, 129.93, 133.27, 133.87, 141.92, 153.49, 168.00, 170.95, 172.81; LCMS MH = 478; Análisis Calculado para $C_{27}H_{31}N_3O_5$ + 1 H_2O + 0.26 Éter : C, 65.42; H, 6.97; N, 8.16; Encontrado: C, 65.41; H, 6.77; N, 8.19.

5.24 <u>3-(1-OXO-4-((6-PIPERIDIN-1-ILMETIL)-BENZOFURAN-2-IL)METOXI)ISOINDOLIN-2-IL)PIPERIDIN-2,6-DIONA</u>



Etapa 1: Una mezcla de 2-hidroxi-4-metilbenzaldehído (4.6 g, 33.9 mmoles), 2-bromoacetato de etilo (5.7 g, 33.9 mmoles), K_2CO_3 (7.0 g, 50.9 mmoles) y tamiz molecular (4.6 g) en DMF (40 mL) se calentó a 85°C durante 2 horas luego a 120°C durante 5 horas. La mezcla de

reacción se enfrió y se diluyó con EtOAc (100 mL). La mezcla se filtró, y el filtrado se lavó con agua (3X50 mL) y salmuera (50 mL), y se secó. El solvente se removió y el residuo se purificó por cromatografía (SiO_2, EtOAc: Hexano = 1:9) para dar 6-metilbenzofuran-2-carboxilato de etilo (3.1 g, 44% de rendimiento): ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1.34 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 4.32-4.39 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 7.35-7.58 (m, 2H), 7.66-7.70 (m, 2H).

Etapa 2: Se agregó N-Bromosuccinimida (5.6 g, 31.5 mmoles) a una solución agitada de 6-metilbenzofuran-2-carboxilato de etilo (3.1 g, 15.0 mmoles) en CCU (50 mL). La mezcla resultante se calentó a 70°C en un baño de aceite con una bombilla luminosa de 300 vatios durante 5 horas. La mezcla de reacción se enfrió y se filtró. El filtrado se concentró y el residuo se purificó por cromatografía (SiO_2, EtOAC: Hexano = 1:9) para dar 6-(bromometil)benzofuran-2-carboxilato de etilo (2.8 g, 66% de rendimiento): ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1.34 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 4.38 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 4.86 (s, 2H), 7.40-7.45 (m, 1H), 7.76-7.84 (m, 3H).

Etapa 3: Una mezcla de piperidina (1.0 g, 11.3 mmoles), K_2CO_3 (3.6 g, 26 mmoles) y 18-corona-6 (cantidad catalítica) en acetona (10 mL) se calentó a 60°C en un baño de aceite. Una solución de 6-(bromometil)benzofuran-2-carboxilato de etilo (2.0 g, 7.1 mmoles) en acetona (10 mL) se agregó por goteo y la mezcla se agitó a 60°C en un baño de aceite durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió y se filtró. El filtrado se concentró y el residuo se disolvió en EtOAc (100 mL) y se lavó con agua (2X35 mL) y salmuera (35 mL), y se secó. El solvente se removió y el residuo se purificó por cromatografía (SiO_2, CH_3OH : CH_2Cl_2

3: 97) para dar 6-(piperidin-1-ilmetil)benzofuran-2-carboxilato de etilo (1.5 g, 73% de rendimiento): ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 1.40-1.46 (m, 5H), 1.53-1.61 (m, 4H), 2.37-2.40 (m, 4H), 3.59 (s, 2H), 4.40-4.47 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 7.26-7.30 (m, 1H), 7.49 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 7.56-7.60 (m, 2H).

Etapa 4: Una solución de 6-(piperidin-1-ilmetil)benzofuran-2-carboxilato de etilo (1.5 g, 5.2 mmoles) en THF (20 mL) se agregó lentamente a una solución agitada de $LiAlH_4$/THF (1M, 6.7 mL, 6.7 mmoles) en THF (10 mL) a 3-8°C. Después de la adición, la mezcla se agitó a 3°C durante 30 minutos luego se enfrió bruscamente con Na_2CO_3 saturada (50 mL). La mezcla se diluyó con CH_2Cl_2 (50 mL) y la capa acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (3X40 mL). La solución CH_2Cl_2 Combinada se lavó con salmuera (35 mL) y se secó. El solvente se removió y el residuo se purificó por cromatografía (SiO_2, CH_3OH : CH_2Cl_2 3: 97) para dar [6-(piperidin-1-ilmetil)benzofuran-2-il]metanol (0.9 g, 68% de rendimiento): ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 1.41-1.46 (m, 2H), 1.54-1.61 (m, 4H), 2.39 (m, 4H), 3.56 (s, 2H), 4.72 (s, 2H), 6.60 (s, 1H), 7.14-7.17 (dd, J = 1.2 y 7.8 Hz, 1H), 7.42-7.47 (m, 2H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$) δ 24.34, 25.83, 54.42, 57.92, 63.95, 103.88, 111.95, 120.36, 124.36, 127.09, 135.02, 155.38, 156.71.

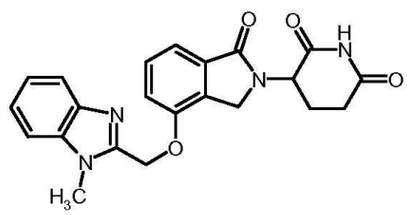
Etapa 5: Se agregó azodicarboxilato de diisopropilo (0.8 g, 4.0 mmoles) a una suspensión agitada de trifenilfosfina enlazada a polímero (3.4 g, 4.3 mmoles) en THF (40 mL) a 3-6°C. Después de agitar a 3°C durante 10 min, una solución de 5-amino-4-(4-hidroxi-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (0.8 g, 2.7 mmoles) y [6-(piperidin-1-ilmetil)benzofuran-2-il]metanol (0.9 g, 3.5 mmoles) en THF (60 mL) se agregó lentamente a 3-6°C.

Después de agitar a 3°C durante 5 min, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se filtró y el sólido se lavó con CH_2Cl_2 (30 mL). El filtrado se concentró y el residuo se disolvió en CH_2Cl_2 (100 mL) y se lavó con $NaHCO_3$ saturado (40 mL), agua (40 mL), salmuera (40 mL) y se secó. El solvente se removió y el residuo se purificó por cromatografía (SiO_2, CH_3OH: CH_2Cl_2 3: 97) para dar 5-amino-5-oxo-4-(1-oxo-4-((6-piperidin-1-ilmetil)benzofuran-2-il)metoxi)isoindolin-2-il)pentanoato de metilo (0.9 g, 64%).

Etapa 6: Una mezcla de 5-amino-5-oxo-4-(1-oxo-4-((6-piperidin-1-ilmetil)benzofuran-2-il)metoxi)isoindolin-2-il)pentanoato de metilo (0.9 g, 1.7 mmoles) y K_2CO_3 (0.2 g, 1.7 mmoles) en DMF (10 mL) se calentó a 80°C en un baño de aceite durante 2.5 horas. La mezcla de reacción se enfrió y se concentró. El residuo se agitó con agua (20 mL) y EtOAc (10 mL). El sólido se recolectó y se volvió a suspender con acetona caliente (10 mL) para dar 3-(1-oxo-4-((6-piperidin-1-ilmetil)benzofuran-2-il)metoxi)isoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona (0.19 g, 22% de rendimiento): pf 216-218°C; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1.39-1.49 (m, 6H), 1.951.99 (m, 1H), 2.33-2.58 (m, 6H), 2.86-2.94 (m, 1H), 3.53 (s, 2H), 4.25 (d, J = 15 Hz, 1H), 4.36 (d, J = 18 Hz, 1H), 5.07-5.13 (dd, J = 6 y 15 Hz, 1H), 5.41 (s, 2H), 7.08 (s, 1H), 7.22 (d, J = 9 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 6 Hz, 1H), 7.49-7.59 (m, 4H), 10.96 (s, 1H); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 22.28, 23.92, 25.47, 31.16, 45.04, 51.55, 53.74, 62.52, 62.70, 107.01, 111.17, 115.09, 115.63, 120.86, 124.05, 126.34, 129.80, 129.93, 133.41, 135.94, 152.41, 152.97, 154.73, 167.88, 170.92, 172.79; Calculado para $C_{28}H_{29}N_3O_5$ + 0.8 H_2O: C, 67.00; H, 6.14; N, 8.37. Encontrado: C, 66.96, H, 5.96,

N, 8.03.

5.25 3-(4-((1-METIL-1H-BENZO[D]IMIDAZOL-2-IL)METOXI)-1-OXOISOINDOLIN-2-IL)PIPERIDIN-2,6-DIONA



Etapa 1: Una mezcla de 1,2-fenilendiamina de N-metilo (5.4 g, 44.0 mmoles) y ácido glicólico (5.0 g, 66.0 mmoles) en HCl 4N (50 mL) se sometió a reflujo durante 45 minutos luego se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se diluyó con agua (100 mL). La mezcla se enfrió en un baño con hielo con agitación vigorosa y se neutralizó con bicarbonato de sodio sólido cuidadosamente. El sólido se recolectó y recristalizó a partir de 1,4-dioxano (40 mL) para dar (1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metanol (5.7 g, 80% de rendimiento): ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 3.82 (s, 3H, N-CH_3), 4.70 (d, J = 5.7 Hz, 2H, CH_2O), 5.75 (t, J = 5.7 Hz, 1H, OH), 7.14-7.26 (m, 2H, Ar), 7.50-7.57 (m, 2H, Ar); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 29.75, 56.39, 109.83, 118.85, 121.28, 122.01, 136.02, 141.77, 153.90.

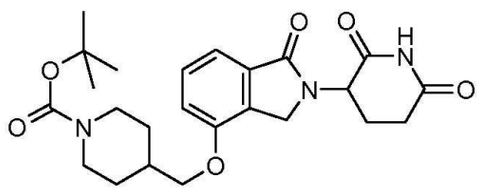
Etapa 2: Se agregó azodicarboxilato de diisopropilo (1.0 g, 4.9 mmoles) a una suspensión agitada de 5-amino-2-(4-hidroxi-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (0.7 g, 2.5 mmoles), (1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metanol (0.6 g, 3.7 mmoles) y trifenilfosfina enlazada a polímero (1.6 g, 4.9 mmoles) en THF (150 mL) a temperatura ambiente. Después de la adición, la mezcla se agitó durante 2 horas. La mezcla de reacción

se filtró y el sólido se lavó con cloruro de metileno (30 mL). El filtrado se concentró y el residuo se purificó por cromatografía (SiO_2, CH_3OH: CH_2Cl_2 3: 97) para dar 5-amino-2-(4-((1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metoxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (0.7 g, 60%).

Etapa 3: Se agregó t-butóxido de potasio/THF (1M, 1.5 mL, 1.5 mmoles) a una solución agitada de 5-amino-2-(4-((1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metoxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (0.7 g, 1.5 mmoles) en THF (30 mL) y DMF (10 mL). Después de la adición, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió en un baño con hielo y se enfrió bruscamente con agua (30 mL). La mezcla se agitó con cloruro de metileno (30 mL) y la capa acuosa se extrajo con cloruro de metileno (2X35 mL). La solución orgánica combinada se lavó con agua (40 mL) y salmuera (40 mL), y se secó. El solvente se removió y el residuo se agitó con agua (20 mL). El solido se recolectó y se volvió a suspender con éter (10 mL) para dar 3-(4-((1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metoxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona (0.3 g, 42%>) como un sólido blanco: pf 233-235°C; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) 8 1.94-1.99 (m, 1H), 2.39-2.59 (m, 2H), 2.86-2.90 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 4.28 (d, J = 17.4 Hz, 1H), 4.38 (d, J = 17.4 Hz, 1H), 5.06-5.13 (dd, J = 5.1 y 13.2 Hz, 1H), 5.57 (s, 2H), 7.22 (dt, J = 1.1 y 7.3 Hz, 1H), 7.30 (dt, J = 1.3 y 8.1 Hz, 1H), 7.36 (t, J = 4.3 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 3.8 Hz, 2H), 7.58 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 10.96 (s, 1H); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 22.29, 30.30, 31.13, 44.99, 51.56, 62.87, 110.26, 115.17, 115.76, 119.29, 121.78, 122.74, 129.83, 129.95, 133.40, 135.98, 141.70, 149.16, 152.91, 167.84, 170.88, 172.79; Calc. para $C_{22}H_{20}N_4O_4$

+ 0.1 H_2O: C, 65.05; H, 5.01; N, 13.79. Encontrado: C, 65.01; H, 5.08; N, 13.58.

5.26 TER-BUTILÉSTER DEL ÁCIDO 4-[2-(2,6-DIOXO-PIPERIDIN-3-IL)-1-OXO-2,3-DIHIDRO-1H-ISOINDOL-4-ILOXIMETIL]-PIPERIDIN-1-CARBOXÍLICO

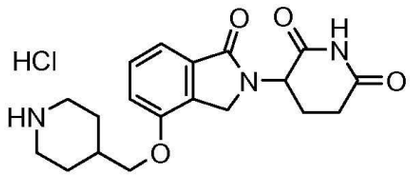


Etapa 1: Se agregó trifenilfosfeno soportado por polímero (1.6 mmoles/g, 1.76 g, 2.19 mmoles) a una solución agitada de metiléster del ácido 4-carbamoil-4-(4-hidroxi-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-butírico (0.29 g, 1.01 mmoles) en THF (15mL) a 0°C, seguida por la adición de diazen-1,2-dicarboxilato de diisopropilo (0.44 ml, 2.19 mmoles). Después de agitar durante 30 min, se agregó 4-hidroximetil-piperidin-1-carboxílico (0.43 g, 2.00 mmoles). La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente luego se filtró, se lavó con metanol (3x10 mL), luego con cloruro de metileno (3x10 mL). El filtrado combinado se evaporó al vacío para dar un aceite, el cual se purificó sobre columna de gel de sílice (gradiente de MeOH/CH_2Cl_2 de 0% a 5% en 60 min) para dar ter-butiléster del ácido 4-[2-(1-carbamoil-3-metoxicarbonil-propil)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-iloximetil]-piperidin-1-carboxílico como un aceite claro (0.27 g, 55% de rendimiento).

Etapa 2: Se agregó ter-butóxido de potasio (0.06 g, 0.55 mmol) a una solución agitada de ter-butiléster del

ácido 4-[2-(1-carbamoil-3-metoxicarbonil-propil)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-iloximetil]-piperidin-1-carboxílico (0.27 g, 0.55 mmol) en THF (10 mL) a 0°C durante 10 minutos. La mezcla se enfrió bruscamente con HCl 1N (2 ml) y se neutralizó con bicarbonato de sodio saturado (4 ml a pH = 8). La mezcla se lavó con acetato de etilo (3x20 mL). Las fases de acetato de etilo combinadas se evaporaron y luego se purificaron sobre columna de gel de sílice (gradiente de $MeOH/CH_2Cl_2$ de 0% a 5% en 40 min) para dar ter-butiléster del ácido 4-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-iloximetil]-piperidin-1-carboxílico como un sólido blanquecino (0.15 g, 60% de rendimiento); HPLC: Simetría del Agua C-18, 3.9 X 150 mm, 5 µm, 1 mL/min, 240 nm, isocrático a 50/50 en 10 min (acetonitrilo/0.1%H_3PO_4), 3.81 min (96.5%); pf: 233-235°C; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1.07 -1.29 (m, 2H, CH_2), 1.40 (s, 9H, $(CH_3)_3$), 1.71 - 1.83 (m, 2H, CH_2), 1.87 - 2.06 (m, 2H, CHH, CHH), 2.36 - 2.47 (m, 1H, CHH), 2.54 - 2.64 (m, 1H, CHH), 2.66 - 2.82 (m, 2H, CH_2), 2.83 - 3.01 (m, 1H, CHH), 3.92 - 4.07 (m, 4H, CH_2CH_2), 4.17 - 4.45 (m, 2H, $ArCH_2$), 5.11 (dd, J = 5.1, 13.2 Hz, 1H, NCH), 7.23 (d, J = 7.9 Hz, 1H, Ar), 7.30 (d, J = 7.4 Hz, 1H, Ar), 7.43 - 7.53 (m, 1H, Ar), 10.97 (s, 1H, NH); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 22.39, 28.09, 28.14, 31.20, 35.28, 43.11(brs debido al rotámero), 44.94, 51.55, 71.97, 78.50, 114.51, 114.98, 129.74, 129.84, 133.21, 153.73, 153.89, 168.03, 170.99, 172.83; LCMS MH = 358; Análisis Calculado para $C_{24}H_{31}N_3O_6$ + 0.1 H_2O: C, 62.76; H, 6.85; N, 9.15; Encontrado: C, 62.75; H, 6.92; N, 8.90.

5.27 CLORHIDRATO DE 3-[1-OXO-4-(PIPERIDIN-4-ILMETOXI)-1,3-DIHIDRO-ISOINDOL-2-IL]-PIPERIDIN-2,6-DIONA



Etapa 1: se agregó trifenilfosfeno soportado por polímero (1.6 mmoles/g, 1.76 g, 2.19 mmoles) a una solución agitada de metiléster del ácido 4-carbamoil-4-(4-hidroxi-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-butírico (0.29 g, 1.01 mmoles) en THF (15mL) a 0°C, seguida por la adición de diazen-1,2-dicarboxilato diisopropilo (0.44 ml, 2.19 mmoles). Después de agitar durante 30 min, se agregó ter-butiléster del ácido 4-hidroximetil-piperidin-1-carboxílico (0.43 g, 2.00 mmoles). La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente luego se filtró, se lavó con metanol (3x10 mL), luego con cloruro de metileno (3x10 mL). El filtrado combinado se evaporó al vacío para dar un aceite, el cual se purificó sobre columna de gel de sílice (gradiente de MeOH/CH_2Cl_2 de 0% a 5% en 60 min) para dar ter-butiléster del ácido 4-[2-(1-carbamoil-3-metoxicarbonil-propil)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-iloximetil]-piperidin-1-carboxílico como un aceite claro (0.27 g, 55% de rendimiento).

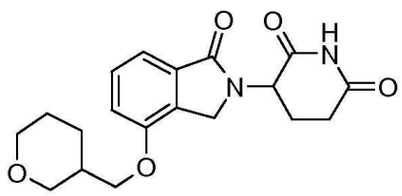
Etapa 2: Se agregó ter-butóxido de potasio (0.060 g, 0.55 mmol) a una solución agitada de ter-butiléster del ácido 4-[2-(1-carbamoil-3-metoxicarbonil-propil)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-iloximetil]-piperidin-1-carboxílico (0.27 g, 0.55 mmol) en THF (10 mL) a 0°C durante 10 minutos. La mezcla se enfrió bruscamente con HCl 1N (2 ml) y se neutralizó con bicarbonato de sodio saturado (4 ml a pH = 8). La mezcla se lavó con acetato de etilo (3x20 mL). Las fases de acetato de etilo combinadas se evaporaron y luego se purificaron sobre columna de gel de sílice

(gradiente de MeOH/CH_2Cl_2 de 0% a 5% en 40 min) para dar ter-butiléster del ácido 4-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-iloximetil]-piperidin-1-carboxílico como un sólido blanquecino (0.15 g, 60% de rendimiento); HPLC: Simetría del Agua C-18, 3.9 X 150 mm, 5 µn, 1 mL/min, 240 nm, isocrático a 50/50 en 10 min (acetonitrilo/0.1%H_3PO_4), 3.81 min (96.5%); pf: 233-235°C; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1.07 -1.29 (m, 2H, CH_2), 1.40 (s, 9H, $(CH_3)_3$), 1.71 - 1.83 (m, 2H, CH_2), 1.87 - 2.06 (m, 2H, CHH, CHH), 2.36 - 2.47 (m, 1H, CHH), 2.54 - 2.64 (m, 1H, CHH), 2.66 - 2.82 (m, 2H, CH_2), 2.83 - 3.01 (m, 1H, CHH), 3.92 - 4.07 (m, 4H, CH_2CH_2), 4.17 - 4.45 (m, 2H, $ArCH_2$), 5.11 (dd, J = 5.1, 13.2 Hz, 1H, NCH), 7.23 (d, J = 7.9 Hz, 1H, Ar), 7.30 (d, J = 7.4 Hz, 1H, Ar), 7.43 - 7.53 (m, 1H, Ar), 10.97 (s, 1H, NH); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 22.39, 28.09, 28.14, 31.20, 35.28, 43.11(brs debido al rotámero), 44.94, 51.55, 71.97, 78.50, 114.51, 114.98, 129.74, 129.84, 133.21, 153.73, 153.89, 168.03, 170.99, 172.83; LCMS MH = 358; Análisis Calculado para $C_{24}H_{31}N_3O_6$ + 0.1 H_2O: C, 62.76; H, 6.85; N, 9.15; Encontrado: C, 62.75; H, 6.92; N, 8.90.

Etapa 3: se agregó HCl 2 M/éter (20 mL) a una solución agitada de ter-butiléster del ácido 4-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-iloximetil]-piperidin-1-carboxílico (0.090 g, 0.196 mmol) en diclorometano (3 mL). La mezcla se agitó durante tres horas y se filtró, luego se secó para dar clorhidrato de 3-[1-oxo-4-(piperidin-4-ilmetoxi)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-piperidin-2,6-diona como un sólido blanco (0.076 g, 98% de rendimiento); HPLC: Simetría del Agua C-18, 3.9 X 150 mm, 5µm, 1 mL/min, 240 nm, isocrático a 9/91 en 10 min (acetonitrilo/0.1%H_3PO_4), 6.22 min (98.0%); pf: 298-300°C;

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1.43 - 1.66 (m, 2H, CH_2), 1.83 - 2.20 (m, 3H, CH_2, CHH), 2.32 - 2.46 (m, 1H, CHH), 2.58 (d, J = 16.8 Hz, 1H, CHH), 2.80 - 3.02 (m, 2H, CH_2), 3.19 -3.44 (m, 2H, CH_2), 4.02 (d, J = 6.2 Hz, 2H, OCH_2), 4.16 - 4.48 (m, 2H, $ArCH_2$), 5.13 (dd, J = 5.1, 13.2 Hz, 1H, NCH), 7.26 (d, J = 8.1 Hz, 1H, Ar), 7.32 (d, J = 7.4 Hz, 1H, Ar), 7.42-7.55 (m, 1H, Ar), 8.69 (d, J = 3.4 Hz, 2H, NH_2Cl), 10.99 (s, 1H, NH); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 22.49, 25.00, 31.18, 33.00, 42.60, 44.91, 51.55, 71.39, 114.60, 115.13, 129.72, 129.88, 133.22, 153.60, 168.01, 171.02, 172.85; LCMS MH = 358; Análisis Calculado para $C_{19}H_{24}N_3O_4Cl$ + 1.0H_2O: C, 55.41; H, 6.36; N, 10.20; Cl, 8.61; Encontrado: C, 55.72; H, 6.16; N, 9.82; Cl, 8.69.

5.28 3-[1-OXO-4-(TETRAHIDRO-PIRAN-3-ILMETOXI)-1,3-DIHIDRO-ISOINDOL-2-IL]-PIPERIDIN-2,6-DIONA



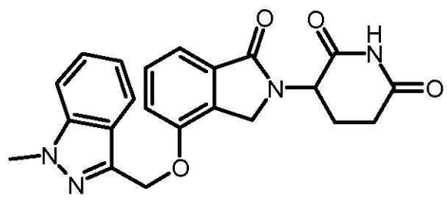
Etapa 1: Se agregó trifenilfosfina enlazada a polímero (1.6 g, 2.06 mmoles, 1.25 mmoles/g) a la solución agitada de metiléster del ácido 4-carbamoil-4-(4-hidroxi-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-butírico (300 mg, 1.03 mmoles) en THF (10 mL) a 0°C. La mezcla resultante se agitó a 0°C durante 10 min, seguido por la adición de DIAD (412 mg, 2.06 mmoles). Después de quince min, se agregó (tetrahidro-piran-3-il)-metanol (239 mg, 2.06 mmoles) a la mezcla. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 17 horas y la reacción se completó. La mezcla de reacción se filtró y el sólido se lavó con diclorometano (6 x 20

mL). El filtrado se concentró y el residuo se purificó por cromatografía ISCO para dar metiléster del ácido 4-carbamoil-4-[1-oxo-4-(tetrahidro-piran-3-ilmetoxi)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-butírico como un aceite claro (256 mg, 64% de rendimiento): LCMS MH = 391.

Etapa 2: Se agregó KO*t*Bu (72 mg, 0.64 mmol) a la solución agitada de metiléster del ácido 4-carbamoil-4-[1-oxo-4-(tetrahidro-piran-3-ilmetoxi)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-butírico (250 mg, 0.0.64 mmol) en tetrahidrofurano (18 mL) a 0°C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y la reacción se agregó mediante HCl (ac. 0.1N, 6 mL) seguido por la adición de agua (10 mL). La mezcla se extrajo con diclorometano (2x 20 mL). Las capas orgánicas se secaron por $MgSO_4$ y se concentraron bajo vacío. El residuo se purificó por cromatografía ISCO y HPLC preparativo para dar 3-[1-oxo-4-(tetrahidro-piran-3-ilmetoxi)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-piperidin-2,6-diona como un sólido blanco (36 mg, 16% de rendimiento). HPLC: Simetría del Agua C-18, 3.9 X 150 mm, 5 µm, 1 mL/min, 240 nm, 30/70, (acetonitrilo/0.1% H_3PO_4): t_R = 4.5(100%); pf: 118-120°C; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1.25 - 1.72 (m, 3H, CH_2, CHH), 1.79 - 1.92 (m, 1H, CHH), 1.92 - 2.09 (m, 2H, CH_2), 2.36 - 2.48 (m, 1H, CHH), 2.53 - 2.64 (m, 1H, CHH), 2.74 - 3.10 (m, 1H, CHH), 3.66 - 3.81 (m, 1H, CHH), 3.83 - 4.08 (m, 3H, CH_2, CHH), 4.13 - 4.47 (m, 2H, CH_2), 5.11 (dd, J = 5.0, 13.1 Hz, 1H, NCH), 7.23 (d, J = 7.9 Hz, 1H, Ar), 7.31 (d, J = 7.0 Hz, 1H, Ar), 7.43 - 7.53 (m, 1H, Ar), 10.97 (s, 1H, NH) * dos protones se sobreponen con pico Me de DMSO y fue confirmado por HMQC; ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 22.32, 24.59, 25.42, 31.16, 35.42, 44.90, 51.53, 67.48, 69.26, 69.44, 114.45, 115.00, 129.73, 129.81, 133.07, 153.43, 167.98,

170.99, 172.83; LCMS MH = 359; Análisis Calculado para $C_{19}H_{22}N_2O_5$ + 0.57 H_2O + 0.015CH_2Cl_2 + 0.04HCOOH : C, 61.56; H, 6.3; N, 7.53; Encontrado : C, 61.16; H, 5.9; N, 7.35.

5.29 <u>3-(4-((1-METIL-1H-INDAZOL-3-IL)METOXI)-1-OXOISOINDOLIN-2-IL)PIPERIDIN-2,6-DIONA</u>



Etapa 1: Se agregó yodometano (10.9 g, 77.1 mmoles) lentamente a una mezcla agitada de ácido 1H-indazol-3-carboxílico (5.0g, 30.8 mmoles) y carbonato de potasio (12.8g, 92.5 mmoles) en DMF (30 mL). La mezcla resultante se calentó a 50°C en un baño de aceite durante 4 horas. La mezcla de reacción se enfrió y se vertió en agua con hielo (200 mL). La mezcla se extrajo con EtOAc (4X50 mL) y la solución de EtOAc combinada se lavó con agua (3X40 mL) y salmuera (40 mL), y se secó ($MgSO_4$). El solvente se removió y el residuo se purificó por cromatografía (SiO_2, EtOAc: Hexano 2:8) para dar 1-metil-1H-indazol-3-carboxilato de metilo (3.9 g, 66% de rendimiento): ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 3.93 (s, 3H), 4.17 (s, 3H), 7.33-7.38 (ddd, J = 1.8, 6.9 y 8.1 Hz, 1H), 7.48-7.53 (ddd, J = 1.1, 6.9 y 8.4 Hz, 1H), 7.77-7.80 (td, J = 0.8 y 8.5 Hz, 1H), 8.06-8.09 (td, J = 1.0 y 8.2 Hz, 1H); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 36.26, 51.54, 110.75, 120.99, 122.75, 123.10, 126.61, 133.25, 140.64, 162.28.

Etapa 2: Una solución de 1-metil-1H-indazol-3-carboxilato de metilo (3.8 g, 20.0 mmoles) en éter (100 mL) se enfrió a 5°C. Una solución de $LiBH_4$/THF (2M, 15.0 mL, 30

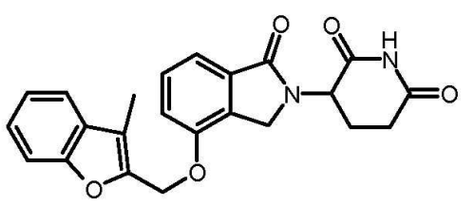
mmoles) se agregó lentamente a 5-10°C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2.5 horas y luego se enfrió en un baño con hielo y se enfrió bruscamente con agua (30 mL). La capa acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (50 mL) y la solución orgánica combinada se lavó con agua (2X40 mL) y salmuera (40 mL), y se secó. El solvente se removió y el residuo se purificó por cromatografía (SiO_2, EtOAc: Hexano 4: 6) para dar (1-metil-1H-indazol-3-il)-metanol (2.8 g, 86% de rendimiento): ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 3.98 (s, 3H), 4.79 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 5.24 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 7.09-7.14 (dt, J = 0.9 y 6.0 Hz, 1H), 7.35-7.40 (dt, J = 1.2 y 6.0 Hz, 1H), 7.54-7.58 (dt, J = 9.0 y 0.6 Hz, 1H), 7.83-7.86 (dt, J = 9.0 y 0.9 Hz, 1H); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 34.96, 56.43, 109.39, 119.71, 120.72, 121.90, 125.91, 140.58, 144.42.

Etapa 3: Se agregó azodicarboxilato de diisopropilo (1.3 g, 6.4 mmoles) a una suspensión agitada de 5-amino-4-(4-hidroxi-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (0.9g, 3.2 mmoles), (1-metil-1H-indazol-3-il)-metanol (0.8 g, 4.8 mmoles), y trifenilfosfina enlazada a polímero (2.1 g, 6.4 mmoles) en THF (60 mL) a 5-8°C. Después de la adición, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se filtró y el sólido se lavó con CH_2Cl_2 (30 mL). El filtrado se concentró y el residuo se purificó por cromatografía (SiO_2, CH_3OH: CH_2Cl_2 3: 97) para dar 5-amino-4-(4-((1-metil-1H-indazol-3-il)metoxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (0.5 g, 36%).

Etapa 4: Una solución de t-butóxido de potasio/THF (1M, 0.9 mL, 0.9 mmol) se agregó a una solución agitada de 5-amino-4-(4-((1-metil-1H-indazol-3-il)metoxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (0.4 g, 0.9

mmol) en THF (30 mL) a 5°C. La mezcla de reacción se agitó a 5°C durante 5 minutos luego se calentó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió en un baño con hielo y se enfrió bruscamente con NH_4Cl saturada (10 mL). La mezcla se diluyó con CH_2Cl_2 (50 mL) y agua (20 mL). La capa acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (30 mL) y la solución CH_2Cl_2 combinada se lavó con agua (40 mL) y salmuera (40 mL), y se secó. El solvente se removió y el residuo se purificó por cromatografía (SiO_2, CH_3OH: CH_2Cl_2 3: 97) para dar 3-(4-((1-metil-1H-indazol-3-ilmetoxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-piperidin-2,6-diona (0.2 g, 51% de rendimiento): pf 14-142°C; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1.93-1.97 (m, 1H), 2.38-2.57 (m, 2H), 2.84-2.88 (m, 1H), 4.05 (s, 3H), 4.21 (d, J = 17.4 Hz, 1H), 4.31 (d, J = 17.4 Hz, 1H), 5.04-5.10 (dd, J = 4.8 y 13.2 Hz, 1H), 5.56 (s, 2H), 7.14-7.19 (dt, J = 0.6 y 6.9 Hz, 1H), 7.31-7.34 (dd, J = 3.9 y 4.8 Hz, 1H), 7.30-7.45 (dt, J = 3.9 y 4.8 Hz, 1H), 7.39-7.45 (dt, J = 0.9 y 6.6 Hz, 1H), 7.50-7.52 (m, 2H), 7.63 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 10.93 (s, 1H); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 22.24, 31.15, 35.32, 45.08,51.56, 63.13, 109.88, 115.10, 115.32, 120.06, 120.67, 122.15, 126.28, 129.78, 129.90, 133.30, 139.14, 140.58, 153.45, 167.92, 170.91, 172.77; Calculado para $C_{22}H_{20}N_4O_4$: C, 65.34; H, 4.98; N, 13.85. Encontrado: C, 64.96; H, 4.96; N, 13.74.

5.30 <u>3-(4-((3-METILBENZOFURAN-2-IL)METOXI)-1-OXOISOINDOLIN-2-IL)-PIPERIDIN-2,6-DIONA</u>

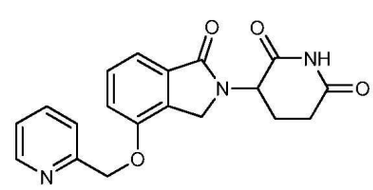


Etapa 1: Se agregó Borano/THF (1M, 22.7 mL, 22.7 mmoles) lentamente a una solución agitada de ácido 3-metilbenzofuran-2-carboxílico (2 g, 11.4 mmoles) en THF (30 mL) a 5-7°C. Después de la adición, la mezcla se agitó a 5°C durante 10 minutos luego se calentó a temperatura ambiente durante 5 horas. La mezcla de reacción se enfrió en un baño con hielo y se extinguió con agua (15 mL) lentamente. La mezcla se diluyó con CH_2Cl_2 (35 mL) y agua (15 mL) y la capa acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (2X35 mL). La solución CH_2Cl_2 combinada se lavó con $NaHCO_3$ saturado (25 mL), agua (25 mL) y salmuera (25 mL), y se secó. El solvente se removió y el residuo se purificó por cromatografía (SiO_2, CH_2Cl_2) para dar (3-metil-benzofuran-2-il)-metanol (1.4 g, 78%); ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 2.21 (s, 3H), 4.56 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 5.29 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 7.20-7.31 (m, 2H), 7.47-7.56 (m, 2H); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 7.46, 53.83, 110.71, 111.33, 119.48, 122.20, 124.14, 129.51, 152.98, 153.27.

Etapa 2: Se agregó azodicarboxilato de diisopropilo (1.3 g, 6.2 mmoles) a una suspensión agitada de 5-amino-4-(4-hidroxi-1-oxo-isoindolin-2-il)-5-oxo-pentanoato de metilo (0.9 g, 3.1 mmoles), (3-metil-benzofuran-2-il)-metanol (0.8 g, 4.6 mmoles) y trifenilfosfina enlazada a polímero (2.1 g, 6.2 mmoles) en THF (60 mL) a 5-8°C. Después de la adición, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se filtró y el sólido se lavó con CH_2Cl_2 (30 mL). El filtrado se concentró y el residuo se purificó por cromatografía (SiO_2, CH_3OH: CH_2Cl_2 3: 97) para dar 5-amino-4-(4-((3-metil-benzofuran-2-il)metoxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-oxopentanoato de metilo (1.0 g , 72%).

Etapa 3: Una solución de t-butóxido de potasio/THF (1M, 2.2 mL, 2.2 mmoles) se agregó lentamente a una solución agitada de 5-amino-4-(4-((3-metil-benzofuran-2-il)metoxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (1.0 g, 2.2 mmoles) en THF (30 mL) a 5°C. La mezcla se agitó a 5°C durante 5 minutos luego se calentó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió en un baño con hielo y se enfrió bruscamente con HCl 1N (10 mL). La mezcla se diluyó con CH_2Cl_2 (50 mL) y agua (10 mL). La capa acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (30 mL) y la solución CH_2Cl_2 combinada se lavó con agua (40 mL) y salmuera (40 mL), y se secó. El solvente se removió y el residuo se purificó por cromatografía (SiO_2, CH_3OH: CH_2Cl_2 3: 97) para dar 3-(4-((3-metilbenzofuran-2-il)metoxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona (0.5 g, 60% de rendimiento): pf 210-212°C; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1.96-1.98 (m, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.27-2.57 (m, 2H), 2.83-2.90 (m, 1H), 4.23 (d, J = 17.4 Hz, 1H), 4.33 (d, J = 17.7 Hz, 1H), 5.06-5.12 (dd, J = 5.1 y 13.2 Hz, 1H), 5.40 (s, 2H), 7.25-7.37 (m, 3H), 7.45-7.48 (dd, J = 0.6 y 8.1 Hz, 1H), 7.51-7.56 (dt, J = 0.9 y 8.1 Hz, 2H), 7.61-7.63 (dd, J-0.9 y 7.8 Hz, 1H), 10.94 (s, 1H); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 7.55, 22.25, 31.16, 45.04, 51.54, 60.93, 111.04, 115.23, 115.64, 119.98, 122.60, 125.08, 128.95, 129.81, 130.00, 133.38, 147.64, 153.17, 153.68, 167.89, 170.82, 170.91, 172.78; Calculado para $C_23H_2ON_2O_5$: C, 68.31; H, 4.98; N, 6.93. Encontrado: C, 68.09; H, 5.00; N, 6.81.

5.31 3-(1-OXO-4-(PIRIDIN-2-ILMETOXI)ISOINDOLIN-2-IL)PIPERIDIN-2,6-DIONA

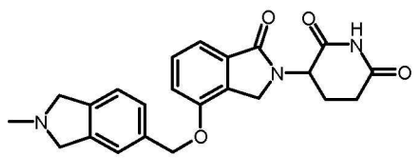


A una mezcla de trifenilfosfina soportada en polímero (0.63 g, 1.88 mmoles) y 5-amino-4-(4-hidroxi-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (0.25 g, 0.86 mmol) en THF (15 mL) enfriado abajo de 0°C, se agregó por goteo DIAD (0.37 ml, 1.88 mmoles). Luego se agregó carbinol 3-piridilo (0.10 mL, 1.03 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 1 hora y luego a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción luego se filtró a través de celite. El celite se lavó con acetato de etilo (100 mL). La fase de acetato de etilo se lavó con agua, se secó con $MgSO_4$, y el solvente se evaporó. El residuo se purificó por ISCO instantáneo (40 g columna, gradiente MeOH/CH_2Cl_2 0/100 a 5/95 en 30 min, elución del producto a 5/95). El solvente se evaporó y el producto sin purificar se llevó a la siguiente etapa.

Al producto sin purificar agitado en THF (10 mL) y enfriado abajo de 0°C, se agregó KO*t*Bu (0.064 g, 0.57 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora y 30 minutos. Se agregó ácido acético (5 gotas) a la mezcla de reacción. Se agregó acetato de etilo (100 mL) y se lavó con una solución saturada de bicarbonato de sodio (2 x 100 mL) y salmuera (100 mL), y se secó ($MgSO_4$). Después de la filtración del agente de secado, el solvente se concentró para dar 3-(1-oxo-4-(piridina-2-ilmetoxi)isoindolin-2-il)piperidina 2,6-diona como un sólido blanco (0.13 g, 43% de rendimiento): HPLC: Waters Xterra RP18, 3.9 X 150 mm, 5 µm, 1 mL/min, 240 nm, 25/75 acetonitrilo/0.1% HCOONH4, 3.58 min (98.63%); pf: 235-237°C; 1H NMR (DMSO-d6) δ 1.86 - 2.16 (m, 1H, CHH), 2.18 - 2.47 (m, 1H, CHH), 2.53 - 2.70 (m, 1H,

CHH), 2.78 - 3.06 (m, 1H, CHH), 4.16 - 4.35 (m, 1H, CHH), 4.36 - 4.52 (m, 1H, CHH), 5.11 (dd, J = 5.0, 13.1 Hz, 1H, CH), 5.31 (s, 2H, CH2), 7.36 (dd, J = 4.3, 7.7 Hz, 2H, Ar), 7.41 - 7.69 (m, 2H, Ar), 7.93 (d, J = 7.7 Hz, 1H, Ar), 8.65 (d, J = 49.3 Hz, 2H, Ar), 10.97 (s, 1H, NH); 13C NMR (DMSO-d6) δ 22.33, 31.16, 45.03,51.56, 67.25, 114.97, 115.47, 123.62, 129.83, 130.02, 132.25, 133.36, 135.69, 148.94, 149.19, 153.23, 167.93, 170.93, 172.81; LCMS MH = 352; Análisis Calculado para $C_{19}H_{17}N_3O_4$ + 0.4 H_2O: C, 63.64; H, 5.00; N, 11.72; Encontrado: C, 63.34; H, 5.12; N, 11.48.

5.32 <u>3-(4-((2-METILISOINDOLIN-5-IL)METOXI)-1-OXOISOINDOLIN-2-IL)-PIPERIDIN-2,6-DIONA</u>



Etapa 1: Una solución de $LiAlH_4$/THF (1M, 24 mL, 24 mmoles) se agregó lentamente a una solución agitada de ter-butiléster del ácido 5-hidroximetil-1,3-dihidro-isoindol-2-carboxílico (3.0g, 12.0 mmoles) en THF (30 mL) a 5°C. Después de la adición, la mezcla de reacción se calentó lentamente a reflujo durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió en un baño con hielo y se enfrió bruscamente con agua (20 mL). La mezcla se diluyó con EtOAc (25 mL) y se filtró a través de celite. El filtrado se concentró y el residuo se disolvió en EtOAc (100 mL). La solución de EtOAc se lavó con agua (2X25 mL) y salmuera (25 mL), y se secó. El solvente se removió para dar (2-metil-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il)-metanol (1.2 g, 62% de rendimiento): ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 2.55 (s, 3H), 3.76 (s, 2H), 3.85 (s, 2H), 4.10 (b, 1H), 4.55 (s, 2H), 6.96 (s, 1H),

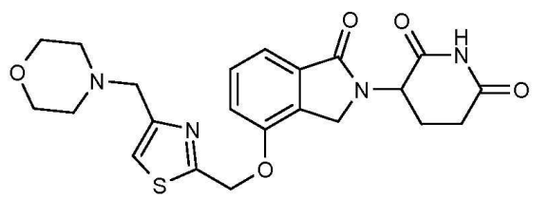
7.04-7.10 (m, 2H).

Etapa 2: Se agregó azodicarboxilato de diisopropilo (0.9 g, 4.6 mmoles) lentamente a una suspensión agitada de trifenilfosfina enlazada a polímero (3.9 g, 4.9 mmoles) en THF (40 mL) a 3-5°C. Después de agitar a 3°C durante 10 min, a solución de 5-amino-4-(4-hidroxi-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (0.9 g, 3.1 mmoles) y (2-metil-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il)-metanol (0.7 g, 4.0 mmoles) en THF (60 mL) se agregó lentamente a 3-6°C. La mezcla de reacción se agitó a 3°C durante 5 minutos luego se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se filtró y el sólido se lavó con CH_2Cl_2 (30 mL). El filtrado se concentró y el residuo se disolvió en CH_2Cl_2 (100 mL). La solución de CH_2Cl_2 se lavó con $NaHCO_3$ saturado (40 mL), agua (2X30 mL), y salmuera (30 mL), y se secó. El solvente se removió y el residuo se purificó por cromatografía (SiO_2, CH_3OH: CH_2Cl_2 3: 97) para dar 5-amino-4-(4-((2-metilisoindolin-5-il)metoxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (0.5 g, 39% de rendimiento): ^1H NMR ($CDCl_3$) δ 2.14-2.46 (m, 4H), 2.60 (s, 3H), 3.63 (s, 3H), 3.92 (s, 4H), 4.34-4.48 (m, 2H), 4.88-4.92 (dd, J = 3.3 y 8.7 Hz, 1H), 5.12 (s, 2H), 5.56 (s, 1H), 6.34 (s, 1H), 7.05-7.08 (dd, J = 1.5 y 6.9 Hz, 1H), 7.22-7.26 (m, 3H), 7.36-7.44 (m, 2H).

Etapa 3: Una mezcla de 5-amino-4-(4-((2-metilisoindolin-5-il)metoxi)-1-oxo-isoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (0.3 g, 0.6mol) y K_2CO_3 (0.09g, 0.6 mmol) en DMF (10 mL) se calentó a 80°C en un baño de aceite durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió y se concentró y el residuo se agitó con agua (20 mL). El sólido

se recolectó y se volvió a suspender con acetona (10 mL) para dar 3-(4-((2-metilisoindolin-5-il)metoxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona (0.2 g, 66% de rendimiento): pf 262-264°C; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1.97-1.99 (m, 1H), 2.41-2.59 (m, 5H), 2.91 (m, 1H), 3.80 (s, 4H), 4.27 (d, J = 17.7 Hz, 1H), 4.37 (d, J = 17.7 Hz, 1H), 5.07-5.13 (dd, J = 5.1 y 13.2 Hz, 1H), 5.21 (s, 2H), 7.22-7.51 (m, 6H), 10.96 (s, 1H); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 22.31, 31.16, 41.83, 45.08, 51.56, 60.01, 60.13, 69.65, 115.00, 115.17, 121.54, 122.02, 126.25, 129.77, 129.93, 133.28, 134.96, 140.64, 141.08, 153.46, 167.98, 170.96, 172.81; Calculado para $C_{23}H_{23}N_3O_4$ + 0.4 H_2O: C, 66.94; H, 5.81; N, 10.18. Encontrado: C, 66.80; H, 5.52; N, 10.14.

5.33 <u>3-(4-((4-(MORFOLINOMETIL)TIAZOL-2-IL)METOXI)-1-OXOISOINDOLIN-2-IL)PIPERIDIN-2,6-DIONA</u>



Etapa 1: La mezcla de 2-amino-2-tioxoacetato de etilo (2 g, 15.02 mmoles) y 1,3-dicloropropan-2-ona (2.193 g, 17.27 mmoles) en tolueno (20 mL) se calentó bajo reflujo durante 3 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se agregó acetato de etilo (50 mL). La mezcla se lavó con $NaHCO_3$ acuoso saturado (30 mL) y salmuera (30 mL), y se secó sobre $MgSO_4$. El solvente se evaporó y el producto se purificó por ISCO (columna de gel de sílice de 120 g, gradiente de EtOAc/hexanos de 0% a 20% en 30 min) para dar 4-(clorometil)tiazol-2-carboxilato de etilo como un aceite amarillo (2.07 g, 67% de rendimiento); ^{1}H NMR (CLOROFORM-d)

1.45 (t, J = 7.2 Hz, 3H, CH_3), 4.50 (q, J = 7.1 Hz, 2H, CH_2), 4.78 (s, 2H, CH_2), 7.64 (s, 1H, Ar).

Etapa 2: A una solución de 4-(clorometil)tiazol-2-carboxilato de etilo (1.5 g, 7.29 mmoles) en acetonitrilo (30 ml) se agregaron morfolina (1.27 g, 14.59 mmoles) y trietilamina (2.03 ml, 14.59 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se removió bajo vacío, el residuo se disolvió en acetato de etilo (100 mL), se lavó con bicarbonato de sodio acuoso saturado (2 x 20 ml), agua (2 x 50 mL), salmuera (30 ml), y se secó sobre $MgSO_4$. El solvente se removió para dar 4-(morfolinometil)tiazol-2-carboxilato de etilo (1.72 g, 92% de rendimiento); ^{1}H NMR (CLOROFORM-d) δ 1.45 (t, J =7.1 Hz, 3H, CH_3), 2.47 - 2.66 (m, 4H, CH_2, CH_2), 3.68 - 3.78 (m, 4H, CH_2, CH_2), 3.80 (s, 2H, CH_2), 4.49 (q, *J*= 7.1 Hz, 2H, CH_2), 7.53 (s, 1H, Ar).

Etapa 3: A una solución de 4-(morfolinometil)tiazol-2-carboxilato de etilo (0.8 g, 3.12 mmoles) en THF (10 ml) se agregó lentamente una solución de hidruro de diisobutilaluminio (1 M en tolueno, 9.36 mL, 9.36 mmoles) a 0°C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se agregaron una solución de sal Rochelle (1.0 M, 50 ml) y acetato de etilo (50 ml). La suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La separación de fases clara se logró. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 40 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con $NaHCO_3$ acuoso saturado (5 mL) y salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, y se concentró para dar (4-(morfolinometil)tiazol-2-il)metanol (600 mg, 90% de rendimiento); ^{1}H NMR (CLOROFORM-d) δ 2.44 - 2.63 (m, 4H,

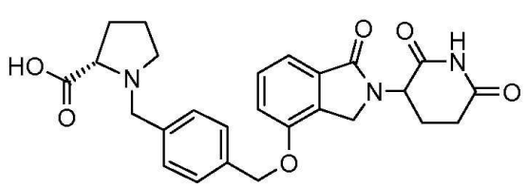
CH_2, CH_2), 3.64 (s, 2H, CH_2), 3.71 - 3.81 (m, 4H, CH_2, CH_2), 4.95 (s, 2H, CH_2), 7.12 (s, 1H, Ar).

Etapa 4: Se agregó trifenilfosfina soportada en polímero (1.6 mmoles/g, 4.13 g, 6.61 mmoles) a una suspensión agitada de 5-amino-4-(4-hidroxi-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (966 mg, 3.31 mmoles) en THF (40 mL) a 0°C, seguida por azodicarboxilato de diisopropilo (1.34 g, 6.61 mmoles). Después de agitar durante 10 min, se agregó (4-(morfolinometil)tiazol-2-il)metanol (850 mg, 3.97 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche y se filtró. La resina se enjuagó con diclorometano y metanol (2 x 50 ml cada lavado). Los filtrados combinados y lavados se concentraron y se purificó por ISCO (columna de gel de sílice 80 g, gradiente de MeOH/CH_2Cl_2 de 0% a 5% en 40 min) para dar 5-amino-4-(4-((4-(morfolinometil)tiazol-2-il)metoxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (360 mg, 22% de rendimiento); ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1.98 - 2.34 (m, 4H, CH_2, CH_2), 2.34 - 2.46 (m, 4H, CH_2, CH_2), 3.50 (s, 3H, CH_3), 3.53 - 3.59 (m, 4H, CH_2, CH_2), 3.60 (s, 2H, CH_2), 4.33 - 4.65 (m, 2H, CH_2), 4.74 (d, J = 5.5 Hz, 1H, CH), 5.55 (s, 2H, CH_2), 7.20 (s, 1H, NH*H*), 7.35 (t, J= 7.2 Hz, 2H, Ar), 7.44 - 7.57 (m, 2H, Ar), 7.61 (s, 1H, NH*H*).

Etapa 5: A una solución de 5-amino-4-(4-((4-(morfolinometil)tiazol-2-il)metoxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (320 mg, 0.65 mmol) en THF (10 mL) se agregó ter-butóxido de potasio (73 mg, 0.65 mmol) a 0°C. La mezcla formada se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas. La reacción se enfrió bruscamente con ácido acético (0.5 mL). El solvente se removió bajo vacío. El residuo se dividió entre acetato de etilo (20 mL)

y bicarbonato de sodio acuoso saturado (10 mL). La fase orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio. El solvente se evaporó y el producto sin purificar se volvió a suspender con acetonitrilo (4 mL) para dar 3-(4-((4-(morfolinometil)tiazol-2-il)metoxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona como un sólido blanco (200 mg, 67% de rendimiento); pf: 218-220°C; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1.89 - 2.05 (m, 1H, CH*H*), 2.42 (d, J= 4.5 Hz, 4H, CH_2), 2.44 - 2.49 (m, 1H, CH*H*), 2.55 (br. s., 1H, CH*H*), 2.82 - 3.08 (m, 1H, CH*H*), 3.57 (dd, J= 5.2, 9.7 Hz, 6H, CH_2, CH_2, CH_2), 4.18 - 4.55 (m, 2H, CH_2), 5.12 (dd, J= 5.0, 13.1 Hz, 1H, CH), 5.56 (s, 2H, CH_2), 7.38 (dd, J= 5.6, 7.5 Hz, 2H, Ar), 7.45 - 7.65 (m, 2H, Ar), 10.98 (s, 1H, NH); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 22.31, 31.18, 45.03, 51.62, 52.97, 57.52, 66.10, 66.93, 115.47, 115.99, 118.09, 129.86, 129.99, 133.46, 152.71, 152.88, 165.07, 167.81, 170.93, 172.81; LCMS MH = 457; HPLC: Waters Xterra C-18, 3.9 X 150 mm, 5 µm, 1 mL/min, 240 nm, Gradiente (CH_3CN/0.1% $HCOONH_4$) 5/95 a 95/5 en 5 min, 95/5 10min: t_R = 3.95 (99.07%); Análisis Calculado para $C_{22}H_{24}N_4O_5S$: C, 57.88; H, 5.30; N, 12.27; Encontrado: C, 57.64; H, 5.36; N, 12.14.

5.34 <u>ÁCIDO 1-{4-[2-(2,6-DIOXO-PIPERIDIN-3-IL)-1-OXO-2,3-DIHIDRO-1H-ISOINDOL-4-ILOXIMETIL]-BENCIL}-PIRROLIDIN-2-CARBOXÍLICO</u>



Etapa 1: A la solución agitada de 5-amino-4-(4-(4-(bromometil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-

oxopentanoato de metilo (900mg, 1.89 mmoles) en acetonitrilo (18 mL) se agregó pirrolidin-2-carboxilato de (S)-*ter*-butilo (357 mg, 2.08 mmoles) y DIPEA (0.661 ml, 3.79 mmoles). La solución amarilla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche y la reacción se completó. La mezcla de reacción se concentró y disolvió en DCM (30mL). La solución se lavó por $NaHCO_3$ (ac, sat., 15mL). La capa orgánica se secó mediante $MgSO_4$ y se concentró para dar el producto sin purificar de ter-butiléster del ácido 1-{4-[2-(1-Carbamoil-3-metoxicarbonil-propil)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-iloximetil]-bencil}-pirrolidin-2-carboxílico como un aceite café claro (1.23g). El compuesto se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional: LCMS MH = 566.

Etapa 2: A la solución agitada de 1-(4-((2-(1-amino-5-metoxi-1,5-dioxopentan-2-il)-1-oxoisoindolin-4-iloxi)metil)bencil)pirrolidin-2-carboxilato de (2S)-ter-butilo (1.071 g, 1.89 mmoles) en Tetrahidrofurano (18 ml) se agregó t-butilóxido de potasio (0.212 g, 1.89 mmoles) en una porción a 0°C. La solución de inmediato se volvió amarilla. La mezcla se agitó a 0°C durante 10 minutos y a temperatura ambiente durante 1 hora antes la mezcla de reacción se diluyó con DCM (70mL). La mezcla se acidificó por HCl (ac, 1N, 3 mL) y luego se basificó con $NaHCO_3$ (ac, sat., 3mL). La mezcla se agregó mediante salmuera (15 mL) y se extrajo. La capa acuosa se extrajo con DCM (25mL). Las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre $MgSO_4$. La mezcla se filtró y se concentró para dar un sólido blanco. El sólido blanco se agitó en DCM (2mL) y éter (40mL) durante la noche y se filtró para dar ter-butiléster del ácido 1-{4-[2-(2,6-Dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-

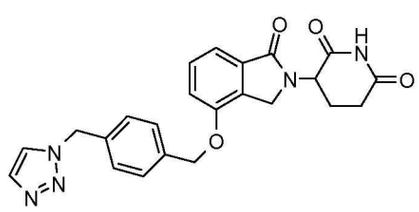
1H-isoindol-4-iloximetil]-bencil}-pirrolidina-2-carboxílico como un sólido blanco (700mg, 69% de rendimiento). El filtrado se concentró para dar segundo cultivo de ter-butiléster del ácido 1-{4-[2-(2,6-Dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-iloximetil]-bencil}-pirrolidin-2-carboxílico con la misma impureza como un sólido blanquecino (301 mg, 30% de rendimiento): ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1.38 (s, 9H, CH_3, CH_3, CH_3), 1.62 - 1.88 (m, 3H, CHH, CH_2), 1.91 - 2.10 (m, 2H, CH_2), 2.29 - 2.48 (m, 2H, CHH, CHH), 2.52 - 2.64 (m, 1H, CHH), 2.75 - 3.00 (m, 2H, CHH, CHH), 3.06 - 3.21 (m, 1H, CHH), 3.45 - 3.59 (m, 1H, CHH), 3.89 (d, J = 13.0 Hz, 1H, CHH), 4.18 - 4.48 (m, 2H, CHH, CHH), 5.11 (dd, J = 5.1, 13.2 Hz, 1H, CHH), 5.22 (s, 2H, CH_2), 7.32 (d, J = 7.6 Hz, 4H, Ar), 7.39 - 7.54 (m, 3H, Ar), 10.97 (s, 1H, NH); LCMS MH = 534.

Etapa 3: A la solución agitada de 1-(4-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-4-iloxi)metil)bencil)-pirrolidin-2-carboxilato de (2S)-*ter*-butilo (620mg, 1.16 mmoles) en DCM (5 ml) se agregó cloruro de hidrógeno, 2M en dietiléter (5.81 ml, 11.62 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 días y la reacción se completó.

La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó por cromatografía ISCO y prep HPLC para dar ácido 1-{4-[2-(2,6-Dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-iloximetil]-bencil}-pirrolidin-2-carboxílico (170mg, 31% de rendimiento) como un sólido blanquecino: HPLC: Simetría del Agua C-18, 3.9 X 150 mm, 5 µm, 1 mL/min, 240 nm, 20/80 (CH_3CN/0.1%H_3PO_4): t_R = 3.81 (96.0%); pf: 260-262°C; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1.66 - 1.81 (m, 1H, CHH), 1.82 - 2.09 (m, 3H, CHH, CHH, CHH), 2.21 (dq, J = 8.5, 12.7 Hz,

1H, CHH), 2.36 - 2.50 (m, 1H, CHH), 2.57 - 2.69 (m, 1H, CHH), 2.80 - 3.02 (m, 1H, CHH), 3.24 - 3.38 (m, 1H, CHH), 3.47 - 3.56 (m, 1H, CHH), 4.04 (d, J = 12.8 Hz, 1H, CHH), 4.04 - 4.04 (m, 1H, CHH), 4.21 - 4.36 (m, 2H, CHH, CHH), 4.47 (d, J = 17.6 Hz, 1H, CHH), 5.11 (dd, J =5.1, 13.2 Hz, 1H, CHH), 5.28 (s, 2H, CH_2), 7.32 - 7.41 (m, 2H, Ar), 7.47 - 7.58 (m, 5H, Ar); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 22.33, 22.72, 28.52, 31.18, 45.10, 51.56, 52.81, 56.90, 65.76, 69.32, 114.99, 115.25, 127.67, 129.38, 129.80, 129.95, 133.30, 135.95, 136.03, 153.45, 167.97, 170.96, 172.35, 172.81; LCMS MH = 478; Análisis Calculado para $C_{26}H_{27}N_3O_6$+3H_2O + 0.2CH_2Cl_2: C, 57.37; H, 6.14; N, 7.66; Encontrado: C, 57.08; H, 5.74; N, 7.36.

5.35 <u>3-[1-OXO-4-(4-[1,2,3]TRIAZOL-1-ILMETIL-BENCILOXI)-1,3-DIHIDRO-ISOINDOL-2-IL]-PIPERIDIN-2,6-DIONA</u>



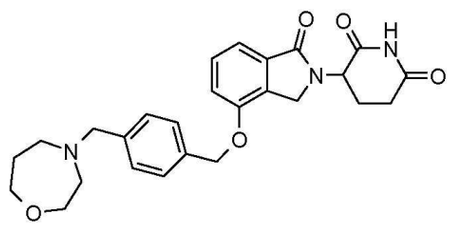
Etapa 1: A la solución agitada de 1H-1,2,3-triazol (139 mg, 2.020 mmoles) en Acetonitrilo (15 mL) se agregó 5-amino-4-(4-(4-(bromometil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (800mg, 1.683 mmoles) y DIPEA (0.588 ml, 3.37 mmoles) a temperatura ambiente. La solución clara resultante se agitó a temperatura ambiente durante 19 horas. A la mezcla se agregó DCM (50 mL). La capa orgánica se extrajo con $NaHCO_3$ (sat. ac, 5 mL) y salmuera (10 mL). La capa orgánica se concentró por purificación ISCO para dar metiléster del ácido 4-Carbamoil-4-[1-oxo-4-(4-[1,2,3]triazol-1-ilmetil-

benciloxi)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-butírico como un sólido blanco (710mg, 70% de rendimiento); LCMS MH = 464; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1.96 - 2.31 (m, 4H, CH_2, CH_2), 3.50 (s, 3H, CH_3), 4.39 (d, *J*= 17.8 Hz, 1H, CHH), 4.52 (d, *J*= 17.6 Hz, 1H, CH*H*), 4.67 - 4.78 (m, 1H, CHH), 5.23 (s, 2H, CH_2), 5.63 (s, 2H, CH_2), 7.18 (s, 1H, Ar), 7.23 - 7.37 (m, 4H, Ar), 7.40 -7.53 (m, 3H, Ar), 7.57 (s, 1H, NHH), 7.75 (d, *J*= 0.8 Hz, 1H, Ar), 8.20 (d, *J*= 0.8 Hz, 1H, Ar).

Etapa 2: A la solución agitada de 4-(4-(4-((1H-1,2,3-triazol-1-il)metil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-amino-5-oxopentanoato de metilo (710 mg, 1.53 mmoles) en Tetrahidrofurano (15 ml) se agregó KO*t*Bu (200 mg, 1.78 mmoles) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 4 horas, se agregó KO*t*Bu (40mg, 0.36 mmol). Después de 30 min, la mezcla de reacción se diluyó por EtOAc (50 mL) y se acidificó por HCl (ac, 1N, 4 mL) seguido por la adición de $NaHCO_3$ (ac, sat., 4 mL) y salmuera (15 mL). La mezcla se extrajo y la capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró bajo vacío para dar un sólido blanco. El sólido blanco se suspendió en éter (30 mL) y se agitó durante el fin de semana. La suspensión se filtró para dar 3-[1-Oxo-4-(4-[1,2,3]triazol-1-ilmetil-benciloxi)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-piperidin-2,6-diona como un sólido blanco (440 mg, 67% de rendimiento); HPLC: Simetría del Agua C-18, 3.9 X 150 mm, 5 µm, 1 mL/min, 240 nm, 30/70, CH_3CN/0.1%H_3PO_4), 4.84 minutos (98.4%); pf: 133-135°C; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1.90 - 2.03 (m, 1H, M_{01}, 2.35 - 2.48 (m, 1H, CHH), 2.53 - 2.63 (m, 1H, CHH), 2.81 - 3.00 (m, 1H, CHH), 4.24 (d, *J*= 17.6 Hz, 1H, CHH), 4.40 (d, *J* = 17.6 Hz, 1H, CHH), 5.10 (dd, *J*= 5.1, 13.2 Hz, 1H, CHH), 5.23 (s, 2H, CH_2), 5.63 (s, 2H, CH_2), 7.26 - 7.37 (m, 4H,

Ar), 7.43 - 7.53 (m, 3H, Ar), 7.75 (d, *J*= 0.8 Hz, 1H, CH), 8.20 (d, J=0.9Hz, 1H, CH), 10.96 (s, 1H, NH); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 22.31, 31.18, 45.06, 51.56, 52.26, 69.12, 114.90, 115.26, 124.94, 127.95, 128.06, 129.78, 129.93, 133.30, 133.52, 135.95, 136.51, 153.36, 167.97, 170.95, 172.81; LCMS MH = 432; Análisis Calculado para $C_{23}H_{21}N_5O4+0.7H_2O$: C, 62.21; H, 5.08; N, 15.77; Encontrado: C, 62.07; H, 4.88; N, 15.46.

5.36 <u>3-[4-(4-[1,4]OXAZEPAN-4-ILMETIL-BENCILOXI)-1-OXO-1,3-DIHIDRO-ISOINDOL-2-IL]-PIPERIDIN-2,6-DIONA</u>



Etapa 1: A la solución agitada de 5-amino-4-(4-(4-(bromometil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (600mg, 1.26 mmoles) en Acetonitrilo (10 mL) a temperatura ambiente se agregó mediante 1,4-clorhidrato de oxazepano (208 mg, 1.51 mmoles) y DIPEA (0.44 ml, 2.52 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche y se diluyó por DCM (50mL). La mezcla se lavó con $NaHCO_3$ (ac, sat. 5 mL) y salmuera (15 ml). La capa orgánica se secó mediante $MgSO_4$ y se concentró bajo vacío para dar el producto sin purificar metiléster del ácido 4-Carbamoil-4-[4-(4-[1,4]oxazepan-4-ilmetil-benciloxi)-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-butírico como un aceite pegajoso (810 mg). El compuesto se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional; LCMS MH = 496.

Etapa 2: A la suspensión agitada de 4-(4-(4-

((1,4-oxazepan-4-il)metil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-amino-5-oxopentanoato de metilo (625 mg, 1.26 mmoles) en Tetrahidrofurano (10 mL) a 0°C se agregó KOtBu (142 mg, 1.26 mmoles) en una porción. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 1 hora y se agregó KOtBu (70 mg). Después de 15 minutos, la mezcla de reacción se diluyó por EtOAc (50 mL) y se acidificó por HCl (ac, 1N, 3 mL) seguido por la adición de $NaHCO_3$ (ac, sat., 3 mL) y salmuera (10 mL). La mezcla se extrajo y la capa orgánica se secó mediante $MgSO_4$. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró para dar sólido blanco. El sólido se agitó en dietiléter (20 mL) y se filtró para dar 3-[4-(4-[1,4]Oxazepan-4-ilmetil-benciloxi)-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-piperidin-2,6-diona como un sólido blanco (484 mg, 83% de rendimiento); HPLC: Simetría del Agua C-18, 3.9 X 150 mm, 5 µm, 1 mL/min, 240 nm, 5 a 95% en 10 min, (CH_3CN/ 0.1%H_3PO_4), 5.7 minutos (95.9%); pf: 119- 121°C; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1.72 - 1.88 (m, 2H, CH_2), 1.92 - 2.04 (m, 1H, CHH), 2.35 - 2.47 (m, 1H, CHH), 2.53 - 2.69 (m, 5H, CH_2, CH_2, CHH), 2.83 - 2.99 (m, 1H, CHH), 3.54 - 3.65 (m, 4H, CH_2, CH_2), 3.69 (t, *J*= 6.0 Hz, 2H, CH_2), 4.25 (d, *J*= 17.6 Hz, 1H, CHH), 4.42 (d, *J*= 17.6 Hz, 1H, CHH), 5.11 (dd, *J* = 5.1, 13.2 Hz, 1H, CHH), 5.23 (s, 2H, CH_2), 7.26 - 7.39 (m, 4H, Ar), 7.40 - 7.54 (m, 3H, Ar), 10.97 (s, 1H, NH); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 22.34, 29.28, 31.18, 45.07, 51.55, 53.24, 57.10, 60.98, 67.69, 68.33, 69.38, 114.94, 115.22, 127.66, 128.73, 129.78, 129.93, 133.30, 135.24, 139.05, 153.49, 167.99, 170.96, 172.81; LCMS MH = 464; Análisis Calculado para $C_{26}H_{29}N_3O_5$+0.5 H_2O : C, 66.09; H, 6.40; N, 8.89, Encontrado: C, 65.83; H, 6.04; N, 8.60.

5.37 3-[1-OXO-4-(4-[1,2,3]TRIAZOL-2-ILMETIL-BENCILOXI)-1,3-DIHIDRO-ISOINDOL-2-IL]-PIPERIDIN-2,6-DIONA



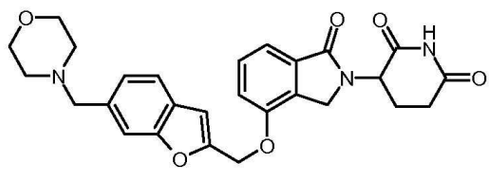
Etapa 1. A la solución agitada de 1H-1,2,3-triazol (139 mg, 2.020 mmoles) en Acetonitrilo (15 mL) se agregó mediante 5-amino-4-(4-(4-(bromometil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (800mg, 1.683 mmoles) y DIPEA (0.588 ml, 3.37 mmoles) a temperatura ambiente. La solución clara resultante se agitó a temperatura ambiente durante 19 horas y se agregó otra de la misma mezcla de reacción (12.5% de la escala de este) seguida por 1H-1,2,3-trazol (60 mg, 0.87 mmol). La mezcla de reacción combinada se agitó a temperatura ambiente durante la noche y luego se agregó por DCM (50 mL), $NaHCO_3$ (ac, sat. 5 mL) y salmuera (10 mL). La mezcla se extrajo y la capa orgánica se concentró por purificación ISCO para dar 4-Carbamoil-4-[1-oxo-4-(4-[1,2,3]triazol-2-ilmetil-benciloxi)-1,3- dihidro-isoindol-2-il]-butírico como un aceite claro pegajoso (102mg, 9% de rendimiento); LCMS MH = 464; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1.97 - 2.31 (m, 4H, CH_2, CH_2), 3.50 (s, 3H, CH_3), 4.39 (d, *J*= 17.6 Hz, 1H, CHH), 4.52 (d, *J*= 17.8 Hz, 1H, CHH), 4.66 - 4.78 (m, 1H, CHH), 5.23 (s, 2H, CH_2), 5.67 (s, 2H, CH_2), 7.13 - 7.22 (m, 1H, NHH), 7.23 - 7.32 (m, 4H, Ar), 7.40 - 7.52 (m, 3H, Ar), 7.58 (s, 1H, NHH), 7.81 (s, 2H, Ar).

Etapa 2. A la solución agitada de 4-(4-(4-((2H-1,2,3-triazol-2-il)metil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-amino-5-oxopentanoato de metilo (100mg, 0.216 mmol) en

Tetrahidrofurano (Volumen: 4 ml) a 0°C se agregó KOtBu (29.1 mg, 0.259 mmol) en una porción. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 1 hora. Se agregó KOtBu (30mg, 0.26 mmol) a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 30 minutos y luego se diluyó por EtOAc (40 mL). La solución resultante se acidificó por HCl (ac, 1N, 2mL) y luego se basificó por $NaHCO_3$ (ac, sat., 2 mL), y seguido por la adición de salmuera (10 mL). La mezcla se extrajo y la capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$. La suspensión se filtró y se concentró para dar un sólido blanco. El sólido blanco se suspendió en dietiléter (10mL) y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se filtró para dar 3-[1-oxo-4-(4-[1,2,3]triazol-2-ilmetil-benciloxi)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-piperidin-2,6-diona como un sólido blanco (56 mg, 32% de rendimiento); HPLC: Waters Symmetry C-18, 3.9 X 150 mm, 5 µm, 1 mL/min, 240 nm, 40/60, (CH_3CN/0.1%H_3PO_4), 3.71 min (96.8%); pf: N/A; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1.90 - 2.04 (m, 1H, CHH), 2.35 - 2.47 (m, 1H, CHH), 2.54 - 2.63 (m, 1H, CHH), 2.81 - 3.00 (m, 1H, CHH), 4.24 (d, *J*= 17.6 Hz, 1H, CHH), 4.40 (d, *J*= 17.6 Hz, 1H, CHH), 5.10 (dd, *J*= 5.1, 13.2 Hz, 1H, CHH), 5.23 (s, 2H, CH_2), 5.67 (s, 2H, CH_2), 7.21 - 7.38 (m, 4H, Ar), 7.41 - 7.54 (m, 3H, Ar), 7.81 (s, 2H, triazol), 10.96 (s, 1H, NH); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 22.31, 31.16, 45.04, 51.55, 57.23, 69.14, 114.90, 115.25, 127.95, 129.78, 129.94, 133.19, 134.70, 135.70, 136.39, 152.69, 167.98, 170.93, 172.80; LCMS MH = 432; Análisis Calculado para $C_{23}H_{21}N_5O_4$: C, 64.03; H, 4.91; N, 16.23; Encontrado: N/A.

5.38 PREPARACIÓN DE 3-(4-((6-

(MORFOLINOMETIL)BENZOFURAN-2-IL)METOXI)-1-OXOISOINDOLIN-2-IL)PIPERIDIN-2,6-DIONA



Etapa 1: Una mezcla de 2-hidroxi-4-metilbenzaldehído (4.2 g, 31.1 mmoles), carbonato de potasio (5.6 g, 40.5 mmoles) y tamiz molecular (4.0 g) en DMF (40 mL) se calentó a 50°C. Se agregó bromoacetato de etilo (5.2 g, 31.1 mmoles) lentamente a 50-55°C. La mezcla de reacción se calentó a 75°C durante 20 minutos luego a 110°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con EtOAc (100 mL). La mezcla se filtró y el sólido se lavó con EtOAc (50 mL). El filtrado se lavó con agua (3X60 mL), salmuera (60 mL) y se secó. El solvente se removió al vacío y la mezcla sin purificar se purificó por cromatografía (SiO_2, CH_2Cl_2) para dar 6-metilbenzofuran-2-carboxilato de etilo (1 g, 16%) : ^1H NMR ($CDCl_3$) δ 1.42 (t, J=6Hz, 3H), 2.49 (s, 3H), 4.40-4.47 (q, J=6Hz, 2H), 7.11-7.14 (d, J=9Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.53-7.56 (t, J=9Hz, 1H).

Etapa 2: Una mezcla de 6-metilbenzofuran-2-carboxilato de etilo (0.9 g, 4.6 mmoles) y N-bromosuccinimida (1 g, 6.0 mmoles) en CCl_4 (20 mL) se calentó a 70°C en un baño de aceite con una bombilla luminosa de 300 vatios a la mezcla de reacción durante 4 horas. La mezcla de reacción se enfrió y se filtró y el sólido se lavó con CH_2Cl_2 (30 mL). El filtrado se concentró al vacío y la mezcla sin purificar se purificó por cromatografía (SiO_2, 10% de EtOAc/hexano) para dar 6-

(bromometil)benzofuran-2-carboxilato de etilo (1.3 g, 100%) : ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1.34 (t, J=6Hz, 3H), 4.34-4.41 (q, J=6Hz, 2H), 4.87 (s, 2H), 7.44-7.53 (m, 1H), 7.76-7.96 (m, 3H).

Etapa 3: Una mezcla de carbonato de potasio (3.6 g, 26 mmoles), morfolina (1.0 g, 11.3 mmoles) y cantidad catalítica de 18-corona-6 en acetona (15 mL) se calentó a 60°C en un baño de aceite. Una solución de 6-(bromometil)benzofuran-2-carboxilato de etilo (2.0 g, 7.1 mmoles) en acetona (15 mL) se agregó lentamente y la mezcla se calentó a 60°C en un baño de aceite durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró y el residuo se disolvió en EtOAc (100 mL) y se lavó con agua (2X30 mL), salmuera (30 mL) y se secó. El solvente se removió al vacío y el residuo se purificó por cromatografía (SiO_2, 30% de EtOAc/hexano durante 15 minutos luego a 60% durante 20 minutos y se mantuvo durante 15 minutos) para dar 6-(morfolinometil)benzofuran-2-carboxilato de etilo (1.2g, 60%): ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 1.43 (t, 6Hz, 3H), 2.45-2.48 (m, 4H), 3.62 (s, 2H), 3.71-3.73 (m, 4H), 4.41-4.48 (q, J=6Hz, 2H), 7.27-7.31 (m, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.58-7.62 (m, 2H).

Etapa 4: Una solución de $LiAlH_4$/THF (1M, 5.4 mL, 5.4 mmoles) en THF (10 mL) se enfrió en un baño con hielo a 5°C. Una solución de 6-(morfolinometil)benzofuran-2-carboxilato de etilo (1.2 g, 4.2 mmoles) en THF (20 mL) se agregó por goteo a 5-10°C. La mezcla de reacción se agitó en un baño con hielo durante 30 minutos luego con cuidado se enfrió bruscamente con agua (10 mL). La mezcla se diluyó con Na_2CO_3 saturada (40 mL) y CH_2Cl_2 (50 mL) y la capa acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (3X30 mL). La solución CH_2Cl_2

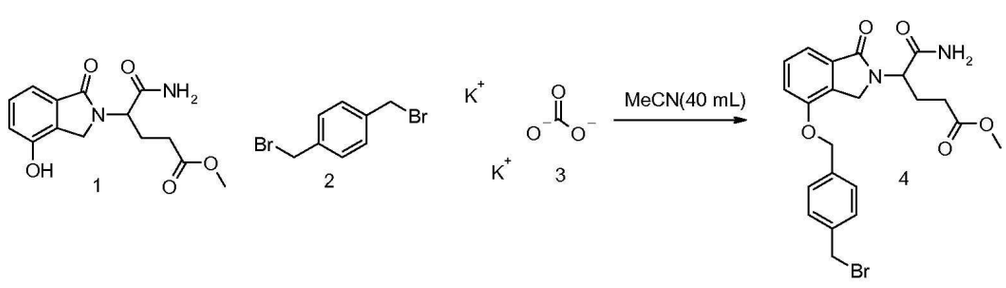
combinada se lavó con agua (40 mL), salmuera (40 mL) y se secó. El solvente se removió para dar (6-(morfolinometil)benzofuran-2-il)metanol (0.9g, 88%): ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 2.40(b, 1H), 2.44-2.47 (m, 4H), 3.59 (s, 2H), 3.71-3.72 (m, 4H), 4.75 (s, 2H), 6.63 (s, 1H), 7.18-7.20 (m, 1H), 7.45-7.48 (m, 2H).

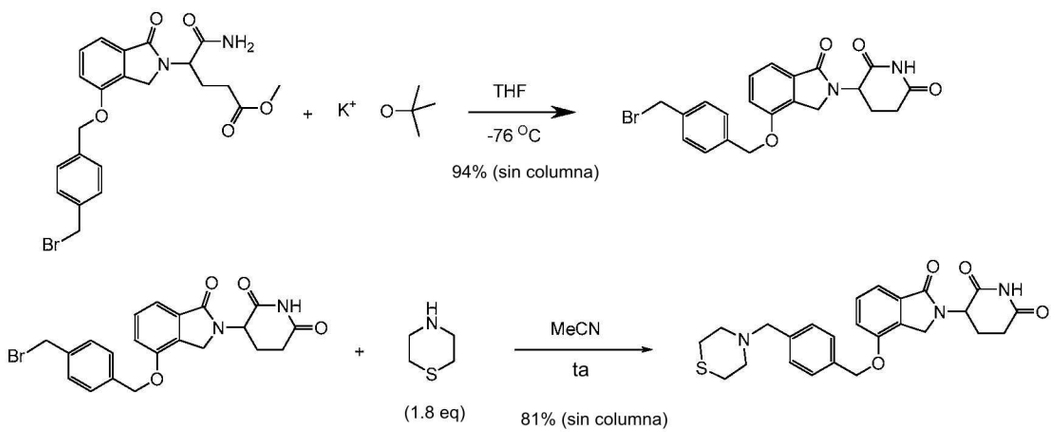
Etapa 5: Una mezcla de trifenilfosfina enlazada a polímero (3.5 g, 4.3 mmoles) en THF (40 mL) se enfrió en un baño con hielo a 3°C. Se agregó azodicarboxilato de diisopropilo (0.8g, 4.6 mmoles) lentamente a 3-5°C. Después de agitar a 3°C durante 10 min, una solución de (6-(morfolinometil)benzofuran-2-il)metanol (0.9g, 3.6 mmoles) y 5-amino-4-(4-hidroxi-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (0.9g, 3.1 mmoles) en THF (60 mL) se agregó a 3-8°C. Después de agitar durante 10 min, el baño con hielo se eliminó y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se filtró y el sólido se lavó con CH_2Cl_2 (30 mL). El filtrado combinado se concentró y el residuo resultante se disolvió en CH_2Cl_2 (80 mL) y se lavó con $NaHCO_3$ saturado (40 mL), agua (40 mL), salmuera (40 mL) y se secó. El solvente se removió al vacío y el residuo se purificó por cromatografía (SiO_2, CH_2Cl_2 durante 5 minutos luego a 3% de CH_3OH/CH_2Cl_2 durante 5 en y se mantuvo durante 20 minutos luego a 5% durante 5 en y se mantuvo durante 20 minutos) para dar 5-amino-4-(4-((6-(morfolinometil)benzofuran-2-il)metoxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (1.0g, 44%).

Etapa 6: Una mezcla de 5-amino-4-(4-((6-(morfolinometil)benzofuran-2-il)metoxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (1.0 g, 1.9 mmoles) y

carbonato de potasio (0.3 g, 1.9 mmoles) en DMF (10 mL) se calentó a 80 °C en un baño de aceite durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con EtOAc (80 mL). La mezcla se filtró y el filtrado se lavó con agua (3X35 mL), salmuera (35 mL) y se secó. El solvente se removió y el residuo se purificó por cromatografía (SiO_2, CH_2Cl_2 durante 5 minutos luego a 3% CH_3OH/CH_2Cl_2 durante 5 minutos y se mantuvo durante 15 minutos luego a 5% durante 5 minutos y se mantuvo durante 20 minutos) para dar 3-(4-((6-(morfolinometil)benzufuran-2-il)metoxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona (0.24g, 26%): pf 142-144°C; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1.95-1.99 (m, 1H), 2.35-2.59 (m, 1H), 2.84-2.96 (m, 1H), 3.33 (s, 4H), 3.56 (b, 2H), 4.26 (d, J=17.7Hz, 1H), 4.36 (d, J=17.4Hz, 1H), 5.07-5.13 (dd, J=5.1 y 13.2 Hz, 1H), 5.42 (s, 2H), 7.09 (s, 1H), 7.23 (b, 1H), 7.34-7.37 (dd, J=0.9 y 6.9Hz, 1H), 7.46-7.61 (m, 4H), 10.96 (s, 1H); ^{13}C NMR (DMSO-d6) δ 22.29, 31.17, 45.04, 51.56, 53.05, 62.50, 66.15, 107.01, 111.38, 115.10, 115.66, 121.02, 124.22, 126.55, 129.81, 129.93, 133.43, 135.00, 152.55, 152.96, 154.67, 167.87, 170.93, 172.80; Calculado para $C_{27}H_{27}N_3O_6$ + $0.5H_2O$: C, 65.06; H, 5.66; N, 8.43. Encontrado: C, 64.97; H, 5.49; N, 8.39.

5.39 <u>3-(1-OXO-4-(4-(TIOMORFOLINOMETIL)BENCILOXI) ISOINDOLIN-2-IL)PIPERIDIN-2,6-DIONA</u>

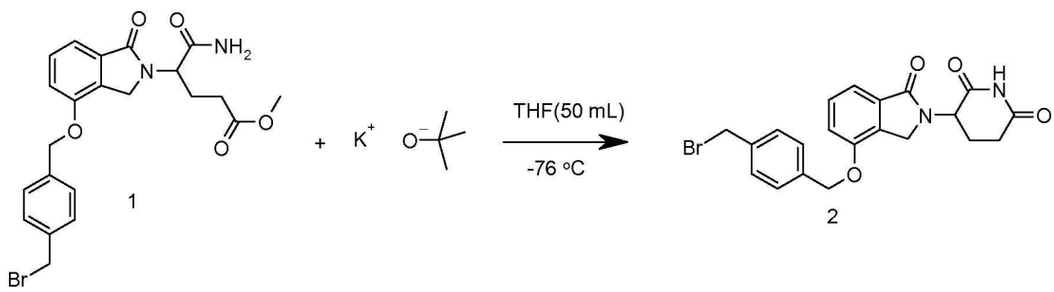




Etapa 1 5-amino-4-(4-(4-(bromometil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo:

Se suspendió 1,4-bis(Bromometil)benceno (2.71 g, 10.26 mmoles) en acetonitrilo seco (40 mL). La suspensión se calentó a 60°C hasta que por completo se produjo la disolución (~15 minutos). La temperatura se redujo a 50°C y a la solución se agregó K_2CO_3 (0.473 g, 3.42 mmoles) como un sólido seguido por 5-amino-4-(4-hidroxi-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (1 g, 3.42 mmoles, preparación descrita en la presente). La suspensión blanca resultante se agitó a 50°C durante ~3 horas en cuyo momento LCMS indica que el fenol del material de partida se consumió. La mezcla de reacción sin purificar se arremolinó y se filtró con succión. El sólido restante en el matraz y en el embudo fritado se enjuagó con mínimo de MeCN (~5 mL). El filtrado se concentró al vacío para dar 2.6 g de un sólido blanco. El sólido se disolvió en mínimo de DCM y se purificó utilizando a SiO_2 columna instantánea (CombiFlash, 40 g columna pre-envasada SiO_2). La columna se eluyó con 100% de DCM durante ~15 min, un gradiente a 5% de MeOH en

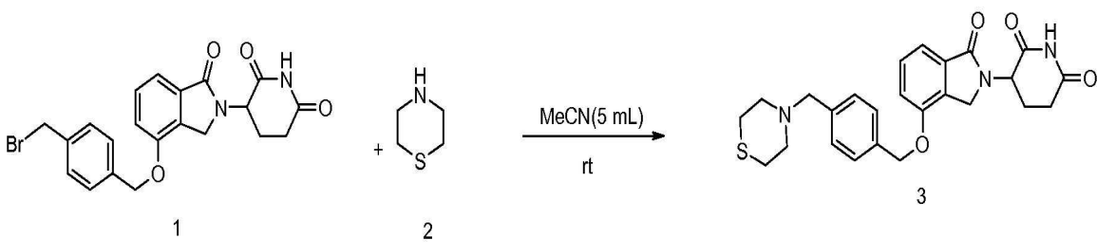
DCM durante 5 min, y luego se mantuvo a 5% de MeOH en DCM. Las fracciones se combinaron y se concentraron para dar 5-amino-4-(4-(4-(bromometil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo como un sólido blanco (1.3 g, 80% de rendimiento): ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1.94 - 2.34 (m, 4H, CH_2, CH_2), 3.50 (s, 3H, CH_3), 4.33 - 4.62 (m, 2H, CH_2), 4.72 (s, 2H, CH_2,), 5.25 (s, 2H, CH_2), 5.27 - 5.36 (m, 1H, CH), 7.19 (br. s., 1H, NH), 7.23 - 7.36 (m, 2H, Ar), 7.40 - 7.70 (m, 6H, Ar, NH); LC/MS M+H = 475, 477.



Etapa 2. 3-(4-(4-(Bromometil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona:

Se disolvió 5-amino-4-(4-(4-(bromometil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (2.05 g, 4.31 mmoles) en THF (50 mL) y la solución se enfrió en un baño con hielo seco/acetona a -76°C. Mientras se agitaba, se agregó KO^{t}Bu sólido (0.532 g, 4.74 mmoles) en una porción a la solución clara. La mezcla de reacción se convirtió en color amarillo pálido y se agitó durante ~90 minutos a -76°C. Una solución enfriada de HCl acuoso 1 N (20 mL) se transfirió rápidamente a la mezcla de reacción, manteniendo la temperatura a -76°C. La mezcla inmediatamente se volvió blanco lechoso y el baño de CO_2 seco/acetona se eliminó, dejando la mezcla calentar mientras se agitaba. La mezcla se concentró sobre un evaporador rotatorio para eliminar la mayor parte de THF (concentrado a un volumen fijo a 160

mbar y baño de agua ~35°C). A la concentración de la mezcla de reacción, un sólido blanco precipitado. La suspensión blanca se diluyó con más agua (~80 mL) y luego se filtró por succión. La torta se lavó con abundante agua (el volumen del filtrado total ~150 mL) y se secó por succión. La torta se lavó con Et_2O (~50 mL), secada por succión y luego colocada en un horno al vacío a 40°C durante la noche para dar 3-(4-(4-(Bromometil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona como un sólido blanco (1.8 g, 94% de rendimiento): HPLC: Simetría del Agua C_{18}, 5 µm, 3.9 x 150 mm, 1 ml/min, 240 nm, 50/50 CH_3CN/0.1% H_3PO_4, 3.70 min (97.9%); pf. 123-125°C; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1.89 - 2.05 (m, 1H, CHH), 2.32 - 2.48 (m, 1H, CHH), 2.52 - 2.64 (m, 1H, CHH), 2.78 - 3.04 (m, 1H, CHH), 4.26 (d, *J*= 17.6 Hz, 1H, CHH), 4.43 (d, *J*= 17.6 Hz, 1H, CHH), 4.72 (s, 2H, CH_2), 5.11 (dd, *J*= 5.0, 13.1 Hz, 1H, CH), 5.25 (s, 2H, CH_2), 7.24 - 7.36 (m, 2H, Ar), 7.41 -7.54 (m, 5H, Ar), 10.83 - 11.07 (m, 1H, NH); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 22.33, 31.18, 34.15, 45.06, 51.56, 69.12, 114.94, 115.28, 127.95, 128.33, 129.41, 129.80, 131.93, 133.31, 136.78, 153.36, 167.97, 170.95, 172.81; LC/MS M+H = 443, 445. El sólido se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.



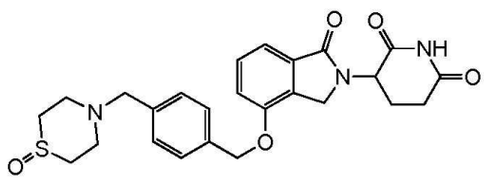
1 2 3

Etapa 3. 3-(1-Oxo-4-(4-(tiomorfolinometil)benciloxi)isoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona:

En un frasco de reacción de 20-mL, se agregó tiomorfolina (62.8 mg, 0.609 mmol) a una solución de 3-(4-

(4-(bromometil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona (150 mg, 0.338 mmol) en MeCN (5 mL). La mezcla de reacción clara se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió a 0°C y se enfrió bruscamente con adición de 1.5 mL de ácido acético glacial. A suspensión formada la cual se dividió entre EtOAc (100 mL) y $NaHCO_3$ 1N (30 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó (Na_2SO_4), y se concentró al vacío para dar un sólido vítreo. El sólido se trituró con agua y se sometió a sonicación para dar un sólido de flujo libre. Este sólido se recolectó por filtración, se secó por succión, y luego se secó en un horno al vacío a 40°C para dar 3-(1-oxo-4-(4-(tiomorfolinometil)benciloxi)isoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona como un sólido blanco (127 mg, 81% de rendimiento): HPLC: Simetría del Agua C_{18}, 5 µm, 3.9 x 150 mm, 1 ml/min, 240 nm, 17/83 CH_3CN/0.1% H_3P0_4, 5.05 min (97.0%); pf: 134-136°C; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1.86 - 2.05 (m, 1H, CHH), 2.32 - 2.47 (m, 1H, CHH), 2.60 (s, 9H, 4 x CH_2, CHH), 2.80 -3.00 (m, 1H, CHH), 3.49 (s, 2H, CH_2), 4.25 (d, *J*= 17.6 Hz, 1H, CHH), 4.42 (d, *J*= *17.4* Hz, 1H, CHH), 5.11 (dd, *J*= 4.8, 12.9 Hz, 1H, CH), 5.22 (s, 2H, CH_2), 7.01 - 7.38 (m, 4H, Ar), 7.38 - 7.65 (m, 3H, Ar), 10.97 (s, 1H, NH); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 22.33, 27.14, 31.16, 45.06, 51.55, 54.36, 62.23, 69.38, 114.94, 115.20, 127.63, 128.84, 129.78, 129.93, 133.28, 135.22, 137.89, 153.48, 167.97, 170.95, 172.81; LC/MS M+H = 466; Análisis Calculado para $C_{25}H_{27}N_3O_4S$ + 0.25 H_2O: C, 63.88; H, 5.90; N, 8.94; S, 6.82. Encontrado: C, 63.85; H, 5.93; N, 8.67; S, 6.50.

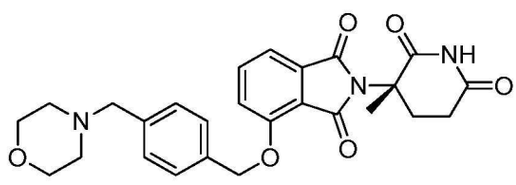
5.40 <u>3-{1-OXO-4-[4-(1-OXO-TIOMORFOLIN-4-ILMETIL)-BENCILOXI]-1,3-DIHIDRO-ISOINDOL-2-IL}-PIPERIDIN-2,6-DIONA</u>



En un frasco de reacción de 20-mL, *N,N*-diisopropiletilamina (0.197 mL, 1.128 mmoles) se agregó a una suspensión de clorhidrato de 1-oxo-tiomorfolina (97 mg, 0.620 mmol) en MeCN (5 mL). La mezcla se sometió a sonicación a temperatura ambiente para disolver el sólido. Una vez completa la disolución de, 3-(4-(4-(bromometil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona (250 mg, 0.564 mmol) se agregó a la solución en una porción y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente. Después de alrededor de 1 hora, se agregó MeCN (~5 mL) para mejorar la agitación. La mezcla se agitó durante otras 4 horas a temperatura ambiente y luego se diluyó con EtOAc (15 mL). La suspensión se agitó durante unos cuantos minutos luego se filtró en un embudo fritado de poro fino con succión. La torta se lavó con una pequeña porción de EtOAc (~5 mL), secada por succión, y luego se secó además en un horno al vacío a 40°C para dar 3-{1-oxo-4-[4-(1-oxo-tiomorfolin-4-ilmetil)-benciloxi]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-piperidin-2,6-diona como un sólido blanco (110 mg, 40% de rendimiento): HPLC: Simetría del Agua C_{18}, 5 µm, 3.9 x 150 mm, 1 ml/min, 240 nm, 15/85 CH_3CN/0.1% H_3PO_4, 4.25 min (98.9%); pf: 170-172°C, ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1.90 - 2.05 (m, 1H, CHH), 2.36 - 2.47 (m, 1H, CHH), 2.53 - 2.66 (m, 3H, CH_2, CHH), 2.66 - 2.77 (m, 2H, CH_2), 2.79 - 3.01 (m, 5H, CH_2, CH_2, CHH), 3.57 (s, 2H, CH_2), 4.25 (d, *J*= 17.6 Hz, 1H, CHH), 4.42 (d, *J*= 17.6 Hz, 1H, CHH), 5.11 (dd, *J*= 5.1, 13.2 Hz, 1H, CH), 5.23 (s, 2H, CH_2), 7.26 - 7.39 (m, 4H, Ar), 7.40 - 7.54 (m, 3H, Ar), 10.97 (s, 1H, NH);

^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 22.33, 31.16, 43.56, 45.07, 45.51, 51.55, 61.15, 69.36, 114.96, 115.22, 127.67, 128.92, 129.80, 129.95, 133.28, 135.38, 137.67, 153.48, 167.97, 170.96, 172.81; LC/MS M+H = 482; Análisis Calculado para $C_{25}H_{27}N_3O_5S$ + 1.0 H_2O: C, 60.10; H, 5.85; N, 8.41; S, 6.42. Encontrado: C, 59.94; H, 5.52; N, 8.26; S, 6.45.

5.41 (S)-2-(3-METIL-2,6-DIOXOPIPERIDIN-3-IL)-4-(4-MORFOLINOMETIL)BENCILOXI)ISOINDOLIN-1,3-DIONA



Etapa 1: En un matraz de fondo redondo de 250 ml, 3-hidroxiftalato de dimetilo (1 g, 4.76 mmoles) y trifenilfosfina en poliestireno (1.6 mmoles/g resina) (2.98 g, 4.76 mmoles) se suspendieron en THF (40 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se enfrió a 0°C y DIAD (1.850 ml, 9.52 mmoles) se agregó a través de jeringa, después de 10 min, se agregó (4-(morfolinometil)fenil) metanol (0.986 g, 4.76 mmoles) en THF (10 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se filtró, la resina se enjuagó con lavados de DCM y MeOH (2 x 50 ml cada lavado), los filtrados combinados y lavados se concentraron al vacío en un jarabe. El residuo se purificó por ISCO (80 g columna, MeOH en DCM gradiente de 0-5 en 50 min, 5% de MeOH en DCM 20 minutos) para dar 3-(4-(morfolinometil)benciloxi)ftalato de dimetilo (770 mg, 41% de rendimiento). ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 2.29 - 2.40 (m, 4H, CH_2, CH_2), 3.45 (s, 2H, CH_2), 3.53 - 3.60 (m, 4H, CH_2, CH_2), 3.79 (s, 3H, CH_3), 3.82 (s, 3H, CH_3), 5.21

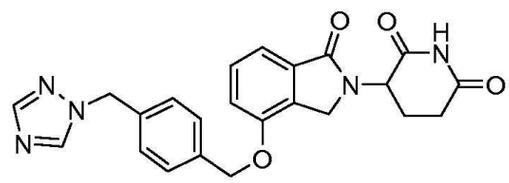
(s, 2H, CH_2), 7.33 (d, *J*= 0.9 Hz, 4H, Ar), 7.44 - 7.59 (m, 3H, Ar).

Etapa 2: A una solución de 3-(4-(morfolinometil)benciloxi)ftalato de dimetilo (770mg, 1.928 mmoles) en EtOH (20 ml, 343 mmoles), se agregó NaOH (3N, 10mL, pre elaborado de solución 12 N). La mezcla se sometió a reflujo durante 1 hora. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad al vacío. Se agregó HCl (1N) al residuo y se ajustó el pH a 3, y el precipitado se recolectó por filtración para dar ácido 3-(4-(morfolinometil)benciloxi)ftálico como un sólido blanco (350 mg, 49% de rendimiento). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 2.27 - 2.43 (m, 4H, CH_2, CH_2), 3.49 (s, 2H, CH_2), 3.53 - 3.65 (m, 4H, CH_2, CH_2), 5.17 (s, 2H, CH_2), 7.16-7.63 (m, 7H, Ar).

Etapa 3: La mezcla del ácido 3-(4-(morfolinometil)benciloxi)ftálico (300 mg, 0.808 mmol) y bromhidrato (S)-3-amino-3-metilpiperidin-2,6-diona (198 mg, 0.889 mmol) en piridina (20 ml) se calentó a reflujo durante 2 días y se enfrió a temperatura ambiente. La piridina se separó bajo presión reducida, el residuo se dividió entre EtOAc (50 ml) y bicarbonato de sodio (10 ml), la capa orgánica se separó y se lavó con agua (2x10 ml), salmuera (10 ml), y se secó ($MgSO_4$). El solvente se evaporó bajo presión reducida, el residuo se purificó por ISCO (columna de 12 g, MeOH en DCM gradiente de 0-3% en 25 minutos) para dar (S)-2-(3-metil-2,6-dioxopiperidin-3-il)-4-(4-(morfolinometil)benciloxi)isoindolin-1,3-diona (100 mg, 26% de rendimiento), pf : 178-180°C; ^{1}H NMR(DMSO-d_6) δ 1.88 (s, 3H, CH_3), 1.98 - 2.12 (m, 1H, CHH*)*, 2.29 - 2.42 (m, 4H, CH_2, CH_2), 2.52 - 2.83 (m, 3H, CHH*,* CHH*,* CHH*)*, 3.47 (s, 2H, CH_2), 3.53 - 3.66 (m, 4H, CH_2, CH_2), 5.31 (s, 2H,

CH_2), 7.29 - 7.51 (m, 5H, Ar), 7.57 (d, *J*= 8.5 Hz, 1H, Ar), 7.80 (dd, *J*= 7.4, 8.5 Hz, 1H, Ar), 10.98 (s, 1H, NH); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) 8 20.96, 28.55, 29.03, 53.11, 58.53, 62.06, 66.13, 69.93, 115.09, 116.14, 119.86, 127.35, 129.01, 133.24, 134.74, 136.83, 137.69, 155.33, 166.06, 167.42, 172.10, 172.27; MH = 478; HPLC: Waters Xterra C-18, 3.9 X 150 mm, 5 µm, 1 ml/min, 240 nm, Gradiente (CH_3CN/0.1% $HCOONH_4$) 5/95 a 95/5 en 5 min, 95/5 10 min: t_R = 3.72 (100%); Análisis Calculado para $C_{26}H_{27}N_3O_6$ C, 65.40; H, 5.70; N, 8.80; Encontrado: C 65.28; H 5.67; N 8.60.

5.42 3-[1-OXO-4-(4-[1,2,4]TRIAZOL-1-ILMETIL-BENCILOXI)-1,3-DIHIDRO-ISOINDOL-2-IL]-PIPERIDIN-2,6-DIONA



Etapa 1: Preparación de metiléster del ácido 4-Carbamoil-4-[1-oxo-4-(4-[1,2,4]triazol-1-ilmetil-benciloxi)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-butírico

A una solución de 5-amino-4-(4-(4-(bromometil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (0.804 g, 1.691 mmoles) en acetonitrilo (20 ml) se agregó 1H-1,2,4-triazol (0.350 g, 5.07 mmoles) y N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (0.839 ml, 5.07 mmoles) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante dos días y luego se diluyó por cloruro de metileno (50mL) y se lavó con bicarbonato de sodio saturado (10mL) y salmuera (10mL). La capa orgánica se concentró y purificó sobre columna de gel de sílice (gradiente de MeOH/CH_2Cl_2 de 1% a 9% en 50 minutos) para dar metiléster del ácido 4-Carbamoil-4-[1-oxo-4-(4-

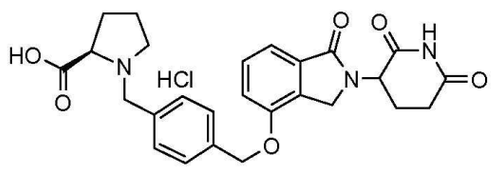
[1,2,4]triazol-1-ilmetil-benciloxi)-13-dihidro-isoindol-2-il]-butírico como un aceite (0.53 g, 67% de rendimiento); ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1.96 - 2.36 (m, 4H, CHH, CHH, CHH, CHH), 3.50 (s, 3H, CH_3), 4.32 - 4.58 (m, 2H, CH_2), 4.72 (dd, *J*= 4.9, 10.4 Hz, 1H, NCH), 5.23 (s, 2H, CH_2), 5.37 - 5.50 (m, 2H, CH_2), 7.13 - 7.21 (m, 1H, NHH), 7.24 - 7.36 (m, 4H, Ar), 7.40 - 7.53 (m, 3H, Ar), 7.57 (br. s., 1H, NHH), 7.98 (s, 1H, Ar), 8.66 (s, 1H, Ar). Se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 2: Preparación de 3-[1-Oxo-4-(4-[1,2,4]triazol-1-ilmetil-benciloxi)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-piperidin-2,6-diona

A una solución agitada de 4-(4-(4-((1H-1,2,4-triazol-1-il)metil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-amino-5-oxopentanoato de metilo (0.49 g, 1.057 mmoles) en THF (20 ml) en un baño con hielo se agregó 2-metilpropan-2-olato de potasio (0.119 g, 1.057 mmoles). Después de agitar durante 10 min, se agregó HCl 1N (2 ml), se neutralizó mediante bicarbonato de sodio saturado (3 ml), y se agitó con acetato de etilo (50 ml). La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera (10 ml) y se evaporó hasta un sólido blanco, el cual se purificó sobre columna de gel de sílice (gradiente de MeOH/CH_2Cl_2 de 0% a 4% en 40 minutos) para dar 3-[1-Oxo-4-(4-[1,2,4]triazol-1-ilmetil-benciloxi)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-piperidin-2,6-diona como un sólido blanco (0.177 g, 39% de rendimiento); p.f., 233-235°C; HPLC: Simetría del Agua C-18, 3.9 X 150 mm, 5 µm, 1 ml/min, 240 nm, gradiente desde 10/90 hasta 95/5 en 5 min, isocrático a 95/5 en 5 min (CH_3CN/0.1/H_3PO_4), 5.43 min (96.4%); ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1.90 - 2.05 (m, 1H, CHH), 2.36 - 2.48 (m, 1H, CHH), 2.53 - 2.64 (m, 1H, CHH), 2.82 - 2.99

(m, 1H, CHH), 4.17 - 4.48 (m, 2H, CH_2), 5.10 (dd, *J*= 5.1, 13.2 Hz, 1H, NCH), 5.23 (s, 2H, CH_2), 5.43 (s, 2H, CH_2), 7.25 - 7.37 (m, 4H, Ar), 7.42 - 7.55 (m, 3H, Ar), 7.98 (s, 1H, Ar), 8.67 (s, 1H, Ar), 10.96 (s, 1H, NH); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 22.35, 31.20, 45.08, 51.58, 51.78, 69.19, 114.95, 115.27, 128.02, 129.81, 129.97, 133.32, 136.09, 136.35, 144.23, 151.72, 153.40, 167.99, 170.96, 172.82; LC/MS $(M+1)^+$ = 432; Análisis Calculado para $C_{23}H_{21}N_5O_4$ +0.2 H_2O: C, 63.50; H,4.96; N, 16.10. Encontrado: C, 63.11; H, 4.89; N, 16.00.

5.43 <u>ÁCIDO 1-{4-[2-(2,6-DIOXO-PIPERIDIN-3-IL)-1-OXO-2,3-DIHIDRO-1H-ISOINDOL-4-ILOXIMETIL]-BENCIL]-PIRROLIDIN-2-CARBOXÍLICO</u>



Etapa 1: Ter-butiléster del ácido 1-{4-[2-(1-Carbamoil-3-metoxicarbonil-propil)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-iloximetil]-bencil}-pirrolidin-2-carboxílico

A la mezcla agitada de 5-amino-4-(4-(4-(bromometil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (798mg, 1.679 mmoles) y clorhidrato de (R)-ter-butil pirrolidin-2-carboxilato (418 mg, 2.015 mmoles) se agregó en Acetonitrilo (12 mL) a temperatura ambiente mediante DIPEA (0.586 ml, 3.36 mmoles). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 19 horas antes se diluyó por DCM (50 mL). La solución se lavó con $NaHCO_3$ (ac, sat, 5 mL) y salmuera (15 mL). La capa orgánica se secó mediante $MgSO_4$ y se concentró bajo vacío.

El residuo se purificó por cromatografía ISCO para dar ter-butiléster del ácido 1-{4-[2-(1-Carbamoil-3-metoxicarbonil-propil)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-iloximetil]-bencil}-pirrolidin-2-carboxílico como un aceite claro (840mg, 88% de rendimiento) el cual se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional; LCMS MH = 566; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1.38 (s, 9H, CH_3, CH_3), 1.64 - 1.86 (m, 3H, CH, CH_2), 1.93 - 2.12 (m, 2H, CH_2), 2.13 - 2.22 (m, 1H, CHH), 2.22 - 2.30 (m, 2H, CH_2), 2.36 (q, *J* = 1.1 Hz, 1H, CHH), 2.77 - 2.92 (m, 1H, CHH), 3.13 (dd, *J*= 5.0, 8.8 Hz, 1H, CHH), 3.44 - 3.59 (m, 4H, CHH, CH_3), 3.88 (d, *J*= 13.2 Hz, 1H, CHH), 4.39 (d, *J*= 17.8 Hz, 1H, CHH), 4.53 (d, *J*= 17.6 Hz, 1H, CHH), 4.72 (dd, *J*= 4.7, 10.2 Hz, 1H, CHH), 5.21 (s, 2H, CH_2), 7.18 (s, 1H, NHH), 7.24 - 7.37 (m, 4H, Ar), 7.39 - 7.53 (m, 3H, Ar), 7.58 (s, 1H, NHH).

Butiléster del ácido 1-{4-[2-(2,6-Dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-iloximetil]-bencil}-pirrolidin-2-carboxílico

A la solución agitada de 1-(4-((2-(1-amino-5-metoxi-1,5-dioxopentan-2-il)-1-oxoisoindolin-4-iloxi)metil)bencil)pirrolidin-2-carboxilato de (2R)-ter-butilo (840mg, 1.485 mmoles) en Tetrahidrofurano (13 mL) a 0°C se agregó KOtBu (167 mg, 1.485 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 20 minutos antes se diluyó por EtOAc (50 mL). La mezcla se acidificó por HCl (ac, 1N, 3 mL) seguida por la adición de $NaHCO_3$ (ac, sat, 3 mL) y salmuera (15mL). La mezcla se extrajo y la capa orgánica se lavó con NaCl (10 ml salmuera +10mL de agua). La capa orgánica se secó mediante $MgSO_4$ y se concentró bajo vacío para dar ter-butiléster del ácido 1-{4-[2-(2,6-Dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-

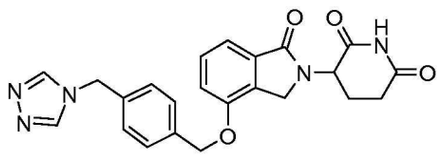
iloximetil]-bencil}-pirrolidin-2-carboxílico como un aceite claro pegajoso (810 mg, 102%) sin purificar de rendimiento) el cual se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional; LCMS MH = 534.

Etapa 3: Ácido 1-{4-[2-(2,6-Dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-iloximetil]-bencil}-pirrolidin-2-carboxílico

A la solución de 1-(4-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-4-iloxi)metil)bencil)pirrolidin-2-carboxilato de (2R)-ter-butilo (0.795 g, 1.489 mmoles) en DCM (Volumen: 5 ml) se agregó mediante HCl, 2M en dietiléter (11.17 ml, 22.34 mmoles) a temperatura ambiente durante 4 días y la mezcla de reacción se concentró al vacío y luego se agregó HCl 2M fresco (éter, 15mL). La suspensión se agitó a temperatura ambiente durante una temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se agitó en acetonitrilo (15 mL) durante 4 horas. La mezcla se filtró para dar ácido 1-{4-[2-(2,6-Dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-iloximetil]-bencil}-pirrolidin-2-carboxílico como un sólido blanquecino (420mg, 57.5% de rendimiento); HPLC: Simetría del Agua C-18, 3.9 X 150 mm, 5 µm, 1 ml/min, 240 nm, 18/82, (CH_3CN/0.1%H_3PO_4), 4.84min (96.67%); pf: 233-235°C; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1.75 - 2.06 (m, 4H, CHH, CHH, CH_2), 2.45 (d, *J*= 13.4 Hz, 2H, CHH, CHH), 2.54 - 2.65 (m, 1H, CHH), 2.83 - 3.02 (m, 1H, CHH), 3.11 - 3.27 (m, 1H, CHH), 3.32 - 3.46 (m, 1H, CHH), 4.18 - 4.34 (m, 3H, CHH, CHH, CHH), 4.39 - 4.52 (m, 2H, CHH, CHH), 5.12 (dd, *J*= 5.0, 13.1 Hz, 1H, CHH), 5.29 (s, 2H, CH_2), 7.33 (dd, *J*= 4.9, 7.7 Hz, 2H, Ar), 7.45 - 7.53 (m, 1H, Ar), 7.56 (s, 4H, Ar), 10.98 (s, 1H, NH); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 21.95,

22.36, 27.90, 31.18, 45.06, 51.58, 54.00, 56.96, 65.32, 69.01, 115.00, 115.36, 127.79, 129.81, 129.95, 130.78, 130.95, 133.34, 137.83, 153.33, 167.94, 169.95, 170.96, 172.83; LCMS MH = 478; Análisis Calculado para $C_{26}H_{27}N_3O_6$ 0.95HCl +1.2H_2O: C, 58.51; H, 5.73; N, 7.87; CI, 6.31; Encontrado: C, 58.57; H, 5.46; N, 7.89; CI, 6.14.

5.44 3-[1-OXO-4-(4-[1,2,4]TRIAZOL-4-ILMETIL-BENCILOXI)-1,3-DIHIDRO-ISOINDOL-2-IL]-PIPERIDIN-2,6-DIONA



Etapa 1: Preparación de metiléster del ácido 4-Carbamoil-4-[1-oxo-4-(4-[1,2,4]triazol-4-ilmetil-benciloxi)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-butírico

A una solución de 5-amino-4-(4-(4-(bromometil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (0.804 g, 1.691 mmoles) en acetonitrilo (20 ml) se agregó 1H-1,2,4-triazol (0.350 g, 5.07 mmoles) y N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (0.839 ml, 5.07 mmoles) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante dos días y luego se diluyó por cloruro de metileno (50mL) y se lavó con bicarbonato de sodio saturado (10 mL) y salmuera (10 mL). La capa orgánica se concentró y purificó sobre columna de gel de sílice (gradiente de MeOH/CH_2Cl_2 de 1% a 9% en 50 minutos) para dar metiléster del ácido 4-Carbamoil-4-[1-oxo-4-(4-[1,2,4]triazol-4-ilmetil-benciloxi)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-butírico como un aceite (0.25 g, 32% de rendimiento); ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1.98 - 2.33 (m, 4H, CHH, CHH, CHH, CHH), 3.50 (s, 3H, CH_3), 4.34 - 4.58 (m, 2H, CH_2), 4.72 (dd, *J*= 4.9, 10.4 Hz, 1H, NCH), 5.26 (d, *J*= 17.9 Hz, 4H, CH_2, CH_2),

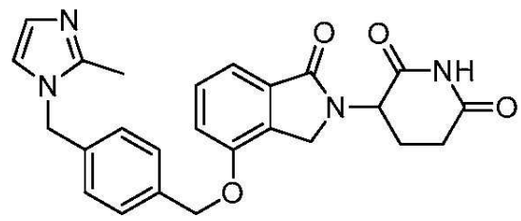
7.18 (br. s., 1H, NHH), 7.22 - 7.38 (m, 4H, Ar), 7.39 - 7.53 (m, 3H, Ar), 7.58 (br. s., 1H, NHH), 8.62 (s, 2H, Ar). Se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 2: Preparación de 3-[1-Oxo-4-(4-[1,2,4]triazol-4-ilmetil-benciloxi)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-piperidin-2,6-diona

A una solución agitada de 4-(4-(4-((4H-l,2,4-triazol-4-il)metil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-amino-5-oxopentanoato de metilo (0.23 g, 0.496 mmol) en THF (15 ml) en un baño con hielo se agregó 2-metilpropan-2-olato de potasio (0.134 g, 1.19 mmoles). La mezcla se agitó durante 10 minutos y se agregó HCl 1N (2ml a pH=2), luego se neutralizó por bicarbonato de sodio saturado (3ml a pH=7). Se agregó acetato de etilo (40 ml) a la mezcla y se agitó durante cinco minutos. La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera (10 ml), y se evaporó para dar un sólido blanco, el cual se purificó sobre columna de gel de sílice ($MeOH/CH_2Cl_2$ desde 0% hasta 10% en 30 minutos) para dar 3-[1-Oxo-4-(4-[1,2,4]triazol-4-ilmetil-benciloxi)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-piperidin-2,6-diona como un sólido blanco (58 mg, 27% de rendimiento); p.f. 173-175°C; HPLC: Simetría del Agua C-18, 3.9 X 150 mm, 5 µm, 1 ml/min, 240 nm, gradiente desde 10/90 hasta 95/5 en 5 min, isocrático a 95/5 en 5 min ($CH_3CN/0.1\%H_3PO_4$), 5.05 min (95.2%); ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1.91 - 2.04 (m, 1H, CHH), 2.35 - 2.48 (m, 1H, CHH), 2.53 - 2.65 (m, 1H, CHH), 2.83 - 2.99 (m, 1H, CHH), 4.18 - 4.46 (m, 2H, CH_2), 5.10 (dd, *J*= 5.1, 13.2 Hz, 1H, NCH), 5.23 (s, 2H, CH_2), 5.29 (s, 2H, CH_2), 7.26 - 7.38 (m, 4H, Ar), 7.43 - 7.54 (m, 3H, Ar), 8.62 (s, 2H, $_2$NH), 10.97 (s, 1H, NH); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 22.35, 31.20, 45.08, 47.26,

51.59, 69.13, 114.97, 115.29, 127.81, 128.18, 129.81, 129.97, 133.32, 136.53, 143.22, 153.37, 167.98, 170.96, 172.83. LC/MS $(M+1)^+$ = 432; Análisis Calculado para $C_{23}H_{21}N_5O4$ C, 64.03; H, 4.91; N, 16.23. Encontrado: C, 61.85; H, 5.06; N, 14.92.

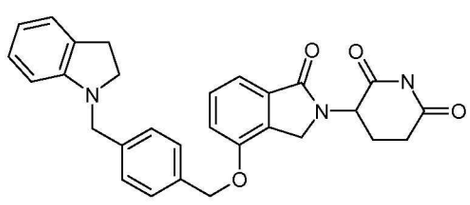
5.45 3-(4-((4-((2-METIL-1H-IMIDAZOL-1-IL)METIL)BENCIL)OXI)-1-OXOISOINDOLIN-2-IL)PIPERIDIN-2,6-DIONA



A la suspensión de 3-(4-(4-(bromometil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona (0.5 g, 1.128 mmoles) y 2-metil-1H-imidazol (0.108 g, 1.315 mmoles) en acetonitrilo (5 mL) se agregó DIEA (0.22 ml, 1.260 mmoles) a temperatura ambiente. La suspensión se agitó a temperatura ambiente durante la noche. A la suspensión se agregó agua (15 mL). La suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. La suspensión se filtró y se lavó con agua (3X10 mL) para dar un sólido. El sólido purificado con HPLC reparativo (Xbridge C18, 10 µm, 50 x 250 mm, 143 ml/min, 240 nM, 2/98/2 min, gradiente a 95/5 0.1% de ácido fórmico en CH_3CN/ 0.1% de ácido fórmico en H_2O en 13 minutos), y las facciones deseadas se recolectaron. El solvente se removió al vacío para dar un aceite, al aceite se agregó EtOAc (20 mL) para dar un sólido y la suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La suspensión se filtró y se lavó con EtOAc (10 mL) y éter (10 mL) para dar 3-(4-((4-((2-metil-1H-

imidazol-1-il)metil)bencil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona como un sólido blanco (43 mg, 8.6% de rendimiento): HPLC: (Simetría del Agua C_{18}, 5 µm, 3.9 x 150 mm, 1 ml/min, 240 nm, 20/80 CH_3CN/0.1% H_3PO_4): TA= 3.18 min (99.4%); pf: 275-277°C; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1.86 - 2.07 (m, 1H, CHH), 2.22 (s, 3H, CH_3), 2.33 - 2.49 (m, 1H, CHH), 2.52 - 2.63 (m, 1H, CHH), 2.79 - 3.03 (m, 1H, CHH), 4.16 - 4.30 (m, 1H, CHH), 4.33 - 4.46 (m, 1H, CHH), 5.10 (dd, *J*= 5.1, 13.2 Hz, 1H, NCH), 5.15 (s, 2H, CH_2), 5.22 (s, 2H, CH_2), 6.76 (brs, 1H, Ar), 7.08 - 7.20 (m, 3H, Ar), 7.26 - 7.36 (m, 2H, Ar), 7.43 - 7.52 (m, 3H, Ar), 10.97 (s, 1H, NH); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 12.70, 22.31, 31.16, 45.04, 48.31, 51.53, 69.16, 114.93, 115.25, 120.23, 126.46, 127.04, 128.06, 129.78, 129.95, 133.28, 135.88, 137.34, 153.39, 167.97, 170.95, 172.81; LCMS: MH = 445; Análisis Calculado para $C_{25}H_{24}N_4O_4$ + 0.3 H_2O: C, 66.74; H, 5.51; N, 12.45; Encontrado: C, 66.69; H, 5.24; N, 12.23.

5.46 <u>3-{4-[4-(2,3-DIHIDRO-INDOL-1-ILMETIL)-BENCILOXI]-1-OXO-1,3-DIHIDRO-ISOINDOL-2-IL}-PIPERIDIN-2,6-DIONA</u>



Etapa 1 Preparación de metiléster del ácido 4-[4-(4-Bromometil-benciloxi)-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-4-carbamoil-butírico

A un matraz de fondo redondo de 1000 mL se cargaron 5-amino-4-(4-hidroxi-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (9.76 g, 33.4 mmoles), 1,4-

bis(bromometil)benceno (26.4 g, 100 mmoles) y carbonato de potasio (4.61 g, 33.4 mmoles), se agregó 500 mL de CH_3CN. La mezcla se agitó a 50°C durante cinco horas y se filtró, se enjuagó con CH_3CN (20 ml). El filtrado se evaporó para dar un sólido blanco, el cual se purificó por columna de gel de sílice ($MeOH/CH_2Cl_2$) para dar metiléster del ácido 4-[4-(4-Bromometil-benciloxi)-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-4-carbamoil-butírico como un sólido blanco (13.4 g, 84% de rendimiento). ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 1.97 -2.13 (m, 1H, CHH), 2.13 - 2.35 (m, 3H, CH_2, CHH), 3.50 (s, 3H, CH_2), 4.32 - 4.63 (m, 2H, CH_2), 4.65 - 4.84 (m, 3H, CH_2, NCH), 5.25 (s, 2H, CH_2), 7.19 (s, 1H, NHH), 7.23 - 7.36 (m, 2H, Ar), 7.38 - 7.52 (m, 5H, Ar), 7.58 (br. s., 1H, NHH).

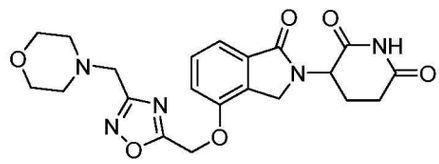
[Etapa 2: Preparación de metiléster del ácido 4-Carbamoil-4-{4-[4-(2,3-dihidro-indol-1-ilmetil)-benciloxi]-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butírico

A la solución de CH_3CN se agregó 5-amino-4-(4-(4-(bromometil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (0.5 g, 1.052 mmoles) indolina (0.142 ml, 1.262 mmoles) y DIPEA (0.220 ml, 1.262 mmoles). La mezcla se agitó durante la noche. La mezcla se concentró y se extrajo con agua (15 mL) y EtOAc (20 mL). La capa orgánica se lavó con $NaHCO_3$ (sat. 15 mL), salmuera (15 mL) y se concentró sobre un evaporador rotatorio para dar metiléster del ácido 4-Carbamoil-4-{4-[4-(2,3-dihidro-indol-1-ilmetil)-benciloxi]-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butírico un sólido (0.5 g, 93%). Se utilizó en la siguiente etapa directamente.

Etapa 3: Preparación de 3-{4-[4-(1,3-Dihidro-isoindol-2-ilmetil)-benciloxi]-1-oxo-1,3-dihidro—isoindol-2-il}-piperidin-2,6-diona

A la solución de THF de 5-amino-4-(4-(4-(indolin-1-ilmetil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (0.5 g, 0.974 mmol) se agregó KOtBu (0.131 g, 1.168 mmoles) a 0°C. Después de agitar a 0°C durante 15 min, la mezcla se agregó 2 mL de HCl 1N seguida por 10 mL de $NaHCO_3$ saturado y 25 mL de EtOAc. La mezcla se separó y la capa orgánica se lavó con agua (10 mL), salmuera (10 mL) y se concentró. El sólido blanco resultante se purificó sobre columna de gel de sílice eluída con DCM y MeOH para dar 3-{4-[4-(1,3-Dihidro-isoindol-2-ilmetil)-benciloxi]-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-piperidin-2,6-diona como un sólido blanco (200 mg, 43%). punto de fusión: 173-175°C. LC-MS m/e=482. HPLC Simetría del Agua C-18, 3.9 X 150 mm, 5 micro, 1 ml/min, 240 nm, gradiente 5/95 a 5/95 CH_3CN/ 0.1% H_3PO_4 en H_2O durante 5 minutos y permaneció en 95/5 durante 5 min: 7.58 min (93%). ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 1.90 - 2.04 (m, 1H, CHH), 2.33 - 2.47 (m, 1H, CHH), 2.56 - 2.65 (m, 1H, CHH), 2.79 - 3.02 (m, 4H, CH_2, CHH), 3.13 - 3.30 (m, 2H, CH_2), 3.32 (s, 3H, CH_2), 4.10 - 4.59 (m, 4H, CH_2, CH_2), 4.99 - 5.18 (m, 1H, NCH), 5.23 (s, 2H, CH_2), 6.49 - 6.65 (m, 2H, Ar), 6.82 - 7.16 (m, 2H, Ar), 7.25 - 7.43 (m, 4H, Ar), 7.42 -7.62 (m, 3H, Ar), 10.96 (s, 1H, NH). ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 22.35, 27.92, 31.20, 45.09, 51.58, 52.15, 52.76, 69.39, 106.89, 114.98, 115.24, 117.20, 124.24, 127.04, 127.85, 128.07, 129.47, 129.81, 129.97, 133.31, 135.30, 138.16, 152.16, 153.48, 168.01, 170.96, 172.83. Análisis Calculado para $C_{27}H_{29}N_3O_4$: : C%:72.33, H%:5.65, N%:,8.73. Encontrado: C%:72.14, H%:5.51, N%:,8.47.

5.47 <u>3-(4-((3-(MORFOLINOMETIL)-1,2,4-OXADIAZOL-5-IL)METOXI)-1-OXOISOINDOLIN-2-IL)PIPERIDIN-2,6-DIONA</u>



Etapa 1: Borohidruro de sodio (179 mg, 4.72 mmoles) se agregó a la solución de 3-(clorometil)-1,2,4-oxadiazol-5-carboxilato de etilo (900mg, 4.72 mmoles) en etanol (10 mL) a 0°C. La mezcla se agitó a 0°C durante 1 hora, y luego se enfrió bruscamente con HCl (1N, 5 mL). El solvente se evaporó, el residuo se dividió entre acetato de etilo (30 mL) y agua (10 mL), la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, y el solvente se evaporó para dar 510 mg de (3-(clorometil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metanol, el producto sin purificar se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 2: Se agregó trifenilfosfina soportada en polímero (1.6 mmoles/g, 3.16 g, 5.05 mmoles) a una suspensión agitada de 5-amino-4-(4-hidroxi-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (984 mg, 3.37 mmoles) en THF (30 mL) a 0°C, seguida por azodicarboxilato de diisopropilo (1.02 g, 5.05 mmoles), después de agitar durante 10 min, se agregó (3-(clorometil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metanol (500 mg, 3.37 mmoles), la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche y se filtró. La resina se lavó con acetato de etilo (10 x 20 mL). El filtrado combinado se evaporó hasta sequedad. El producto sin purificar se purificó por ISCO (80 g columna, gradiente de MeOH/CH_2Cl_2 de 0% a 5% en 40 minutos) para dar 5-amino-4-(4-((3-(clorometil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metoxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (480 mg, 34% de rendimiento). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1.20 (d, *J*= 7.0 Hz, 2H, CH_2), 1.95 - 2.22 (m, 2H, CH_2), 3.50 (s, 3H, CH_3), 4.38 -

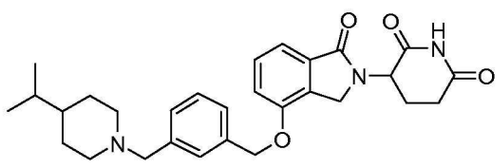
4.62 (m, 2H, CH_2), 4.73 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H, CH), 4.94 (s, 2H, CH_2), 5.72 (s, 2H, CH_2), 7.21 (br. s., 1H, NHH), 7.32 - 7.41 (m, 2H, Ar), 7.49 (d, *J= 1.1 Hz*, 1H, Ar), 7.61 (br. s., 1H, NHH). **[**

Etapa 3: A una solución de 5-amino-4-(4-((3-(clorometil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metoxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (460mg, 1.088 mmoles) en acetonitrilo (10 mL) se agregaron morfolina (0.114 mL, 1.306 mmoles) y trietilamina (0.182 mL, 1.306 mmoles). La mezcla formada se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se evaporó a sequedad, el producto sin purificar se dividió entre acetato de etilo (50 mL) y agua (10 mL) la capa orgánica se separó y se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio. El solvente se evaporó para dar 5-amino-4-(4-((3-(morfolinometil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metoxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (410 mg, 80% de rendimiento). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1.18 (d, *J*= 5.3 Hz, 2H, CH_2), 1.96 - 2.23 (m, 2H, CH_2), 2.42 - 2.50 (m, 4H, CH_2, CH_2), 3.50 (s, 3H, CH_3), 3.53 - 3.62 (m, 4H, CH_2, CH_2), 3.68 (s, 2H, CH_2), 4.30 - 4.65 (m, 2H, CH_2), 4.67 - 4.83 (m, 1H, CH), 5.68 (s, 2H, CH_2), 7.21 (br. s., 1H, NHH), 7.28 - 7.42 (m, 2H, Ar), 7.48 (d, *J= 1.1 Hz*, 1H, Ar), 7.61 (br. s., 1H, NHH).

Etapa 4: A una solución de 5-amino-4-(4-((3-(morfolinometil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metoxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (350 mg, 0.739 mmol) en THF se agregó ter-butóxido de potasio (83 mg, 0.739 mmol) a 0°C. La mezcla se agitó a 0°C durante 1 hora adicional se agregó ter-butóxido de potasio (20 mg, 0.27mmol), la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora adicional. La reacción se enfrió bruscamente

con ácido acético (1 mL), el solvente se evaporó a sequedad, el residuo se dividió entre acetato de etilo (50 mL) y bicarbonato de sodio saturado (10 mL). La capa orgánica se separó y se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, el solvente se evaporó bajo vacío, el producto sin purificar se purificó por ISCO (40 g columna, gradiente de MeOH/CH_2Cl_2 de 0% a 5% en 40 minutos) para dar 3-(4-((3-(morfolinometil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metoxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona como un sólido blanco (230 mg, 70% de rendimiento), pf: 150-152°C; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1.90 - 2.08 (m, 1H, CHH), 2.31 - 2.44 (m, 1H, CHH), 2.44 - 2.49 (m, 4H, CH_2, CH_2), 2.53 (br. s., 1H, CHH), 2.79 -3.05 (m, 1H, CHH), 3.48 - 3.63 (m, 4H, CH_2, CH_2), 3.69 (s, 2H, CH_2), 4.21 - 4.52 (m, 2H, CH_2), 5.12 (dd, *J*= 5.0, 13.3 Hz, 1H, CH), 5.69 (s, 2H, CH_2), 7.38 (dd, *J*= 7.6, 11.0 Hz, 2H, Ar), 7.47 - 7.66 (m, 1H, Ar); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 22.28, 31.18, 45.00, 51.62, 51.93, 52.58, 61.11, 65.95, 115.25, 116.41, 129.90, 130.00, 133.58, 152.43, 166.98, 167.69, 170.92, 172.81, 174.88; HPLC: Waters Xterra C-18, 3.9 X 150 mm, 5 µm, 1 ml/min, 240 nm, 20/80 CH_3CN/0.1% $HCOONH_4$ t_R = 4.65 (100%); Análisis Calculado para $C_{21}H_{23}N_5O_6$ C, 57.14; H, 5.26; N, 15.86; Encontrado: C, 56.99; H, 4.95; N, 15.90.

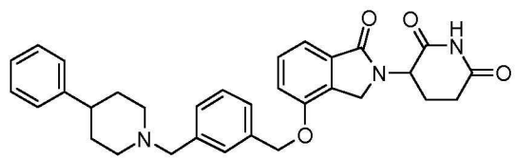
5.48 <u>3-{4-[3-(4-ISOPROPIL-PIPERIDIN-1-ILMETIL)-BENCILOXI]-1-OXO-1,3-DIHIDRO-ISOINDOL-2-IL}-PIPERIDIN-2,6-DIONA</u>



A la solución de CH_3CN se agregó (15 ml) de 3-(4-

(3-(bromometil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona (0.43 g, 0.970 mmol) 4-isopropilpiperidina (0.160 g, 1.261 mmoles) y N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (0.321 ml, 1.940 mmoles) a temperatura ambiente. La mezcla turbia se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La suspensión blanca se evaporó bajo vacío para deshacerse de CH_3CN. El sólido blanco resultante se agitó en agua (50 ml) y se extrajo con cloruro de metileno (3 x 80 ml). La fase de cloruro de metileno combinada se lavó por bicarbonato de sodio saturado (2x50 ml), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para dar como un sólido blanquecino (72 mg, 50% de rendimiento); pf, 153-155°C. HPLC: Simetría del Agua C-18, 3.9 X 150 mm, 5 µm, 1 ml/min, 240 nm, gradiente desde 10/90 hasta 95/5 en 5 min, isocrático a 95/5 en 5 min (CH_3CN/0.1%H_3PO_4), 4.74 min (96.3%). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 0.83 (d, *J*= 6.8 Hz, 6H, $_2$CH3), 0.89 - 1.02 (m, 1H, CH), 1.14 (qd, *J*= 3.9, 12.2 Hz, 2H, CH_2), 1.37 (dq, *J*= 6.6, 13.2 Hz, 1H, CH), 1.55 (dd, *J*= 1.4, 10.9 Hz, 2H, CH_2), 1.75 - 1.91 (m, 2H, CH_2), 1.92 - 2.05 (m, 1H, CHH), 2.34 - 2.48 (m, 1H, CHH), 2.53 - 2.64 (m, 1H, CHH), 2.80 (d, *J*= 11.5 Hz, 2H, CH_2), 2.84 - 3.00 (m, 1H, CHH), 3.43 (s, 2H, CH_2), 4.20 - 4.47 (m, 2H, CH_2), 5.11 (dd, *J*= 5.1, 13.2 Hz, 1H, NCH), 5.25 (s, 2H, CH_2), 7.20 - 7.28 (m, 1H, Ar), 7.28 - 7.41 (m, 5H, Ar), 7.43 - 7.53 (m, 1H, Ar), 10.97 (s, 1H, NH).^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 19.68, 22.39, 28.89, 31.21, 31.95, 41.85, 45.09, 51.59, 53.62, 62.25, 69.63, 115.17, 115.26, 126.13, 127.87, 128.29, 129.78, 129.95, 133.31, 136.44, 139.01, 153.46, 167.99, 170.95, 172.80. LC/MS $(M+l)^+$ = 490; Análisis Calculado para $C_{29}H_{35}N_3O_4$ +0.2 H2O: C, 70.62; H, 7.23; N, 8.52; Encontrado: C, 70.41; H, 7.26; N, 8.44.

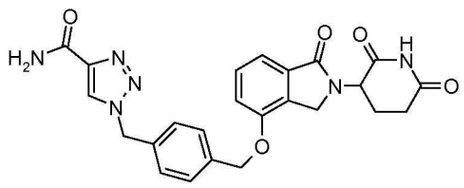
5.49 3-{1-OXO-4-[3-(4-FENIL-PIPERIDIN-1-ILMETIL)-BENCILOXI]-1,3-DIHIDRO-ISOINDOL-2-IL}-PIPERIDIN-2,6-DIONA



A la solución de CH_3CN se agregó (15 ml) de 3-(4-(3-(bromometil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona (0.442 g, 0.997 mmol) 4-fenilpiperidina (0.209 g, 1.296 mmoles) y N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (0.330 ml, 1.994 mmoles) a temperatura ambiente. La mezcla turbia se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se evaporó al vacío para dar un sólido blanquecino, el cual se agitó en agua (50 ml) y se extrajo con cloruro de metileno (3x50 ml). La fase de cloruro de metileno combinada se lavó de nuevo con agua (50 ml), salmuera (50 ml), se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó a un sólido blanquecino (~0.5 g), el cual se agitó en acetonitrilo (10ml) a 50°C en un baño de aceite durante 10 minutos luego se filtró y se secó en un horno al vacío para dar 3-{1-Oxo-4-[3-(4-fenil-piperidin-1-ilmetil)-benciloxi]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-piperidin-2,6-diona como un sólido blanco (0.36 g, 69% de rendimiento); pf, 226-228°C. HPLC: Simetría del Agua C-18, 3.9 X 150 mm, 5 µm, 1 ml/min, 240 nm, gradiente desde 10/90 hasta 95/5 en 5 min, isocrático a 95/5 en 5 min (CH_3CN/0.1%H_3PO_4), 4.79 min, 96.0%. ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1.53 - 1.79 (m, 4H, $2CH_2$), 1.89-2.11 (m, 3H, CHH, CH_2), 2.33 - 2.47 (m, 2H, CHH, CHH), 2.53 - 2.62 (m, 1H, CHH), 2.80 - 2.99 (m, 3H, CH_2, CHH), 3.51 (s, 2H, CH_2),4.21 -4.49(m, 2H, CH_2), 5.11 (dd, *J* =5.1, 13.2 Hz, 1H, NCH), 5.27 (s, 2H, CH_2), 7.12-7.53 (m, 12H, Ar),

10.97 (s, 1H, NH). ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 22.36, 31.20, 33.05, 41.81, 45.13, 51.59, 53.57, 62.23, 69.63, 115.19, 115.26, 125.94, 126.24, 126.67, 128.04, 128.29, 128.45, 129.78, 129.97, 133.32, 136.49, 138.82, 146.21, 153.46, 167.99, 170.95, 172.80. LC/MS $(M+1)^+$ = 524; Análisis Calculado para $C_{32}H_{33}N_3O_4$ +0.3 H2O: C, 72.65; H, 6.40; N, 7.94. Encontrado: C, 72.48; H, 6.33; N, 7.78.

5.50 AMIDA DE ÁCIDO 1-{4-[2-(2,6-DIOXO-PIPERIDIN-3-IL)-1-OXO-2,3-DIHIDRO-1H-ISOINDOL-4-ILOXIMETIL]-BENCIL}-1H-[1,2,3]TRIAZOL-4-CARBOXÍLICO



Etapa 1: Metiléster del ácido 4-[4-(4-Azidometil-benciloxi)-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-4-carbamoil-butírico

A la mezcla de azida de sodio (0.226 g, 3.47 mmoles) en Etanol (40 mL) a temperatura ambiente se agregó 5-amino-4-(4-(4-(bromometil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (1.5 g, 3.16 mmoles). La suspensión resultante se calentó a reflujo durante 4 horas antes se enfrió y se agregó en agua (50 mL) y EtOAc (200 mL). La mezcla se extrajo y la capa orgánica se lavó con salmuera (50 mL). La capa orgánica se secó mediante $MgSO_4$ y se concentró bajo vacío para dar metiléster del ácido 4-[4-(4-Azidometil-benciloxi)-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-4-carbamoil-butírico como un sólido pegajoso amarillo (1.5 g, 109% de rendimiento sin purificar)). El compuesto se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional;

LCMS MH = 439.

Etapa 2: Amida del ácido propinoico

Se agregó propiolato de etilo (2 g, 20.39 mmoles) al AMONIO acuoso agitado (5.99 g, 102 mmoles) a -78°C por goteo durante 7 minutos. La mezcla resultante se agitó bajo -78°C durante 1 hora y se dejó a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró bajo alto vacío para dar amida del ácido propinoico como un aceite amarillo (1.41g, 100%) de rendimiento sin purificar). El compuesto se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 4.07 (s, 1H, CH), 7.62 (br. s., 1H, NHH), 8.07 (br. s., 1H, NHH); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 75.37, 78.51, 153.23.

Etapa 3: Metiléster del ácido 4-Carbamoil-4-{4-[4-(4-carbamoil-[1,2,3]triazol-1-ilmetil)-benciloxi]-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butírico

A un frasco de microondas se agregó 5-amino-4-(4-(4-(azidometil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (300 mg, 0.69 mmol) y propiolamida (81 mg, 1.17 mmoles) en Etanol (2 mL). La mezcla se calentó en horno de microondas durante 15 minutos a 150°C. La mezcla de reacción se concentró y se agitó en EtOAc (20 mL). La mezcla se filtró para dar metiléster del ácido 4-Carbamoil-4-{4-[4-(4-carbamoil-[1,2,3]triazol-1-ilmetil)-benciloxi]-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butírico como un sólido (255 mg, 73% de rendimiento sin purificar); LCMS MH = 507.

Etapa 4: Amida del ácido 1-{4-[2-(2,6-Dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-iloximetil]-bencil}-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico

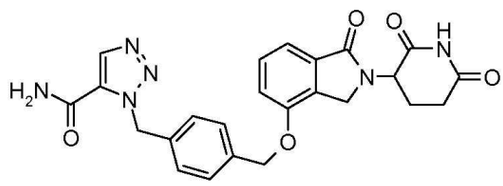
A la suspensión agitada de 5-amino-4-(4-(4-((4-

carbamoil-1H-1,2,3-triazol-1-il)metil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (250mg, 0.49 mmol) en Tetrahidrofurano (15 mL) se agregó a temperatura ambiente TER-BUTÓXIDO DE POTASIO (55.4 mg, 0.49 mmol). La suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante dos horas y se mantuvo en el refrigerador durante la noche. La mezcla de reacción se agregó mediante dos porciones de TER-BUTÓXIDO DE POTASIO (110 mg, 1.0 mmoles) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora antes se diluyó por EtOAc (30 mL). La suspensión se agregó mediante HCl (ac, 1N, 4 mL) y se filtró. El filtrado se extrajo y la capa orgánica se secó mediante $MgSO_4$ y se concentró bajo vacío. El residuo se purificó por cromatografía ISCO y el producto se agitó en CH_3CN (5 mL). La mezcla se filtró para dar amida del ácido 1-{4-[2-(2,6-Dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-iloximetil]-bencil}-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico

Como un sólido blanco (21 mg, 9% de rendimiento); HPLC: Simetría del Agua C-18, 3.9 X 150 mm, 5 µm, 1 ml/min, 240 nm, 30/70, (CH_3CN/0.1%H_3PO_4), 3.5 min (97.4%); pf: N/A; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1.90-2.03 (m, 1H, CHH), 2.44 (dd, J=4.3, 13.2 Hz, 1H, CHH), 2.54 - 2.63 (m, 1H, CHH), 2.82 - 2.98 (m, 1H, CHH), 4.24 (d, *J*= 17.4 Hz, 1H, CHH), 4.40 (d, *J* = 17.6 Hz, 1H, CHH), 5.10 (dd, *J*= 5.0, 13.3 Hz, 1H, CHH), 5.24 (s, 2H, CH_2), 5.66 (s, 2H, CH_2), 7.25 - 7.41 (m, 4H, Ar), 7.42 - 7.57 (m, 4H, NHH, Ar), 7.85 (s, 1H, NHH), 8.61 (s, 1H, triazol), 10.96 (s, 1H, NH); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 22.32, 31.19, 45.07, 51.57, 52.75, 69.12, 114.94, 115.29, 126.66, 128.15, 129.82, 129.97, 133.32, 135.45, 136.73, 143.12, 153.38, 161.39, 167.99, 170.97, 172.83; LCMS MH = 475; Análisis Calculado para $C_{24}H_{22}N_6O_5$: C, 60.75; H, 4.67;

N, 17.71; Encontrado: N/A.

5.51 AMIDA DEL ÁCIDO 3-{4-[2-(2,6-DIOXO-PIPERIDIN-3-IL)-1-OXO-2,3-DIHIDRO-1H-ISOINDOL-4-ILOXIMETIL]-BENCIL}-3H-[1,2,3]TRIAZOL-4-CARBOXÍLICO



Etapa 1: Metiléster del ácido 4-[4-(4-Azidometil-benciloxi)-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-4-carbamoil-butírico

A la mezcla de azida de sodio (0.226 g, 3.47 mmoles) en Etanol (40 mL) a temperatura ambiente se agregó 5-amino-4-(4-(4-(bromometil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (1.5 g, 3.16 mmoles). La suspensión resultante se calentó a reflujo durante 4 horas antes se enfrió y agregó por agua (50 mL) y EtOAc (200 mL). La mezcla se extrajo y la capa orgánica se lavó con salmuera (50 mL). La capa orgánica se secó mediante $MgSO_4$ y se concentró bajo vacío para dar metiléster del ácido 4-[4-(4-Azidometil-benciloxi)-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-4-carbamoil-butírico como un sólido pegajoso amarillo (1.5 g, 109% de rendimiento sin purificar)). El compuesto se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional; LCMS MH = 439.

Etapa 2: Amida del ácido propinoico

Se agregó propiolato de etilo (2 g, 20.39 mmoles) al AMONIO acuoso agitado (5.99 g, 102 mmoles) a -78°C por goteo durante 7 minutos. La mezcla resultante se agitó bajo -78°C durante 1 horas y se dejó a temperatura ambiente. La

mezcla de reacción se concentró bajo alto vacío para dar amida del ácido propinoico como un aceite amarillo (1.41g, 100% de rendimiento sin purificar). El compuesto se puso en la siguiente etapa sin purificación adicional; ^{1}H NMR (DMSO-de) δ 4.07 (s, 1H, CH), 7.62 (br. s., 1H, NHH), 8.07 (br. s., 1H, NHH); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 75.37, 78.51, 153.23.

Etapa 3: Metiléster del ácido 4-Carbamoil-4-{4-[4-(5-carbamoil-[1,2,3]triazol-1-ilmetil)-benciloxi]-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butírico

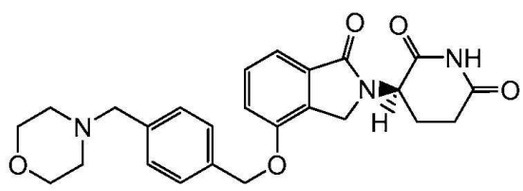
A un frasco de microondas se agregó 5-amino-4-(4-(4-(azidometil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (300 mg, 0.686 mmol) y propiolamida (81 mg, 1.166 mmoles) en Etanol (2 mL). La mezcla se calentó en horno de microondas durante 15 minutos a 150°C. La mezcla de reacción se concentró y se agitó en EtOAc (20 mL). La mezcla se filtró y el filtrado se concentró bajo vacío y el residuo se purificó por cromatografía ISCO para dar metiléster del ácido 4-Carbamoil-4-{4-[4-(5-carbamoil-[1,2,3]triazol-1-ilmetil)-benciloxi]-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butírico como un sólido (50 mg, 14% de rendimiento); LCMS MH = 507.

Etapa 4: Amida del ácido 3-{4-[2-(2,6-Dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-iloximetil]-bencil}-3H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico

A la solución agitada de 5-amino-4-(4-(4-((5-carbamoil-1H-1,2,3-triazol-1-il)metil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (50.0 mg, 0.099 mmol) en Tetrahidrofurano (10 mL) a temperatura ambiente se agregó 2-metilpropan-2-olato de potasio (41.00 mg, 0.37 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas antes se agregó

mediante EtOAc (15 mL) seguido por la adición de HCl (ac, 1N, 2 mL). La mezcla se extrajo y la capa orgánica se lavó con $NaHCO_3$ (ac, sat., 5 mL) y salmuera (5 mL). La capa orgánica se secó mediante $MgSO_4$ y se concentró bajo vacío para dar un sólido blanco. El sólido blanco se agitó en CH_3CN (4 mL) y éter (15 mL). La mezcla se filtró para dar amida del ácido 3-{4-[2-(2,6-Dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-iloximetil]-bencil}-3H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico como un sólido blanco (40 mg, 85% de rendimiento) ; HPLC: Simetría del Agua C-18, 3.9 X 150 mm, 5 µm, 1 ml/min, 240 nm, 30/70, (CH_3CN/0.1%H_3PO_4), 3.88 min (95.7%); pf: 280-282°C; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1.89 - 2.03 (m, 1H, CHH), 2.34 - 2.48 (m, 1H, CHH), 2.59 (br. s., 1H, CHH), 2.81 - 2.99 (m, 1H, CHH), 4.23 (d, *J*= 17.6 Hz, 1H, NHH), 4.40 (d, *J*= 17.6 Hz, 1H, CHH), 5.10 (dd, J= 5.0, 13.1 Hz, 1H, CHH), 5.21 (s, 2H, CH_2), 5.94 (s, 2H, CH_2), 7.24 (d, .7=8.1 Hz, 2H, M01), 7.31 (dd, *J*= 4.2, 7.6 Hz, 2H, Ar), 7.41 - 7.53 (m, 3H, Ar), 7.81 (s, 1H, NHH), 8.23 (s, 1H, NHH), 8.26 (s, 1H, triazol), 10.96 (s, 1H, NH); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 22.30, 31.16, 45.04, 51.53, 51.65, 69.14, 114.85, 115.25, 127.69, 127.98, 129.78, 129.93, 130.34, 133.28, 134.67, 136.10, 136.27, 153.39, 158.90, 167.97, 170.93, 172.81; LCMS MH = 475; Análisis Calculado para $C_{24}H_{22}N_6O_5$+0.5H_2O: C, 59.62; H, 4.80; N, 17.38; Encontrado: C, 59.82; H, 4.65; N, 17.09.

5.52 <u>(R)-3-[4-(4-MORFOLIN-4-ILMETIL-BENCILOXI)-1-OXO-1,3-DIHIDRO-ISOINDOL-2-IL]-PIPERIDIN-2,6-DIONA</u>



Etapa 1: Metiléster del ácido 3-Hidroxi-2-metil-benzoico

Ácido 3-hidroxi-2-metilbenzoico (105 g, 690 mmoles) se agregó a MeOH (800 mL) en matraz de fondo redondo de tres cuellos de 2L equipado con un condensador, termómetro y barra de agitación seguida por la adición de MeOH(250ml). Y se agregó H_2SO_4 (10 mL, 180 mmoles) a la solución anterior. La mezcla de reacción se agitó a 62°C durante 17 horas antes se concentró. El residuo (200 mL) se agregó en agua (600 mL) lentamente a temperatura ambiente y se formó sólido blanco. La suspensión se agitó en baño con hielo durante 30 minutos y se filtró. El sólido se lavó por agua (5 x 250 mL) y se secó para dar metiléster del ácido 3-Hidroxi-2-metil-benzoico como un sólido blanco (100g, 87% de rendimiento). El compuesto se puso en la siguiente etapa sin purificación adicional: LCMS MH = 167; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 2.28 (s, 3H, CH_3), 3.80 (s, 3H, CH_3), 6.96 - 7.03 (m, 1H, Ar), 7.09 (*t*,*J*= 7.8 Hz, 1H, Ar), 7.14 - 7.24 (m, 1H, Ar), 9.71 (s, 1H, OH).

Etapa 2: Metiléster del ácido 3-(ter-Butil-dimetil-silaniloxi)-2-metil-benzoico

A un matraz de fondo redondo de tres cuellos de 1L equipado con barra de agitación y termómetro se agregó DMF (300 mL), 3-hidroxi-2-metilbenzoato de metilo (90 g, 542 mmoles) e imidazol (92 g, 1354 mmoles). Se agregó TBDMS-Cl (90 g, 596 mmoles) a la solución anterior en porciones para controlar la temperatura interna entre 15-19°C durante 20 minutos y después de la adición la temperatura interna cayó abajo de 10°C. El baño con hielo se eliminó y la mezcla de reacción se agitó a temperatura

ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se agregó a agua con hielo (500 mL) y la solución resultante se dividió a dos porciones (700mlx2). Cada porción se extrajo con EtOAc (700 mL). Y cada capa orgánica se lavó con agua fría (350ml) y salmuera (350ml). Las capas orgánicas se combinaron y se secaron por $MgSO_4$. La capa orgánica se concentró para dar metiléster del ácido 3-(ter-Butil-dimetil-silaniloxi)-2-metil-benzoico como un aceite café claro (160g, 100% de rendimiento sin purificar). El compuesto se puso en la siguiente etapa sin purificación adicional: LCMS MH = 281; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ -0.21 (s, 6H, CH_3, CH_3), 0.73 - 0.84 (m, 9H, CH_3, CH_3, CH_3), 2.10 (s, 3H, CH_3), 3.60 (s, 3H, CH_3), 6.82 (dd, 1H, Ar), 6.97 *(t, J*= 7.9 Hz, 1H, Ar), 7.13 (dd, *J*= 1.1, 7.7 Hz, 1H, Ar)

Etapa 3: Metiléster del ácido 2-Bromometil-3-(ter-butil-dimetil-silaniloxi)-benzoico

Se agregó NBS (49.8 g, 280 mmoles) a 3-(ter-butil dimetilsililoxi)-2-metilbenzoato de metilo (78.4 g, 280 mmoles) en acetato de metilo (500 mL) a temperatura ambiente para dar una suspensión color marrón. La mezcla de reacción resultante se calentó en un baño de aceite a 40°C y brilló mediante una bombilla luminosa de 300 vatios a reflujo durante 4 horas. La mezcla de reacción se enfrió y se lavó mediante solución Na_2SO_3 2 x (600 mL, 50% de concentración saturada), agua (500 mL) y salmuera (600 mL). La capa orgánica se secó mediante $MgSO_4$ y se decoloró por carbón. La capa orgánica se concentró para dar metiléster del ácido 2-Bromometil-3-(ter-butil-dimetilsilaniloxi)-benzoico como un aceite café claro (96g, 91% de rendimiento sin purificar). El compuesto se puso en la siguiente etapa sin purificación adicional: LCMS M-Br = 279; ^{1}H NMR (DMSO-

d_6) δ 0.05 - 0.11 (m, 6H, CH_3, CH_3), 0.82 (s, 9H, CH_3, CH_3, CH_3), 3.65 (s, 3H, CH_3), 4.74 (s, 2H, CH_2), 6.94 (dd, *J*= 1.3, 8.1 Hz, 1H, Ar), 7.10 - 7.20 (m, 1H, Ar), 7.21 -7.29 (m, 1H, Ar); LCMS

Etapa 4: Benciléster del ácido (R) 4-[4-(ter-Butil-dimetil-silaniloxi)-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-4-carbamoil-butírico

A la solución agitada de 2-(bromometil)-3-(ter-butildimetilsililoxi)benzoato de metilo (15.32 g, 36.7 mmoles) en Acetonitrilo (130 mL) se agregó clorhidrato 4,5-diamino-5- oxopentanoato de (R)-bencilo (10 g, 36.7 mmoles) a temperatura ambiente. La suspensión resultante se agregó mediante DIPEA (13.45 ml, 77 mmoles) a través de un embudo de adición durante 5 minutos y la suspensión se convirtió en solución clara. La mezcla de reacción se calentó a 40°C durante 31 horas y a temperatura ambiente 18 horas antes se concentró bajo vacío. El residuo se agitó en dietiléter (120 mL) y se formó en sólido blanco. La mezcla se filtró y el sólido se lavó con dietiléter (80mLx4). El filtrado se lavó con HCl (ac, 1N, 80mL) y $NaHCO_3$ (ac., sat., 80mL) consecutivamente antes se concentró bajo vacío. El residuo se purificó por cromatografía ISCO para dar benciléster del ácido (R) 4-[4-(ter-Butil-dimetil-silaniloxi)-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-4-carbamoil-butírico como un sólido pegajoso amarillo claro (15.0 g, 101% de rendimiento sin purificar). El compuesto se puso en la siguiente etapa sin purificación adicional; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 0.00 (s, 3H, CH_3), 0.01 (s, 3H, CH_3), 0.75 (s, 9H, CH_3, CH_3, CH_3), 1.73-2.16 (m, 4H, CH_2, CH_2), 4.03 - 4.35 (m, 2H, CHH, CHH), 4.53 (dd, *J*= 5.1, 10.4 Hz, 1H, CHH), 4.64 - 4.82 (m, 2H, CH_2), 6.77 - 6.89 (m, 1H, Ar), 6.97 (s, 1H, NHH), 7.01 - 7.23 (m,

7H, Ar), 7.37 (s, 1H, NHH); LCMS MH = 483.

Etapa 5: Benciléster del ácido (R) 4-Carbamoil-4-(4-hidroxi-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-butírico

A la solución agitada de 5-amino-4-(4-(ter-butildimetilsililoxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de (R)-bencilo (8.37 g, 17.3 mmoles) en DMF (40 mL) y Agua (4.4 mL) a ~15°C se agregó carbonato de potasio (1.20 g, 8.7 mmoles) en una porción. La suspensión amarilla clara resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora antes se agregó mediante acetonitrilo (50 mL) seguido por la adición de cloruro de hidrógeno (12 N, ac, 1.7 ml, 20.8 mmoles) y se formó en sólido blanco. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El residuo purificado por ISCO para dar benciléster del ácido (R) 4-Carbamoil-4-(4-hidroxi-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-butírico como un sólido pegajoso similar a cristal (5.75g, 90% de rendimiento). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 2.01 - 2.39 (m, 4H, CH_2, CH_2), 4.34 (d, *J* = 17.4 Hz, 1H, CHH), 4.49 (d, *J*= *17.4 H*z, 1H, CHH), 4.75 (dd, *J*= 5.0, 10.3 Hz, 1H, CHH), 4.96 (d, *J*= 12.5 Hz, 1H, CHH), 5.03 (d, *J*= 12.5 Hz, 1H, CHH), 6.99 (d, *J*= *7.7 H*z, 1H, Ar), 7.10 - 7.24 (m, 2H, NHH, Ar), 7.25 - 7.41 (m, 6H, Ar), 7.58 (s, 1H, NHH), 10.03 (s, 1H, OH); LCMS: MH = 369.

Etapa 6: Benciléster del ácido (R) 4-[4-(4-Bromometil-benciloxi)-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-4-carbamoil-butírico

A la solución agitada de 5-amino-4-(4-hidroxi-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de (R)-bencilo (1 g, 2.71 mmoles) en Acetonitrilo (35 mL) a temperatura ambiente se agregó 1,4-bis(bromometil)benceno (2.15 g, 8.1 mmoles) y CARBONATO DE POTASIO (0.375 g, 2.7 mmoles). La suspensión

resultante se agitó a 50°C durante 1 hora y a temperatura ambiente durante la noche antes se filtró. El filtrado se concentró y el residuo se purificó por ISCO para dar benciléster del ácido (R) 4-[4-(4-Bromometil-benciloxi)-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-4-carbamoil-butírico como un sólido pegajoso claro (1.18g, 78% de rendimiento); ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 2.04 - 2.42 (m, 4H, CH_2, CH_2), 4.44 *(d, J*= 17.8 Hz, 1H, CHH), 4.55 (d, *J* = 17.8 Hz, 1H, CHH), 4.68 - 4.80 (m, 3H, CHH, CH_2), 4.96 (d, *J*= 12.5 Hz, 1H, CHH), 5.03 (d, *J*= 12.5 Hz, 1H, CHH), 5.25 (s, 2H, CH_2), 7.20 (s, 1H, NHH), 7.24 - 7.38 (m, 7H, Ar), 7.40 - 7.52 (m, 5H, Ar), 7.58 (s, 1H, NHH); LCMS MH = 551, 553

Etapa 7: (R) Benciléster del ácido 4-Carbamoil-4-[4-(4-morfolin-4-ilmetil-benciloxi)-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-butírico

A la solución de 5-amino-4-(4-(4-(bromometil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de (R)-bencilo (395 mg, 0.716 mmoles) en Acetonitrilo (10 mL) se agregó MORFOLINA (0.187 ml, 2.1 mmoles) a temperatura ambiente. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2.5 horas y la reacción se completó. La mezcla de reacción se agregó mediante EtOAc (50 mL) y $NaHCO_3$ (ac, sat. 15 mL). La mezcla se extrajo y la capa orgánica se secó mediante $MgSO_4$ y se concentró para dar benciléster del ácido (R) 4-Carbamoil-4-[4-(4-morfolin-4-ilmetil-benciloxi)-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-butírico como un sólido pegajoso (350 mg, 88% de rendimiento sin purificar). El producto se puso en la siguiente etapa sin purificación adicional. ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 2.01 - 2.40 (m, 8H, CH_2, CH_2, CH_2, CH_2), 3.46 (s, 2H, CH_2), 3.56 (t, *J*= 4.5 Hz, 4H, CH_2, CH_2), 4.42 (d, *J*=

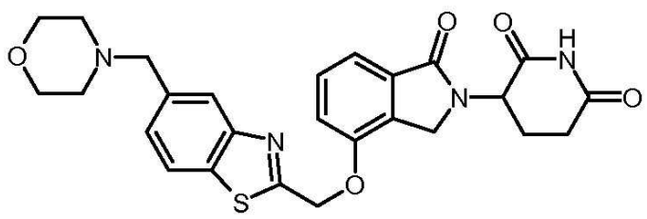
17.8 Hz, 1H, CHH), 4.54 (d, *J*= 17.8 Hz, 1H, CHH), 4.75 (dd, *J*= 5.0, 10.5 Hz, 1H, CHH), 4.95 (d, *J*= 12.5 Hz, 1H, CHH), 5.02 (d, *J*= 12.5 Hz, 1H, CHH), 5.22 (s, 2H, CH_2), 7.19 (s, 1H, NHH), 7.26 - 7.38 (m, 9H, Ar), 7.41 - 7.50 (m, 3H, Ar), 7.59 (s, 1H, NHH); LCMS MH = 558.

Etapa 8: (R)-3-[4-(4-Morfolin-4-ilmetil-benciloxi)-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-piperidin-2,6-diona

A la solución agitada de 5-amino-4-(4-(4-(morfolinometil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de (R)-bencilo (350mg, 0.6 mmoles) en Tetrahidrofurano (10 mL) a 0°C se agregó TER-BUTÓXIDO DE POTASIO (70.4 mg, 0.6 mmoles). La mezcla se agitó a 0°C durante 1 hora y se agregó KOtBu (10 mg). Y la reacción se completó en 1 hora más. La mezcla de reacción se diluyó por EtOAc (40 mL) y se acidificó por HCl (2mL, 1N) y se neutralizó por $NaHCO_3$ (ac, sat. 5 mL. La mezcla se agregó mediante salmuera (10 mL) y se extrajo. La capa orgánica se secó mediante $MgSO_4$ y se concentró bajo vacío. El sólido blanco pegajoso el cual se agitó en éter (40 mL) para dar (R) 3-[4-(4-morfolin-4-ilmetil-benciloxi)-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-piperidin-2,6-diona como un sólido blanco (252 mg, 89% de rendimiento). HPLC: Simetría del Agua C-18, 3.9 X 150 mm, 5 µm, 1ml/min, 240 nm, 15/85, (CH_3CN/0.1%H_3PO_4), 5.41 min (99.7%); pf: 141-143°C; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1.89 - 2.06 (m, 1H, CHH), 2.25 - 2.47 (m, 5H, CHH, CH_2, CH_2), 2.53 - 2.65 (m, 1H, CHH), 2.81 - 3.02 (m, 1H, CHH), 3.46 (s, 2H, CH_2), 3.50 - 3.62 (m, 4H, CH_2, CH_2),4.25 (d, *J= 17.4 Hz*, 1H, CHH), 4.41 (d, *J= 174 Hz*, 1H, CHH), 5.11 (dd, *J=4.9,* 13.2 Hz, 1H, CHH), 5.22 (s, 2H, CH_2), 7.33 (d, *J*= 7.6 Hz, 4H, Ar), 7.39 - 7.54 (m, 3H, Ar),

10.97 (s, 1H, NH); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 22.33, 31.16, 45.06, 51.55, 53.11, 62.07, 66.14, 69.38, 114.94, 115.20, 127.61, 128.97, 129.78, 129.93, 133.28, 135.27, 137.66, 153.48, 167.99, 170.96, 172.81; LCMS MH = 450; Análisis Calculado para $C_{25}H_{27}N_3O_5$+0.3H_2O: C, 66.01; H, 6.12; N, 9.24; Encontrado: C, 66.00; H, 6.03; N, 9.12; HPLC quiral AGP quiral, 4 X 150 mm, 5 µm, 0.8 mL, 240 nm, 5/95 iPOH/10mM NH4OAc; isómero R = 92% ee.

5.53 3-(4-((5-MORFOLINOMETIL)BENZO[D]TIAZOL-2-IL)METOXI)-1-OXOISOINDOLIN-2-IL)PIPERIDIN-2,6-DIONA



Etapa 1: Se agregó cloruro de 2,3-Dicloro-5H-1,2,3-ditiazolio (6.7g, 32.2 mmoles) a una solución agitada de 2-bromo-5-metilanilina (6.0g, 32.2 mmoles) en CH_2Cl_2 (130 mL) y se agitó durante 2 h. Se agregó piridina (5.1g, 64.5 mmoles) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se lavó con agua (2X40 mL), salmuera (40 mL) y se secó. El solvente se removió y el residuo se agitó con éter (20 mL) y hexano (20 mL) para dar (Z)-2-bromo-N-(4-cloro-5H-1,2,3-ditiazol-5-iliden)-5-metilanilina (7.9g, 76%): ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 2.33 (s, 3H), 6.90=6.92 (m, 2H), 7.53-7.56 (d, J=9Hz, 1H).

Etapa 2: Una mezcla de (Z)-2-bromo-N-(4-cloro-5H-1,2,3-ditiazol-5-iliden)-5-metilanilina (7.9g, 24.6 mmoles) y cobre (I) yoduro (5.2g, 27.1 mmoles) en piridina (100 mL) se calentó a reflujo durante 2 h. La mezcla de reacción se

enfrió y se concentró. El residuo se disolvió en EtOAc (150 mL) y agua (100 mL). La capa de EtOAc se lavó con agua (3X50 mL), salmuera (50 mL) y se secó. El solvente se removió y el residuo se purificó por cromatografía (SiO_2, 4/6 hecano/CH_2Cl_2 durante 20 minutos luego a 2/8 durante 15 minutos) para dar 5-metilbenzo[d]tiazol-2-carbonitrilo (3.1g, 71%): ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 2.56 (s, 3H), 7.44-7.48 (dd, J=3 y 9Hz, 1H), 7.84-7.87 (d, J=9Hz, 1H), 8.01 (s, 1H).

Etapa 3: Una mezcla de 5-metilbenzo[d]tiazol-2-carbonitrilo (3.0g, 17.2 mmoles) en metanol (100 mL) se enfrió en un baño con hielo. Una solución de metóxido de sodio/metanol (25% en peso, 13 mL) se agregó lentamente y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió en un baño con hielo y se enfrió bruscamente con HCl 6N (15 mL). La mezcla se concentró y el residuo se disolvió en CH_2Cl_2 (100 mL) y se lavó con agua (2X35 mL), salmuera (35 mL) y se secó. El solvente se removió y el residuo se purificó por cromatografía (SiO_2, 2/8 hexano/CH_2Cl_2 durante 15 minutos luego a CH_2Cl_2 durante 10 minutos y se mantuvo durante 10 minutos) para dar 5-metilbenzo[d]tiazol-2-carboxilato de metilo (3.2g, 88%): ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 2.54 (s, 3H), 4.08 (s, 3H), 7.36-7.39 (dd, J=3 y 9Hz, 1H), 7.837.86 (d, J=9Hz, 1H), 8.02 (s, 1H).

Etapa 4: Una mezcla de 5-metilbenzo[d]tiazol-2-carboxilato de metilo (3. 1g, 15.1 mmoles) y N-bromosuccinimida (3.0g, 16.6 mmoles) en acetato de metilo (50 mL) se calentó a 60°C en un baño de aceite con una bombilla luminosa de 300 vatios a la mezcla de reacción durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con EtOAc (50 mL). La mezcla se lavó

con agua (2X40 mL), salmuera (40 mL) y se secó. El solvente se removió y el residuo se purificó por cromatografía (SiO_2, 2/8 CH_2Cl_2/hexano durante 15 minutos luego a CH_2Cl_2 durante 15 minutos) para dar 5-(bromometil)benzo[d]tiazol-2-carboxilato de metilo (2.8g, 65%): ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 4.09 (s, 3H), 4.66 (s, 2H), 7.59-7.62 (dd, J=3 y 9Hz, 1H), 7.95-7.98 (d, J=9 Hz, 1H), 8.22-8.23 (d, J=3 Hz, 1H).

Etapa 5: Una solución de 5-(bromometil)benzo[d]tiazol-2-carboxilato de metilo (2.8g, 9.8 mmoles) en acetona (30 mL) se agregó lentamente a una suspensión agitada de morfolina (1.3g, 14.7 mmoles) y carbonato de potasio (4.7g, 34.2 mmoles) y cantidad catalítica de 18-corona-6 en acetona (20 mL) a 60°C en un baño de aceite. La mezcla de reacción se agitó a 60°C en un baño de aceite durante 3 h luego se enfrió y se filtró. El filtrado se concentró y el residuo se disolvió en EtOAc (100 mL) y se lavó con agua (2X40 mL), salmuera (40 mL) y se secó. El solvente se removió y el residuo se purificó por cromatografía (SiO_2, CH_2Cl_2 durante 10 minutos luego a 3% de CH_3OH/CH_2Cl_2 durante 5 minutos y se mantuvo durante 15 minutos luego a 5% durante 5 minutos y se mantuvo durante 20 minutos) para dar 5-(morfolinometil)benzo[d]tiazol-2-carboxilato de metilo (2.3g, 80%): ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 2.47-2.50 (m, 4H), 3.67-3.73 (m, 6H), 4.09 (s, 3H), 7.57-7.60 (dd, J=3 y 9Hz, 1H), 7.91-7.94 (d, J=9 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H).

Etapa 6: Una solución de 5-(morfolinometil)benzo[d]tiazol-2-carboxilato de metilo (2.2g, 2.5 mmoles) en THF (50 mL) se agregó lentamente a una solución agitada de $LiAlH(t\text{-}BuO)_3$/THF (1M, 15.3 mL, 15.3 mmoles) en THF (20 mL) y la mezcla de reacción se

agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió y se enfrió bruscamente con agua (20 mL) cuidadosamente. La mezcla se diluyó con EtOAc (150 mL) y agua (35 mL). La capa orgánica se lavó con agua (40 mL), salmuera (40 mL) y se secó. El solvente se removió y el residuo se purificó por cromatografía (SiO_2, CH_2Cl_2 durante 10 minutos luego a 3%CH_3OH/CH_2Cl_2 durante 5 minutos y se mantuvo durante 15 minutos luego a 5% durante 5 minutos y se mantuvo durante 20 minutos) para dar (5-(morfolinometil)benzo[d]tiazol-2-il)metanol (1.8g, 90%): ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 2.46-2.49 (m, 4H), 3.63 (s, 2H), 3.71-3.73 (m, 4H), 3.94 (b, 1H), 5.04 (s, 2H), 7.37-7.41 (dd, J=3 y 9 Hz, 1H), 7.81-7.83 (d, J=9 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$) δ 53.56, 62.56, 63.16, 66.98, 121.55, 123.14, 126.38, 133.51, 136.31, 153.13, 173.12.

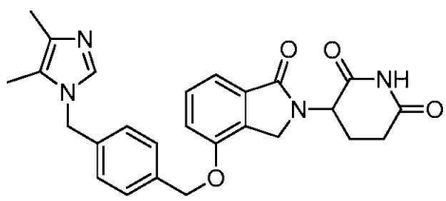
Etapa 7: Una A mezcla de suspensión de trifenilfosfina enlazada a polímero (4.1g, 4.9 mmoles) en THF (40 mL) se enfrió a 3°C. Se agregó azodicarboxilato de diisopropilo (0.9g, 4.6 mmoles) lentamente a 3-5°C. Después de agitar a 3°C durante 10 min, se agregó una solución de 5-amino-4-(4-hidroxi-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (1.0 g, 3.4 mmoles) y (5-(morfolinometil)benzo[d]tiazol-2-il)metanol (1.1g, 4.1 mmoles) en THF (60 mL) lentamente a 3-8°C. La mezcla de reacción se agitó a 3°C durante 10 minutos luego se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se disolvió en CH_2Cl_2 (80 mL) y se lavó con $NaHCO_3$ saturado (30 mL), agua (30 mL), salmuera (30 mL) y se secó. El solvente se removió y el residuo se purificó por cromatografía (SiO_2, CH_2Cl_2 durante 10 minutos luego a 3%

CH_3OH/CH_2Cl_2 durante 5 minutos y se mantuvo durante 15 minutos luego a 5% durante 5 minutos y se mantuvo durante 20 minutos) para dar 5-amino-4-(4-((5-(morfolinometil)benzo[d]tiazol-2-il)metoxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (0.95g, 52%); ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 2.23 (m, 1H), 2.35-2.50 (m, 7H), 3.64-3.74 (m, 6H), 4.46-4.52 (d, J=18Hz, 1H), 4.57-4.63 (d, J=18Hz, 1H), 4.92-4.95 (, 1H), 5.30 (s, 3H), 5.58 (s, 2H), 5.65 (b, 1H0, 6.53 (b, 1H), 7.11-7.14 (d, J=9Hz, 1H), 7.40-7.48 (m, 2H), 7.81-7.87 (m, 2H), 7.99 (s, 1H).

Etapa 8: Se agregó ter-butóxido de potasio/THF (1M, 1.7 mL, 1.7 mmoles) lentamente a una solución agitada de 5-amino-4-(4-((5-(morfolinometil)benzo[d]tiazol-2-il)metoxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (0.9g, 1.7 mmoles) en THF (25 mL) a 5°C. La mezcla de reacción se agitó a 5°C durante 1 hora luego se enfrió bruscamente con NH_4Cl saturada (5 mL). La mezcla se diluyó con CH_2Cl_2 (50 mL) y agua (15 mL). La capa acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (30 mL) y la solución CH_2Cl_2 combinada se lavó con salmuera (40 mL) y se secó. El solvente se removió y el residuo se recristalizó a partir de acetona para dar 3-(4-((5-(morfolinometil)benzo[d]tiazol-2-il)metoxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona (0.4g, 55%): pf 228-230°C; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 2.00-2.04 (m, 1H), 2.37-2.63 (m, 6H), 2.88-2.94 (m, 1H), 3.56-3.62 (m, 6H), 4.32-4.38 (d, J=18Hz, 1H), 4.47-4.53 (d, J=18Hz, 1H), 5.11-5.17 (dd, J=3 y 12 Hz, 1H), 5.75 (s, 2H), 7.38-7.52 (m, 4H), 7.94 (s, 1H), 8.04-8.07 (d, J=9 Hz, 1H), 11.00 (s, 1H); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 22.33, 31.18, 45.00, 51.63, 53.08, 62.00, 66.17, 67.41, 115.29, 116.12, 122.00, 122.74, 126.50, 129.96, 132.95, 133.52, 136.61, 152.60, 152.68, 167.80,

168.03, 170.96, 172.83; Calculado para $C_{26}H_{26}N_4O_5S+0.35H_2O$: C, 60.89; H, 5.25; N, 10.92; S, 6.25. Encontrado: C, 60.59; H, 5.11; N, 10.85; S, 6.30.

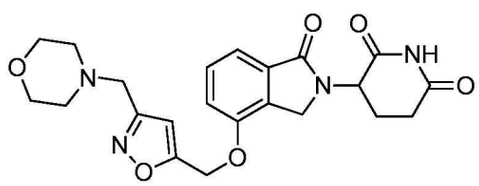
5.54 3-(4-((4-((4,5-DIMETIL-1H-IMIDAZOL-1-IL)METIL)BENCIL)OXI)-1-OXOISOINDOLIN-2-IL)PIPERIDIN-2,6-DIONA



A una mezcla de 3-(4-(4-(bromometil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona (0.40 g, 0.90 mmoles) y 4,5-dimetil-1H-imidazol (0.24 g, 2.49 mmoles) en acetonitrilo (10 mL) se agregó amina de N,N-diisopropiletilo (0.16 ml, 0.90 mmoles) a temperatura ambiente. La solución se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. A la suspensión se agregó Regulador de pH 7.4 (50 mL) Fosfato 0.2 M para dar una suspensión. A la suspensión se agregó EtOAc (30 mL) y la suspensión se agitó durante 10 min. Parte del solvente se removió para dar una suspensión. La suspensión se filtró y se lavó con agua para dar un sólido. El sólido se purificó con HPLC Preparativo (Xbridge C18, 10 µm, 50 x 250 mm, 143 ml/min, 240 nM, 2/98/2 min, gradiente a 98/2 CH_3CN 0.1% de ácido fórmico/H_2O 0.1% de ácido fórmico en 13 minutos) para dar un aceite. Al aceite se agregó éter (10 mL) y EtOAc (10 mL) para dar una suspensión. La suspensión se filtró y se lavó con éter (10 mL) para dar 3-(4-((4-((4,5-dimetil-1H-imidazol-1-il)metil)bencil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona como un sólido blanco (110 mg, 27% de rendimiento): HPLC: Simetría del Agua C_{18}, 5 µm, 3.9 x

150 mm, 1 ml/min, 240 nm, 5/95 gradiente a 95/5 en 5 minutos CH_3CN/0.1% H_3PO_4, 4.91 (97.5%); pf: 180-182°C; ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 1.87 - 2.09 (m, 7H, CHH, CH_3, CH_3), 2.31 - 2.48 (m, 1H, CHH), 2.52 - 2.65 (m, 1H, CHH), 2.81 - 3.02 (m, 1H, CHH), 4.14- 4.30 (m, *J* = 17.6 Hz, 1H, CHH), 4.40 (d, *J*= 17.6 Hz, 1H, CHH), 5.01 -5.17 (m, 3H, CH_2, NCH), 5.22 (s, 2H, CH_2), 7.12 (d, *J*= 8.1 Hz, 2H, Ar), 7.25 - 7.38 (m, 2H, Ar), 7.41 - 7.54 (m, 3H, Ar), 7.56 (s, 1H, Ar), 10.97 (s, 1H, NH); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 8.05, 12.67, 22.31, 31.16, 45.03, 47.19, 51.53, 69.17, 114.93, 115.25, 121.69, 126.87, 128.04, 129.78, 129.95, 132.92, 133.28, 135.54, 135.79, 137.53, 153.39, 167.97, 170.95, 172.81; LCMS MH = 459; Análisis Calculado para $C_{26}H_{26}N_4O_4$ + 0.5 H_2O: C, 66.80; H, 5.82; N, 11.98; Encontrado: C, 66.81; H, 5.66; N, 11.91.

5.55 <u>3-(4-((3-(MORFOLINOMETIL)ISOXAZOL-5-IL)METOXI)-1-OXOISOINDOLIN-2-IL)PIPERIDIN-2,6-DIONA</u>



Etapa 1: (3-((Tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)metil)isoxazol-5-il)metanol

Una solución de 3-((tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)metil)isoxazol-5-carboxilato de etilo (3.7 g, 14.49 mmoles) en THF (100 mL) se enfrió a 0°C, y luego se agregó una solución de 1M de DIBALH en tolueno (43.5 mL) por goteo durante 30 min, y luego la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla se enfrió bruscamente en una solución de 1M acuosa de tartrato de potasio de sodio (100 mL) y luego se extrajo con EtOAc (3 x 100 mL). Las

capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (150 mL) y salmuera (150 mL), se secaron ($MgSO_4$) y evaporaron, proporcionando 2.5 g del producto como un aceite marrón, en 81% de rendimiento; ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 1.56 - 1.86 (m, 6H), 2.31 (br, 1H), 3.50 - 3.61 (m, 1H), 3.83 - 3.95 (m, 1H), 4.61 (d, *J*= 12.8 Hz, 1H), 4.68 - 4.83 (m, 4H), 6.32 (s, 1H).

Etapa 2: 5-amino-5-oxo-4-(1-oxo-4-((3-((tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)metil)-isoxazol-5-il)metoxi)isoindolin-2-il)pentanoato de (4S)-Metilo

Una mezcla de 5-amino-4-(4-hidroxi-1-oxoisoindolin-2-il)-4-metil-5-oxopentanoato de (S)-metilo (3.4 g, 11.7 mmoles), (3-((tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)metil)isoxazol-5-il)metanol (2.5 g, 11.7 mmoles), y trifenilfosfina, enlazada a polímero, 3 mmoles/g (7.8 g, 23 mmoles) en THF (200 mL) se enfrió a 0°C, y se agregó DIAD (4.6 ml, 23.5 mmoles).Después de 60 min, el baño con hielo se eliminó, y la mezcla se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. Luego, la mezcla se filtró y el filtrado se evaporó. El residuo se sometió a cromatografía en gradiente de cloruro de metileno-metanol. El producto eluido en 2% de MeOH, 3.4 g, en 60% de rendimiento; ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 1.51 - 1.87 (m, 6H), 2.09 - 2.51 (m, 4H), 3.46 - 3.60 (m, 1H), 3.64 (s, 3H), 3.81 - 3.94 (m, 1H), 4.31 - 4.57 (m, 2H), 4.59 - 4.66 (m, 1H), 4.67 - 4.85 (m, 2H), 4.87 - 4.98 (m, 1H), 5.12 - 5.32 (m, 2H), 5.52 (br. s., 1H), 6.30 -6.53 (m, 2H), 7.08 (d, *J*= 7.6 Hz, 1H), 7.35 - 7.52 (m, 2H).

Etapa 3: 3-(4-((3-(Hidroximetil)isoxazol-5-il)metoxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona

Una solución de 5-amino-5-oxo-4-(1-oxo-4-((3-

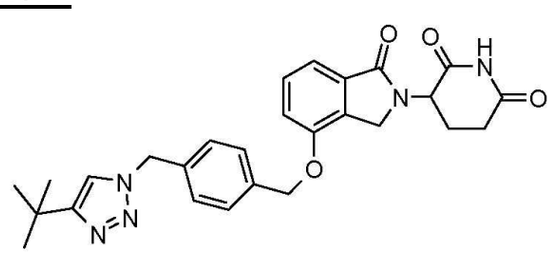
((tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)metil)isoxazol-5-il)metoxi)isoindolin-2-il)pentanoato de (4S)-metilo (2.75 g, 5.64 mmoles) se enfrió a 0°C, y se agregó ter-butóxido de potasio (0.633 g, 5.64 mmoles). Después de 30 min, se agregaron AcOH (100 mL) y agua (25 mL), y la mezcla se calentó a 45°C. La mezcla se agitó a esta temperatura durante 24 horas, y luego se evaporó bajo vacío. Una porción del intermediario seco (1.86 g, 5.0 mmoles) se disolvió en acetonitrilo (100 mL) y se trató con cloruro de metansulfonilo (0.389 ml, 5.00 mmoles) y TEA (0.730 ml, 5.25 mmoles). Después de 2 horas de agitación a temperatura ambiente se agregaron nuevamente cloruro de metansulfonilo (0.438 ml, 5.64 mmoles) y TEA (0.823 ml, 5.92 mmoles). Después de un adicional de 1 hora, la mezcla se enfrió bruscamente con AcOH (1 mL) y se evaporó bajo vacío. El residuo se dividió entre EtOAc (100 mL) y $NaHCO_3$ acuoso saturado (100 mL), y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (50 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con $NaHCO_3$ acuoso saturado (100 mL), agua (100 mL), y se secó ($MgSO_4$). La mezcla se evaporó y se sometió a cromatografía utilizando un gradiente de cloruro de metileno-metanol. El producto eluido en ~2% de MeOH. El rendimiento después del secado fue 1.6 g (71%); ^{1}H NMR(DMSO-d_6) δ 1.93 - 2.05 (m, 1H), 2.35 - 2.48 (m, 1H), 2.55 - 2.63 (m, 1H), 2.83 -3.00 (m, 1H), 3.33 (s, 3H), 4.19 - 4.30 (m, 1H), 4.35 - 4.48 (m, 1H), 5.11 (dd, *J*= 4.9, 13.2 Hz, 1H), 5.38 (s, 2H), 5.49 (s, 2H), 6.84 (s, 1H), 7.40 *(t, J*= 8.0 Hz, 2H), 7.48 - 7.57 (m, 1H).

Etapa 4: 3-(4-((3-(morfolinometil)isoxazol-5-il)metoxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona

Una mezcla de metansulfonato de (5-((2-(2,6-

dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-4-iloxi)metil)isoxazol-3-il)metilo (0.5 g, 1.113 mmoles) en acetonitrilo (10 mL) se enfrió a 0°C. Se agregaron morfolina (0.116 ml, 1.335 mmoles) y DIEA (0.252 ml, 1.446 mmoles), y la mezcla se agitó a esa temperatura. Después de 16 horas, la suspensión resultante se filtró, y el sólido se secó bajo vacío. El producto se obtuvo como un sólido blanco, 0.4 g en 82% de rendimiento; pf 228-230°C. HPLC: Simetría del Agua C-18, 3.9 X 150 mm, 5 µm, 1 ml/min, 240 nm, 10/90 gradiente a 90/10 CH_3CN/0.1% H_3PO_4 en 10 minutos: 4.38 (99.82%). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1.82 - 2.12 (m, 1H), 2.22 - 2.48 (m, 5H), 2.54 - 2.67 (m, 1H), 2.79 - 3.05 (m, 1H), 3.55 (br., 6H), 4.16 - 4.49 (m, 2H), 5.11 (dd, *J*= 4.9, 13.2 Hz, 1H), 5.43 (s, 2H), 6.64 (s, 1H), 7.32 - 7.46 (m, 2H), 7.46 - 7.61 (m, 1H), 10.98 (s, 1H). ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 22.30, 31.16, 45.00, 51.58, 52.51, 52.87, 60.67, 65.98, 104.55, 115.09, 115.96, 129.84, 129.96, 133.49, 152.63, 167.26, 167.80, 170.92, 172.81 Análisis Calculado para $C_{22}H_{24}N_4O_6$: C, 59.99%; H, 5.49%; N, 12.72%; Encontrado: C, 59.69%; H, 5.43%; N, 12.66%.

5.56 3-{4-[4-(4-TER-BUTIL-[1,2,3]TRIAZOL-1-ILMETIL)-BENCILOXI]-1-OXO-1,3-DIHIDRO-ISOINDOL-2-IL}-PIPERIDIN-2,6-DIONA



Etapa 1: Metiléster del ácido 4-[4-(4-Azidometil-benciloxi)-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-4-carbamoil-butírico

A la mezcla de azida de sodio (0.226 g, 3.47 mmoles) en Etanol (40 mL) a temperatura ambiente se agregó 5-amino-4-(4-(4-(bromometil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (1.5 g, 3.16 mmoles). La suspensión resultante se calentó a reflujo durante 4 horas antes se enfrió y agregó agua (50 mL) y EtOAc (200 mL). La mezcla se extrajo y la capa orgánica se lavó con salmuera (50 mL). La capa orgánica se secó mediante $MgSO_4$ y se concentró bajo vacío para dar metiléster del ácido 4-[4-(4-Azidometil-benciloxi)-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-4-carbamoil-butírico como un sólido pegajoso amarillo (1.5 g, 109% de rendimiento sin purificar)). El compuesto se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional; LCMS MH = 439.

Etapa 2: Metiléster del ácido 4-{4-[4-(4-ter-Butil-[1,2,3]triazol-1-ilmetil)-benciloxi]-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-4-carbamoil-butírico

3,3-dimetilbut-1-ina (752mg, 9.2 mmoles), 5-amino-4-(4-(4-(azidometil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (400 mg, 0.9 mmoles) y Tolueno (4 mL) se sellaron en un frasco de microondas y se calentaron en un horno de microondas a 125°C durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó por ISCO para dar metiléster del ácido 4-{4-[4-(4-ter-Butil-[1,2,3]triazol-1-ilmetil)-benciloxi]-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-4-carbamoil-butírico como un sólido similar a cristal claro (160 mg, 34% de rendimiento). El compuesto se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional; LCMS MH = 520.

Etapa 3: 3-{4-[4-(4-ter-Butil-[1,2,3]triazol-1-ilmetil)-benciloxi]-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-

piperidin-2,6-diona

A la solución agitada de 5-amino-4-(4-(4-((4-ter-butil-1H-1,2,3-triazol-1-il)metil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (160mg, 0.3 mmoles) en Tetrahidrofurano (5 mL) a 0°C se agregó ter-butóxido de potasio (34.6 mg, 0.3 mmoles). La solución resultante se agitó a 0°C durante 10 minutos y la reacción se completó. La mezcla de reacción se diluyó por EtOAC (30 mL) y luego se acidificó por HCl (ac, 1N, 2 mL). La mezcla resultante se agregó mediante $NaHCO_3$ (ac., sat., 2 mL) y salmuera (5 mL). La mezcla se extrajo y la capa orgánica se secó mediante $MgSO_4$ y se concentró. El residuo se purificó por ISCO y HPLC preparativo para dar 3-{4-[4-(4-ter-Butil-[1,2,3]triazol-1-ilmetil)-benciloxi]-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-piperidin-2,6-diona como un sólido blanco (15 mg, 10% de rendimiento). HPLC: Simetría del Agua C-18, 3.9 X 150 mm, 5 µm, 1 ml/min, 240 nm, 45/55, (CH_3CN/0.1%H_3PO_4), 3.67 min (97.5%); pf: N/A; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1.26 (s, 9H, CH_3, CH_3, CH_3), 1.86 - 2.04 (m, 1H, CHH), 2.33 - 2.45 (m, 1H, CHH), 2.54 - 2.66 (m, 1H, CHH), 2.79 - 3.02 (m, 1H, CHH), 4.24 (d, *J*= 17.6 Hz, 1H, CHH), 4.41 (d, *J* = 17.6 Hz, 1H, CHH), 5.10 (dd, *J*= 5.0, 13.1 Hz, 1H, CHH), 5.23 (s, 2H, CH_2), 5.53 (s, 2H, CH_2), 7.24 - 7.40 (m, 4H, Ar), 7.41 - 7.56 (m, 3H, Ar), 7.92 (s, 1H, triazol H), 10.96 (s, 1H, NH); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 22.31, 30.24, 31.16, 45.06, 51.55, 52.33, 69.12, 114.88, 115.25, 119.84, 128.04, 129.78, 129.93, 133.30, 136.01, 136.45, 153.38, 156.50, 167.96, 170.95, 172.81; LCMS MH = 488.

5.57 <u>FORMIATO DE 3-(1-OXO-4-((4-((2,4,5-TRIMETIL-1H-IMIDAZOL-1-IL)METIL)BENCIL)OXI)ISOINDOLIN-2-</u>

IL)PIPERIDIN-2,6-DIONA



Etapa 1: 2,4,5-Trimetil-1H-imidazol

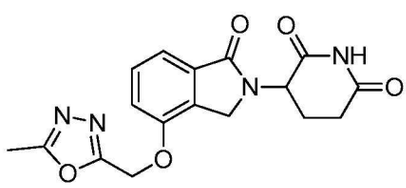
Se agregó acetaldehído (0.32 ml, 5.8 mmoles) a la mezcla de biacetilo (0.51 ml, 5.8 mmoles), acetato de amonio (4.03 g, 52.3 mmoles) y Ácido Acético (8 mL) en un frasco de microondas (20 mL). El frasco se selló y se puso en un horno de microondas durante 5 minutos a 180°C. La mezcla de reacción se agregó a la mezcla de hielo y NH_4OH acuosa (30 mL) lentamente y la solución café resultante se diluyó por agua (50 mL) y la mezcla se extrajo con EtOAC (3x 35 mL). La capa orgánica se secó mediante $MgSO_4$ y se concentró bajo vacío para dar 2,4,5-Trimetil-1H-imidazol como un aceite café (460 mg, 77% de rendimiento sin purificar). El compuesto se puso en la siguiente etapa sin purificación adicional; ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 1.75 (s, 3H, CH_3), 1.96 (s, 3H, CH_3), 2.12 (s, 3H, CH_3), 11.10 (br. s., 1H, NH).

Etapa 2: Formiato de 3-(1-oxo-4-((4-((2,4,5-trimetil-1H-imidazol-1-il)metil)bencil)oxi)isoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona

A la solución agitada de 2,4,5-trimetil-1H-imidazol (447 mg, 4.1 mmoles) en Acetonitrilo (8 mL) se agregó 3-(4-(4-(bromometil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona (400mg, 0.9 mmoles) y N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (0.482 ml, 2.7 mmoles). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente 18 horas antes se agregó mediante EtOAC (70 mL) y $NaHCO_3$ (ac, sat, 25 mL). Algunos sólidos se formaron y se filtraron. El filtrado se

extrajo y la capa orgánica se concentró. El residuo combinado con el sólido se purificó por HPLC Preparativo para dar un sólido café claro el cual además se purificó por agitarse en CH_3CN (4 mL) y dietiléter (30 mL) para dar formiato de 3-(1-oxo-4-((4-((2,4,5-trimetil-1H-imidazol-1-il)metil)bencil)oxi)isoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona como un sólido blanquecino (93 mg, 20% de rendimiento). HPLC: Simetría del Agua C-18, 3.9 X 150 mm, 5 µm, 1 ml/min, 240 nm, 20/80, (CH_3CN/0.1%H_3PO_4), 6.09 min (99.8%); 254-256°C; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1.98 (d, *J*= 9.1 Hz, 7H, CHH, CH_3, CH_3), 2.18 (s, 3H, CH_3), 2.34 - 2.47 (m, 1H, CHH), 2.60 (br. s., 1H, CHH), 2.82 - 3.00 (m, 1H, CHH), 4.24 (d, *J*= 17.6 Hz, 1H, CHH), 4.40 (d, *J*= 17.6 Hz, 1H, CHH), 4.99 - 5.16 (m, 3H, CHH, CH_2), 5.22 (s, 2H, CH_2), 7.00 (d, *J*= 8.1 Hz, 2H, Ar), 7.25 - 7.38 (m, 2H, Ar), 7.46 (d, *J*= 8.3 Hz, 3H, Ar), 8.20 (s, 1H, HCOOH), 10.97 (s, 1H, NH); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 12.31, 12.78, 22.33, 31.16, 45.03, 45.89, 51.53, 69.16, 114.91, 115.23, 121.53, 126.10, 128.11, 129.78, 129.93, 130.18, 133.28, 135.60, 137.32, 141.81, 153.41, 163.55, 167.97, 170.95, 172.81; LCMS MH = 473; Análisis Calculado para $C_27H_{28}N_4O_4$-HCOOH+ $1H_2O$: C, 62.68; H, 6.01; N, 10.44; Encontrado: C, 62.54; H, 5.63; N, 10.35.

5.58 <u>3-(4-((5-METIL-1,3,4-OXADIAZOL-2-IL)METOXI)-1-OXOISOINDOLIN-2-IL)PIPERIDIN-2,6-DIONA</u>



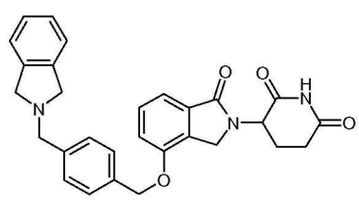
Etapa 1: A una solución de 2-(clorometil)-5-metil-1,3,4-oxadiazol se agregaron (500mg, 3.77 mmoles) en DMF (10 mL) 5-amino-4-(4-hidroxi-1-oxoisoindolin-2-il)-5-

oxopentanoato de metilo (1103 mg, 3.77 mmoles) y K_2CO_3 (573 mg, 4.15 mmoles), la mezcla formada se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se evaporó bajo vacío, el residuo se dividió entre agua (10 mL) y acetato de etilo (100 mL), la capa orgánica se lavó con carbonato de sodio saturado (10 mL), salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, y el solvente se evaporó a sequedad. El residuo se purificó por ISCO (80 g columna, gradiente de $MeOH/CH_2Cl_2$ de 0% a 5% en 50 minutos) para dar 5-amino-4-(4-((5-metil-l,3,4-oxadiazol-2-il)metoxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (860 mg, 59% de rendimiento); ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 2.25 (d, *J*= 6.8 Hz, 4H, CH_2, CH_2), 2.53 (s, 3H, CH_3), 3.49 (s, 3H, CH_3), 4.29 - 4.61 (m, 2H, CH_2), 4.68 - 4.80 (m, 1H, CH), 5.52 (s, 2H, CH_2), 7.20 (s, 1H, NH*H*), 7.31 - 7.45 (m, 2H, Ar), 7.49 (d, *J*= *1.1 H*z, 1H, Ar), 7.59 (s, 1H, NH*H*).

Etapa 2: A una mezcla de 5-amino-4-(4-((5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metoxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (422mg, 1.087 mmoles) en THF (20 mL) se agregó ter-butóxido de potasio (146 mg, 1.304 mmoles) a 0°C. La mezcla formada se calentó a temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La reacción se enfrió bruscamente con HCl acuoso (1N, 1.5 mL), el solvente se evaporó, el residuo se dividió entre bicarbonato de sodio acuoso saturado (10 mL) y acetato de etilo (50 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio. El solvente se evaporó bajo vacío y el producto sin purificar se volvió a suspender con acetonitrilo (5 mL) y se filtró para dar 3-(4-((5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metoxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona (250 mg, 33% de rendimiento), pf:

206-208°C; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1.99 (s, 1H, CHH), 2.34 - 2.48 (m, 1H, CHH), 2.53 (s, 3H, CH_3), 2.55 - 2.68 (m, 1H, CHH), 2.79 - 3.04 (m, 1H, CHH), 4.17 - 4.49 (m, 2H, CH_2), 5.11 (dd, *J=5.0,* 13.3 Hz, 1H, CH), 5.53 (s, 2H, CH_2), 7.33 - 7.48 (m, 2H, Ar), 7.49 - 7.61 (m, 1H, Ar), 10.98 (br. s., 1H, NH); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 10.46, 22.30, 31.16, 44.96, 51.59, 59.78, 115.29, 116.30, 129.90, 129.97, 133.53, 152.47, 162.12, 164.82, 167.71, 170.93, 172.80; HPLC: Waters Xterra C-18, 3.9 X 150 mm, 5 µm, 1 ml/min, 240 nm, 20/80 CH_3CN/0.1% $HCOONH_4$ t_R = 3.08 (100%); Análisis Calculado para $C_{17}H_{16}N_4O_5$ + 0.2 H_2O C, 56.73; H, 4.59; N, 15.57; Encontrado: C, 56.88; H, 4.52; N, 15.31.

5.59 3-{4-[4-(1,3-DIHIDRO-ISOINDOL-2-ILMETIL)-BENCILOXI]-1-OXO-1,3-DIHIDRO-ISOINDOL-2-IL}-PIPERIDIN-2,6-DIONA



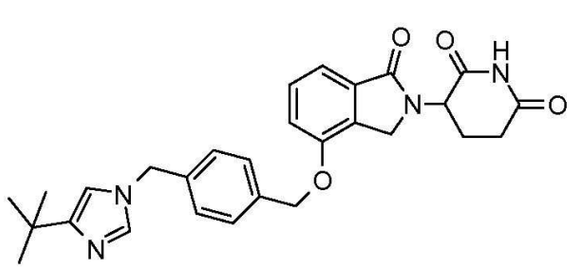
A la solución de THF de 5-amino-4-(4-(4-(isoindolin-2-ilmetil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (0.5 g, 0.974 mmoles) se agregó ter-butóxido de potasio (0.131 g, 1.168 mmoles) a 0°C. La mezcla se agitó durante 30 minutos y se agregó 2 mL de HCl 1N seguida por 10 mL de $NaHCO_3$ saturado y 25 mL de EtOAc.

La mezcla se extrajo y la capa orgánica se concentró y el sólido resultante se purificó sobre columna de gel de sílice eluída con DCM y MeOH para dar un sólido. El sólido se recristalizó a partir de 2 mL de CH_3CN para dar 3-{4-[4-(1,3-dihidro-isoindol-2-ilmetil)-benciloxi]-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-piperidin-2,6-diona (60 mg,

.13%). p.f.: 153-155°C. LC-MS m/e= 482. HPLC Simetría del Agua C-18, 3.9 X 150 mm, 5 micro, 1 ml/min, 240 nm, gradiente 5/95 a 5/95 CH_3CN/ 0.1% H_3PO_4 en H_2O durante 5 minutos y permaneció a 95/5 durante 5 min: 4.99 min (95%); ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 1.89 - 2.04 (m, 1H, CHH), 2.35 - 2.45 (m, 1H, CHH), 2.54 - 2.64 (m, 1H, CHH), 2.82 - 3.00 (m, 1H, CHH), 3.83 (s, 4H, CH_2, CH_2), 3.87 (s, 2H, CH_2), 4.19 - 4.50 (m, 2H, CH_2), 5.11 (dd, *J=5.0,* 13.1 Hz, 1H, NCH), 5.25 (s, 2H, CH_2), 7.10 - 7.25 (m, 4H, Ar), 7.27 - 7.54 (m, 8H, Ar), 10.97 (s, 1H, NH).

^{13}C NMR (DMSO): δ 22.32, 31.17, 45.08, 49.30, 51.54, 58.16, 69.32, 114.89, 115.24, 122.29, 122.84, 123.50, 127.78, 127.82, 127.89, 129.94, 131.38, 133.50, 136.30, 137.50, 170.96, 172.82. Análisis Calculado para $C_{29}H_{27}N_3O_4$: C% 72.33, H% 5.65, N% 8.73. Encontrado: C% 70.89, H% 5.31, N% 8.37.

5.60 <u>3-{4-[4-(4-TER-BUTIL-IMIDAZOL-1-ILMETIL)-BENCILOXI]-1-OXO-1,3-DIHIDRO-ISOINDOL-2-IL}-PIPERIDIN-2,6-DIONA</u>



Etapa 1: 5-*ter*-Butil-1H-imidazol

Se mezclaron 1-bromo-3,3-dimetilbutan-2-ona (2.0 g, 11.2 mmoles) y formamida (1.11 g, 24.6 mmoles) en un frasco de microondas y se calentaron a 147°C en el tubo sellado durante 5.5 horas. La mezcla de reacción se enfrió

y se diluyó por agua (40 mL). La mezcla se extrajo con heptano (50 mL). La capa acuosa se agregó mediante K_2CO_3 (10% den peso ac, ~25 mL) a pH 10. La solución resultante se extrajo con DCM (3x50 mL). La capa orgánica se secó mediante $MgSO_4$ y se concentró para dar 5-ter-Butil-1H-imidazol como un aceite amarillo pegajoso (560mg, 40% de rendimiento). El compuesto se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1.21 (s, 9H, CH_3, CH_3, CH_3), 6.66 (s, 1H, Ar), 7.47 (d, *J*= 0.9 Hz, 1H, Ar), 11.70(br. s., 1H, NH).

Etapa 2: Metiléster del ácido 4-{444-(4-ter-Butil-imidazol-1-ilmetil)-benciloxi]-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-4-carbamoil-butírico

A la solución agitada de 4-*ter*-butil-1H-imidazol (549 mg, 4.4 mmoles) en Acetonitrilo (10 mL) se agregó 5-amino-4-(4-(4-(bromometil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (600 mg, 1.3 mmoles) y DIPEA (0.66 mL, 3.8 mmoles). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 días. La mezcla de reacción se diluyó por EtOAc (60 mL) y la mezcla se lavó con $NaHCO_3$ (ac, sat, 20 mL) y salmuera (20 mL). La capa orgánica se secó mediante $MgSO_4$ y se concentró. El residuo se purificó por ISCO para dar metiléster del ácido 4-{4-[4-(4-ter-Butil-imidazol-1-ilmetil)-benciloxi]-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-4-carbamoil-butírico como un sólido blanco (540 mg, 82% de rendimiento). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1.17 (s, 9H, CH_3, CH_3, CH_3), 1.95 - 2.33 (m, 4H, CH_2, CH_2), 3.49 (s, 3H, CH_3), 4.31 - 4.58 (m, 2H, CHH, CHH), 4.72 (dd, *J*= 4.5, 10.2 Hz, 1H, CHH), 5.11 (s, 2H, CH_2), 5.23 (s, 2H, CH_2), 6.83 (d, *J*= 1.3 Hz, 1H, Ar), 7.18 (s, 1H, NHH), 7.24 - 7.35 (m, 4H, Ar), 7.38 - 7.53 (m, 3H, Ar), 7.53 - 7.64 (m, 2H,

NHH, Ar); LCMS MH = 519.

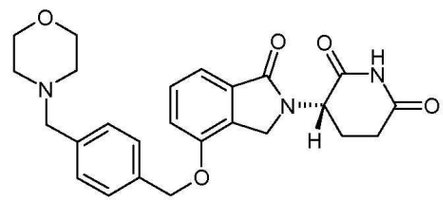
Etapa 3: 3-{4-[4-(4-ter-Butil-imidazol-1-ilmetil)-benciloxi]-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-piperidin-2,6-diona

A la solución agitada de 5-amino-4-(4-(4-((4-ter-butil-1H-imidazol-1-il)metil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (540mg, 1.0 mmoles) en Tetrahidrofurano (15 mL) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 25 minutos antes se diluyó por EtOAc (50 mL) y luego acidificó por HCl (ac, 1N, 4 mL) seguido por la adición de $NaHCO_3$ (ac, sat, 10 mL). La mezcla se extrajo y la capa orgánica se lavó con salmuera (20 mL). La capa orgánica se secó mediante $MgSO_4$ y se concentró para dar un sólido blanco. El sólido se purificó por agitarse en acetonitrilo (5 mL) y dietiléter (30 mL) dio 3-{4-[4-(4-ter-Butil-imidazol-1-ilmetil)-benciloxi]-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-piperidin-2,6-diona como un sólido blanco (327, 64% de rendimiento). HPLC: Simetría del Agua C-18, 3.9 X 150 mm, 5 µm, 1 ml/min, 240 nm, 25/75, (CH_3CN/0.1%H_3PO_4), 3.71 min (97.9%); 227-229°C; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1.17 (s, 9H, CH_3, CH_3, CH_3), 1.88 - 2.04 (m, 1H, CHH), 2.33 - 2.47 (m, 1H, CHH), 2.53 - 2.64 (m, 1H, CHH), 2.82 - 3.00 (m, 1H, CHH), 4.24 (d, *J*= 17.6 Hz, 1H, CHH), 4.40 (d, *J*= 17.6 Hz, 1H, CHH), 5.11 (s, 3H, CHH, CH_2), 5.22 (s, 2H, CH_2), 6.83 (d, *J*= 1.3 Hz, 1H, imidazol H), 7.31 *(t, J*= 7.4 Hz, 4H, Ar), 7.48 (d, *J*= 8.1 Hz, 3H, Ar), 7.60 (d, *J*= 1.1 Hz, 1H, imidazol H), 10.97 (s, 1H, NH); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 22.24, 30.10, 31.11, 31.34, 44.99, 49.04, 51.48, 69.11, 112.48, 114.83, 115.17, 127.65, 127.97, 129.72, 129.86, 133.23, 135.97, 136.21, 137.62, 151.40, 153.32, 167.90, 170.88, 172.74; LCMS MH = 487; Análisis

Calculado para $C_{28}H_{30}N_4O_4$: C, 69.12; H, 6.21; N, 11.51; Encontrado: C, 69.02; H, 6.05; N, 11.45.

La estructura del compuesto se confirmó por NOSEY.

5.61 (S)-3-[4-(4-MORFOLIN-4-ILMETIL-BENCILOXI)-1-OXO-1,3-DIHIDRO-ISOINDOL-2-IL]-PIPERIDIN-2,6-DIONA



Etapa 1: Preparación de metiléster del ácido (S)-4-[4-(4-Bromometil-benciloxi)-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-4-carbamoil-butírico

A un matraz de fondo redondo de 2 L se cargó 5-amino-4-(4-hidroxi-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (30 g, 103 mmoles), 1,4-bis(bromometil)benceno (81 g, 308 mmoles) y carbonato de potasio (14.19 g, 103 mmoles) y acetonitrilo (1.2 L). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos y se calentó a 50°C durante 12 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró sobre un evaporador rotatorio. El sólido resultante se disolvió en CH_2Cl_2 y se cargó sobre 2 columnas de gel de sílice (330 g cada una) utilizando CH_2Cl_2/MeOH eluida para dar metiléster del ácido 4-[4-(4-bromometil-benciloxi)-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-4-carbamoil-butírico como un sólido blanco (40g, 82%). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1.98 - 2.13 (m, 1H, CHH), 2.14 - 2.23 (m, 1H, CHH), 2.23 - 2.32 (m, 2H, CHH, CHH), 3.50 (s, 3H, CH_3), 4.34 - 4.63 (m, 2H, CH_2), 4.67 - 4.80 (m, 3H, CH_2, NCH), 5.25 (s, 4H, CH_2), 7.19 (s,

1H, NHH), 7.24 - 7.34 (m, 2H, Ar), 7.41 - 7.54 (m, 5H, Ar), 7.58 (br. s., 1H, NHH)

Etapa 2: Preparación de metiléster del ácido (S)-4-Carbamoil-4-[4-(4-morfolin-4-ilmetil-benciloxi)-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-butírico

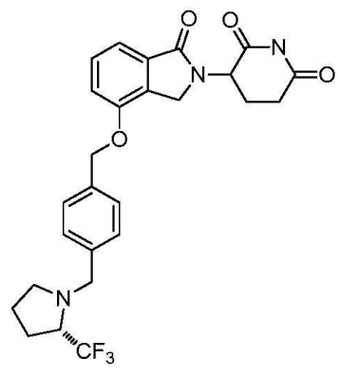
A la solución de CH_2Cl_2 de 5-amino-4-(4-(4-(bromometil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (36.5 g, 77 mmoles) se agregó morfolina (14.72 ml, 169 mmoles) a 0°C. La mezcla se agitó a 0°C durante 1 hora. A la mezcla se agregó 200 mL de CH_2Cl_2, lavado con agua (100mL x 2) y salmuera (100 ml), se secó en Na_2SO_4 y se concentró para dar metiléster del ácido (S)-4-Carbamoil-4-[4-(4-morfolin-4-ilmetil-benciloxi)-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-butírico como espuma blanca (39 g, 100%). P.f. 66-68°C; Simetría del Agua C-18, 3.9 X 150 mm, 5 micro, 1 ml/min, 240 nm, isocrático 15/85 CH_3CN/ 0.1% H_3PO_4 en H_2O: 7.92 min (99%). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 2.00 - 2.12 (m, 1H, CHH), 2.14 - 2.22 (m, 1H, CHH), 2.22 - 2.29 (m, 2H, CHH, CHH), 2.30 - 2.39 (m, 4H, CH_2,CH_2), 3.46 (s, 2H, CH_2), 3.50 (s, 3H, CH_3), 3.53 - 3.63 (m, 4H, CH_2,CH_2), 4.28 - 4.59 (m, 2H, CH_2), 4.73 (dd, *J*= 4.7, 10.2 Hz, 1H, NCH), 5.22 (s, 2H, CH_2), 7.14 - 7.23 (m, 1H, NHH), 7.26 - 7.39 (m, 4H, Ar), 7.41 - 7.51 (m, 3H, Ar), 7.58 (s, 1H, NHH). ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 24.82, 30.33, 44.78, 51.24, 53.12, 53.38, 62.09, 66.14, 69.35, 114.66, 115.12, 127.60, 129.00, 129.55, 130.18, 133.43, 135.31, 137.66, 153.42, 167.84, 171.73, 172.46; Análisis Calculado para $C_{26}H_{31}N_3O_6$+ 0.3 H_2O: C% 64.13; H% 6.54; N% 8.63; Encontrado: C% 63.89; H% 6.39; N% 8.56.

Etapa 3: Preparación de (S)-3-[4-(4-morfolin-4-ilmetil-benciloxi)-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-

piperidin-2,6-diona

A la solución de THF de 5-amino-4-(4-(4-(morfolinometil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de (S)-metilo (45 g, 93 mmoles) se agregó 2-metilpropan-2-olato de potasio (10.49 g, 93 mmoles) en porciones (2g X5) a -78°C. La mezcla se agitó a esta temperatura durante 30 minutos luego se agregó 250 mL de solución HCl 1N seguida por 200 mL de solución $NaHCO_3$ saturada. La mezcla se extrajo con CH_2Cl_2 (150 mLx2). La capa orgánica se lavó con agua (50 mL x 3) y salmuera (100 mL), se concentró sobre un evaporador rotatorio para dar un sólido blanco, el cual luego se recristalizó a partir de CH_3CN (100 mL) para dar (S)-3-[4-(4-morfolin-4-ilmetil-benciloxi)-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-piperidin-2,6-diona como un sólido blanco (32g, 76%). pf: 140-142°C. LC-MS m/e= 450. HPLC: Simetría del Agua C_{18}, 5 µm, 3.9 x 150 mm, 1 ml/min, 240 nm, isocrático 15/85 CH_3CN/O.P/0 H_3PO_4 en 5 minutos: t_R = 5.61 min (99.5%); AGP quiral C_{18} 4.0 x 150 mm, 5 10/90 i-propanol/ 10 mM NH_4Ac en 20 minutos: t_R = 10.07 min (99.5%); ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 2.28 - 2.38 (m, 4H, CH_2,CH_2), 2.44 (dd, *J= 4.2,* 13.1 Hz, 1H, CHH), 2.53-2.63 (m, 1H, CHH), 2.79 - 3.02 (m, 1H, CHH), 3.49 - 3.69 (m, 4H, CH_2,CH_2), 4.11 - 4.52 (m, 2H, CH_2), 5.11 (dd, *J*= 5.1, 13.2 Hz, 1H, NCH), 5.22 (s, 2H, CH_2), 7.33 (d, *J*= 7.7 Hz, 4H, Ar), 7.40 - 7.52 (m, 3H, Ar), 10.97 (s, 1H, NH). ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 22.33, 31.18, 45.06, 51.55, 53.11, 62.07, 66.14, 69.38, 114.96, 115.20, 127.61, 128.97, 129.78, 129.93, 133.28, 135.27, 137.67, 153.48, 167.97, 170.95, 172.80. LC-MS: 465; Análisis Calculado para $C_{25}H_{27}N_3O_5$ C: 66.80%; H: 6.05%; N: 9.35%. Encontrado: C:66.59%; H:5.79%; N:9.26%.

5.62 3-(1-OXO-4-((4-a(S)-2-(TRIFLUOROMETIL)-PIRROLIDIN-1-IL)METIL)BENCIL)OXI)ISOINDOLIN-2-IL)PIPERIDIN-2,6-DIONA



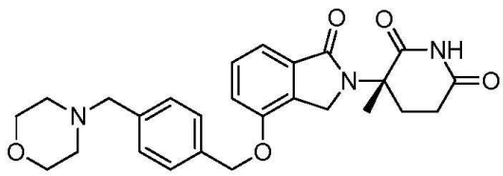
Etapa 1: Se agregó (S)-2-(Trifiuorometil)pirrolidina (198 mg, 1.420 mmoles) como sólido a una solución de 5-amino-4-(4-(4-(bromometil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (450 mg, 0.947 mmoles) en acetonitrilo (5 ml). La solución resultante se agitó durante 4 horas a temperatura ambiente y luego durante 24 horas a 70°C. Se cargaron porciones adicionales de DIEA (0.165 ml, 0.947 mmoles) y (S)-2-(trifluorometil)pirrolidina (60 mg, 0.43 mmoles) y la mezcla resultante se agitó a 70°C durante un adicional de ~16 horas. La mezcla se enfrió y luego se concentró al vacío. El residuo se dividió entre EtOAc (50 mL) y $NaHCO_3$ 1N (30 mL) y la capa acuosa se lavó con EtOAc adicional (50 mL). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó (Na_2SO_4), y se concentró al vacío para dar 5-amino-5-oxo-4-(1-oxo-4-((4-(((S)-2-(trifluorometil)pirrolidin-1-il)metil)bencil)oxi)isoindolin-2-il)pentanoato de metilo como un sólido cristalino amarillo (500 mg, 99% de rendimiento sin purificar). El producto sin purificar se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional:

LCMS: MH = 534.

Etapa 2: A una solución de 5-amino-5-oxo-4-(1-oxo-4-(4-(((S)-2-(trifluorometil)pirrolidin-1-il)metil)benciloxi)isoindolin-2-il)pentanoato de metilo (500 mg, 0.937 mmoles) en DMF (5 mL), se agregó carbonato de potasio anhidro (155 mg, 1.125 mmoles) y la mezcla se agitó a 85°C durante ~17 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, diluida con EtOAc (~150 mL), y se lavó con $NaHCO_3$ ac. 1N (30 mL). La capa orgánica se lavó con agua (30 mL) y salmuera, se secó (Na_2SO_4), y se concentró al vacío para dar un aceite. El aceite se disolvió en DMF (6 mL) y se purificó utilizando HPLC preparativo de fase inversa. El producto se eluyó con un gradiente de acetonitrilo/agua (0.1% de ácido fórmico en ambas fases móviles, 5 a 80% MeCN durante 30 minutos) y las fracciones se recolectaron por la activación de masas. Las fracciones deseadas se combinaron y luego se concentraron al vacío para dar un sólido blanco. Secado adicional de estos sólidos en un horno al vacío proporcionando 3-(1-oxo-4-((4-(((S)-2-(trifluorometil)pirrolidin-1-il)metil)bencil)oxi)isoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona como un sólido blanco (275 mg, 58% de rendimiento): HPLC: Simetría del Agua C_{18}, 5 µm, 3.9 x 150 mm, 1 ml/min, 240 nm, 45/55 CH_3CN/0.1% H_3PO_4, 5.80 min (99.6%); pf: 178-180°C; ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 1.57 -1.91 (m, 3H, CHH, CHH, CHH), 1.92-2.15 (m, 2H, CHH, CHH), 2.31 - 2.48 (m, 2H, CHH, CHH), 2.53 - 2.65 (m, 1H, CHH), 2.75 - 3.03 (m, 2H, CHH, CHH), 3.44 - 3.60 (m, 1H, CHH), 3.65 (d, *J*= 13.6 Hz, 1H, CHH), 4.07 (d, *J*= 13.6 Hz, 1H, CHH), 4.25 (d, *J* = 17.6 Hz, 1H, CHH), 4.42 (d, *J*= 17.6 Hz, 1H, CHH), 5.11 (dd, J=5.1, 13.2 Hz, 1H, CH), 5.23 (s, 2H, CH_2), 7.33 (d, *J*= 1.1 Hz, 4H, Ar), 7.40 -

7.54 (m, 3H, Ar), 10.97 (s, 1H, NH); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 22.33, 24.12, 25.84, 31.18, 45.04, 51.55, 53.56, 59.08, 62.79 *(q, J* = 27.5 Hz, CCF_3), 69.38, 114.94, 115.20, 127.66 (q, *J*= 280.6 Hz, CF_3), 127.71, 128.27, 129.78, 129.95, 133.28, 135.24, 139.00, 153.48, 167.99, 170.96, 172.81; LCMS: MH = 502; Análisis Calculado para $C_{26}H_{26}F_3N_3O_4$: C, 62.27; H, 5.23; N, 8.38; F, 11.36; Encontrado: C, 61.99; H, 5.17; N, 8.32; F, 11.37.

5.63 (S)-3-METIL-3-(4-((4-(MORFOLINOMETIL)-BENCIL)OXI)-1-OXOISOINDOLIN-2-IL)PIPERIDIN-2,6-DIONA



Etapa 1: (S)-3-(4-hidroxi-1-oxoisoindolin-2-il)-3-metilpiperidin-2,6-diona

A una mezcla de 2-(bromometil)-3-(ter-butildimetilsililoxi)benzoato de metilo (4.31 g, 12 mmoles y bromuro de (S)-3-metil-2,6-dioxopiperidin-3-aminio (2.68 g, 12.00 mmoles) en acetonitrilo (100 mL) se agregó DIEA (3.4 g, 26.4 mmoles). La mezcla se calentó a 60°C durante 48 horas. Luego, se agregó 50 mL de AcOH, y la mezcla se calentó a 80°C, después de 15 min, la mezcla se evaporó para remover el acetonitrilo, y la solución acética restante de ácido luego se calentó a reflujo. Después de 1 hora, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se filtró, y el filtrado se enjuagó con ácido acético (30 mL) y agua (50 mL), y se secó bajo vacío, proporcionado 2.6 g (79%) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1.68 (s, 3H), 1.81 - 1.97 (m, 1H), 2.51 - 2.84 (m, 3H), 4.48 *(d, J*= 17.2 Hz, 1H), 4.59 (d, *J*= 17.4 Hz, 1H), 7.00 (d, J=7.9Hz,

1H), 7.09 (d, *J=7.4 Hz*, 1H), 7.31 (t.7=7.7 Hz, 1H), 10.13 (s, 1H), 10.85 (s, 1H).

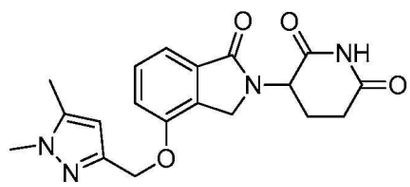
Etapa 2: (S)-3-(4-((4-(bromometil)bencil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-3-metilpiperidin-2,6-diona

Una mezcla de (S)-3-(4-hidroxi-1-oxoisoindolin-2-il)-3-metilpiperidin-2,6-diona (0.3 g, 1.094 mmoles), 1,4-bis(bromometil)benceno (0.866 g, 3.28 mmoles), y carbonato de sodio (0.116 g, 1.094 mmoles) en DMF (10 mL) se agitaron a temperatura ambiente bajo nitrógeno durante 16 horas. La mezcla se dividió entre agua (75 mL) y acetato de etilo (75 mL), y la fase orgánica se evaporó bajo vacío. El residuo se sometió a cromatografía utilizando un gradiente de cloruro de metileno-metanol. El producto eluído en 2% de MeOH. Después de secar, el rendimiento fue de 190 mg (38% de rendimiento). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1.69 (s, 3H), 1.82 - 1.94 (m, 1H), 2.52 - 2.76 (m, 3H), 4.50 - 4.76 (m, 4H), 5.27 (s, 2H), 7.26 (dd, *J*= 7.8, 18.2 Hz, 2H), 7.39 -7.59 (m, 5H), 10.84 (s, 1H).

Etapa 3: (S)-3-metil-3-(4-((4-(morfolinometil)bencil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona (S)-3-(4-(4-(bromometil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-3-metilpiperidin (100 mg, 0.219 mmoles) se disolvió en acetonitrilo (5 mL), y se agregaron morfolina (0.021 ml, 0.241 mmoles) y DIEA (0.046 ml, 0.262 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Luego, la mezcla se dividió entre EtOAc (50 mL) y agua (50 mL) y la fase orgánica se lavó con agua (50 mL), y luego se extrajo con HCl 1N (2x50 mL). Los extractos acuosos acídicos combinados se lavaron con EtOAc (2x50 mL) y luego se hicieron básicos por la adición de carbonato de sodio sólido, y luego se extrajeron con EtOAc (2 x 50 mL).

Los extractos orgánicos combinados se secaron ($MgSO_4$) y evaporaron, proporcionado 90 mg como un sólido blanco, en 89% de rendimiento; pf 178-180°C. HPLC: Waters X-Terra, 3.9 X 150 mm, 5 µm, 1 ml/min, 240 nm, 5/95 a 95/5 CH_3CN-0.1% $NH_4(HCO_2)$ durante 5 minutos luego de 10 minutos 95/5 CH_3CN-0.1% $NH_4(HCO_2)$: 4.63 (96.34%). ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 1.68 (s, 3H), 1.83 - 1.93 (m, 1H), 2.28 - 2.40 (m, 4H), 2.52 - 2.80 (m, 3H), 3.46 (s, 2H), 3.51 - 3.62 (m, 4H), 4.55 (d, *J*= 17.8 Hz, 1H), 4.68 (d, *J*= 17.8 Hz, 1H), 5.24 (s, 2H), 7.22 (d, *J*= 7.4 Hz, 1H), 7.27 - 7.38 (m, 3H), 7.40 - 7.50 (m, 3H), 10.85 (s, 1H). ^{13}C NMR (DMSO-d_6) 8 20.68, 27.77, 29.01, 45.60, 53.15, 57.19, 62.10, 66.17, 69.39, 114.79, 127.71, 129.01, 129.74, 129.98, 133.91, 135.28, 137.72, 153.35, 167.00, 172.47, 173.53. Análisis Calculado para $C_{26}H_{29}N_3O_5$ + 2.0 H_2O: C, 62.51%; H, 6.66%; N, 8.41%; Encontrado: C, 62.52%; H, 6.29%; N, 8.19%.

5.64 <u>3-(4-((1,5-DIMETIL-1H-PIRAZOL-3-IL)METOXI)-1-OXOISOINDOLIN-2-IL)PIPERIDIN-2,6-DIONA</u>



Etapa 1: A la solución de 1,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxilato de metilo (1 g, 6.49 mmoles) en THF (20 mL) se agregó dibal-H (1 M en tolueno, 19.46 mL, 19.46 mmoles) a 0°C, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Una solución de sal de Rochelle (1.0 M, 50 ml) se agregó, seguida por acetato de etilo (50 mL), la suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente hasta que se logró la separación de la fase clara, la fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (3x40 ml). Las

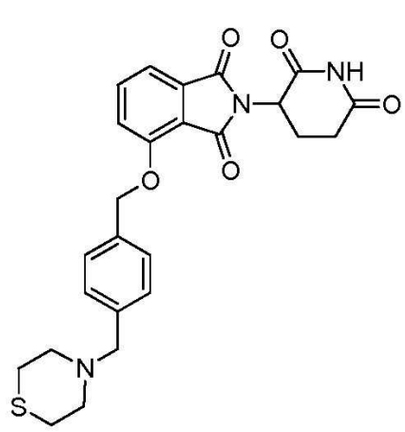
capas orgánicas combinadas se lavaron con $NaHCO_3$ acuoso saturado (5 mL) y salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$, y se concentraron para dar (1,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)metanol (700 mg, 86% de rendimiento); ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 2.20 (s, 3H, CH_3), 3.63 (s, 3H, CH_3), 4.29 (d, *J*= 5.9 Hz, 2H, CH_2), 4.84 (t, *J*= 5.8 Hz, 1H, O*H),* 5.93 (s, 1H, Ar).

Etapa 2: Se agregó tifenilfosfina soportada en polímero (1.6 mmoles/g, 3.96 g, 6.34 mmoles) a una suspensión agitada de 5-amino-4-(4-hidroxi-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (927 mg, 3.17 mmoles) en THF (30 mL) a 0°C, seguida por azodicarboxilato de diisopropilo (1.28 g, 6.34 mmoles), después de agitar durante 10 min, se agregó (1,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)metanol (400 mg, 3.17 mmoles), la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche y se filtró. La resina se lavó con acetato de etilo (10 x 20 mL). El filtrado combinado se evaporó a sequedad, el residuo se purificó por ISCO (40 g columna, gradiente de MeOH/CH_2Cl_2 de 0% a 5% en 40 minutos) para dar 5-amino-4-(4-((1,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)metoxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (340 mg 27% de rendimiento); ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1.99 - 2.29 (m, 7H, CH_2, CH_2, CH_3), 3.50 (s, 3H, CH_3), 3.70 (s, 2H, CH_3), 4.26 - 4.57 (m, 2H, CH_2), 4.70 (s, 1H, CH), 5.06 (s, 2H, CH_2), 6.14 (s, 1H, Ar), 7.18 (br. s., 1H, NH*H*), 7.27 (d, *J*= 1.2 Hz, 1H, Ar), 7.32 -7.40 (m, 1H, Ar), 7.41 - 7.50 (m, 1H, Ar), 7.57 (s, 1H, NHH).

Etapa 3: A una solución de 5-amino-4-(4-((1,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)metoxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (340mg, 0.849 mmoles) en THF (20 mL) se agregó ter-butóxido de potasio (105 mg, 0.934 mmoles) a 0°C. La mezcla se calentó hasta temperatura

ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se agregó HCl (1N, 1.5 mL) a la reacción enfriada bruscamente, el solvente se evaporó, el residuo se dividió entre acetato de etilo (50 mL) y bicarbonato de sodio acuoso saturado (5 mL). la capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, el solvente se removió bajo vacío, el residuo se disolvió en acetato de etilo (3 mL), hexanos (5 mL) se agregó por goteo, el precipitado formado se recolectó por filtración para dar 3-(4-((1,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)metoxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona (150 mg, 48% de rendimiento); pf: 214-216°C; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1.89 - 2.04 (m, 1H, CHH*)*, 2.22 (s, 3H, CH_3), 2.34 - 2.48 (m, 1H, CHH*)*, 2.53 - 2.67 (m, 1H, CHH*)*, 2.80 - 3.01 (m, 1H, CHH*)*, 3.70 (s, 3H, CH_3), 4.11 - 4.43 (m, 2H, CH_2), 5.00 - 5.18 (m, 3H, CH, CH_2), 6.13 (s, 1H, Ar), 7.31 (d, *J= 1.2 H*z, 1H, Ar), 7.35 - 7.43 (m, 1H, Ar), 7.43 - 7.59 (m, 1H, Ar), 10.97 (s, 1H, NH); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 10.62, 22.31, 31.19, 35.78, 45.07, 51.55, 64.00, 104.81, 114.93, 115.07, 129.73, 129.84, 133.21, 139.29, 145.31, 153.46, 168.00, 170.96, 172.81; HPLC: Waters Xterra C-18, 3.9 X 150 mm, 5 µm, 1 ml/min, 240 nm, 25/75 CH_3CN/0.1% $HCOONH_4$ t_R = 4.51 (98.77%); Análisis Calculado para $C_{19}H_{20}N_4O_4$ + 0.2 H_2O C, 61.35; H, 5.53; N, 15.06; Encontrado: C, 61.29; H, 5.30; N, 14.86.

5.65 2-(2,6-DIOXOPIPERIDIN-3-IL)-4-((4-(TIOMORFOLINOMETIL)BENCIL)OXI)ISOINDOLIN-1,3-DIONA



Etapa 1: 3-((4-(hidroximetil)bencil)oxi)ftalato de dimetilo

Se disolvieron 3-hidroxiftalato de dimetilo (10 g, 47.6 mmoles) y (4-(clorometil)fenil)metanol (7.82 g, 50.0 mmoles) en DMF seco (60 mL). A la solución se agregó K_2CO_3 (6.90 g, 50.0 mmoles) y la mezcla se agitó a 80°C durante 16 horas. El DMF se removió al vacío y el residuo se dividió entre EtOAc (300 mL) y agua (100 mL). La capa orgánica se lavó con adicional agua (100 mL) y salmuera, se secó (Na_2SO_4), y se concentró al vacío al 3-((4-(hidroximetil)bencil)oxi)-ftalato de dimetilo como un aceite ámbar viscoso (19 g): LCMS: MH = 331; el producto sin purificar se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional

Etapa 2: Ácido 3-((4-(Hidroximetil)bencil)oxi)ftálico

3-(4-(hidroximetil)benciloxi)ftalato de dimetilo (19 g actual en peso, 15.72 g, 47.6 mmoles, asumiendo un rendimiento cuantitativo a partir de la etapa anterior) se disolvió en THF (30 mL). A la solución se agregó agua (30 mL). Se agregó NaOH acuosa (10 N, 25 mL, 250 mmoles) y la mezcla se agitó vigorosamente a 70°C durante 2.5 horas. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente, concentrada al vacío en un jarabe, y luego se transfirió a un matraz que contiene HCl 6 N (45 mL) sobre hielo. Inmediatamente, el precipitado sólido y la suspensión se diluyó con agua (~60 mL). La mezcla se filtró en un embudo fritado medio con succión. La torta se lavó con agua adicional (~60 mL), secada por succión, y luego colocada en un horno al vacío a

60°C durante 4 horas para dar ácido 3-((4-(hidroximetil)bencil)oxi)ftálico como un sólido amarillo pálido (13.9 g, 97% de rendimiento de 3-hidroxiftalato de dimetilo): ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 4.41 - 4.58 (m, 2H, CH_2), 5.17 (s, 3H, CH_2, OH), 7.20 - 7.64 (m, 7H, Ar), 13.02 (br. s., 2H, 2 x COOH); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 62.63, 69.73, 117.03, 121.56, 126.46, 126.88, 127.13, 128.91, 129.57, 134.87, 142.19, 154.50, 166.45, 167.71; LCMS: MH = 303, 94 % de área a 240 nm. El sólido se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 3: 2-(2,6-Dioxopiperidin-3-il)-4-((4-(hidroximetil)bencil)oxi)isoindolina-1,3-diona

Se agregó clorhidrato 3-Aminopiperidin-2,6-diona (0.915 g, 5.56 mmoles) a una solución de ácido 3-(4-(hidroximetil)benciloxi)ftálico (1.4 g, 4.63 mmoles) en piridina seca (15 mL) y la mezcla se calentó a 118°C en un baño de aceite durante 16 horas. La mezcla de reacción oscura se dejó enfriar a temperatura ambiente y se acidificó con la adición lenta de HCl 1N (~25 mL). La mezcla además se diluyó con agua (~170 mL) y luego se sometió a sonicación durante ~30 minutos para ayudar a disolver los agregados sólidos. La suspensión oscura resultante se filtró en un embudo fritado de poro medio y el sólido oscuro se lavó con agua adicional (70 mL). La torta se secó por succión y luego se colocó en un horno al vacío a 60°C durante 2.5 horas para dar 1.6 g de un sólido azul oscuro. El sólido se disolvió en una mezcla de DCM, MeCN, y MeOH (~100 mL cada uno) y se trató con carbón decolorante. La mezcla se arremolinó alrededor y luego se filtró a gravedad utilizando filtro de papel. El filtrado/lavado (color ámbar oscuro) se trató una vez más

con carbón decolorante y luego se filtró en un lecho de celite. El filtrado claro se concentró al vacío a sequedad para dar un sólido el cual se trituró con agua y se filtró con succión. La torta se lavó con agua adicional (~100 mL), secada por succión, y luego se colocó en un horno al vacío a 60°C durante 4 horas para dar 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-4-((4-(hidroximetil)bencil)oxi)isoindolina-1,3-diona como un sólido blanquecino (1.2 gm, 68% de rendimiento): HPLC: Simetría del Agua C_{18}, 5 µm, 3.9 x 150 mm, 1 ml/min, 240 nm, 15/85 CH_3CN/0.1% H_3PO_4, 5.08 min (99.9%); pf: 250-252; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1.95 - 2.07 (m, 1H, CHH), 2.41 - 2.67 (m, 2H, CHH, CHH), 2.78 - 3.00 (m, 1H, CHH), 4.50 (d, *J*= 5.1 Hz, 2H, CH_2OH), 5.09 (dd, *J*= 5.4, 12.7 Hz, 1H, CH), 5.19 *(t, J*= 5.6 Hz, 1H, OH), 5.36 (s, 2H, CH_2O), 7.24 - 7.40 (m, 2H, Ar), 7.41 - 7.53 (m, 3H, Ar), 7.59 (d, *J*= 8.5 Hz, 1H, Ar), 7.82 (dd, *J*=7.4, 8.5 Hz, 1H, Ar), 11.11 (s, 1H, NH); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 21.88, 30.83, 48.67, 62.53, 69.91, 115.40, 116.52, 120.18, 126.44, 127.09, 133.17, 134.31, 136.86, 142.32, 155.42, 165.21, 166.68, 169.81, 172.66. LCMS: M+Na = 417; MH no se observó en modo de ionización positivo; Análisis Calculado para $C_{21}H_{18}N_2O_6$: C, 63.96; H, 4.60; N, 7.10; Encontrado: C, 63.77; H, 4.52; N, 7.32.

Etapa 4: 4-((4-(Bromometil)bencil)oxi)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolina-1,3-diona

Una suspensión de 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-4-(4-(hidroximetil)benciloxi)isoindolin-1,3-diona (1.05 g, 2.66 mmoles) en una mezcla de DCM y MeCN (25 mL, 10 mL) se agitó en un baño con hielo. A la mezcla se agregó PBr_3 (0.502 mL, 5.32 mmoles) en una porción. Después de 5 min, el baño con hielo se eliminó y la mezcla de reacción se

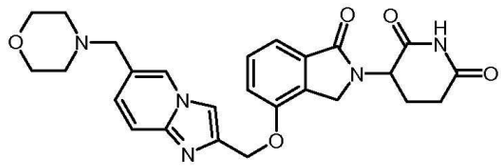
agitó a temperatura ambiente durante ~20 horas. A la mezcla de reacción se agregó NaBr (0.822 g, 7.99 mmoles) y bromuro de tetrabutilamonio (0.077 g, 0.240 mmoles) y la agitación fue continua durante un adicional de 14 horas a temperatura ambiente. La reacción se concentró al vacío en un sólido blanquecino y el sólido se volvió a suspender en agua con agitación vigorosa y luego se filtró (embudo fritado medio). La torta se lavó con abundante agua (~250 mL, volumen total del filtrado y lavado) y luego se secó en un horno al vacío a 50°C para dar 4-((4-(bromometil)bencil)-oxi)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolina-1,3-diona como un sólido blanco (1.21 g, 99% de rendimiento): HPLC: Simetría del Agua C_{18}, 5 µm, 3.9 x 150 mm, 1 ml/min, 240 nm, 50/50 CH_3CN/0.1% de H_3PO_4, 4.85 min (99.5%); ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1.94 - 2.15 (m, 1H, CHH), 2.42 - 2.70 (m, 2H, CHH, CHH), 2.79 - 2.99 (m, 1H, CHH), 4.72 (s, 2H, CH_2), 5.10 (dd, *J*= 5.4, 12.9 Hz, 1H, CH), 5.38 (s, 2H, CH_2), 7.38 - 7.54 (m, 5H, Ar), 7.59 (d, *J*= 8.5 Hz, 1H, Ar), 7.83 (dd, *J =1.3,* 8.4 Hz, 1H, Ar), 11.11 (s, 1H, NH); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 21.95, 30.91, 34.12, 48.75, 69.64, 115.57, 116.62, 120.18, 127.48, 129.42, 133.26, 136.33, 136.99, 137.72, 155.37, 165.27, 166.73, 169.87, 172.72; LCMS: M+Na = 479, 481; MH no se observó.

Etapa 5: 2-(2,6-Dioxopiperidin-3-il)-4-((4-(tiomorfolinometil)bencil)oxi)isoindolina-1,3-diona

A una suspensión de 4-(4-(bromometil)benciloxi)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolin-1,3-diona (250 mg, 0.547 mmoles) en MeCN (10 mL), se agregó tiomorfolina (62.1 mg, 0.601 mmoles) seguida por DIEA (0.143 mL, 0.820 mmoles). La suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se volvió clara después de

~15 minutos de agitación y luego, gradualmente, sólidos precipitados de la solución. Después de ~2 horas, la mezcla de reacción se trató con más DIEA (0.143 mL, 0.820 mmoles) y la suspensión se calentó a 80°C con agitación constante durante ~1 hora. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente lentamente con agitación suave. Después de 2 horas, la suspensión se filtró en un embudo fritado medio con succión. El residuo sólido en el frasco de reacción se enjuagó en el embudo con mínimo de MeCN (1 mL). La torta se lavó con agua (3X10 mL). El sólido restante se secó en un horno al vacío a 60 C durante 4 horas para dar 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-4-((4-(tiomorfolinometil)-bencil)oxi)isoindolin-1,3-diona como un sólido blanco (225 mg, 86%): HPLC: Simetría del Agua C_{18}, 5 µm, 3.9 x 150 mm, 1 ml/min, 240 nm, 18/82 CH_3CN/0.1% H_3PO_4, 6.96 min (99.3%); pf: 221-223°C; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1.96 - 2.10 (m, 1H, CHH), 2.41 - 2.66 (m, HH, 4x CH_2, 3 x CHH), 2.80 - 2.97 (m, 1H, CHH), 3.50 (s, 2H, CH_2N), 5.09 (dd, *J* = 5.3, 12.8 Hz, 1H, CH), 5.35 (s, 2H, CH_2O), 7.26 - 7.40 (m, 2H, Ar), 7.42 - 7.53 (m, 2H, Ar), 7.60 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H, Ar), 7.83 (dd, J= 7.4, 8.5 Hz, 1H, Ar), 11.11 (s, 1H, NH); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 21.21, 26.38, 30.16, 47.99,53.65,61.49, 69.19, 114.75, 115.82, 119.45, 126.52, 128.12, 132.51, 134.00, 136.23, 137.16, 154.78, 164.55, 166.00, 169.13, 171.98; LCMS: MH = 480; Análisis Calculado para $C_{25}H_{25}N_3O_5S$ + 0.28 H_2O: C, 61.96; H, 5.32; N, 8.67; S, 6.62; Encontrado: C, 61.97; H, 5.12; N, 8.63; S, 6.55.

5.66 3-(4-((6-(MORFOLINOMETIL)IMIDAZO[1,2-A]PIRIDIN-2-IL)METOXI)-1-OXOISOINDOLIN-2-IL)PIPERIDIN-2,6-DIONA



Etapa 1: Se agregó 3-bromo-2-oxopropanoato de etilo (9.0g, 46.2 mmoles) a una solución agitada de 5-metilpiridin-2-amina (5.0g, 46.2 mmoles) en etanol (50 mL). La mezcla resultante se sometió a reflujo durante 18 horas. La mezcla de reacción se enfrió y se concentró. El residuo se disolvió en CH_2Cl_2 (100 mL) y se lavó con $NaHCO_3$ sat. (40 mL), agua (40 mL), salmuera (40 mL) y se secó. El solvente se removió y el residuo se purificó por cromatografía (SiO_2, 20% de EtOAc/CH_2Cl_2 durante 20 minutos luego a 100% de EtOAc durante 30 minutos) para dar 6-metilimidazo[1,2-a]piridin-2-carboxilato de etilo (3.8g, 40%): ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 1.44 (t, J=6 Hz, 3H), 2.33 (s, 3H), 4.42-4.49 (q, J=6 Hz, 2H), 7.07-7.11 (dd, J=3 y 12 Hz, 1H), 7.56-7.59 (d, J=9 Hz, 1H), 7.90-7.91 (d, J=3 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H).

Etapa 2: Una mezcla de 6-metilimidazo[1,2-a]piridin-2-carboxilato de etilo (3.7g, 18.2 mmoles) y N-bromosuccinimida (3.2g, 18.2 mmoles) en acetato de metilo (50 mL) se calentó a 60°C en un baño de aceite con una bombilla luminosa de 300 vatios sobre la mezcla de reacción durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió y se diluyó con EtOAc (50 mL) y se lavó con agua (2X35 mL), salmuera (35 mL) y se secó. El solvente se removió y el residuo se purificó por cromatografía (SiO_2, 20% de EtOAc/CH_2Cl_2 durante 25 minutos) para dar 3-bromo-6-metilimidazo[1,2-a]piridin-2-carboxilato de etilo (4.7g, 90%): ^{1}H NMR($CDCl_3$) δ 1.46 (t, J=6 Hz, 3H), 2.41 (s, 3H), 4.45-4.52 (q, J=6 Hz, 2H), 7.16-7.19 (dd, J=3 y 9 Hz, 1H), 7.58-7.61 (d, J=9 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$) δ

14.41, 18.45, 61.35, 99.75, 118.46, 121.90, 124.57, 129.95, 133.55, 144.27, 162.45.

Etapa 3: Una mezcla de 3-bromo-6-metilimidazo[1,2-a]piridin-2-carboxilato de etilo (4.5g, 15.8 mmoles), N-bromosuccinimida (2.8g, 17.8 mmoles) y 2,2'-azobisisobutironitrilo (0.6g) en CCl_4 (75 mL) se calentó a 75°C en un baño de aceite con una bombilla luminosa de 300 vatios sobre la mezcla de reacción durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió y filtró y el sólido se lavó con CH_2Cl_2 (40 mL). El filtrado se concentró y el residuo se disolvió en CH_2Cl_2 (100 mL) y se lavó con agua (2X30 mL), salmuera (30 mL) y se secó. El solvente se removió y el residuo se purificó por cromatografía (SiO_2, CH_2Cl_2 durante 5 minutos luego a 10% de EtOAc/CH_2Cl_2 durante 5 minutos y se mantuvo durante 15 minutos luego a 20% durante 5 minutos y se mantuvo durante 15 minutos) para dar 3-bromo-6-(bromometil)imidazo[1,2-a]piridin-2-carboxilato de etilo (2.5g, 44%); ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 1.47(t, J=6 Hz, 3H), 4.46-4.52 (q, J=6 Hz, 2H), 4.54 (s, 2H), 7.35-7.39 (dd, J=3 y 9 Hz, 1H), 7.68-7.71 (d, J=9 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$) δ 14.35, 29.60, 61.54, 100.79, 119.60, 123.28, 125.38, 128.28, 134.56, 144.45, 162.09.

Etapa 4: Una solución de 3-bromo-6-(bromometil)imidazo[1,2-a]piridin-2-carboxilato de etilo (2.4g, 6.7 mmoles) en acetona (50 mL) y DMF (40 mL) se agregó a una mezcla agitada de morfolina (0.9g, 10.1 mol), carbonato de potasio (3.3g, 23.6 mmoles) y cantidad catalítica de 18-corona-6 en acetona (50 mL) a 60°C en un baño de aceite. La mezcla de reacción se agitó a 60°C en un baño de aceite durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió y se filtró. El filtrado se concentró y el residuo

se disolvió en EtOAC (100 mL) y se lavó con agua (2X35 mL), salmuera (35 mL) y se secó. El solvente se removió y el residuo sólido se agitó con éter para dar 3-bromo-6-(morfolinometil)imidazo[1,2-a]piridin-2-carboxilato de etilo (1.4g, 55%): ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 1.47 (t, J=6 Hz, 3H), 2.48-2.51 (m, 4H), 3.55 (s, 2H), 3.72-3.75 (m, 4H), 4.46-4.53 (q, J=6 Hz, 2H), 7.39-7.42 (d, J=9 Hz, 1H), 7.63-7.66 (d, J=9 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H).

Etapa 5: Se agregó $LiAlH_4$/THF (1M, 3.9 mL, 3.9 mmoles) lentamente a una solución agitada de 3-bromo-6-(morfolinometil)imidazo[1,2-a]piridin-2-carboxilato de etilo (1.2g, 3.3 mmoles) en THF (40 mL) a 0-5°C. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió bruscamente con agua (1 mL), NaOH 2N (1 mL), agua (4 mL). La mezcla se filtró y el sólido se lavó con CH_2Cl_2 (40 mL). El filtrado se lavó con salmuera (35 mL) y se secó. El solvente se removió para dar (6-(morfolinometil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metanol (0.6g, 75%): ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 2.45-2.50 (m, 4H), 3.46 (s, 2H), 3.70-3.74 (m, 4H), 4.84 (s, 2H), 7.19-7.22 (dd, J=3 y 9 Hz, 1H), 7.47-7.52 (m, 2H), 8.02 (s, 1H).

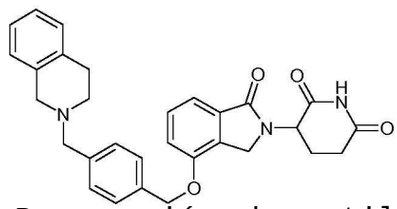
Etapa 6: La Trifenilfosfina enlazada a polímero (2.5g, 3.4 mmoles) en THF (30 mL) se enfrió en un baño con hielo a 3°C. Se agregó azadicarboxilato de diisopropilo (0.6g, 3.2 mmoles) lentamente a 3-5°C. Después de agitar a 3°C durante 10 min, una solución de 5-amino-4-(4-hidroxi-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (0.7g, 2.3 mmoles) y (6-(morfolinometil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metanol (0.6g, 2.3 mmoles) en THF (70 mL) se agregó lentamente a 5-10°C. Después de agitar durante 5 min, el baño con hielo se eliminó y la mezcla se agitó a

temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se disolvió en CH_2Cl_2 (100 mL) y se lavó con $NaHCO_3$ saturado (35 mL), agua (35 mL), salmuera (35 mL) y se secó. El solvente se removió y el residuo se purificó por cromatografía (SiO_2, CH_2Cl_2 durante 5 minutos luego a 3% de CH_3OH/CH_2Cl_2 durante 5 minutos y se mantuvo durante 15 minutos luego a 5% durante 5 minutos y se mantuvo durante 15 minutos luego a 10% durante 5 minutos y se mantuvo durante 10 minutos) para dar 5-amino-4-(4-((6-(morfolinometil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metoxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (0.5g, 43%).

Etapa 7: Una solución de 5-amino-4-(4-((-6-(morfolinometil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metoxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (0.5g, 0.9 mmoles) en THF (15 mL) se enfrió en un baño con hielo seco/acetona durante 5 minutos. Se agregó una solución de ter-butóxido de potasio/THF (1M, 1.0 mL, 1.0 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a -78°C en un baño durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió bruscamente con HCl 1N (3 mL) y se calentó a temperatura ambiente. Se agregó agua (20 mL) y se basificó con $NaHCO_3$ saturada (8 mL) a pH=8. La mezcla se extrajo con CH_2Cl_2 (3X30 mL) y la solución orgánica combinada se lavó con salmuera (25 mL) y se secó. El solvente se removió y el residuo se precipitó con éter para dar 3-(4-((6-(morfolinometil)imidazo[1,2-a]piridin-2il)metoxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona (0.4g, 83%): pf 155-157°C; ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 1.97-2.01 (m, 1H), 2.36-2.39 (m, 4H), 2.39-2.60 (m, 2H), 2.85-2.96 (m, 1H), 3.44 (s, 2H), 3.55-3.58 (m, 4H), 4.20-4.26 (d, J=18Hz, 1H), 4.36-4.41 (d, J=18 Hz, 1H), 5.08-5.14 (dd,

J=6 y 12 Hz, 1H), 5.34 (s, 2H), 7.21-7.24 (m, 1H), 7.31-7.33 (d, J=9 Hz, 1H), 7.46-7.51 (m, 3H), 8.02 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 10.98 (s, 1H); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 22.36, 31.18, 45.06, 51.55, 52.97, 59.13, 64.61, 66.13, 111.89, 115.03, 115.18, 116.24, 122.06, 125.67, 126.91, 129.77, 133.27, 141.58, 143.90, 153.45, 167.99, 170.96, 172.81; Calculado para $C_{26}H_{27}N_5O_5$+0.2CH_2Cl_2: C, 62.13; H, 5.45; N, 13.83. Encontrado: C, 62.16; H, 5.74; N, 13.13.

5.67 <u>3-{4-[4-(3,4-DIHIDRO-1H-ISOQUINOLIN-2-ILMETIL)-BENCILOXI]-1-OXO-1,3-DIHIDRO-ISOINDOL-2-IL}-PIPERIDIN-2,6-DIONA</u>



Etapa 1 Preparación de metiléster del ácido 4-Carbamoil-4-{4-[4-(3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-ilmetil)-benciloxi]-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butírico

A la solución DE CH_3CN de 5-amino-4-(4-(4-(bromometil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (0.37 g, 0.778 mmoles) se agregó 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (0.124 g, 0.934 mmoles) y DIPEA (0.272 ml, 1.557 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró luego se extrajo con CH_2Cl_2 y agua. La capa orgánica se concentró y dio metiléster del ácido 4-Carbamoil-4-{4-[4-(3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-ilmetil)-benciloxi]-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butírico como un sólido blanco (0.4g, 97%). Se utilizó en la siguiente etapa directamente.

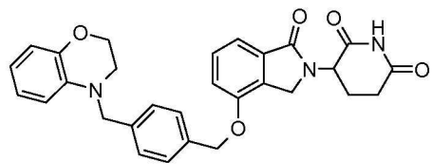
Etapa 2 Preparación de 3-{4-[4-(3,4-Dihidro-1H-

isoquinolin-2-ilmetil)-benciloxi]-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-piperidin-2,6-diona

A la solución de CH_3CN de 5-amino-4-(4-(4-((3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)metil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (0.4 g, 0.758 mmoles) se agregó ter-butóxido de potasio (0.094 g, 0.834 mmoles) a 0°C. La mezcla se agitó a 0°C durante 1 hora. La reacción se enfrió bruscamente al agregar 5 mL de HCl 1N seguida por $NaHCO_3$ (sat., 5 mL). A la mezcla se agregó CH_2Cl_2 (20 mL), agua (20 mL) y se extrajo. La capa orgánica se concentró y dio un sólido blanco. El sólido se recristalizó a partir de 4 mL de CH_3CN para dar un sólido blanco 170 mg (45%). p.f.: 173-175°C. LC-MS m/e= 496. HPLC Simetría del Agua C-18, 3.9 X 150 mm, 5 micro, 1 ml/min, 240 nm, gradiente 5/95 a 5/95 CH_3CN/ 0.1% H_3PO_4 en H_2O durante 5 minutos y permaneció en 95/5 durante 5 minutos: 6.43 min (97%). ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 1.86 - 2.11 (m, 1H, CHH), 2.35 - 2.48 (m, *J*= 4.4, 13.3 Hz, 1H, CHH), 2.52 - 2.62 (m, 1H, CHH), 2.63 - 2.74 (m, 2H, CH_2), 2.74 - 2.84 (m, 2H, CH_2), 2.84 - 3.02 (m, 1H, CHH), 3.54 (s, 2H, CH_2), 3.65 (s, 2H, CH_2), 4.13 - 4.54 (m, 2H, CH_2), 5.11 (dd, *J*= 5.0, 13.1 Hz, 1H, NCH), 5.24 (s, 2H, CH_2), 6.82 - 7.20 (m, 4H, Ar), 7.26 - 7.68 (m, 7H, Ar), 10.97 (s, 1H, NH). ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 22.36, 28.64, 31.20, 45.10, 50.16, 51.58, 55.40, 61.48, 69.44, 114.98, 115.23, 125.43, 125.94, 126.32, 127.72, 128.41, 128.82, 129.82, 129.95, 134.05, 134.69, 135.29, 138.10, 153.51, 170.98, 172.83. Análisis Calculado para $C_{30}H_{29}N_3O_4$ +0.3 H_2O; C% 71.92; H% 5.96; N% 8.39; Encontrado: C% 71.55; H% 5.72; N% 8.22.

5.68 <u>3-{4-[4-(2,3-DIHIDRO-BENZO[1,4]OXAZIN-4-</u>

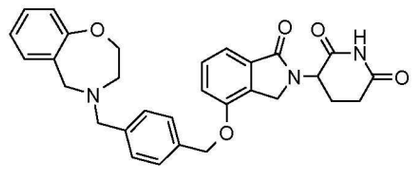
ILMETIL)-BENCILOXI]-1-OXO-1,3-DIHIDRO-ISOINDOL-2-IL}-PIPERIDIN-2,6-DIONA



A la solución agitada de 3-(4-(4-(bromometil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona (350mg, 0.79 mmoles) en Acetonitrilo (8 mL) se agregó solución de 3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazina (128 mg, 0.9 mmoles) en acetonitrilo (2 mL) y DIPEA (0.21 ml, 1.2 mmoles) a temperatura ambiente. La solución amarilla clara resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas y se agitó a 40°C durante 24 horas. El producto se purificó por HPLC preparativo para dar 3-{4-[4-(2,3-Dihidro-benzo[1,4]oxazin-4-ilmetil)-benciloxi]-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-piperidin-2,6-diona como un sólido blanco (208 mg, 53% de rendimiento). HPLC: Simetría del Agua C-18, 3.9 X 150 mm, 5 µm, 1 ml/min, 240 nm, 55/45, (CH_3CN/0.1%H_3PO_4), 4.50 min (99.0%); pf: 145-147°C; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1.91 - 2.04 (m, 1H, CHH), 2.33 - 2.47 (m, 1H, CHH), 2.53 - 2.65 (m, 1H, CHH), 2.80 - 3.01 (m, 1H, CHH), 3.35 - 3.43 (m, 2H, CH_2), 4.14 - 4.45 (m, 4H, CHH, CHH, CH_2), 4.47 (s, 2H, CH_2), 5.10 (dd, *J*= 5.1, 13.2 Hz, 1H, CHH), 5.21 (s, 2H, CH_2), 6.44 - 6.56 (m, 1H, Ar), 6.57 - 6.76 (m, 3H, Ar), 7.22 - 7.39 (m, 4H, Ar), 7.39 - 7.59 (m, 3H, Ar), 10.96 (s, 1H, NHH); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 22.31, 31.16, 45.06, 47.06, 51.55, 53.57, 64.03, 69.32, 112.27, 114.91, 115.20, 115.77, 116.91, 121.24, 127.20, 127.96, 129.78, 129.95, 133.28, 135.17, 135.21, 138.23, 143.46, 153.45, 167.99, 170.95, 172.81; LCMS MH = 498; Análisis Calculado para $C_{29}H_{27}N_3O_5$+0.3H_2O: C, 69.25; H, 5.53; N, 8.35;

Encontrado: C, 69.01; H, 5.29; N, 8.25.

5.69 3-{4-[4-(2,3-DIHIDRO-5H-BENZO[F][1,4]0XAZEPIN-4-ILMETIL)-BENCILOXI]-1-OXO-1,3-DIHIDRO-ISOINDOL-2-IL}-PIPERIDIN-2,6-DIONA



A la solución agitada de 2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina (141 mg, 0.9 mmoles) en Acetonitrilo (8 mL) se agregó 3-(4-(4-(bromometil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona (350mg, 0.79 mmoles) y DIPEA (0.21 ml, 1.1 mmoles) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3.5 horas antes se agregó 3-(4-(4-(bromometil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona (30mg, 0.07mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 17 horas y la mezcla se purificó por HPLC preparativo para dar 3-{4-[4-(2,3-Dihidro-5H-benzo[f][1,4]oxazepin-4-ilmetil)-benciloxi]-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-piperidin-2,6-diona como un sólido blanco (216 mg, 54% de rendimiento); HPLC: Simetría del Agua C-18, 3.9 X 150 mm, 5 µm, 1 ml/min, 240 nm, 23/77, (CH_3CN/0.1%H_3PO_4), 4.16 min (99.7%); pf: 148-150°C; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1.90 - 2.04 (m, 1H, CHH), 2.34 - 2.48 (m, 1H, CHH), 2.57 (d, *J*= 17.8 Hz, 1H, CHH), 2.81 - 3.04 (m, 3H, CH_2, CHH), 3.62 (s, 2H, CH_2), 3.75 (s, 2H, CH_2), 3.95 - 4.06 (m, 2H, CH_2), 4.26 (d, *J*= 17.6 Hz, 1H, CHH), 4.42 (d, *J*= 17.6 Hz, 1H, CHH), 5.03 - 5.17 (m, 1H, CHH), 5.24 (s, 2H, CH_2), 6.91 - 7.09 (m, 3H,

Ar), 7.13 - 7.25 (m, 1H, Ar), 7.33 (d, *J= 12 Hz*, 4H, Ar), 7.39 - 7.54 (m, 3H, Ar), 10.97 (s, 1H, NH); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 22.33, 31.16, 45.07, 51.55, 57.28, 57.73, 57.87, 69.41, 69.87, 115.00, 115.22, 120.38, 123.08, 127.66, 128.36, 128.68, 129.78, 129.95, 130.53, 131.62, 133.30, 135.25, 138.62, 153.48, 159.60, 167.99, 170.96, 172.81; LCMS MH = 512; Análisis Calculado para $C_{30}H_{29}N_3O_5$+0.4H_2O: C, 69.46; H, 5.79; N, 8.10; Encontrado: C, 69.25; H, 5.53; N, 8.35.

5.70 2-(2,6-DIOXOPIPERIDIN-3-IL)-4-((4-(MORFOLINOMETIL)TIAZOL-2-IL)METOXI)ISOINDOLIN-1,3-DIONA



Etapa 1: Se agregó trifenilfosfina soportada en polímero (1.6 mmoles/g, 3.5 g, 5.6 mmoles) a una solución agitada de 3-hidroxiftalato de dimetilo (647 mg, 3.08 mmoles) en THF (30 mL) a 0°C, seguida por azodicarboxilato de diisopropilo (1.13 g, 5.6 mmoles), después de agitar durante 10 min, se agregó (4-(morfolinometil)tiazol-2-il)metanol (600mg, 2.80 mmoles), la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche y se filtró. La resina se lavó con acetato de etilo (10 x 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se evaporaron bajo vacío. El residuo se purificó por ISCO (columna 40 g, gradiente de MeOH/CH_2Cl_2 de 0% a 5% en 50 minutos) para dar 3-((4-(morfolinometil)tiazol-2-il)metoxi)ftalato de dimetilo (800 mg, 70% de rendimiento).

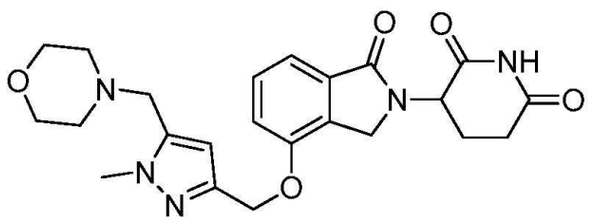
Etapa 2: La mezcla de 3-((4-(morfolinometil)tiazol-2-il)metoxi)ftalato de dimetilo (320 mg, 0.787 mmoles) e hidróxido de sodio (10 ml, 30.0 mmoles)

en etanol (20 ml) se calentó a reflujo durante 1 hora. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad bajo vacío, se agregó agua (20 mL), la mezcla se extrajo con acetato de etilo (2x10 mL), la capa acuosa se separó y se acidificó con HCl (3N, 15 mL), luego se evaporó bajo vacío a sequedad. El producto sin purificar se utilizó durante la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 3: La mezcla de ácido 3-((4-(morfolinometil)tiazol-2-il)metoxi)ftálico (298 mg, 0.787 mmoles) y clorhidrato de 3-aminopiperidin-2,6-diona (155 mg, 0.944 mmoles) en piridina (20 mL) se calentó a reflujo durante la noche. La piridina se evaporó a sequedad bajo vacío, el residuo se dividió entre bicarbonato de sodio saturado (20mL) y acetato de etilo (50 mL), la capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, el solvente se evaporó y el producto se purificó por HPLC preparativo (condición de gradiente: 0-20% de acetonitrilo en agua, 0.1% de ácido fórmico en 15 minutos) para dar 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-4-((4-(morfolinometil)tiazol-2-il)metoxi)isoindolin-1,3-diona (39 mg, 11% de rendimiento); pf: 210-212°C; ^{1}H NMR(DMSO-d_6) δ 1.92-2.14 (m, 1H, CHH*)*, 2.42 (d, *J*=4.2 Hz, 5H, CHH*,* CH_2*,* CH_2), 2.55 - 2.65 (m, 1H, CHH*)*, 2.77 - 3.02 (m, 1H, CHH*)*, 3.49 - 3.58 (m, 4H, CH_2, CH_2), 3.60 (s, 2H, CH_2), 4.95 - 5.22 (m, 1H, CH), 5.66 (s, 2H, CH_2), 7.44 - 7.58 (m, 2H, Ar), 7.65 (d, *J*= 8.5 Hz, 1H, Ar), 7.83 (d, *J*= 7.7 Hz, 1H, Ar), 11.11 (s, 1H, NH); ^{13}C NMR(DMSO-d_6) δ 21.93, 30.90, 48.78, 52.99, 57.52, 66.11, 67.56, 116.18, 116.82, 118.28, 120.45, 133.26, 136.97, 152.88, 154.60, 164.44, 165.07, 166.64, 169.84, 172.72; HPLC: Waters Xterra C-18, 3.9 X 150 mm, 5 µm, 1 ml/min, 240 nm, 25/75 CH_3CN/0.1% $HCOONH_4$ t_R =

4.34 (99.30%); Análisis Calculado para $C_{23}H_{24}N_4O_8S$ C, 53.48; H, 4.68; N, 10.85; Encontrado: C, 49.86; H, 4.42; N, 10.50.

5.71 3-(4-((1-METIL-5-(MORFOLINOMETIL)-1H-PIRAZOL-3-IL)METOXI)-1-OXOISOINDOLIN-2-IL)PIPERIDIN-2,6-DIONA



Etapa 1: Un matraz de fondo redondo de 250 mL se cargó con 1,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxilato de metilo (2 g, 12.97 mmoles), NBS (2.309 g, 12.97 mmoles), AIBN (0.213 g, 1.297 mmoles) así como CCl4 (40 ml, 415 mmoles). La mezcla se sometió a reflujo bajo nitrógeno durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió, el sólido se filtró, el filtrado se evaporó a sequedad, el residuo se purificó por ISCO (columna 120 g, acetato de etilo/hexanos gradiente de 0% a 30% en 50 min, 30% 30 minutos) para dar 5-(bromometil)-1-metil-1H-pirazol-3-carboxilato de metilo (500 mg, 17% de rendimiento); ^{1}H NMR (CLOROFORM-d) δ 3.93 (s, 3H, CH_3), 3.99 (s, 3H, CH_3), 4.47 (s, 2H, CH_2), 6.83 (s, 1H, Ar).

Etapa 2: A una solución de 5-(bromometil)-1-metil-1H-pirazol-3-carboxilato de metilo (500mg, 2.145 mmoles) en acetonitrilo (30 mL) se agregaron morfolina (0.280 ml, 3.22 mmoles) y trietilamina (0.449 ml, 3.22 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 7 horas. El solvente se evaporó a sequedad, el residuo se dividió entre acetato de etilo (50 mL) y bicarbonato de sodio acuoso saturado (20 mL), la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, el solvente se

evaporó para dar 1-metil-5-(morfolinometil)-1H-pirazol-3-carboxilato de metilo (450 mg, 88% de rendimiento); ^{1}H NMR (CLOROFORM-d) δ 2.45 (br. s., 4H, CH_2, CH_2), 3.52 (br. s., 2H, CH_2), 3.70 (br. s., 4H, CH_2, CH_2), 3.93 (s, 3H, CH_3), 4.00 (s, 3H, CH_3), 6.54 - 6.87 (m, 1H, Ar).

Etapa 3: A la mezcla de 1-metil-5-(morfolinometil)-1H-pirazol-3-carboxilato de metilo (450mg, 1.881 mmoles) en THF (15 mL) se agregó Dibal-H (5.64 mL, 5.64 mmoles) a 0°C. La mezcla formada se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se evaporó bajo vacío, el residuo se dividió entre sal Rochelle (1.0 M, 10 ml) y acetato de etilo (50 ml), La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3x20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con bicarbonato de sodio acuoso saturado (5 mL) y salmuera, se secó ($MgSO_4$), y se concentró para dar (1-metil-5-(morfolinometil)-1H-pirazol-3-il)metanol (300 mg, 76% de rendimiento); ^{1}H NMR (CLOROFORM-d) δ 2.47 (br. s., 4H, CH_2, CH_2), 3.52 (br. s., 2H, CH_2), 3.72 (d, *J*= 2.1 Hz, 4H, CH_2, CH_2), 3.90 (s, 3H, CH_3), 4.65 (s, 2H, CH_2), 6.17 (br. s., 1H, Ar).

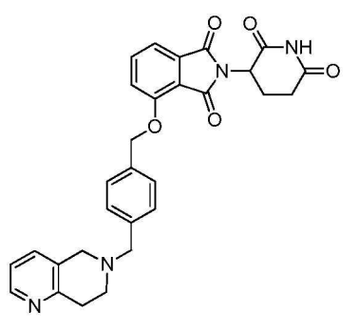
Etapa 4: Se agregó trifenilfosfina soportada en polímero (1.6 mmoles/g, 1.78 g, 2.84 mmoles) a una suspensión agitada de 5-amino-4-(4-hidroxi-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (415 mg, 1.420 mmoles) en THF (30 mL) a 0°C, seguida por DIAD (574 mg, 2.84 mmoles), después de agitar durante 10 min, se agregó la solución de (1-metil-5-(morfolinometil)-1H-pirazol-3-il)metanol (300 mg, 1.420 mmoles) en THF (10 mL), la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La resina se filtró y se lavó con acetato de etilo (10 x 30 mL). El filtrado

combinado se evaporó a sequedad, el residuo se purificó por ISCO (40 g columna, MeOH en DCM gradiente de 0-5% en 40 minutos) para dar 5-amino-4-(4-((1-metil-5-(morfolinometil)-1H-pirazol-3-il)metoxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (270 mg, 39% de rendimiento); ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1.92 - 2.30 (m, 4H, CH_2, CH_2), 2.30 - 2.42 (m, 4H, CH_2, CH_2), 3.49 (s, 5H, CH_2, CH_3), 3.52 - 3.63 (m, 4H, CH_2, CH_2), 3.80 (s, 3H, CH_3), 4.25 - 4.57 (m, 2H, CH_2), 4.25 - 4.57 (m, 2H, CH_2), 4.71 (dd, *J*= 4.7, 10.2 Hz, 1H, CH), 5.09 (s, 2H, CH_2), 5.02 - 5.19 (m, 2H, CH_2), 6.27 (s, 1H, Ar), 7.18 (s, 1H, NHH), 7.28 (d, *J*= 7.2 Hz, 1H, Ar), 7.32 - 7.40 (m, 1H, Ar), 7.40 - 7.51 (m, 1H, Ar), 7.57 (s, 1H, NH*H*).

Etapa 5: A una solución de 5-amino-4-(4-((1-metil-5-(morfolinometil)-1H-pirazol-3-il)metoxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (250mg, 0.515 mmoles) en THF se agregó ter-butóxido de potasio (63.6 mg, 0.566 mmoles) a 0°C, La mezcla formada se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La reacción se enfrió bruscamente al agregar HCl acuoso (1N, 1.5mL). El solvente se removió bajo vacío, el residuo se dividió entre bicarbonato de sodio saturado (5 mL) y acetato de etilo (30 mL), la capa orgánica se separó y se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se filtró, el filtrado se evaporó a sequedad, el sólido se volvió a suspender con éter (10 mL) y se filtró para dar 3-(4-((1-metil-5-(morfolinometil)-1H-pirazol-3-il)metoxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona (130 mg, 56% de rendimiento); pf: 125-127°C; ^{1}H NMR(DMSO-d_6) δ 1.99 (d, 1H, CHH*),* 2.35 (d, *J* =4.0 Hz, 4H, CH_2, CH_2), 2.46 (br. s., 1H, CHH*),* 2.52 - 2.65 (m, 1H, CHH*),* 2.82 - 3.02 (m, 1H, CHH*),* 3.49 (s, 2H, CH_3),

3.51 - 3.62 (m, 4H, CH_2, CH_2), 3.80 (s, 3H, CH_3), 4.12 - 4.43 (m, 2H, CH_2), 5.03 - 5.17 (m, 3H, CH_2, CH), 6.26 (s, 1H, Ar), 7.31 (d, *J*= 7.4 Hz, 1H, Ar), 7.35 - 7.43 (m, 1H, Ar), 7.43 -7.55 (m, 1H, Ar), 10.97 (s, 1H, NH); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 22.31, 30.38, 31.18, 36.41, 45.07, 51.55, 52.23, 52.93, 64.00, 66.08, 106.66, 115.07, 115.18, 129.74, 129.89, 133.24, 139.35, 145.27, 153.46, 167.97, 170.96, 172.81; HPLC: Waters Xterra C-18, 3.9 X 150 mm, 5 µm, 1 ml/min, 240 nm, 25/75 CH_3CN/0.1% $HCOONH_4$ t_R = 3.31 (97.56%); Análisis Calculado para $C_{23}H_{27}N_5O_5$ + 0.4 EtOAc C, 60.45; H, 6.23; N, 14.33; Encontrado: C, 60.10; H, 6.04; N, 14.70.

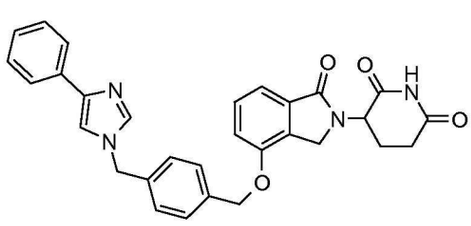
5.72 4-((4-((7,8-DIHIDRO-1,6-NAFTIRIDIN-6(5H)-IL)METIL)BENCIL)OXI)-2-(2,6-DIOXOPIPERIDIN-3-IL)ISOINDOLIN-1,3-DIONA



A una mezcla de 4-(4-(bromometil)benciloxi)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolin-1,3-diona (250 mg, 0.547 mmoles) y 5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridina (81 mg, 0.601 mmoles) en MeCN seco (10 mL), se agregó DIEA (0.334 mL, 1.914 mmoles). La suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante 17 horas. La mezcla de reacción se calentó a 80°C con un frasco de tapón removible. La mayor parte de los sólidos se disolvieron y la mezcla se concentró a ~1/2 del volumen original. Después de ~2.5 horas, la mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente con agitación suave. Una suspensión espesa formada la cual se agregó a 4°C durante la noche. La suspensión se

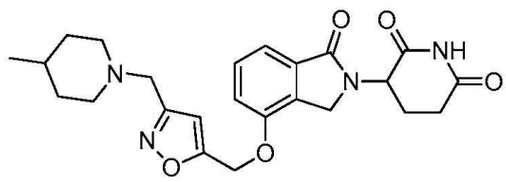
trató con DIEA (250 µL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La suspensión entonces se filtró en un embudo fritado medio con succión y la torta se lavó con agua (~30 mL). El sólido recolectado se secó por succión y luego se secó adicionalmente en un horno al vacío a 50°C durante 6 horas para dar 4-((4-((7,8-dihidro-1,6-naftiridin-6(5H)-il)metil)bencil)oxi)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolin-1,3-diona como un sólido blanquecino 275 mg, 99%): HPLC: Simetría del Agua C_{18}, 5 µm, 3.9 x 150 mm, 1 ml/min, 240 nm, 15/85 CH_3CN/0.1% de H_3PO_4, 5.08 min (99.9%); pf: 165-167°C; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1.93 - 2.15 (m, 1H, CHH), 2.38 - 2.65 (m, 2H, CHH, CHH), 2.73 - 3.01 (m, 5H, CH_2, CH_2, CHH), 3.58 (s, 2H, CH_2), 3.70 (s, 2H, CH_2), 5.09 (dd, *J*= 5.4, 12.7 Hz, 1H, CH), 5.37 (s, 2H, CH_2O), 7.12 (dd, *J*= 4.7, 7.7 Hz, 1H, Ar), 7.34 - 7.54 (m, 6H, Ar), 7.61 (d, *J*= 8.3 Hz, 1H, Ar), 7.83 (dd, *J*= 7.4, 8.5 Hz, 1H, Ar), 8.33 (dd, *J*= 1.7, 4.7 Hz, 1H, Ar), 11.11 (s, 1H, NH; ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 21.95, 30.90, 31.89, 48.73, 50.02, 54.26, 61.13, 69.95, 115.50, 116.58, 120.19, 120.95, 127.36, 128.84, 129.81, 133.26, 134.17, 134.87, 136.99, 138.05, 147.15, 154.38, 155.53, 165.29, 166.75, 169.87, 172.72; LCMS: MH = 511; Análisis Calculado para $C_{29}H_{26}N_4O_5$ + 0.6 H_2O: C, 66.81; H, 5.26; N, 10.57; Encontrado: C, 66.75; H, 5.28; N, 10.84.

5.73 3-{1-OXO-4-[4-(4-FENIL-IMIDAZOL-1-ILMETIL)-BENCILOXI]-1,3-DIHIDRO-ISOINDOL-2-IL}-PIPERIDIN-2,6-DIONA



A la solución agitada de 4-fenil-1H-imidazol (179 mg, 1.2 mmoles) en Acetonitrilo (15 mL) se agregó 3-(4-(4-(bromometil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona (500 mg, 1.1 mmoles) y DIPEA (0.30 ml, 1.7 mmoles) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 19 horas y se calentó a 40°C durante 7 horas antes se agregó mediante EtOAc (60 mL), agua (15 mL) y salmuera (15 mL). Luego se agregó acetonitrilo (20 mL) para disolver el sólido. La solución resultante se extrajo y la capa orgánica se concentró bajo vacío. El residuo se purificó por ISCO para dar 3-{1-Oxo-4-[4-(4-fenil-imidazol-1-ilmetil)-benciloxi]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-piperidin-2,6-diona como un sólido blanco (190mg, 33% de rendimiento). ROESY confirmó la estructura isomérica del producto. HPLC: Simetría del Agua C-18, 3.9X150 mm, 5 µm, 1 ml/min, 240 nm, 25/75, (CH_3CN/0.1%H_3PO_4), 4.84 min (99.9%); pf: 246-248°C; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1.99 (br. s., 1H, CHH), 2.33 - 2.47 (m, 1H, CHH), 2.53 -2.60 (m, 1H, CHH), 2.81 - 2.99 (m, 1H, CHH), 4.23 *(d,J*= 17.6 Hz, 1H, CHH), 4.39 *(d,J* = 17.6 Hz, 1H, CHH), 5.09 (dd, *J*= 5.0, 13.1 Hz, 1H, CHH), 5.23 (s, 4H, CH_2, CH_2), 7.12 -7.23 (m, 1H, Ar), 7.23 - 7.39 (m, 6H, Ar), 7.39 - 7.54 (m, 3H, Ar), 7.68 (d, *J*= 1.3 Hz, 1H, imidazol H), 7.70 - 7.78 (m, 2H, Ar), 7.83 (d, *J*= 1.3 Hz, 1H, imidazol H), 10.95 (s, 1H, NH); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 22.30, 31.15, 45.04, 49.45, 51.53, 69.17, 114.90, 115.23, 115.79, 124.11, 126.17, 127.63, 128.12, 128.40, 129.78, 129.93, 133.28, 134.44, 136.17, 137.45, 137.94, 140.90, 153.38, 167.96, 170.93, 172.80; LCMS MH = 507; Análisis Calculado para $C_{30}H_{26}N_4O_4$+O.1H_2O: C, 70.88; H, 5.19; N, 11.00; Encontrado: C, 70.66; H, 4.87; N, 10.83.

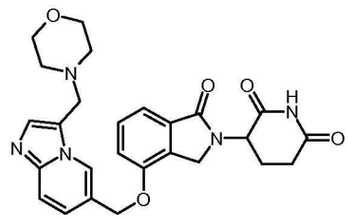
5.74 3-(4-((3-((4-METILPIPERIDIN-1-IL)METIL)-ISOXAZOL-5-IL)METOXI)-1-OXOISOINDOLIN-2-IL)PIPERIDIN-2,6-DIONA



Una mezcla de metansulfonato de (5-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-4-iloxi)metil)-isoxazol-3-il)metilo (.25 g, 0.556 mmoles) en acetonitrilo (10 mL) se enfrió a 0°C. Se agregaron 4-Metilpiperidina (0.066 g, 0.668 mmoles) y TEA (0.073 g, 0.719 mmoles), el baño con hielo se eliminó, y la mezcla se agitó durante 16 horas. La mezcla se dividió entre EtOAc (100 mL) y agua (100 mL), y la fase orgánica se lavó con agua (100 mL). Luego, la fase orgánica se extrajo con 1% de HCl ac. (100 mL), y este extracto se hiso básico con 5% de Na_2CO_3 ac. (50 mL) y se extrajo en EtOAc (2 x 75 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (100 mL), se secaron ($MgSO_4$), y se evaporaron, proporcionado 180 mg (72%), como un sólido blanco; pf 168-170°C. HPLC: Simetría del Agua C-18, 3.9 X 150 mm, 5 µm, 1 ml/min, 240 nm, 10/90 gradiente a 90/10 CH_3CN/0.1% H_3PO_4 en 10 min: 4.95 (97.98%). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 0.87 (d,*J* = 6.4 Hz, 3H), 1.01 - 1.19 (m, 2H), 1.21 - 1.38 (m, 1H), 1.49 - 1.65 (m, 2H), 1.88 - 2.04 (m, 3H), 2.36 - 2.47 (m, 1H), 2.54 - 2.62 (m, 1H), 2.68 - 2.80 (m, 2H), 2.83 - 2.99 (m, 1H), 3.50 (s, 2H),4.24 (d, *J*= 17.6 Hz, 1H), 4.41 (d, *J*= 17.6 Hz, 1H), 5.11 (dd, *J=51,* 13.2 Hz, 1H), 5.42 (s, 2H), 6.60 (s, 1H), 7.33 - 7.44 (m, 2H), 7.46 - 7.57 (m, 1H), 10.97 (s, 1H). ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 21.73, 22.33, 29.97, 31.20, 33.79, 45.05, 51.61, 52.64,

53.14, 60.72, 104.53, 115.10, 115.97, 129.85, 129.98, 133.51, 152.67, 161.56, 167.06, 167.82, 170.94, 172.82. Análisis Calculado para $C_{24}H_{28}N_4O_5$ + H_2O: C, 61.26%; H, 6.43%; N, 11.91%; Encontrado: C, 61.41%; H, 6.33%; N, 12.10%.

5.75 3-(4-((3-(MORFOLINOMETIL)IMIDAZO[1,2-A]PIRIDIN-6-IL)METOXI)-1-OXOISOINDOLIN-2-IL)PIPERIDIN-2,6-DIONA



Etapa 1: Una mezcla de 6-aminonictinato de etilo (8.3g, 49.9 mmoles) y cloroacetaldehído (50% en agua, 15.7g, 99.9 mmoles) en CH_3CN (200 mL) se sometió a reflujo durante 17 hora. La mezcla de reacción se enfrió y se concentró. El residuo se agitó con CH_2Cl_2 (100 mL) y se basificó con $NaHCO_3$ saturado (120 mL). La capa acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (2X40 mL) y solución CH_2Cl_2 combinada se lavó con agua (50 mL), salmuera (50 mL) y se secó. El solvente se removió y el residuo se purificó por cromatografía (SiO_2, CH_2Cl_2 durante 5 minutos luego a 3% de CH_3OH/CH_2Cl_2 durante 5 minutos y se mantuvo durante 15 minutos luego a 5% durante 5 minutos y se mantuvo durante 15 minutos) para dar imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxilato de etilo (8.3g, 87%): ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 1.42 (t, J=6 Hz, 3H), 4.38-4.45 (q, J=6 Hz, 2H), 7.61-7.75 (m, 4H), 8.93 (s, 1H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$) δ 14.33, 61.48, 113.49, 116.89, 117.13, 124.09, 130.02, 135.33, 145.93, 164.87.

Etapa 2: Una mezcla de imidazo[1,2-a]piridin-6-

carboxilato de etilo (2.9g, 15.4 mmoles), 37% de formaldehído acuoso (1.3g, 15.4 mmoles) y morfolina (1.4g, 15.4 mmoles) en ácido acético glacial (5 mL) se calentó a 50°C durante 3 horas luego se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con CH_2Cl_2 (40 mL) y se basificó con NaOH 2N a pH=8. La capa acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (2X40 mL) y la solución de CH_2Cl_2 combinada se lavó con salmuera (40 mL) y se secó. El solvente se removió para dar 3-(morfolinometil)imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxilato de etilo (4.1g, 92%): ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 1.36 (t, J=6 Hz, 3H), 2.37-2.40 (m, 4H), 3.54-3.57 (m, 4H), 3.92 (s, 2H), 4.33-4.40 (q, J=6 Hz, 2H), 7.63-7.65 (m, 3H), 9.18-9.19 (d, J=3 Hz, 1H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$) δ 14.07, 51.06, 52.81, 60.99, 66.18, 115.12, 116.58, 121.62, 122.95, 129.67, 134.98, 145.71, 164.47.

Etapa 3: Una solución de 3-(morfolinometil)imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxilato de etilo (4.1g, 14.2 mmoles) en THF (50 mL) se enfrió en un baño con hielo. Una solución de tri-ter-butoxialumino de litio hidruro/THF (1M, 29 mL, 29 mmoles) se agregó lentamente. Después de agitar durante 5 min, el baño con hielo se eliminó y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió y se enfrió bruscamente con agua (1.5 mL), NaOH 2N (1.5 mL) y agua (4.5 mL). La mezcla se filtró y el filtro se lavó con CH_2Cl_2 (100 mL). El filtrado se lavó $NaHCO_3$ saturado (40 mL), salmuera (40 mL) y se secó. El solvente se removió y el residuo se purificó por cromatografía (SiO_2, 3% de CH_3OH/CH_2Cl_2 durante 10 minutos luego a 10% durante 10 minutos y se mantuvo durante 30 minutos) para dar (3-(morfolinometil)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)metanol (1.5g,

42%): ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 2.42-2.45 (m, 4H), 3.64-3.67 (m, 4H), 3.78 (s, 2H), 4.75 (s, 2H), 7.18-7.22 (dd, J=3 y 9 Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.53-7.56 (d, J=9 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H).

Etapa 4: Una mezcla de trifenilfosfina enlazada a polímero (6.2g, 8.7 mmoles) en THF (40 mL) se enfrió en un baño con hielo a 3°C. Se agregó diisopropilazadicarboxilato (1.5g, 7.6 mmoles) lentamente a 3-5°C. Después de agitar a 3°C durante 10 min, una solución de (3-(morfolinometil)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)metanol (1.4g, 5.8 mmoles) y 5-amino-4-(4-hidroxi-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (1.7g, 5.8 mmoles) en THF (120 mL) se agregó lentamente a 5-8°C. Después de agitado durante 10 min, el baño con hielo se eliminó y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se disolvió en CH_2Cl_2 (120 mL) y se lavó con $NaHCO_3$ sat. (40 mL), agua (40 mL), salmuera (40 mL) y se secó. El solvente se removió y el residuo se purificó por cromatografía (SiO_2, CH_2Cl_2 durante 5 minutos luego a 3% de CH_3OH/CH_2Cl_2 durante 5 minutos y se mantuvo durante 10 minutos luego a 5% durante 5 minutos y se mantuvo durante 20 minutos) para dar 5-amino-4-(4-((3-(morfolinometil)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)metoxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (1.3g, 43%): ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 2.17-2.18 (m, 1H), 2.37-3.45 (m, 7H), 3.62-3.65 (m, 7H), 3.82 (s, 2H), 4.38-4.43 (d, J=15 Hz, 1H), 4.51-4.57 (d, J=18 Hz, 1H), 4.94-4.96 (m, 1H), 5.18 (s, 2H), 5.68 (b, 1H), 6.51 (b, 1H), 7.13-7.16 (dd, J=6 y 9 Hz, 1H), 7.26-7.28 (m, 1H), 7.42-7.47 (m, 2H), 7.54 (s, 1H), 7.65-7.68 (d, J=9 Hz, 1H), 8.44 (s, 1H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$) δ 24.24, 30.45, 45.22, 51.80, 52.61, 53.36, 53.89, 66.93, 68.07, 114.09, 116.25, 118.08,

120.30, 120.59, 123.97, 124.45, 129.92, 130.23, 133.65, 134.44, 146.03, 163.47, 169.14, 171.55, 172.83.

Etapa 5: Una solución de 5-amino-4-(4-((3-(morfolinometil)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)metoxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (1.2g, 2.4 mmoles) en THF (30 mL) se enfrió en un baño con hielo seco/acetona durante 15 minutos. Una solución de ter-butóxido de potasio/THF (1M, 2.6 mL, 2.6 mmoles) se agregó lentamente. La mezcla de reacción se agitó en un baño a -78°C durante 1 hora luego se calentó a 0°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió bruscamente con HCl 1N (5 mL) y se agregó agua (20 mL). La mezcla se basificó con $NaHCO_3$ saturado a pH=8 y se extrajo con CH_2Cl_2 (3X30 mL). La solución de CH_2Cl_2 combinada se lavó con salmuera (30 mL) y se secó. El solvente se removió y el residuo se purificó por cromatografía (SiO_2, CH_2Cl_2 durante 5 minutos luego a 3% de CH_3OH/CH_2Cl_2 durante 5 minutos y se mantuvo durante 10 minutos luego a 5% durante 5 minutos y se mantuvo durante 15 minutos) para dar 3-(4-((3-(morfolinometil)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)metoxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona (0.8g, 69%): pf 170-172°C; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1.96-2.01 (m, 1H), 2.36-2.60 (m, 6H), 2.85-2.93 (m, 1H), 3.33-3.49 (m, 4H), 4.29 (d, J=18Hz, 1H), 4.40 (d, J=18 Hz, 1H), 5.09-5.15 (dd, J=6 y 12 Hz, 1H), 5.33 (s, 2H), 7.35-7.62 (m, 6H), 8.63 (s, 1H), 10.98 (s, 1H); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 22.39, 31.16, 44.98, 51.04, 52.79, 66.07, 67.25, 115.04, 115.44, 116.92, 120.45, 120.58, 124.43, 124.77, 129.83, 133.34, 133.79, 144.80, 153.20, 167.94, 170.93, 172.80; Calculado para $C_{26}H_{27}N_5O_5$+0.2Et_2O+0.1CH_2Cl_2: C, 63.00; H, 5.74; N, 13.66. Encontrado: C, 62.94; H, 5.98; N, 13.50.

5.76 <u>3-(4-((4-(MORFOLINOMETIL)FURAN-2-IL)METOXI)-1-OXOISOINDOLIN-2-IL)PIPERIDIN-2,6-DIONA</u>



Etapa 1: La morfolina redistilada (3.81 mL, 43.7 mmoles) se disolvió en THF (300 mL) y se enfrió a -78°C bajo condición de gas de nitrógeno. A esta solución se agregó por goteo n-butil-litio (27.3 mL, 43.7 mmoles) (1.6 M en hexanos) y la solución resultante se agitó durante 20 minutos adicionales. De manera subsecuente se agregó lentamente furan-3-carbaldehído (4 g, 41.6 mmoles) en THF (8 mL), después de otros 20 minutos se agregó por goteo sec-butil-litio (31.2 mL, 43.7 mmoles) (1.4 M en ciclohexano), la mezcla resultante se agitó -78°C durante 2.5 horas. Se introdujo lentamente cloroformiato de metilo (4.33g, 45.8 mmoles) se disolvió en THF (8 mL) y la mezcla de reacción se agitó durante 45 minutos a -78°C y 20 minutos adicionales a temperatura ambiente, la solución se vertió en 10% de HCl enfriado con hielo (400 mL, 2.87 M) . Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con éter (4 x 100 mL), las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron, y se concentraron bajo presión reducida a sequedad, el producto sin purificar se purificó por ISCO (columna 330 g, EtOAc/hexanos gradiente de 0% a 20% en 60 min, 20% durante 20 minutos) para dar 4-formilfuran-2-carboxilato de metilo (1.5 g, 23% de rendimiento); ^{1}H NMR (CLOROFORM-d) δ 3.89 (s, 3H, CH_3), 7.09 - 7.30 (m, 2H, Ar), 9.75 (s, 1H, CHO).

Etapa 2: A una solución de 4-formilfuran-2-carboxilato de metilo (800mg, 5.19 mmoles) en diclorometano (30 mL) se agregó morfolina (1.357 mL, 15.57 mmoles) y ácido acético (1.783 mL, 31.1 mmoles). La mezcla de reacción se agitó durante 10 min, se agregó triacetoxiborohidruro de sodio (3300 mg, 15.57 mmoles), la mezcla se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano (50 mL) y se lavó con agua (2 x 30 mL), bicarbonato de sodio saturado (30 mL), salmuera (30 mL) y se secó sobre sulfato de magnesio, después de la filtración, el solvente se evaporó bajo vacío para dar 4-(morfolinometil)furan-2-carboxilato de metilo; ^{1}H NMR (CLOROFORM-d) δ 2.46 -2.59 (m, 4H, CH_2, CH_2), 3.62 (s, 2H, CH_2), 3.69 - 3.79 (m, 4H, CH_2, CH_2), 3.89 (s, 3H, CH_3), 6.37 (d, *J*= 3.2 Hz, 1H, Ar), 7.14 (d, *J*= 3.4 Hz, 1H, Ar).

Etapa 3: A la solución de 4-(morfolinometil)furan-2-carboxilato de metilo (1.12 g, 4.97 mmoles) en THF (30 mL) se agregó Dibal-H (14.92 ml, 14.92 mmoles) en tolueno a 0°C. La mezcla formada se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se agregó una solución de sal Rochelle (1.0 M, 50 ml), seguida por acetato de etilo (50 mL), la suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente, la fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (3x40 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con bicarbonato de sodio acuoso saturado (5 mL) y salmuera, se secó ($MgSO_4$), y se concentró para dar (4-(morfolinometil)furan-2-il)metanol; ^{1}H NMR (CLOROFORM-d) δ 2.43 - 2.65 (m, 4H, CH_2, CH_2), 3.57 (s, 2H, CH_2), 3.68 - 3.85 (m, 4H, CH_2, CH_2), 4.61 (s, 2H, CH_2), 6.17 - 6.30 (m, 2H, Ar).

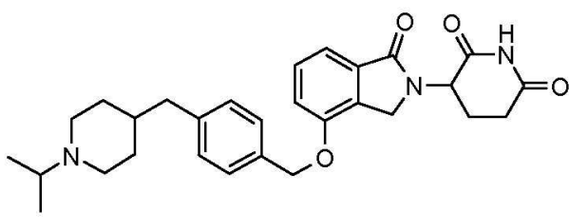
Etapa 4: Se agregó trifenilfosfina soportada en

polímero (1.6 mmoles/g, 1.98 g, 3.16mmol) a una suspensión agitada de 5-amino-4-(4-hidroxi-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (615 mg, 2.104 mmoles) en THF (50 mL) a 0°C, seguida por DIAD (638 mg, 3.16 mmoles), después de agitar durante 10 min, se agregó (4-(morfolinometil)furan-2-il)metanol (415mg, 2.104 mmoles) en THF (10 mL), la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se filtró, la resina se lavó con acetato de etilo (10 x 20 mL), metanol (5x10 mL), la fase orgánica combinada se evaporó a sequedad, el producto sin purificar se purificó por ISCO (columna 80 g, MeOH en DCM gradiente de 0-5% en 45 minutos) para dar 5-amino-4-(4-((4-(morfolinometil)furan-2-il)metoxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (440 mg, 44% de rendimiento); ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 2.24 (d, *J*= 6.6 Hz, 4H, CH_2, CH_2), 2.32 - 2.40 (m, 4H, CH_2), 3.46 - 3.52 (m, 5H, CH_2, CH_3), 3.52 - 3.57 (m, 4H, CH_2, CH_2), 4.26 - 4.55 (m, 2H, CH_2), 4.71 (d, *J*= 5.5 Hz, 1H, CHH), 5.18 (s, 2H, CH_2), 6.29 (d, *J*= 3.0 Hz, 1H, Ar), 6.56 (d, *J*= 3.2 Hz, 1H, Ar), 7.18 (s, 1H, NH*H*), 7.30 (d, *J*= 7.4 Hz, 1H, Ar), 7.35 - 7.42 (m, 1H, Ar), 7.46 (d, *J*= *7.7 H*z, 1H, Ar), 7.57 (s, 1H, NH*H*).

Etapa 5: A una solución de 5-amino-4-(4-((4-(morfolinometil)furan-2-il)metoxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (440mg, 0.933 mmoles) en THF (20 mL) se agregó ter-butóxido de potasio (126 mg, 1.120 mmoles) a 0°C, la mezcla se agitó a 0°C durante 1 hora, se agregó terbutóxido de potasio adicional (20 mg, 0.27 mmoles), la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La reacción se enfrió bruscamente al agregar HCl acuoso (1N, 3mL). El solvente se removió bajo vacío, el residuo se dividió entre bicarbonato de sodio saturado (10

mL) y acetato de etilo (50 mL), la capa orgánica se separó y se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se filtró, el filtrado se evaporó a sequedad para dar un sólido, el sólido se volvió a suspender en acetonitrilo (4 mL) y se filtró para dar 3-(4-((4-(morfolinometil)furan-2-il)metoxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona (160 mg, 39% de rendimiento); pf: 168-170°C; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1.85 - 2.05 (m, 1H, CHH*)*, 2.17 - 2.50 (m, 5H, CH_2, CH_2, CHH*)*, 2.54 - 2.65 (m, 1H, CHH*)*, 2.88 (d, *J*= 12.3 Hz, 1H, CHH*)*, 3.32 (br. s., 2H, CH_2), 3.56 (br. s., 4H, CH_2, CH_2), 4.13 - 4.42 (m, 2H, CH_2), 5.10 (dd, *J*= 5.1, 13.2 Hz, 1H, CHH*)*, 5.20 (s, 2H, CH_2), 6.09 - 6.52 (m, 1H, Ar), 6.58 (br. s., 1H, Ar), 7.34 (d, *J*= 7.2 Hz, 1H, Ar), 7.38 - 7.46 (m, 1H, Ar), 7.46 - 7.56 (m, 1H, Ar), 10.97 (s, 1H, NH); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 22.31, 31.18, 45.06, 51.55, 52.44, 54.08, 62.16, 65.81, 109.72, 111.65, 115.42, 115.54, 129.73, 129.99, 133.34, 149.29, 152.31, 152.98, 167.90, 170.95, 172.81; HPLC: Waters Xterra C-18, 3.9 X 150 mm, 5 µm, 1 ml/min, 240 nm, 30/70 CH_3CN/0.1% $HCOONH_4$ t_R = 3.13 (96.19%); Análisis Calculado para $C_{23}H_{25}N_3O_6$ + 0.5 H_2O C, 61.60; H, 5.84; N, 9.37; Encontrado: C, 61.28; H, 5.79; N, 9.31.

5.77 <u>3-{4-[4-(1-ISOPROPIL-PIPERIDIN-4-ILMETIL)-BENCILOXI]-1-OXO-1,3-DIHIDRO-ISOINDOL-2-IL}-PIPERIDIN-2,6-DIONA</u>



Etapa 1: Preparación de ter-butiléster del ácido 4-{4-[2-(1-Carbamoil-3-metoxicarbonil-propil)-1-oxo-2,3-

dihidro-1H-isoindol-4-iloximetil]-bencil}-piperidin-1-carboxílico

Se agregó trifenilfosfeno (soportado en polímero, 1.6 mmoles/g, 3.3 g) a una suspensión blanca agitada de 5-amino-4-(4-hidroxi-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (2.444 g, 8.36 mmoles) en THF (100 ml) a 0°C. Después de diez min, se agregó diazen-1,2-dicarboxilato de diisopropilo (2.470 ml, 12.54 mmoles) y se agitó durante 40 minutos y luego se agregó 4-(4-(hidroximetil)bencil)piperidin-1-carboxilato de ter-butilo (3.32 g, 10.87 mmoles) en THF (20 ml). La mezcla se agitó a 0°C y se calentó a temperatura ambiente durante la noche. La suspensión se filtró, se enjuagó con MeOH(2 x 20 ml), CH_2Cl_2(2x30 ml), y el filtrado se evaporó para dar un aceite, el cual se disolvió en CH_2Cl_2 (80 ml), se lavó con $NaHCO_3$ saturado (50 ml), se concentró y luego se purificó por columna de gel de sílice para dar ter-butiléster del ácido 4-{4-[2-(1-Carbamoil-3-metoxicarbonil-propil)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-iloximetil]-bencil}-piperidin-1-carboxílico como un aceite espumoso (2.2 g, 45% de rendimiento). Se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 2: Preparación de metiléster del ácido 4-Carbamoil-4-[1-oxo-4-(4-piperidin-4-ilmetil-benciloxi)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-butírico

A una solución agitada de 4-(4-((2-(1-amino-5-metoxi-1,5-dioxopentan-2-il)-1-oxoisoindolin-4-iloxi)metil)bencil)piperidin-1-carboxilato de ter-butilo (2.2 g, 3.80 mmoles) en CH_2Cl_2 (10 ml) a temperatura ambiente se agregó cloruro de hidrógeno (2 M en éter) (10 ml, 38.0 mmoles). Después de cuatro horas, la suspensión se

filtró, se enjuagó con éter y el sólido amarillo resultante se secó para dar 2.02 g, 111% de rendimiento sin purificar (sal de HCl). El producto se utilizó después en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 3: Preparación de metiléster del ácido 4-Carbamoil-4-{4-[4-(1-isopropil-piperidin-4-ilmetil)-benciloxi]-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butírico

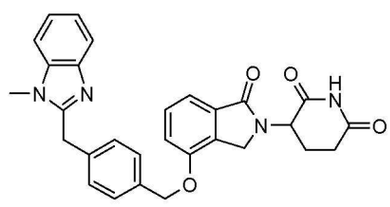
A una solución agitada de clorhidrato 5-amino-5-oxo-4-(1-oxo-4-(4-(piperidin-4-ilmetil)benciloxi)-isoindolin-2-il)pentanoato de metilo (1.24 g, 2.403 mmoles) en MeOH (15 ml) se agregó N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (0.397 ml, 2.403 mmoles), propan-2-ona (1.252 ml, 16.82 mmoles), ácido acético (0.069 ml, 1.201 mmoles), y cianoborohidruro de sodio(0.302 g, 4.81 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se vertió agua con hielo (30 ml) en la mezcla, a un precipitado formado, el cual se extrajo con acetato de etilo (100 ml), se lavó con bicarbonato de sodio saturado (2 x 40 ml), salmuera (30 ml), se secó y se concentró a un aceite café espumoso (1.11 g, 89% de rendimiento sin purificar). Se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 4: Preparación de 3-{4-[4-(1-Isopropil-piperidin-4-ilmetil)-benciloxi]-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-piperidin-2,6-diona

A una solución agitada de 5-amino-4-(4-(4-((1-isopropilpiperidin-4-il)metil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (1.09 g, 2.090 mmoles) en Tetrahidrofurano (12 ml) en un baño con hielo (0°C) se agregó 2-metilpropan-2-olato de potasio (0.246 g, 2.194 mmoles). La mezcla se agitó a 0°C durante 10 minutos. A la mezcla se agregó HCl 1N (a pH=1) luego se neutralizó con

bicarbonato de sodio saturado (a pH=7) y se extrajo con acetato de etilo (3x30 ml), se lavó con salmuera (20 ml), se secó sobre sulfato de sodio, y se concentró en un sólido espumoso, el cual se purificó por columna de gel de sílice ($MeOH/CT_2Cl_2$) para dar 3-{4-[4-(1-Isopropil-piperidin-4-ilmetil)-benciloxi]-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-piperidin-2,6-diona en un sólido espumoso blanquecino (0.33 g, 32% de rendimiento); pf, 182-184°C. HPLC: Simetría del Agua C-18, 3.9 X 150 mm, 5 µm, 1 ml/min, 240 nm, gradiente de 10/90 a 70/30 en 5 min, isocrático a 70/30 durante 5 min ($CH_3CN/0.1\%H_3PO_4$), 5.19 min (97.4%). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 0.92 (d, *J*= 6.4 Hz, 6H, CH_3, CH_3), 1.03 - 1.22 (m, 2H, CH_2), 1.35 - 1.60 (m, 3H, CH, CH_2), 1.90-2.10 (m, 3H, CHH, CH_2), 2.34 - 2.48 (m, 2H, CHH, CH), 2.53 - 2.57 (m, 1H, CHH), 2.57 - 2.78 (m, 4H, CH_2, CH_2), 2.83 - 3.00 (m, 1H, CHH), 4.19 - 4.47 (m, 2H, CH_2), 5.11 (dd, *J*= 5.1, 13.2 Hz, 1H, NCH), 5.20 (s, 2H, CH_2), 7.17 (d, *J*= 8.1 Hz, 2H, Ar), 7.36 (dd, *J*= 7.9, 18.9 Hz, 4H, Ar), 7.44 - 7.54 (m, 1H, Ar), 10.97 (s, 1H, NH). ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 17.94, 22.36, 31.21, 32.13, 37.77, 42.14, 45.09, 48.18, 51.56, 53.78, 69.49, 114.95, 115.19, 127.67, 129.05, 129.81, 129.94, 133.29, 133.91, 140.32, 153.54, 168.01, 170.96, 172.83. LC/MS m/e=490. Análisis Calculado para $C_{29}H_{35}N_3O_4$ (+0.3H_2O): C, 70.36; H, 7.26; N, 8.49. Encontrado: C, 70.18; H, 7.06; N, 8.36.

5.78 <u>3-{4-[4-(1-METIL-1H-BENZOIMIDAZOL-2-ILMETIL)-BENCILOXI]-1-OXO-1,3-DIHIDRO-ISOINDOL-2-IL]-PIPERIDIN-2,6-DIONA</u>



Etapa 1: Ter-butiléster del ácido (4-Bromometil-fenil)-acético

La solución agitada de ácido 2-(4-(bromometil)fenil)acético (2.6 g, 11.35 mmoles) en cloruro de tionilo (20 mL, 274 mmoles) se calentó a reflujo durante 2.5 horas. La mezcla de reacción se concentró bajo vacío para dar sólido blanco. El sólido blanco se agregó a la solución agitada de 2-metilpropan-2-ol (20 ml, 213 mmoles) en DCM (2 mL) bajo un baño de agua/ hielo. Y la mezcla se agitó bajo un baño de agua/hielo durante 2 horas y a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se agregó a CH_2Cl_2 (40 mL). La fase orgánica se lavó sucesivamente con H_2O (20 mL), $NaHCO_3$ (ac, sat, 20 mL), y salmuera (25 mL) y se secó sobre $MgSO_4$. La capa orgánica se concentró bajo vacío para dar ter-butiléster del ácido (4-bromo metil-fenil)-acético como un líquido amarillo claro (2.4 g, 74% de rendimiento sin purificar). ^{1}H NMR (DMSO-d_6): 1.39 (s, 9H, tBu), 3.54 (s, 2H, CH_2CO_2), 4.69 (s, 2H, CH_2Br), 7.23, 7.39 (m, 4H, debido a las impurezas).

Etapa 2: Metiléster del ácido 4-[4-(4-ter-Butoxicarbonilmetil-benciloxi)-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-4-carbamoil-butírico

A la mezcla agitada de 5-amino-4-(4-hidroxi-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (1.5 g, 5.13 mmoles) y 2-(4-(bromometil)fenil)acetato de ter-butilo (2.2 g, 7.7 mmoles) en Acetonitrilo (30 mL) se agregó CARBONATO DE POTASIO (1.42 g, 10.3 mmoles). La mezcla de reacción resultante se agitó a 50°C durante 27 horas y en entre 2-

(4-(bromometil)fenil)acetato de ter-butilo (800mg, 2.9 mmoles) se agregó en 2 porciones. La mezcla de reacción se filtró y el sólido café claro se lavó con acetonitrilo (2 x 20 mL). El filtrado se concentró bajo vacío y el residuo se purificó por ISCO metiléster del ácido 4-[4-(4-ter-Butoxicarbonilmetil-benciloxi)-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-4-carbamoil-butírico como un sólido pegajoso amarillo claro (2.1 g, 82% de rendimiento sin purificar) LCMS MH = 497.

Etapa 3: Metiléster del ácido 4-Carbamoil-4-[4-(4-carboximetil-benciloxi)-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-butírico

A la solución agitada de 5-amino-4-(4-(4-(2-ter-butoxi-2-oxoetil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (2.1 g, 4.2 mmoles) en DCM (20 mL) a temperatura ambiente se agregó lentamente mediante AGUA (0.38 ml, 21.1 mmoles) seguido por la adición de TFA (1.63 ml, 21.1 mmoles). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas y se agregaron en entre TFA (3.2 mL) y agua (0.15 mL). La mezcla se mantuvo en refrigerador durante la noche y la mezcla de reacción se concentró bajo vacío para dar metiléster del ácido 4-Carbamoil-4-[4-(4-carboximetil-benciloxi)-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-butírico como un sólido blanquecino (2.3 g, 123% de rendimiento sin purificar). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1.97 - 2.31 (m, 4H, CH_2, CH_2), 3.50 (s, 3H, CH_3), 3.58 (s, 2H, CH_2), 4.41 (d, *J*= 17.8 Hz, 1H, CHH), 4.53 (d, *J*= 17.8 Hz, 1H, CHH), 4.72 (dd, *J*= 4.6, 10.3 Hz, 1H, CHH), 5.23 (s, 2H, CH_2), 7.18 (br. s., 1H, NHH), 7.24 - 7.34 (m, 4H, Ar), 7.40 - 7.50 (m, 3H, Ar), 7.57 (br. s., 1H, NHH); LCMS MH = 441.

Etapa 4: Metiléster del ácido 4-Carbamoil-4-{4-[4-(1-metil-1H-benzoimidazol-2-ilmetil)-benciloxi]-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butírico

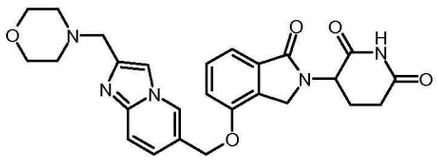
La mezcla del ácido 2-(4-((2-(1-amino-5-metoxi-1,5-dioxopentan-2-il)-1-oxoisoindolin-4-iloxi)metil)fenil)acético (500 mg, 1.1 mmoles) y CDI (166 mg, 1.0 mmoles) en THF (3 mL). La mezcla se agitó a 50°C durante 25 minutos antes se agregó N1-metilbencen-1,2-diamina (125 mg, 1.022 mmoles) en THF (6 mL). La solución café resultante se agitó a 50°C durante 21 horas y la mezcla de reacción se diluyó por EtOAc (40 mL) y se lavó con NH_4OH (ac, 10% en peso, 2x20 mL). La capa orgánica se concentró bajo vacío y el residuo se purificó por ISCO para dar metiléster del ácido 4-Carbamoil-4-{4-[4-(1-metil-1H-benzoimidazol-2-ilmetil)-benciloxi]-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butírico como un sólido rosa (185 mg, 31% de rendimiento); ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1.96 - 2.34 (m, 4H, CH_2, CH_2), 3.49 (s, 3H, CH_3), 3.71 (s, 3H, CH_3), 4.25 - 4.58 (m, 4H, CHH, CHH, CH_2), 4.65 - 4.78 (m, 1H, CHH), 5.21 (s, 2H, CH_2), 7.09 - 7.24 (m, *J*= 1.3, 7.4, 7.4, 7.4, 7.4 Hz, 3H, Ar), 7.25 - 7.37 (m, 4H, Ar, NHH), 7.39 - 7.51 (m, 4H, Ar, NHH), 7.52 - 7.62 (m, 2H, Ar); LCMS MH = 527.

Etapa 5: 3-{4-[4-(1-Metil-1H-benzoimidazol-2-ilmetil)-benciloxi]-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-piperidin-2,6-diona

A la solución agitada de 5-amino-4-(4-(4-((1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (660mg, 1.25 mmoles) en Tetrahidrofurano (15 mL) a 0°C (baño con agua/hielo) se agregó TER-BUTÓXIDO DE POTASIO (155 mg, 1.4 mmoles) en una porción. La mezcla resultante se agitó a 0°C

durante 1 hora y la mezcla de reacción se diluyó por DCM (100 mL) seguido por la adición de HCl (ac, 1N, 5 mL). La mezcla se agitó y se agregó por $NaHCO_3$ (ac., sat., 20 mL). La mezcla se extrajo y la capa acuosa se extrajo por DCM (20 mL). Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con salmuera (2 x 25 mL). La capa orgánica se secó mediante $MgSO_4$ y se concentró abajo purificación ISCO para dar un sólido blanco. El sólido blanco se purificó además al agitarse en acetonitrilo (5 mL) para dar 3-{4-[4-(1-Metil-1H-benzoimidazol-2-ilmetil)-benciloxi]-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-piperidin-2,6-diona como un sólido blanco (328 mg, 34% de rendimiento). HPLC: Simetría del Agua C-18, 3.9 X 150 mm, 5 µm, 1 ml/min, 240 nm, 20/80, (CH_3CN/0.1%H_3PO_4), 7.80 min (99.2%); Pf: 240-242°C; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1.88 - 2.03 (m, 1H, CHH), 2.35 - 2.47 (m, 1H, CHH), 2.53 - 2.64 (m, 1H, CHH), 2.80 - 2.99 (m, 1H, CHH), 3.71 (s, 3H, CH_3), 4.15 - 4.45 (m, 4H, CHH, CHH, CHH, CHH), 5.09 (dd, *J*= 5.1, 13.2 Hz, 1H, CHH), 5.21 (s, 2H, CH_2), 7.10 - 7.24 (m, *J* = 1.4, 7.4, 7.4, 7.4, 7.4 Hz, 2H, Ar), 7.32 (d, *J*= 7.4 Hz, 4H, Ar), 7.40 - 7.53 (m, 4H, Ar), 7.53 -7.60(m, 1H, Ar), 10.95 (s, 1H, NH); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 22.30, 29.75,31.16, 32.65, 45.06, 51.53, 69.35, 109.81, 114.91, 115.20, 118.41, 121.24, 121.59, 128.06, 128.84, 129.78, 129.93, 133.27, 134.83, 135.81, 136.74, 142.19, 153.46, 153.59, 167.99, 170.95, 172.80; LCMS MH = 495; Análisis Calculado para $C_{29}H_{26}N_4O_4$: C, 70.43; H, 6.30; N, 11.33; Encontrado: C, 70.16; H, 5.03; N, 11.31.

5.79 3-(4-((2-(MORFOLINOMETIL)IMIDAZO[1,2-A]PIRIDIN-6-IL)METOXI)-1-OXOISOINDOLIN-2-IL)PIPERIDIN-2,6-DIONA



Etapa 1: Una mezcla de 6-aminonicotinato de etilo (5.0g, 30.1 mmoles) y 1,3-dicloropropan-2-ona (5.7g, 45.1 mmoles) en acetonitrilo (100 mL) se sometió a reflujo durante 17 hora. La mezcla se concentró y el residuo se agitó con CH_2Cl_2 (100 mL) y $NaHCO_3$ saturado (35 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera (40 mL) y se secó. El solvente se removió y el residuo se purificó por cromatografía (SiO_2, 30% de EtOAc/CH_2Cl_2 durante 25 minutos luego a 100% de EtOAc durante 15 minutos) para dar 2-(clorometil)imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxilato de etilo (4.7g, 65%): ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 1.42 (t, J=6 Hz, 3H), 4.38-4.45 (q, J=6 Hz, 2H), 4.77 (s, 2H), 7.56-7.59 (d, J=9 Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.74-7.77 (dd, J=3 y 9 Hz, 1H), 8.86-8.87 (d, J=3 Hz, 1H).

Etapa 2: Hidruro de diisobutilaluminio/Tolueno (1M, 22.0 mL, 22.0 mmoles) se agregó lentamente a una solución agitada de 2-(clorometil)imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxilato de etilo (2.1g, 8.8 mmoles) en THF (60 mL) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 4 h luego se enfrió bruscamente con metanol (5 mL). Se agregó CH_2Cl_2 (70 mL) y $NaHCO_3$ saturado (40 mL) y la mezcla se calentó a temperatura ambiente. La capa acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (60 mL) y la solución CH_2Cl_2 combinada se lavó con salmuera (40 mL) y se secó. El solvente se removió y el residuo se agitó con éter (25 mL) para dar (2-(clorometil)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)metanol (1.1g, 65%): ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 4.60 (s, 2H), 4.75 (s, 2H), 5.22 (b, 1H), 7.19-7.22 (dd, J=3 y 9 Hz, 1H), 7.44-7.47 (d, J=9 Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 8.24 (s,

1H).

Etapa 3: Una mezcla de suspensión de (2-(clorometil)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)metanol (1.5g, 7.4 mmoles), morfolina (1.0g, 11.1 mmoles) y N,N-diisopropiletilamina (1.4g, 11.1 mmoles) en acetonitrilo (30 mL) se calentó a 70°C en un baño de aceite durante 20 minutos. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se disolvió en CH_2Cl_2 (80 mL) y se lavó con salmuera (30 mL) y se secó. El solvente se removió y el residuo se purificó por cromatografía (SiO_2, 3% CH_3OH/CH_2Cl_2 durante 10 minutos luego a 10% durante 10 minutos y se mantuvo durante 40 minutos) para dar (2-(morfolinometil)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)metanol (1.0g, 54%): ^{1}N NMR ($CDCl_3$) δ 2.54-2.57 (m, 4H), 3.66-3.74 (m, 6H), 4.40 (b, 1H), 4.67 (s, 2H), 7.05-7.09 (dd, J=3 y 9 Hz, 1H), 7.30-7.44 (m, 2H), 8.02 (s, 1H).

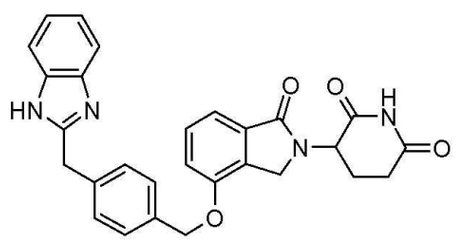
Etapa 4: Una mezcla de trifenilfosfina enlazada a polímero (4.3g, 6.1 mmoles) en THF (40 mL) se enfrió en un baño con hielo a 3°C. Se agregó lentamente azadicarboxilato de diisopropilo (1.1g, 5.3 mmoles) a 3-5°C. Después de agitar a 3°C durante 10 min, una solución de 5-amino-4-(4-hidroxi-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (1.2g, 4.0 mmoles) y (2-(morfolinometil)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)metanol (1.1g, 4.0 mmoles) en THF (80 mL) se agregó lentamente a 5-8°C. Después de agitar a 3°C durante 5 min, el baño con hielo se eliminó y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se filtró y el sólido se lavó con CH_2Cl_2 (60 mL). El filtrado se concentró y el residuo se disolvió en CH_2Cl_2 (120 mL) y se lavó con $NaHCO_3$ saturado (35 mL), agua (35 mL), salmuera (35 mL) y se secó. El solvente se removió y el residuo se purificó por cromatografía (SiO_2, CH_2Cl_2

durante 5 minutos luego a 3% de CH_3OH/CH_2Cl_2 durante 5 minutos y se mantuvo durante 15 minutos luego a 5% durante 5 minutos y se mantuvo durante 15 minutos) para dar 5-amino-4-(4-((2-(morfolinometil)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)metoxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (1.2g, 57%): ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 2.18-2.44 (m, 4H), 2.57-2.60 (m, 4H), 3.63 (s, 3H), 3.72-3.76 (m, 6H), 4.38-4.44 (d, J=18 Hz, 1H), 4.49-4.55 (d, J=18 Hz, 1H), 4.90- 4.95 (dd, J=6 y 9 Hz, 1H), 5.14 (s, 2H), 5.50 (b, 1H), 6.38 (b, 1H), 7.12-7.20 (m, 2H), 7.42-7.47 (m, 2H), 7.50-7.63 (m, 2H), 8.18 (s, 1H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$) δ 24.12, 30.45, 45.21, 51.83, 53.82, 53.90, 57.00, 66.98, 67.75, 111.50, 114.32, 116.64, 117.79, 120.97, 124.13, 124.26, 129.99, 130.20, 133.65, 144.40, 144.75, 153.35, 169.17, 171.46, 172.87.

Etapa 5: Una solución de 5-amino-4-(4-((2-(morfolinometil)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)metioxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (1.2g, 2.2 mmoles) en THF (30 mL) se enfrió en un baño con hielo durante 15 minutos. Una solución de ter-butóxido de potasio/THF (1M, 2.5 mL, 2.5 mmoles) se agregó lentamente y la mezcla se agitó en un baño con hielo durante 2 hora. La mezcla de reacción se enfrió bruscamente con HCl 1N (5 mL) y la mezcla se diluyó con CH_2Cl_2 (30 mL) y agua (20 mL). La mezcla se basificó con $NaHCO_3$ saturado (7 mL) a pH=8. La capa acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (3X30 mL) y la solución de CH_2Cl_2 combinada se lavó con salmuera (30 mL) y se secó. El solvente se removió y el residuo se cristalizó a partir de acetona (10 mL) para dar 3-(4-((2-(morfolinometil)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)metoxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona (0.6g, 53%): pf 278-280°C; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1.97-2.01 (m, 1H), 2.40-2.61 (m,

6H), 2.90-2.95 (m, 1H), 3.55-3.59 (m, 6H), 4.29 (d, J=18 Hz, 1H), 4.39 (d, J=15 Hz, 1H), 5.08-5.14 (dd, J=6 y 15 Hz, 1H), 5.25 (s, 2H), 7.30-7.41 (m, 3H), 7.49-7.51 (m, 2H), 7.83 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 10.98 (s, 1H); ^{13}C NMR(DMSO-d_6) δ 22.36, 31.16, 45.04, 51.56, 53.19, 56.27, 66.18, 67.31, 111.68, 115.09, 115.44, 116.34, 120.69, 124.87, 125.69, 129.83, 130.02, 133.34, 134.51, 134.58, 153.26, 167.96, 170.95, 172.80; Calculado para $C_{26}H_{27}N_5O_5$: C, 63.79; H, 5.56; N, 14.31. Encontrado: C, 63.38; H, 5.64; N, 14.09.

5.80 3-{4-[4-(1H-BENZOIMIDAZOL-2-ILMETIL)-BENCILOXI]-1-OXO-1,3-DIHIDRO-ISOINDOL-2-IL}-PIPERIDIN-2,6-DIONA



Etapa 1: Ter-butiléster del ácido (4-Bromometil-fenil)-acético

La solución agitada de ácido 2-(4-(bromometil)fenil)acético (2.6 g, 11.35 mmoles) en cloruro de tionilo (20 mL, 274 mmoles) se calentó a reflujo durante 2.5 horas. La mezcla de reacción se concentró bajo vacío para dar un sólido blanco. El sólido blanco se agregó a la solución agitada de 2-metilpropan-2-ol (20 ml, 213 mmoles) en DCM (2 mL) bajo un baño de agua/hielo. Y la mezcla se agitó bajo un baño de agua/hielo durante 2 horas y a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se agregó a CH_2Cl_2 (40 mL). La fase orgánica se lavó sucesivamente con H_2O (20 mL), $NaHCO_3$ (ac, sat, 20 mL), y salmuera (25 mL) y se secó sobre $MgSO_4$. La capa

orgánica se concentró bajo vacío para dar ter-butiléster del ácido (4-bromo metil-fenil)-acético como un líquido amarillo claro (2.4 g, 74% de rendimiento sin purificar). ^{1}H NMR (DMSO-d_6): 1.39 (s, 9H, tBu), 3.54 (s, 2H, CH_2CO_2), 4.69 (s, 2H, CH_2Br), 7.23, 7.39 (m, 4H, debido a las impurezas).

Etapa 2: Metiléster del ácido 4-[4-(4-ter-Butoxicarbonilmetil-benciloxi)-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-4-carbamoil-butírico

A la mezcla agitada de 5-amino-4-(4-hidroxi-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (1.5 g, 5.13 mmoles) y 2-(4-(bromometil)fenil)acetato de ter-butilo (2.2 g, 7.7 mmoles) en Acetonitrilo (30 mL) se agregó CARBONATO DE POTASIO (1.42 g, 10.3 mmoles). La mezcla de reacción resultante se agitó a 50°C durante 27 horas y en entre 2-(4-(bromometil)fenil)acetato de ter-butilo (800mg, 2.9 mmoles) se agregó en 2 porciones. La mezcla de reacción se filtró y el sólido café claro se lavó con acetonitrilo (2 x 20 mL). El filtrado se concentró bajo vacío y el residuo se purificó por ISCO metiléster del ácido 4-[4-(4-ter-Butoxicarbonilmetil-benciloxi)-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-4-carbamoil-butírico como un sólido pegajoso amarillo claro (2.1 g, 82% de rendimiento sin purificar) LCMS MH = 497.

Etapa 3: Metiléster del ácido 4-Carbamoil-4-[4-(4-carboximetil-benciloxi)-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-butírico

A la solución agitada de 5-amino-4-(4-(4-(2-ter-butoxi-2-oxoetil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (2.1 g, 4.2 mmoles) en DCM (20 mL) a temperatura ambiente se agregó lentamente mediante AGUA

(0.38 ml, 21.1 mmoles) seguido por la adición de TFA (1.63 ml, 21.1 mmoles). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas y se agregaron en entre TFA (3.2 mL) y agua (0.15 mL). La mezcla se mantuvo en refrigerador durante la noche y la mezcla de reacción se concentró bajo vacío para dar metiléster del ácido 4-Carbamoil-4-[4-(4-carboximetil-benciloxi)-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-butírico como un sólido blanquecino (2.3 g, 123% de rendimiento sin purificar). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1.97 - 2.31 (m, 4H, CH_2, CH_2), 3.50 (s, 3H, CH_3), 3.58 (s, 2H, CH_2), 4.41 (d, *J*= 17.8 Hz, 1H, CHH), 4.53 (d, *J*= 17.8 Hz, 1H, CHH), 4.72 (dd, *J*= 4.6, 10.3 Hz, 1H, CHH), 5.23 (s, 2H, CH_2), 7.18 (br. s., 1H, NHH), 7.24 - 7.34 (m, 4H, Ar), 7.40 - 7.50 (m, 3H, Ar), 7.57 (br. s., 1H, NHH); LCMS MH = 441.

Etapa 4: Metiléster del ácido 4-{4-[4-(1H-Benzoimidazol-2-ilmetil)-benciloxi]-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-4-carbamoil-butírico

La solución de ácido 2-(4-((2-(1-amino-5-metoxi-1,5-dioxopentan-2-il)-1-oxoisoindolin-4-iloxi)metil)fenil)-acético (621 mg, 1.4 mmoles) en THF (4 mL) se agregó CDI (208 mg, 1.28 mmoles) en una porción. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas y a 50°C durante 1 hora antes se agregó la solución de benceno-1,2-diamina (139 mg, 1.28 mmoles) en THF (6 mL). La mezcla de reacción se agitó a 50°C durante 20 horas y luego se agitó a 65°C durante 30 horas. La mezcla de reacción se diluyó por EtOAc (40 mL) y se lavó con NH_4OH (ac, 10% en peso, 2x20 mL). La capa orgánica se concentró bajo vacío y el residuo se purificó por ISCO metiléster del ácido 4-{4-[4-(1H-Benzoimidazol-2-ilmetil)-benciloxi]-1-oxo-1,3-dihidro-

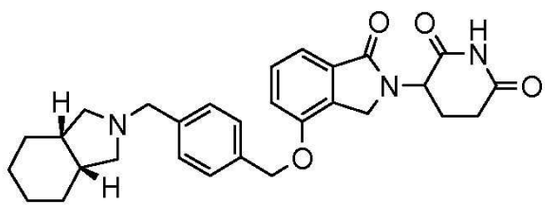
isoindol-2-il}-4-carbamoil-butírico como un sólido amarillo (266 mg, 40% de rendimiento). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1.96 - 2.32 (m, 4H, CH_2, CH_2), 3.42 - 3.57 (m, 3H, CH_3), 4.18 (s, 2H, CH_2), 4.30 - 4.58 (m, 2H, CHH, CHH), 4.71 (dd, *J*= 4.7, 10.2 Hz, 1H, CHH), 5.21 (s, 2H, CH_2), 7.05 - 7.22 (m, 3H, NHH, Ar), 7.22 - 7.32 (m, 2H, Ar), 7.32 - 7.49 (m, 6H, Ar), 7.49 - 7.62 (m, 2H, Ar, NHH), 12.26 (s, 1H, NH); LCMS MH = 513.

Etapa 5: 3-{4-[4-(1H-Benzoimidazol-2-ilmetil)-benciloxi]-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-piperidin-2,6-diona

A la solución agitada de 4-(4-(4-((1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-amino-5-oxopentanoato de metilo (260mg, 0.5 mmoles) en Tetrahidrofurano (10 mL) a 0°C se agregó TER-BUTÓXIDO DE POTASIO (62.6 mg, 0.56 mmoles). La mezcla resultante se agitó a 0°C durante 2 horas y se agregó en entre KOtBu (50 mg, 0.4 mmmol) en dos porciones. La mezcla de reacción resultante se diluyó por EtOAc (50 mL) y seguido por la adición de HCl (ac, 1N, 3 mL). La mezcla resultante se agregó mediante $NaHCO_3$ (ac, sat., 20 mL) y se extrajo. La capa orgánica se concentró bajo vacío y el residuo se purificó por ISCO para dar un sólido blanquecino (110 mg). El sólido blanquecino se purificó al calentarse en EtOAc (10 mL) a reflujo para dar 3-{4-[4-(1H-Benzoimidazol-2-ilmetil)-benciloxi]-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-piperidin-2,6-diona como un sólido blanco (33 mg, 14% de rendimiento); HPLC: Simetría del Agua C-18, 3.9 X 150 mm, 5 µm, 1 ml/min, 240 nm, 20/80, (CH_3CN/0.1%H_3PO_4), 6.03 min (99.3%); pf: 203-205°C; ^{1}H NMR(DMSO-d_6) δ 1.86 - 2.04 (m, 1H, CHH), 2.33 - 2.47 (m, 1H, CHH), 2.53 -2.63 (m, 1H,

CHH), 2.81 - 2.99 (m, 1H, CHH), 4.11 - 4.44 (m, 4H, CHH, CHH, CH_2), 5.09 (dd, *J*= 5.1, 13.2 Hz, 1H, CHH), 5.20 (s, 2H, CH_2), 6.99 - 7.21 (m, 2H, Ar), 7.26 - 7.60 (m, 9H, Ar), 10.94 (s, 1H, NH), 12.27 (s, 1H, NH): ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 22.28, 31.16, 34.62, 45.06, 51.55, 69.35, 110.84, 114.90, 115.18, 118.22, 120.89, 121.58, 128.02, 128.88, 129.77, 129.93, 133.27, 134.82, 137.50, 153.38, 153.45, 167.97, 170.93, 172.78; LCMS MH = 481; Análisis Calculado para $C_{28}H_{24}N_4O_4$: C, 69.99; H, 5.03; N, 11.66; Encontrado: C, 69.97; H, 4.70; N, 11.58.

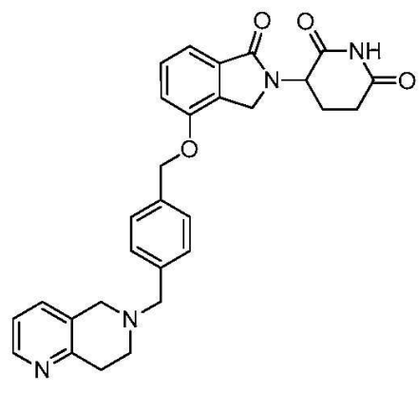
5.81 3-{4-[4-(OCTAHIDRO-ISOINDOL-2-ILMETIL)-BENCILOXI]-1-OXO-1,3-DIHIDRO-ISOINDOL-2-IL}-PIPERIDIN-2,6-DIONA



A la solución CH_3CN (10 ml) de 3-(4-(4-(bromometil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona (0.357 g, 0.805 mmoles) se agregó Cis-Octa clorhidrato de hidroisoindol (0.195 g, 1.208 mmoles) y N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (0.466 ml, 2.82 mmoles) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se evaporó y el sólido blanquecino resultante se agitó en cloruro de metileno (100 ml), se lavó con bicarbonato de sodio saturado (2 x 80 ml), salmuera (50 ml), se secó y se concentró en un sólido blanquecino, el cual se purificó por columna de gel de sílice ($MeOH/CH_2Cl_2$) para dar 3-{4-[4-(Octahidro-isoindol-2-ilmetil)-benciloxi]-1-oxo-1,3-

dihidro-isoindol-2-il}-piperidin-2,6-diona como un sólido blanco (20 mg, 5% de rendimiento); pf, no determinado. HPLC: Simetría del Agua C-18,3.9X150 mm, 5 µm, 1 ml/min, 240 nm, gradiente de 10/90 a 70/30 en 5 min, isocrático a 70/30 durante 5 min (CH_3CN/0.1%H_3PO_4), 5.17 min (97.7%). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1.18 - 1.34 (m, 2H, CH_2), 1.35 - 1.62 (m, 6H, CH_2, CH_2, CH_2), 1.92 - 2.03 (m, 1H, CHH), 2.04 - 2.22 (m, 2H, CH_2), 2.36 - 2.48 (m, 1H, CHH), 2.53 - 2.80 (m, 4H, CH_2, CH, CHH), 2.83 - 3.00 (m, 1H, CHH), 3.58 - 3.86 (m, 2H, CH_2), 4.17 - 4.49 (m, 2H, CH_2), 5.11 (dd, *J*= 5.1, 13.2 Hz, 1H, NCH), 5.22 (s, 2H, CH_2), 7.26 - 7.54 (m, 7H, Ar), 10.97 (s, 1H, NH). ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 22.27, 22.36, 31.21, 36.52, 45.10, 51.59, 57.64, 69.41, 114.98, 115.23, 127.67, 129.81, 129.95, 133.32, 153.50, 168.01, 170.96, 172.82. LC/MS m/e=488. Análisis Calculado para $C_{29}H_{33}N_3O_4$: C, 71.44; H, 6.82; N, 8.62.

5.82 <u>3-(4-((4-((7,8-DIHIDRO-1,6-NAFTIRIDIN-6(5H)-IL)METIL)BENCIL)OXI)-1-OXOISOINDOLIN-2-IL)PIPERIDIN-2,6-DIONA</u>



I 5-amino-4-(4-((4-(bromometi 2-il)-5-oxopentanoato de (S)-metilo

Se suspendió 1,4-bis(Bromometil)benceno (2.71 g, 10.26 mmoles) en acetonitrilo seco (40 mL). La suspensión se calentó a 60°C hasta que por completo se produjo la disolución (~15 minutos). La temperatura se redujo a 50°C y

a la solución se agregó K_2CO_3 (0.473 g, 3.42 mmoles) como un sólido seguido por 5-amino-4-(4-hidroxi-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de (S)-metilo (1 g, 3.42 mmoles, preparación descrita en la presente). La suspensión blanca resultante se agitó a 50°C durante ~3 horas en cuyo momento LCMS indica que el fenol del material de partida se consumió. La mezcla de reacción sin purificar se arremolinó y se filtró con succión. El sólido restante en el matraz y en el embudo del filtro se enjuagó con mínimo de MeCM (~5 mL). El filtrado se concentró al vacío para dar 2.6 g de un sólido blanco. El sólido se disolvió en mínimo de DCM y se purificó utilizando a SiO_2 columna instantánea (CombiFlash, 40 g columna pre-envasada SiO_2). La columna se eluyó con 100% de DCM durante ~15 min, un gradiente a 5% de MeOH en DCM durante 5 min, y luego durante 5 a 5% de MeOH en DCM. Las fracciones se combinaron y se concentraron para dar 5-amino-4-(4-(4-(bromometil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de (S)-metilo como un sólido blanco (1.3 g, 80% de rendimiento): ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1.94 - 2.34 (m, 4H, CH_2, CH_2), 3.50 (s, 3H, CH_3), 4.33 - 4.62 (m, 2H, CH_2), 4.72 (s, 2H, CH_2,), 5.25 (s, 2H, CH_2), 5.27 - 5.36 (m, 1H, CH), 7.19 (br. s., 1H, NH), 7.23 - 7.36 (m, 2H, Ar), 7.40 - 7.70 (m, 6H, Ar, NH); LCMS: MH = 475, 477.

Etapa 2: (S)-3-(4-(4-(Bromometil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona

Se disolvió 5-amino-4-(4-(4-(bromometil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de (S)-metilo (2.05 g, 4.31 mmoles) en THF (50 mL) y la solución se enfrió en un baño con hielo seco/acetona a -76°C. Mientras se agitaba, se agregó KO*t*Bu sólido (0.532 g, 4.74 mmoles) en una porción a la solución

clara. La mezcla de reacción se convirtió en color amarillo pálido y se agitó durante ~90 minutos a -76°C. Una solución enfriada de HCl acuoso 1 N (20 mL) se transfirió rápidamente a la mezcla de reacción, manteniendo la temperatura a -76°C. La mezcla inmediatamente se volvió blanca lechosa y el baño de CO_2 seco/acetona se eliminó, dejando la mezcla calentar mientras se agitaba. La mezcla se concentró sobre un evaporador rotatorio para eliminar la mayor parte de THF (concentrado a un volumen fijado a 160 mbar y baño de agua ~35°C). A la concentración de la mezcla de reacción, un sólido blanco precipitado. La suspensión blanca se diluyó con más agua (~80 mL) y luego se filtró por succión. La torta se lavó con abundante agua (el volumen del filtrado total ~150 mL) y secada por succión. La torta se lavó con Et_2O (~50 mL), secada por succión y luego colocada en un horno al vacío a 40°C durante la noche para dar (S)-3-(4-(4-(bromometil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona como un sólido blanco (1.8 g, 94% de rendimiento): HPLC: Simetría del Agua C_{18}, 5 µm, 3.9 x 150 mm, 1 ml/min, 240 nm, 50/50 CH_3CN/0.1% H_3PO_4, 3.70 min (97.9%); pf: 123-125°C; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1.89 - 2.05 (m, 1H, CHH), 2.32 - 2.48 (m, 1H, CHH), 2.52 - 2.64 (m, 1H, CHH), 2.78 - 3.04 (m, 1H, CHH), 4.26 (d, *J*= 17.6 Hz, 1H, CHH), 4.43 (d, *J*= 17.6 Hz, 1H, CHH), 4.72 (s, 2H, CH_2), 5.11 (dd, *J*= 5.0, 13.1 Hz, 1H, CH), 5.25 (s, 2H, CH_2), 7.24 - 7.36 (m, 2H, Ar), 7.41 - 7.54 (m, 5H, Ar), 10.83 - 11.07 (m, 1H, NH); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 22.33, 31.18, 34.15, 45.06, 51.56, 69.12, 114.94, 115.28, 127.95, 128.33, 129.41, 129.80, 131.93, 133.31, 136.78, 153.36, 167.97, 170.95, 172.81; LCMS: MH = 443, 445. El sólido se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional. La

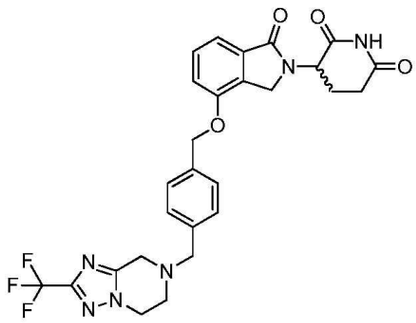
estereoquímica del producto de bromuro de bencilo se deduce a partir del resultado estereoquímico de productos derivados de ésta.

Etapa 3: 3-(4-((4-((7,8-Dihidro-1,6-naftiridin-6(5H)-il)metil)bencil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona

En un frasco de centelleo de 20-mL, MeCN (5 mL, 96 mmoles) se agregó a una mezcla de 3-(4-(4-(bromometil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona (200 mg, 0.451 mmoles) y 5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridina (72.6 mg, 0.541 mmoles). Se agregó DIEA (0.236 mL, 1.354 mmoles) a la mezcla. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La suspensión se filtró. El sólido se lavó con Et_2O y se secó en un horno al vacío para dar 3-(4-((4-((7,8-dihidro-1,6-naftiridin-6(5H)-il)metil)bencil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona como un sólido blanco (198 mg, 88% de rendimiento): pf: 163-165°C; HPLC: Simetría del Agua C_{18}, 5 µm, 3.9 x 150 mm, 1 ml/min, 240 nm, 15/85 CH_3CN/0.1% H_3PO_4, 3.66 min (99.2%); ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1.90 - 2.05 (m, 1H, CHH), 2.34 - 2.48 (m, 1H, CHH), 2.52 - 2.64 (m, 1H, CHH), 2.70 - 2.82 (m, 2H, CH_2), 2.82 - 3.04 (m, 3H, CHH, CH_2), 3.57 (s, 2H, CH_2), 3.69 (s, 2H, CH_2), 4.26 (d, *J= 17.4 H*z, 1H, CHH), 4.42 (d, *J* = 17.6 Hz, 1H, CHH), 5.11 (dd, *J=5.1,* 13.2 Hz, 1H, CH), 5.24 (s, 2H, CH_2O), 7.12 (dd, *J* = 4.8, 7.6 Hz, 1H, Ar), 7.27 - 7.36 (m, 2H, Ar), 7.37 - 7.58 (m, 6H, Ar), 8.33 (dd, *J*= 1.5, 4.7 Hz, 1H, Ar), 10.97 (s, 1H, NH); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 22.33, 31.18, 31.92, 45.07,50.00, 51.56, 54.27, 61.14, 69.41, 114.97, 115.22, 120.95, 127.73, 128.79, 129.80, 129.83, 129.93, 133.30, 134.16, 135.35, 138.10, 147.15, 153.49, 154.40, 167.99, 170.96, 172.80; LCMS: MH =

497; Análisis Calculado para $C_{29}H_{28}N_4O_4$ + 1.14 H_2O: C, 67.36; H, 5.90; N, 10.83; Encontrado: C, 67.36; H, 5.93; N, 10.68.

5.83 3-(1-OXO-4-((4-((2-(TRIFLUOROMETIL)-5,6-DIHIDRO-[1,2,4]TRIAZOLO[1,5-A]PIRAZIN-7(8H)-IL)METIL)-BENCIL)OXI)ISOINDOLIN-2-IL)PIPERIDIN-2,6-DIONA



Etapa 1: 3-[4-(4-Hidroximetil-benciloxi)-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-piperidin-2,6-diona

A un matraz de fondo redondo cargada con 5-amino-4-(4-hidroxi-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (5 g, 17.11 mmoles), (4-(clorometil)fenil)metanol (2.81 g, 17.96 mmoles), y carbonato de potasio anhidro (2.60 g, 18.82 mmoles), se agregó DMF (50 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente y el progreso de la reacción fue seguida por LCMS. Después de ~3 horas, se agregó DIEA (3.29 mL, 18.82 mmoles) y la reacción se agitó durante la noche. Después de ~18 horas, se agregó KI sólido (1.6 g, 9.64 mmoles) y la mezcla se calentó a 40°C y se agitó durante ~2 días. La mezcla de reacción, que contiene una mezcla del producto deseado y el precursor de glutarimida no ciclizada, se calentó a 80°C adicionales durante ~30 horas. La mezcla de reacción sin purificar se enfrió a temperatura ambiente, se filtró sobre un embudo fritado, y los sólidos removidos se lavaron con mínimo de MeCN. El filtrado combinado y lavado se concentró sobre un

evaporador rotatorio hasta que DMF empezó a destilar. La mezcla concentrada se diluyó con HCl acuoso 1N (~150 mL) y agua (~700 mL) y se extrajo con EtOAc (2 x 700 mL). La capa orgánica combinada se lavó con HCl 1N (200 mL), Na_2CO_3 1 N (2 x 300 mL), y salmuera. La solución se secó (Na_2SO_4) y se concentró al vacío a ~400 mL. El carbón activado (~11 g) se agregó y la suspensión se agitó durante ~15 minutos luego se filtró sobre una cama de Celite en un embudo fritado medio con succión. El filtrado claro se concentró al vacío para dar un sólido blanquecino (4.1 g). El sólido se sometió a suspensión en MeCN (60 mL) con ayuda de sonicación y calentamiento suave. La mezcla se calentó durante ~30 minutos a 60°C con agitación y luego se dejó enfriar a temperatura ambiente. Se agregó Et_2O (~30 mL) y la suspensión se agitó con sonicación intermitente. El sólido se recolectó por filtración en un embudo fritado medio y la torta se lavó con Et_2O adicional y luego se secó por succión. El sólido restante se secó en un horno al vacío a 40°C para dar 3-[4-(4-hidroximetil-benciloxi)-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-piperidin-2,6-diona como un sólido blanco (3.4 g, 52% de rendimiento): ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1.90 - 2.04 (m, 1H, CHH), 2.34 - 2.49 (m, 1H, CHH), 2.57 (d, *J*= 18.1 Hz, 1H, CHH), 2.81 - 3.01 (m, 1H, CHH), 4.25 (d, *J* = 17.6 Hz, 1H, CHH), 4.41 (d, *J*= *17.4 H*z, 1H, CHH), 4.50 *(d,J*= 5.9 Hz, 2H, CH_2), 5.11 (dd, *J*= 5.1, 13.0 Hz, 1H, CH), 5.18 *(t,J*= 5.8 Hz, 1H, OH), 5.23 (s, 2H, CH_2), 7.28 - 7.39 (m, 4H, Ar), 7.41 - 7.56 (m, 3H, Ar), 10.96 (s, 1H, NH); LCMS: MH = 381.

Etapa 2: 3-[4-(4-Bromometil-benciloxi)-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-piperidin-2,6-diona

A una suspensión bien agitada de 3-(4-(4-

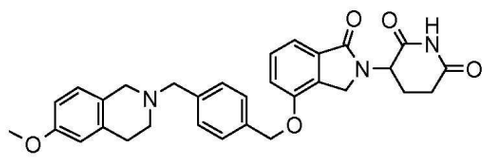
(hidroximetil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona (2.4 g, 6.31 mmoles) en MeCN seco (40 mL) a 0°C, se agregó PBr_3 (1.19 mL, 12.6 mmoles) mediante una jeringa. A la mezcla agitada se agregó bromuro de amonio de tetrabutilo (0.203 g, 0.631 mmoles). Después de ~5 min, el baño con hielo se eliminó y la mezcla de reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante ~4.5 hora. La mezcla de reacción se vertió en un matraz con agua (200 mL) sobre hielo. La suspensión espesa resultante se filtró en un embudo fritado medio con succión. El residuo sólido se transfirió en el matraz en un embudo con filtro con agua adicional. La torta se lavó con abundante agua y hexanos (~150 mL) y luego se secó por succión. El sólido se sometió a suspensión con Et_2O (~50 mL) y se agitó durante 10 minutos luego se recolectó mediante filtración por succión. La torta se lavó con Et_2O adicional (~50 mL) y luego se secó en un horno al vacío a 40°C durante la noche para dar 3-[4-(4-bromometil-benciloxi)-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-piperidin-2,6-diona como un sólido blanco (2.61 g, 93%): HPLC: Simetría del Agua C_{18}, 5 µm, 3.9 x 150 mm, 1 ml/min, 240 nm, 50/50 CH_3CN/0.1% H_3PO_4, 3.78 min (96.6%); ^1H NMR (MeCN-d_3) δ 2.08 - 2.22 (m, *J*= 2.5, 5.2, 5.2, 12.8 Hz, 1H, CHH), 2.45 (qd, *J*= 4.9, 13.1 Hz, 1H, CHH), 2.62 - 2.94 (m, 2H, CHH, CHH), 4.31 (d, *J*= 17.0 Hz, 1H, CHH), 4.41 (d, *J*= 17.2 Hz, 1H, CHH), 4.62 (s, 2H, CH_2), 5.09 (dd, *J*=5.1, 13.4 Hz, 1H, CH), 5.24 (s, 2H, CH_2), 7.24 (d, .7=8.1 Hz, 1H, Ar), 7.38 (d, *J*= 7.0 Hz, 1H, Ar), 7.42 - 7.55 (m, 5H, Ar), 8.83 (br. s., 1H, NH); ^{13}C NMR (MeCN-d_3) δ 22.37, 30.89, 33.02, 44.83, 51.64, 69.26, 114.62, 115.21, 127.79, 129.01, 129.55, 130.12, 133.27, 136.87, 137.98, 153.52, 168.29, 170.13, 171.79; LCMS: MH = 443, 445.

Etapa 3: 3-(1-Oxo-4-((4-((2-(trifluorometil)-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-7(8H)-il)metil)bencil)oxi)isoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona

A una suspensión de (3-(4-(4-(bromometil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona (200 mg, 0.451 mmoles)) y 2-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazina (95 mg, 0.496 mmoles) en MeCN seco (5 mL, 96 mmoles), se agregó DIEA (0.197 mL, 1.128 mmoles) y la suspensión blanca resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y se calentó a 40°C durante 4 horas adicionales, la mezcla se enfrió a 0°C. La suspensión se filtró. El sólido se lavó con agua (~50 mL) y se secó en un horno al vacío a 50°C para dar 3-(1-oxo-4-((4-((2-(trifiuorometil)-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-7(8H)-il)metil)bencil)oxi)isoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona como un sólido blanco (135 mg, 54% de rendimiento): HPLC: Simetría del Agua C_{18}, 5 µm, 3.9 x 150 mm, 1 ml/min, 240 nm, 40/60 CH_3CN/0.1% H_3PO_4, 6.33 min (98.2%); pf: 139-142°C; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1.89 -2.05 (m, 1H, CHH), 2.34 - 2.48 (m, 1H, CHH), 2.57 (d, *J* = 19.1 Hz, 1H, CHH), 2.82 - 2.98 (m, 1H, CHH), 3.02 (t, *J* = 5.5 Hz, 2H, CH_2), 3.80 (s, 2H, CH_2), 3.82 (s, 2H, CH_2), 4.20 -4.31 (m, 3H, CHH, CH_2), 4.42 (d, *J* = 17.6 Hz, 1H, CHH), 5.11 (dd, *J* =*5.1,* 13.2 Hz, 1H, CH), 5.25 (s, 2H, CH_2), 7.30 - 7.36 (m, 2H, Ar), 7.38 - 7.44 (m, 2H, Ar), 7.45 - 7.54 (m, 3H, Ar), 10.96 (s, 1H, NH); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 22.34, 31.16, 45.07, 46.54, 47.73,49.17, 51.56, 59.42, 69.35, 114.99, 115.23, 127.80, 128.92, 129.80, 129.95, 133.30, 135.73, 137.05, 152.82, 153.46, 167.97, 170.95, 172.80; Dos señales de carbono no se observaron (probablemente debido a la división de CF_3, y

CCF_3); LCMS: MH = 555; Análisis Calculado para $C_{27}H_{25}F_3N_6O4$ + 0.5 H_2O: C, 57.55; H, 4.65; N, 14.91; F, 10.11; Encontrado: C, 57.42; H, 4.32; N, 14.60; F, 9.92.

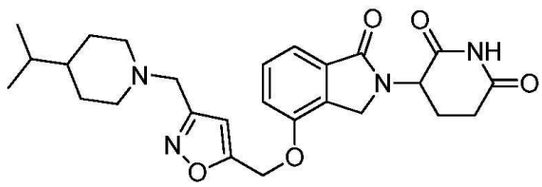
5.84 <u>3-{4-[4-(6-METOXI-3,4-DIHIDRO-1H-ISOQUINOLIN-2-ILMETIL)-BENCILOXI]-1-OXO-1,3-DIHIDRO-ISOINDOL-2-IL}-PIPERIDIN-2,6-DIONA</u>



A la solución DE CH_3CN (10 ml) de 3-(4-(4-(bromometil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona (0.365 g, 0.823 mmoles) se agregó clorhidrato de 6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (0.247 g, 1.235 mmoles) y N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (0.408 ml, 2.470 mmoles) a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se evaporó y el residuo se agitó en CH_2Cl_2 (100 ml) y se lavó con $NaHCO_3$ saturada (2 x 30ml), salmuera (20ml) y evaporado a un aceite, el cual se purificó por columna de gel de sílice ($MeOH/CH_2Cl_2$) para dar 3-{4-[4-(6-Metoxi-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-ilmetil)-benciloxi]-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-piperidin-2,6-diona (0.26 g, 60% de rendimiento); pf, 169-171°C. HPLC: Simetría del Agua C-18, 3.9 X 150 mm, 5 µm, 1 mL/min, 240 nm, gradiente de 10/90 a 70/30 en 5 min, isocrático a 70/30 durante 5 min ($CH_3CN/0.1\%H_3PO_4$), 4.72 min (98.3%). ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 1.90 - 2.06 (m, 1H, CHH), 2.32 - 2.46 (m, 1H, CHH), 2.53 - 2.71 (m, 3H, CH_2, CHH), 2.71 - 2.83 (m, 2H, CH_2), 2.83 -3.02 (m, 1H, CHH), 3.46 (br. s., 2H, CH_2), 3.55 - 3.81 (m, 5H, CH_2, CH_3), 4.18 - 4.50 (m, 2H, CH_2), 5.12 (dd, *J= 5.2,* 13.3 Hz, 1H, NCH), 5.23 (br. s., 2H, CH_2), 6.58 - 6.74 (m, 2H, Ar),

6.89 (d, *J*= 9.1 Hz, 1H, Ar), 7.24 - 7.62 (m, 7H, Ar), 10.98 (br. s., 1H, NH). ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 22.36, 28.94, 31.21, 45.10, 50.12, 51.58, 54.92, 61.51, 69.45, 111.91, 112.93, 114.97, 115.24, 126.73, 127.26, 127.72, 128.82, 129.81, 129.94, 131.81, 133.31, 135.22, 138.28, 153.51, 157.45, 168.01, 169.07, 170.96, 172.83. LC/MS m/e=526. Análisis Calculado para $C_{31}H_{31}N_3O_5$ (+1.1 H_2O): C, 68.27; H, 6.14; N, 7.70. Encontrado: C, 68.08; H, 5.92; N, 7.47.

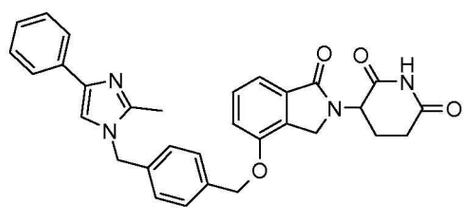
5.85 <u>3-(4-((3-((4-ISOPROPILPIPERIDIN-1-IL)METIL)ISOXAZOL-5-IL)METOXI)-1-OXOISOINDOLIN-2-IL)PIPERIDIN-2,6-DIONA</u>



Una mezcla de metansulfonato de (5-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-4-iloxi)metil)-isoxazol-3-il)metilo (0.28 g, 0.623 mmoles) en acetonitrilo (10 mL) se agitó a temperatura ambiente. Se agregaron 4-Isopropilpiperidina (0.095 g, 0.748 mmoles) y DIEA (0.11 g, 0.810 mmoles), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 hora. Luego, la mezcla se evaporó bajo vacío. El residuo se dividió entre EtOAc (75 mL) y agua (75 mL), y la fase orgánica se lavó con agua (75 mL). Luego la fase orgánica se extrajo con HCl 1N (2 x 50 mL). Los extractos acuosos combinados se lavaron con EtOAc (75 mL) y luego se hicieron básicos con carbonato de sodio sólido, y la mezcla resultante se extrajo con EtOAc (2 x 50 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (75 mL), se secaron ($MgSO_4$) y evaporaron, proporcionando 180 mg (60%)

como un sólido blanco; pf 173-175°C. HPLC: Simetría del Agua C-18, 3.9 X 150 mm, 5 µm, 1 ml/min, 240 nm, 10/90 gradiente a 90/10 CH_3CN/0.1% H_3PO_4 en 10 min: 5.65 (96.83%). ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 0.83 (d, *J*= 6.6 Hz, 6H), 0.97 (br. s., 1H), 1.09 - 1.24 (m, 2H), 1.30 - 1.46 (m, 1H), 1.58 (d, *J*= 11.9 Hz, 2H), 1.80 - 2.06 (m, 3H), 2.36 - 2.47 (m, 1H), 2.52 - 2.64 (m, 1H), 2.72 - 3.01 (m, 3H), 3.41 - 3.63 (m, 2H), 4.25 (d, *J* = 17.6 Hz, 1H),4.41 (d, *J*= 17.6 Hz, 1H), 5.11 (dd, J=5.0, 13.1 Hz, 1H), 5.43 (s, 2H), 6.62 (s, 1H), 7.39 (t, *J*= 7.0 Hz, 2H), 7.46 - 7.57 (m, 1H), 10.97 (s, 1H). ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 19.62, 22.35, 28.69, 31.21, 31.85, 41.46, 45.05, 51.61, 52.58, 53.49, 60.72, 104.57, 115.11, 115.99, 129.85, 129.98, 133.51, 152.67, 161.50, 167.12, 167.82, 170.92, 172.80. Análisis Calculado para $C_{26}H_{32}N_4O_5$ + 0.2 H_2O: C, 64.50%; H, 6.75%; N, 11.57%; Encontrado: C, 64.48%; H, 6.73%; N, 11.31%.

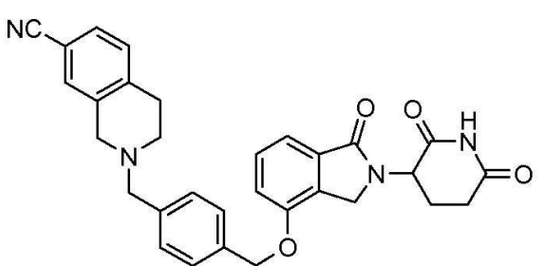
5.86 3-{4-[4-(2-METIL-4-FENIL-IMIDAZOL-1-ILMETIL)-BENCILOXIl-1-OXO-1,3-DIHIDRO-ISOINDOL-2-ILl-PIPERIDIN-2,6-DIONA



A la solución agitada de 2-metil-4-fenil-1H-imidazol (157 mg, 0.99 mmoles) en Acetonitrilo (15 mL) se agregó 3-(4-(4-(bromometil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona (400 mg, 0.9 mmoles) y DIPEA (0.24 ml, 1.35 mmoles) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 días antes la mezcla de reacción se diluyó por EtOAc (40 mL) y

$NaHCO_3$ (ac, sat., 20 mL). La mezcla se extrajo. Algunos sólidos se formaron y la mezcla se filtró. Y el sólido se disolvió en DCM (20 mL) y MeOH (5 mL). Todas las capas orgánicas se combinaron y se secaron por $MgSO_4$ y se concentraron. El residuo se purificó por ISCO para dar 3-{4-[4-(2-Metil-4-fenil-imidazol-1-ilmetil)-benciloxi]-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-piperidin-2,6-diona como un sólido blanco (310 mg, 66% de rendimiento). HPLC: Simetría del Agua C-18, 3.9 X 150 mm, 5 µm, 1 ml/min, 240 nm, 25/75, (CH_3CN/0.1%H_3PO_4), 5.26min (99.6%); pf: 270-272°C; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1.91 - 2.03 (m, 1H, CHH), 2.30 (s, 3H, CH_3), 2.43 (dd, *J*= 4.3, 13.0 Hz, 1H, CHH), 2.53 - 2.63 (m, 1H, CHH), 2.82 - 2.97 (m, 1H, CHH), 4.23 (d, *J*= 17.6 Hz, 1H, CHH), 4.39 (d, *J*= 17.6 Hz, 1H, CHH), 5.04 - 5.16 (m, 1H, CHH), 5.18 (s, 2H, CH_2), 5.23 (s, 2H, CH_2), 7.10 - 7.20 (m, 1H, Ar), 7.20 - 7.26 (m, *J*= 8.1 Hz, 2H, Ar), 7.26 - 7.36 (m, 4H, Ar), 7.42 - 7.54 (m, 3H, Ar), 7.62 (s, 1H, NH), 7.64 - 7.75 (m,2H, Ar), 10.96 (s, 1H, NH); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 12.76, 22.31, 31.16, 45.04, 48.59, 51.55, 69.17, 114.93, 115.25, 116.49, 123.92, 125.88, 127.15, 128.14, 128.36, 129.78, 129.95, 133.30, 134.58, 135.98, 137.15, 138.50, 144.57, 153.39, 167.97, 170.93, 172.80; LCMS MH = 521; Análisis Calculado para $C_{31}H_{28}N_4O_4$+0.3 H_2O : C, 70.79; H, 5.48; N, 10.65; Encontrado: C, 70.68; H, 5.21; N, 10.52. La estructura isomérica regio se confirmo por ROESY.

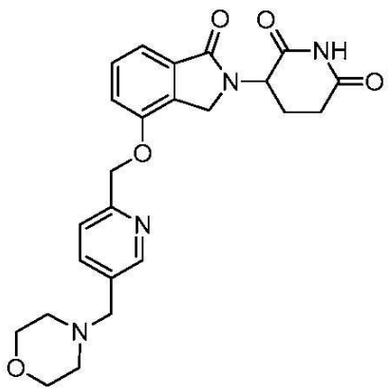
5.87 2-{4-[2-(2,6-DIOXO-PIPERIDIN-3-IL)-1-OXO-2,3-DIHIDRO-1H-ISOINDOL-4-ILOXIMETHIL]-BENCIL}-1,2,3,4-TETRAHIDRO-ISOQUINOLIN-7-CARBONITRILO



A la solución de CH_3CN (10 ml) de 3-(4-(4-(bromometil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona (0.358 g, 0.808 mmoles) se agregó 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-carbonitrilo (0.192 g, 1.211 mmoles), una suspensión formada. Luego se agregó N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (0.267 ml, 1.615 mmoles), la cual se convirtió en una solución clara. Se hizo turbia de nuevo en 10 minutos. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se evaporó, al sólido resultante se agregó éter (30 ml), se agitó, se filtró y el filtrado se purificó por columna de gel de sílice ($MeOH/CH_2Cl_2$) para dar 2-{4-[2-(2,6-Dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-iloximetil]-bencil}-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-7-carbonitrilo (0.324 g, 77% de rendimiento); pf, 145-147°C HPLC: Simetría del Agua C-18, 3.9 X 150 mm, 5 µm, 1 ml/min, 240 nm, gradiente desde 10/90 hasta 90/10 en 5 min, isocrático a 90/10 durante 5 min ($CH_3CN/0.1\%H_3PO_4$), 4.62 min (95.8%). ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 1.92 - 2.06 (m, 1H, CHH), 2.35 - 2.48 (m, 1H, CHH), 2.53 - 2.64 (m, 1H, CHH), 2.64 - 2.75 (m, 2H, CH_2), 2.82 - 3.00 (m, 3H, CHH, CH_2), 3.58 (s, 2H, CH_2), 3.67 (s, 2H, CH_2), 4.20 - 4.48 (m, 2H, CH_2), 5.12 (dd, *J*= 5.1, 13.2 Hz, 1H, NCH), 5.24 (s, 2H, CH_2), 7.26 - 7.42 (m, 5H, Ar), 7.43 - 7.61 (m, 5H, Ar), 10.97 (s, 1H, NH). ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 28.88, 31.20, 45.09, 49.39,61.14, 69.42, 108.23, 114.98, 115.24, 119.01, 127.77, 128.80, 129.49, 129.69, 129.82, 129.94, 130.32, 133.31, 135.38, 136.40, 137.99, 140.51, 153.51, 168.01, 170.98, 172.83. LC/MS m/e=521. Análisis

Calculado para $C_{31}H_{28}N_4O_4$ (+0.8 H_2O): C, 69.60; H, 5.58; N, 10.47. Encontrado: C, 69.21; H, 5.21; N, 10.22.

5.88 3-(4-((5-(MORFOLINOMETIL)PIRIDIN-2-IL)METOXI)-1-OXOISOINDOLIN-2-IL)PIPERIDIN-2,6-DIONA



Etapa 1: Una solución de 5-(clorometil)picolinato de metilo (3.00 g, 16.14 mmoles) en acetonitrilo (30 mL) se agregó a morfolina (4.5 mL, 51.7 mmoles). La solución oscura resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 hora. La mezcla de reacción se diluyó con Et_2O (~100 mL) y el sólido que se formó se removió por filtración. El filtrado se concentró y el residuo oleoso se dividió entre EtOAc (125 mL) y $NaHCO_3$ 1N (50 mL). La capa acuosa se lavó con más EtOAc (~100 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (Na_2SO_4), y se concentraron al vacío para dar 5-(morfolinometil)picolinato de metilo como un aceite oscuro (3.4 g, 89% de rendimiento). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 2.29 - 2.42 (m, 4H, CH_2, CH_2), 3.54-3.61 (m, 6H, CH_2, CH_2, CH_2), 3.88 (s, 3H, CH_3), 7.91 (dd, *J*= 2.2, 8.0 Hz, 1H, Pyr), 8.03 (d, *J*= 8.5 Hz, 1H, Pyr), 8.64 (d, *J*= 1.5 Hz, 1H, Pyr); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 52.28, 53.02, 59.03, 66.08, 124.51, 137.47, 137.57, 146.28, 150.08, 165.11. El producto se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 2: A una solución bien agitada de 5-(morfolinometil)picolinato de metilo (3.4 g, 14.39 mmoles) en THF (30 ml) a 2°C (en baño con hielo), una solución de 1 M de hidruro de litio-aluminio (15.83 ml, 15.83 mmoles) en THF se agregó mediante una jeringa. El gas desarrollado y la mezcla de reacción cambiada se agitó a ~2°C durante ~1 hora. La reacción se enfrió bruscamente por adición lenta de $NaHCO_3$ 1N (20 mL) a 0°C y luego se diluyó con EtOAc (~300 mL) y H_2O (100 mL). La mezcla se agitó y luego se agregó solución ac., de 1N de sal Rochelle para romper la emulsión. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (300 mL). La capa acuosa se saturó con NaCl sólido y se extrajo una vez más con EtOAc. La capa orgánica combinada se lavó con mínimo de salmuera, se secó (Na_2SO_4), y se concentró al vacío para dar el producto sin purificar (5-(morfolinometil)piridin-2-il)metanol como un aceite marrón (1.7 g, 56% de rendimiento sin purificar). El producto sin purificar se utilizó en la siguiente etapa sin purificación. ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 2.30 - 2.38 (m, 4H, CH_2, CH_2), 3.47 (s, 2H, CH_2), 3.51 - 3.63 (m, 4H, CH_2, CH_2), 4.54 (d, *J*= 5.5 Hz, 2H, CH_2OH), 5.36 (*t*, *J*= 5.8 Hz, 1H, OH), 7.42 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H, Pyr), 7.70 (dd, *J*= 2.2, 8.0 Hz, 1H, Pyr), 8.38 (d, *J*= 1.7 Hz, 1H, Pyr).

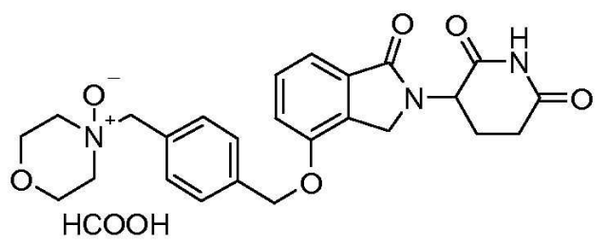
Etapa 3: 5-amino-4-(4-hidroxi-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (1.0 g, 3.42 mmoles) y trifenilfosfina en poliestireno (1.6 mmoles/g resina) (4.28 g, 6.84 mmoles) se suspendieron en THF (30 mL) a temperatura ambiente. La resina se dejó dilatar con agitación suave durante alrededor de 5 minutos luego la mezcla se enfrió en un baño con hielo a 0°C y DIAD (1.330 mL, 6.84 mmoles) se agregó utilizando una jeringa en un

modo de goteo rápido. Después de alrededor de 10 min, se agregó (5-(morfolinometil)piridin-2-il)metanol (1.069 g, 5.13 mmoles) en THF (5 mL). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente. Después de alrededor de 1.5 horas, la resina se filtró sobre un curso de embudo fritado y la resina se enjuagó 3X con ciclos de dilatación/encogimiento sucesivos (DCM/MeOH lavados). El filtrado (color ámbar) se concentró al vacío para dar el producto sin purificar 5-amino-4-(4-((5-(morfolinometil)piridin-2-il)metoxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo como un aceite café (3.3 g). El producto sin purificar se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 4: A una solución agitada del producto sin purificar 5-amino-4-(4-((5-(morfolinometil)piridin-2-il)metoxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (1 g, 1.036 mmoles) en THF seco (10 mL) a 0°C (baño con hielo) se agregó ter-butóxido de potasio (0.233 g, 2.072 mmoles). La mezcla resultante se agitó a 0°C durante ~10 min, luego se dejó calentar a temperatura ambiente. Después de ~3 horas, la mezcla de reacción se transfirió a una solución enfriada bruscamente de 20% AcOH en MeCN (~50 mL) sobre hielo. La solución resultante se concentró a sequedad y el residuo oleoso café se dividió entre EtOAc (150 mL) y $NaHCO_3$ 1N (35 mL). La capa acuosa se extrajo con EtOAc adicional (~150 mL). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó (Na_2SO_4), y se concentró a sequedad para dar un sólido cristalino. El sólido se recristalizó a partir de MeCN/Et_2O, se filtró, y se lavó con Et_2O adicional para dar 3-(4-((5-(morfolinometil)piridin-2-il)metoxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona como un sólido marrón claro (78 mg, 17% de rendimiento): HPLC:

Simetría del Agua C_{18}, 5 µm, 3.9 x 150 mm, 1 ml/min, 240 nm, 10/90 CH_3CN/0.1% H_3PO_4, 6.45 min (97.3%); pf: 194-196°C; ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 1.91 - 2.05 (m, 1H, CHH), 2.30 - 2.41 (m, 4H, CH_2, CH_2), 2.40 - 2.48 (m, 1H, CHH), 2.55 - 2.67 (m, 1H, CHH), 2.82 - 3.01 (m, 1H, CHH), 3.51 (br. s., 2H, CH_2N), 3.53 - 3.70 (m, 4H, CH_2, CH_2), 4.30 (d, *J*= 17.6 Hz, 1H, CHH), 4.46 (d, *J*= 17.6 Hz, 1H, CHH), 5.12 (dd, *J*= 5.1, 13.2 Hz, 1H, CH), 5.31 (s, 2H, CH_2O), 7.25 - 7.39 (m, 2H, Ar), 7.43 - 7.52 (m, 1H, Ar), 7.55 (d, *J*= 7.9 Hz, 1H, Ar), 7.76 (d, *J*= 7.6 Hz, 1H, Ar), 8.50 (s, 1H, Ar), 10.98 (s, 1H, NH); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 22.36, 31.16, 45.06, 51.56, 52.96, 59.16, 66.08,70.37, 114.96, 115.41, 121.31, 129.84, 129.92, 132.53, 133.34, 137.50, 149.56, 153.27, 155.02, 167.94, 170.96, 172.83; LCMS: MH = 451; Análisis Calculado para: $C_{24}H_{26}N_4O_5$: C, 63.99; H, 5.82; N, 12.44; Encontrado: C, 58.77; H, 5.34; N, 11.46; CI, 1.10.

5.89 METILÉSTER DEL ÁCIDO, ÁCIDO FÓRMICO 4-CARBAMOIL-4-(4-HIDROXI-1-OXO-1,3-DIHIDRO-ISOINDOL-2-IL)-BUTÍRICO



Etapa 1: Preparación de metiléster del ácido 4-Carbamoil-4-[4-(4-morfolin-4-ilmetil-benciloxi)-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-butírico

Trifenilfosfeno soportado por polímero (1.6 mmoles/g, 3.0 g, 3.78 mmoles) se agregó a una solución agitada de metiléster del ácido 4-carbamoil-4-(4-hidroxi-1-

oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-butírico (0.50 g, 1.72 mmoles) en THF (30mL) a 0°C. Después de 5 min, se agregó diazen-1,2-dicarboxilato de diisopropilo (0.75 ml, 3.78 mmoles). Después de 30 min, se agregó (4-Morfolin-4-ilmetil-fenil)-metanol (0.71 g, 3.43 mmoles). La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente luego se filtró, se lavó con MeOH(10 mL), cloruro de metileno(10 mL), y se repitió tres veces más con MeOH(10 mL), cloruro de metileno(10 mL). El filtrado combinado se evaporó al vacío para dar un aceite, el cual se purificó por cromatografía de columna instantánea ISCO (120 g, gradiente de MeOH/CH_2Cl_2 de 0% a 5% en 60 minutos) para dar metiléster del ácido 4-Carbamoil-4-[4-(4-morfolin-4-ilmetil-benciloxi)-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-butírico como un sólido blanco espumoso (0.62 g, 75% de rendimiento). Se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 2: Preparación de 3-[4-(4-Morfolin-4-ilmetil-benciloxi)-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-piperidin-2,6-diona

Se agregó ter-butóxido de potasio (0.14 g, 1.25 mmoles) a una solución agitada de metiléster del ácido 4-Carbamoil-4-[4-(4-morfolin-4-ilmetil-benciloxi)-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-butírico (0.60 g, 1.25 mmoles) en THF (15 mL) a 0°C durante 10 minutos. La mezcla se enfrió bruscamente con un par de pipetas de HCl 1N y se neutralizó con bicarbonato de sodio saturado a pH = 8. La mezcla fue de acetato de etilo (3x20 mL). Las fases de acetato de etilo combinadas se evaporaron y luego se purificaron por cromatografía de columna instantánea ISCO (40 g, gradiente de MeOH/CH_2Cl_2 de 0% a 5% en 40 minutos) para dar 3-[4-(4-

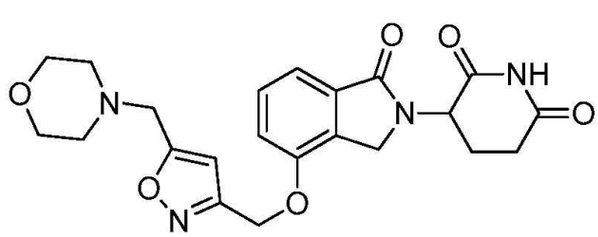
Morfolin-4-ilmetil-benciloxi)-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-piperidin-2,6-diona como un sólido blanquecino (0.13 g, 23% de rendimiento); pf, 208-210°C. HPLC: Simetría del Agua C-18, 3.9 X 150 mm, 5 µm, 1 ml/min, 240 nm, isocrático a 15/85 en 10 min (CH_3CN/0.1%H_3PO_4): t_R= 3.86 min (98.1%). LC/MS (Acquity UPLC BEH $C_1$8, 2.1 x 50mm, 0.8 ml/min, 1.7 µm, 5/95 gradiente a 85/15 en 5 min, isocrático a 85/15 durante 1 minuto (CH_3CN/0.1% de HCOOH: agua/0.1% de HCOOH)): m/e= 450. ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1.90 - 2.05 (m, 1H, CH), 2.28 -2.40 (m, 4H, $_2CH_2$), 2.40 - 2.46 (m, 1H, CH), 2.54 - 2.65 (m, 1H, CH), 2.82 - 3.00 (m, 1H, CH), 3.46 (s, 2H, CH_2), 3.51-3.65 (m, 4H, $_2CH_2$), 4.20 - 4.48 (m, 2H, $ArCH_2$), 5.11 (dd, *J* = 5.1, 13.2 Hz, 1H, NCH), 5.23 (s, 2H, $ArCH_2O$), 7.33 (d, *J*= 7.6 Hz, 4H, Arh), 7.39 - 7.55 (m, 3H, ArH), 10.97 (s, 1H, NH). ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 22.36, 31.20, 45.09, 51.58, 53.14, 62.10, 66.17, 69.41, 114.98, 115.24, 127.65, 128.99, 129.82, 129.95, 133.32, 135.30, 137.70, 153.50, 167.99, 170.98, 172.83. Análisis Calculado para $C_{25}H_{27}N_3O_5$. C, 66.80; H, 6.05; N, 9.35. Encontrado: C, 66.49; H, 5.90; N, 9.29.

Etapa 3: Preparación de metiléster del ácido 4-Carbamoil-4-(4-hidroxi-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-butírico, ácido fórmico.

Se agregó peróxido de hidrógeno (10.24 g, 90.2 mmoles) a una solución agitada de 3-(4-(4-(morfolinometil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona (0.507 g, 1.128 mmoles) en acetonitrilo (30 ml) y Agua (10 ml) a temperatura ambiente. La solución se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se evaporó y el residuo se purificó por HPLC preparativo (MeCN/agua, con 0.1% de HCOOH) para dar metiléster del

ácido 4-Carbamoil-4-(4-hidroxi-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-butírico, ácido fórmico (0.23 g, 44% de rendimiento); pf, 154-156°C. HPLC: Simetría del Agua C-18, 3.9 X 150 mm, 5 µm, 1 ml/min, 240 nm, gradiente desde 10/90 hasta 90/10 en 5 min, isocrático a 90/10 durante 5 min (CH_3CN/0.1% de H_3PO_4), 4.35 min (98.7%). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1.91 - 2.05 (m, 1H, CHH), 2.35 - 2.48 (m, 1H, CHH), 2.53 - 2.65 (m, 1H, CHH), 2.83 - 2.99 (m, 1H, CHH), 3.04 (d, *J* = 12.3 Hz, 2H, CH_2), 3.54 (td, *J*= 3.8, 11.8 Hz, 2H, CH_2), 3.71 - 3.82 (m, 2H, CH_2), 3.92 - 4.07 (m, 2H, CH_2), 4.22 - 4.49 (m, 2H, CH_2), 4.63 (s, 2H, CH_2), 5.11 (dd, *J*= 5.2, 13.3 Hz, 1H, NCH), 5.28 (s, 2H, CH_2), 7.29 - 7.38 (m, 2H, Ar), 7.44 - 7.66 (m, 5H, Ar), 11.02 (s, 1H, NH). ^{13}C NMR(DMSO-d_6) δ 22.38, 31.20, 45.08, 51.59, 60.67, 62.05, 69.15, 71.81, 114.95, 115.33, 127.21, 128.77, 129.84, 129.97, 133.12, 133.35, 137.87, 153.40, 164.93, 167.98, 170.98, 172.83. LC/MS m/e=466. Análisis Calculado para $C_{25}H_{27}N_3O_6$ ((+1.0 HCOOH, +1.3H_2O): C, 58.38; H, 5.95; N, 7.85. Encontrado: C, 58.21; H, 6.30; N, 7.81.

5.90 <u>3-(4-((5-(MORFOLINOMETIL)ISOXAZOL-3-IL)METOXI)-1-OXOISOINDOLIN-2-IL)PIPERIDIN-2,6-DIONA</u>



Etapa 1: 5-(hidroximetil)isoxazol-3-carboxilato de etilo (2 g, 11.69 mmoles) se disolvió en DCM (30 ml) y trifenilfosfina (3.37 g, 12.85 mmoles) y CBr_4 (3.68 g, 11.10 mmoles) se agregaron a 0°C, la mezcla se agitó durante 2 horas a 0°C. La mezcla se concentró bajo vacío,

el residuo se purificó por ISCO (columna 80 g, acetato de etilo en hexanos gradiente de o-20% en 40 minutos) para dar 5-(bromometil)isoxazol-3-carboxilato de etilo (2.5 g, 91% de rendimiento); ^{1}H NMR (CLOROFORM-d) δ 1.43 (t, *J*= 7.1 Hz, 3H, CH_3), 4.46 *(q,J*= 7.2 Hz, 2H, CH_2), 4.50 (s, 2H, CH_2), 6.74 (s, 1H, Ar).

Etapa 2: La mezcla de 5-(bromometil)isoxazol-3-carboxilato de etilo (2.3 g, 9.83 mmoles), morfolina (1.284 ml, 14.74 mmoles) y trietilamina (2.055 ml, 14.74 mmoles) en acetonitrilo se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se evaporó a sequedad bajo vacío, el residuo se dividió entre acetato de etilo (100 mL) y bicarbonato de sodio saturado (30 mL), la capa orgánica se separó y se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, el solvente se removió bajo presión reducida para dar 5-(morfolinometil)isoxazol-3-carboxilato de etilo (2.3 g, 95% de rendimiento); ^{1}H NMR (CLOROFORM-d) δ 1.43 (t, *J*= 7.2 Hz, 3H, CH_3), 2.45 - 2.64 (m, 4H, CH_2, CH_2), 3.67-3.81 (m, 6H, CH_2, CH_2, CH_2), 4.45 (q, *J*= *12 H*z, 2H, CH_2), 6.65 (s, 1H, Ar).

Etapa 3: A la solución de 5-(morfolinometil)isoxazol-3-carboxilato de etilo (2.3 g, 9.57 mmoles) en THF (50 mL) se agregó Dibal-H (28.7 ml, 28.7 mmoles) a 0°C. La mezcla formada se calentó a temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente. La mezcla se enfrió bruscamente con 1M sal Rochelle y se extrajo con EtOAc (3 x 50) mL, la capa orgánica combinada se lavó con bicarbonato de sodio saturado, salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio. El solvente orgánico se evaporó para dar (5-(morfolinometil)isoxazol-3-il)metanol (1.48 g, 78% de rendimiento); ^{1}H NMR (CLOROFORM-d) δ 2.50 -

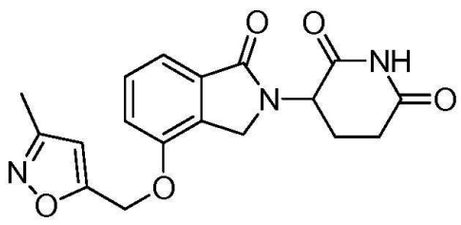
2.66 (m, 4H, CH_2), 3.70 (s, 2H, CH_2), 3.72 - 3.82 (m, 4H, CH_2, CH_2), 4.76 (br. s., 2H, CH_2), 6.29 (s, 1H, Ar).

Etapa 3: Una mezcla de (5-(morfolinometil)isoxazol-3-il)metanol (740mg, 3.73 mmoles), 5-amino-4-(4-hidroxi-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (1091 mg, 3.73 mmoles) y trifenilfosfina soportada en polímero (1.86 g, 5.6 mmol, 3mmol/g) en THF (100 mL) se enfrió a 0°C, y se agregó DIAD (1132 mg, 5.6 mmoles), la mezcla formada se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se filtró a través de celite, la resina se lavó con acetato de etilo (5 x 200 mL), la capa orgánica combinada se evaporó a sequedad, el residuo se purificó por ISCO (columna 80 g, MeOH en DCM gradiente de 0-5% en 50 minutos) para dar 5-amino-4-(4-((5-(morfolinometil)isoxazol-3-il)metoxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (600 mg, 34% de rendimiento); ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1.98 - 2.32 (m, 4H, CH_2,CH_2), 2.36 - 2.45 (m, 4H, CH_2,CH_2), 3.50 (s, 3H, CH_3), 3.53 - 3.62 (m, 4H, CH_2,CH_2), 3.69 (s, 2H, CH_2), 4.29 - 4.60 (m, 2H, CH_2), 4.66 - 4.82 (m, 1H, CH), 5.33 (s, 2H, CH_2), 6.59 (s, 1H, Ar), 7.19 (s, 1H, NH*H*), 7.33 (dd, *J*= 4.2, 7.6 Hz, 2H, Ar), 7.47 (d, *J*= 7.6 Hz, 1H, Ar), 7.59 (s, 1H, NH*H*).

Etapa 4: A una mezcla de 5-amino-4-(4-((5-(morfolinometil)isoxazol-3-il)metoxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (580mg, 1.228 mmoles) en THF (30 ml) se agregó ter-butóxido de potasio (152 mg, 1.350 mmoles) a 0°C. La mezcla formada se agitó a 0°C durante 0.5 horas y se calentó a temperatura ambiente en 0.5 horas. La reacción se enfrió bruscamente con HCl (1N, 3 mL), THF se evaporó bajo vacío, se agregó bicarbonato de sodio saturado (20 mL), el precipitado formado se recolectó por filtración

y se volvió a suspender en acetonitrilo (7 mL) para dar 3-(4-((5-(morfolinometil)isoxazol-3-il)metoxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona como un sólido blanco (325 mg, 60 rendimiento); pf 218-220°C. HPLC: (Waters Xterra C-18, 3.9 X 150 mm, 5 µm, 1 ml/min, 240 nm, 25/75 CH_3CN/0.1% de $HCOONH_4$): 3.45 (98.98%). ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 1.86 - 2.08 (m, 1H), 2.31 - 2.48 (m, 5H), 2.52 - 2.68 (m, 1H), 2.81 - 3.01 (m, 1H), 3.48 - 3.64 (m, 4H), 3.69 (s, 2H), 4.26 *(d, J*= 17.6 Hz, 1H), 4.34 - 4.53 (m, *J*= 17.6 Hz, 1H), 5.11 (dd, *J=51,* 13.2 Hz, 1H), 5.34 (s, 2H), 6.57 (s, 1H), 7.25 - 7.43 (m, 2H), 7.44-7.59 (m, 1H), 10.98 (s, 1H). ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 22.38, 31.20, 45.03, 51.61, 52.51, 52.73, 61.62, 66.03, 103.25, 115.13, 115.83, 129.87, 130.01, 133.42, 152.95, 160.09, 167.86, 169.84, 170.94, 172.82. Análisis Calculado para $C_{22}H_{24}N_4O_6$: C, 59.99%; H, 5.49%; N, 12.72%; Encontrado: C, 59.00%; H, 5.03%; N, 12.14%.

5.91 3-(4-((3-METILISOXAZOL-5-IL)METOXI)-1-OXOISOINDOLIN-2-IL)PIPERIDIN-2,6-DIONA

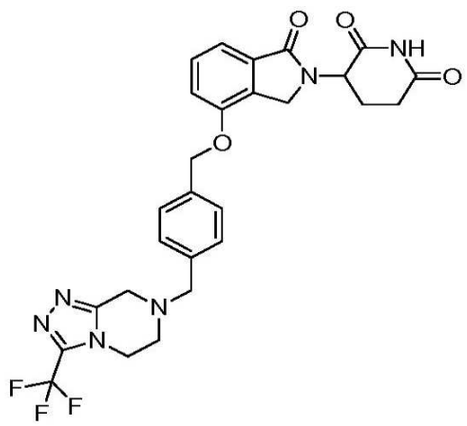


Etapa 1: Una mezcla de 5-amino-4-(4-hidroxi-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (1 g, 3.42 mmoles) y (3-metilisoxazol-5-il)metanol (0.387 g, 3.42 mmoles) en THF (50 mL) se enfrió a 0°C. Se agregó trifenilfosfina, enlazada a polímero, 3 mmol/g (2.3 g, 6.84 mmoles), seguida por DIAD (1.347 ml, 6.84 mmoles). El baño

con hielo se dejó derretir y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla se evaporó a sequedad y el residuo se cargó en seco-directamente cargado en una columna de gel de sílice, corriendo un gradiente de hexanos-EtOAc. El producto eluido en 100% de EtOAc, y el rendimiento de la mezcla sin purificar así se obtuvo 0.75 g (57%).

Etapa 2: El residuo de la etapa 1 se disolvió en THF (50 mL) y se enfrió a 0°C. Luego, se agregó ter-butóxido de potasio (0.230 g, 2.053 mmoles). Después de 30 min, la reacción se enfrió bruscamente por la adición de AcOH (0.5 mL) y la mezcla se evaporó bajo vacío. Luego la mezcla se suspendió en una mezcla de EtOAc (100 mL) y 10% de solución de carbonato de sodio acuoso (100 mL), y esta mezcla bifásica se agitó durante 1 hora, y luego se filtró, y el filtrado se lavó con agua (50 mL) y acetato de etilo (50 mL). Después de secar bajo vacío, el producto se obtuvo como un sólido blanco, 510 mg, en 42% de rendimiento; pf 278 - 280°C. HPLC: Simetría del Agua C-18, 3.9 X 150 mm, 5 µm, 1 ml/min, 240 nm, 30/70 CH_3CN/0.1% de H_3PO_4: 3.27 (96.63%). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1.91 - 2.07 (m, 1H), 2.24 (s, 3H), 2.34 - 2.48 (m, 1H), 2.52 - 2.68 (m, 1H), 2.80 - 3.01 (m, 1H), 4.24 *(d, J* = 17.6 Hz, 1H), 4.33 -4.47 *(m, J*= 17.6 Hz, 1H), 5.10 (dd, *J*= 4.9, 13.0 Hz, 1H), 5.40 (s, 2H), 6.54 (s, 1H), 7.28 - 7.45 (m, 2H), 7.46 - 7.60 (m, 1H), 10.99 (s, 1H). ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 10.89, 22.39, 31.24, 45.00, 51.64, 60.65, 105.05, 115.03, 115.93, 129.85, 129.95, 133.51, 152.68, 159.68, 166.88, 167.83, 171.05, 172.96. Análisis Calculado para $C_{18}H_{17}N_3O_5$ + 0.3 CH_2Cl_2: C, 57.72%; H, 4.66%; N, 11.03%; Encontrado: C, 57.61%; H, 4.47%; N, 10.70%.

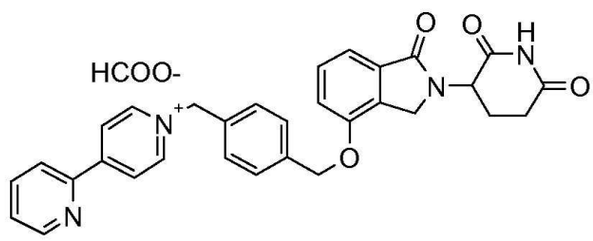
5.92 3-(1-OXO-4-((4-((3-(TRIFLUOROMETIL)-5,6-DIHIDRO-[1,2,4]TRIAZOLO[4,3-A]PIRAZIN-7(8H)-IL)METIL)BENCIL)OXI)ISOINDOLIN-2-IL)PIPERIDIN-2,6-DIONA



A una mezcla de 3-(4-(4-(bromometil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona (200 mg, 0.451 mmol) y clorhidrato de 3-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (113 mg, 0.496 mmol) en MeCN seco (5 mL, 96 mmoles), se agregó DIEA (0.276 mL, 1.579 mmoles) a temperatura ambiente y luego le mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. A la mezcla se agregó bromuro de tetrabutilamonio (10.18 mg, 0.032 mmol) y la temperatura se elevó a 40°C durante el fin de semana. La mezcla de reacción se transfirió en porciones con agitación a un matraz con agua (~50 mL). La suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente con sonicación intermitente para disolver los agregados sólidos. Después de ~1 hora de agitación el sólido se filtró y se lavó con porciones pequeñas de agua. La mezcla sin purificar se purificó por HPLC preparativo para dar 3-(1-oxo-4-((4-((3-(trifluorometil)-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il)metil)bencil)oxi)isoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona como un sólido blanquecino (120 mg, 48% de rendimiento): HPLC: Simetría del Agua C_{18}, 5 µm, 3.9 x 150

mm, 1 ml/min, 240 nm, 35/65 CH_3CN/0.1% H_3PO_4, 4.86 min (97.7%); pf: 142-144°C; ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 1.91 -2.04 (m, OH, CHH), 2.45 (dd, *J*= 4.3, 13.0 Hz, OH, CHH), 2.57 (dd, *J*= 2.3, 15.5 Hz, OH, CHH), 2.81 - 2.99 (m, 3H, CH_2, CHH), 3.78 (s, 2H, CH_2), 3.84 (s, 2H, CH_2), 4.15 (*t,J*= 5.4 Hz, 2H, CH_2),4.26 (d, *J*= 17.6 Hz, 1H, CHH), 4.42 (d, *J*= 17.6 Hz, 1H, CHH), 5.11 (dd, *J* = 5.1, 13.2 Hz, 1H, CH), 5.25 (s, 2H, CH_2), 7.33 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H, Ar), 7.38 - 7.44 (m, 2H, Ar), 7.45 - 7.58 (m, 3H, Ar), 10.97 (s, 1H, NH); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 22.34, 31.16, 43.03, 45.06, 47.30, 48.09, 51.56, 59.51, 69.35, 114.99, 115.23, 116.80 (q, *J* = 269.6 Hz, M_{10}), 127.79, 128.94, 129.78, 129.93, 133.30, 135.75, 136.99, 142.31 (q, J= 38.5 Hz, M_{24}), 152.28, 153.46, 167.97, 170.95, 172.80; LCMS: MH = 555; Análisis Calculado para $C_{27}H_{25}F_3N_6O_4$ + 0.75 H_2O: C, 57.09; H, 4.70; N, 14.79; F, 10.03; Encontrado: C, 57.09; H, 4.55; N, 14.74; F, 9.76.

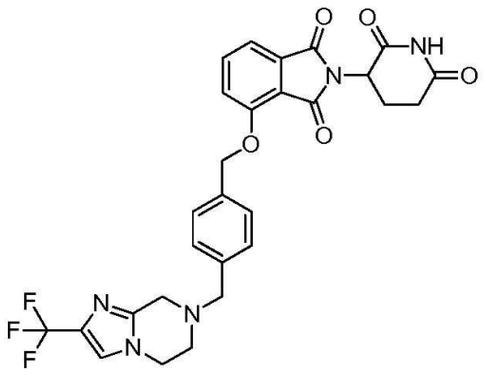
5.93 FORMIATO DE 1'-{4-[2-(2,6-DIOXO-PIPERIDIN-3-IL)-1-OXO-2,3-DIHIDRO-1H-ISOINDOL-4-ILOXIMETIL]-BENCIL}-[2,4']BIPIRIDINIL-1'-IO



A la solución de CH_2Cl_2 (10 ml) de 3-(4-(4-(bromometil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona (0.52 g, 1.173 mmoles) se agregó 2,4'-bipiridina (0.220 g, 1.408 mmoles) y N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (0.388 ml, 2.346 mmoles). Esta fue una solución verde clara y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El sólido oleoso/aceite se agitó en agua (20 ml) y CH_2Cl_2 (25

ml) durante una hora. La fase acuosa se separó y además se lavó con CH_2Cl_2 (2 x 30 ml). Las fases de CH_2Cl_2 combinadas se extrajeron con agua (2x10 ml). Las fases de agua combinadas se evaporaron en un baño de agua a 50°C para dar un sólido blanquecino, el cual se purificó por HPLC preparativo (MeCN/agua en 0.1% de HCOOH) para dar formiato de 1'-{4-[2-(2,6-Dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-iloximetil]-bencil}-[2,4']bipiridinil-1'-io (0.213 g, 35% de rendimiento); pf, 132-134°C. HPLC: Simetría del Agua C-18, 3.9 X 150 mm, 5 µm, 1 ml/min, 240 nm, gradiente desde 10/90 hasta 90/10 en 5 min, isocrático a 90/10 en 5 min (CH_3CN/0.1% de H_3PO_4), 4.58 min (96.3%). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1.92 - 2.05 (m, 1H, CHH), 2.33 - 2.48 (m, 1H, CHH), 2.53 - 2.65 (m, 1H, CHH), 2.83 - 3.00 (m, 1H, CHH), 4.17-4.48 (m, 2H, CH_2), 5.11 (dd, *J =5.1,* 13.2 Hz, 1H, NCH), 5.28 (s, 2H, CH_2), 5.91 (s, 2H, CH_2), 7.27 - 7.37 (m, 2H, Ar), 7.43 - 7.52 (m, 1H, Ar), 7.54 - 7.64 (m, 4H, Ar), 7.64 -7.72 (m, 1H, Ar), 8.08 - 8.18 (m, 1H, Ar), 8.39 - 8.50 (m, 2H, Ar), 8.77 - 8.92 (m, 3H, Ar), 9.33 (d, *J*= 6.8 Hz, 2H, Ar), 10.99 (br. s., 1H, NH). ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 22.38, 31.18, 45.03, 51.58, 62.47, 68.94, 114.97, 115.36, 123.50, 124.75, 126.66, 128.41, 128.92, 129.82, 129.94, 133.34, 134.04, 137.93, 138.21, 145.31, 149.68, 150.64, 153.22, 153.30, 164.91, 167.93, 170.95, 172.82. LC/MS m/e=519, 520. Análisis Calculado para $C_{31}H_{27}N_4O_4^+.HCOO^-$: C, 68.08; H, 5.00; N, 9.92. Encontrado: C, 61.92; H, 5.05; N, 8.98.

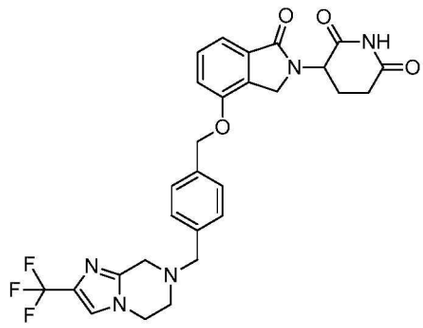
5.94 2-(2,6-DIOXOPIPERIDIN-3-IL)-4-((4-((2-(TRIFLUOROMETIL)-5,6-DIHIDROIMIDAZO[1,2-A]PIRAZIN-7(8H)-IL)METIL)BENCIL)OXI)ISOINDOLIN-1,3-DIONA



A una mezcla de 4-(4-(bromometil)benciloxi)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolin-1,3-diona (250 mg, 0.547 mmol) y clorhidrato 2-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazina (137 mg, 0.601 mmol) en MeCN seco (10 mL), se agregó DIEA (0.334 mL, 1.914 mmoles) y la suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. Se agregó agua en porciones (~35 mL total) para formar un precipitado. La mezcla se sometió a sonicación ampliamente con calentamiento suave y luego se agitó durante varias horas a temperatura ambiente hasta que se obtuvo finalmente un sólido dispersado. La mezcla se filtró en un embudo fritado medio y la torta se lavó con agua adicional (~50 mL), se secó por succión, y se colocó en un horno al vacío a 50°C durante la noche para dar 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-4-((4-((2-(trifluorometil)-5,6-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-7(8H)-il)metil)bencil)-oxi)isoindolin-1,3-diona como un sólido naranja claro (275 mg, 89% de rendimiento): HPLC: Simetría del Agua C_{18}, 5 µm, 3.9 x 150 mm, 1 ml/min, 240 nm, 30/70 CH_3CN/0.1% de H_3PO_4, 4.44 min (97.2%); pf: 178-180°C; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1.95 - 2.14 (m, 1H, CHH), 2.42 - 2.66 (m, 2H, CHH, CHH), 2.80 - 2.99 (m, 3H, CH_2, CHH), 3.62 (s, 2H, CH_2), 3.74 (s, 2H, CH_2), 4.02 (*t*, *J*= 5.4 Hz, 2H, CH_2), 5.09 (dd, *J*= 5.3, 12.8 Hz, 1H, CH), 5.37 (s, 2H, CH_2), 7.35 - 7.44 (m, 2H, Ar),

7.49 (t, 3H, Ar), 7.61 (d, *J*= 8.5 Hz, 1H, Ar), 7.73 (d, .7=1.1 Hz, 1H,Ar), 7.83 (dd, *J*= 7.4, 8.5 Hz, 1H, Ar), 11.11 (s, 1H, NH); ^{13}CNMR (DMSO-d_6) δ 21.95, 30.90, 44.10, 48.37, 48.73, 50.63, 60.16, 69.89, 115.51, 116.58, 119.35, 119.40, 120.19, 123.98, 127.38, 128.92, 133.24, 135.15, 136.99, 137.31, 144.00, 155.49, 165.27, 166.75, 169.87, 172.72. No todas las señales de carbono Ar se observaron debido a la división con Flúor; LCMS: MH = 568; Análisis Calculado para $C_{28}H_{24}F_3N_5O_5$ + 0.2 H_2O: C, 58.89; H, 4.31; N, 12.26; F, 9.98; Encontrado: C, 58.91; H, 3.99; N, 11.91; F, 9.37.

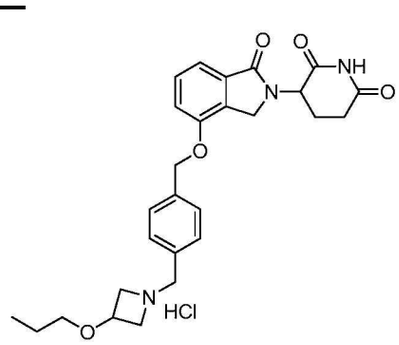
5.95 3-(1-OXO-4-((4-((2-(TRIFLUOROMETIL)-5,6-DIHIDROIMIDAZO[1,2-A]PIRAZIN-7(8H)-IL)METIL)BENCIL)OXI)-ISOINDOLIN-2-IL)PIPERIDIN-2,6-DIONA



A una suspensión de (S)-(4-(4-(bromometil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona (200 mg, 0.451 mmol) y clorhidrato de 2-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazina (113 mg, 0.496 mmol) en MeCN seco (5 mL), se agregó DIEA (0.276 mL, 1.579 mmoles). La solución resultante se agitó durante 3 días a temperatura ambiente y luego se calentó a 50°C durante 16 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua (~35 mL) y el sólido precipitado se sometió ampliamente a sonicación a 50°C para ayudar a disolver los agregados sólidos. La suspensión resultante se filtró y el

sólido se lavó con agua adicional (~50 mL) y Et_20 (~50 mL). El sólido se lavó nuevamente con agua (~75 mL) y Et_2O (~30 mL) y luego se secó en un horno al vacío a 50°C durante la noche para dar 3-(1-oxo-4-((4-((2-(trifluorometil)-5,6-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-7(8H)-il)metil)bencil)oxi)-isoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona como un sólido naranja (189 mg, 76% de rendimiento): HPLC: Simetría del Agua C_{18}, 5 µm, 3.9 x 150 mm, 1 ml/min, 240 nm, 25/75 CH_3CN/0.1% H_3PO_4, 6.99 min (95.8%); pf: 148-150°C; ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 1.89 -2.09 (m, 1H, CHH), 2.35 - 2.48 (m, 1H, CHH), 2.53 - 2.65 (m, 1H, CHH), 2.80 - 3.06 (m, 3H, CH_2, CHH), 3.61 (s, 2H, CH_2), 3.73 (s, 2H, CH_2), 4.02 *(t, J*= 5.4 Hz, 2H, CH_2), 4.26 (d, *J*= *17.4 Hz*, 1H, CHH), 4.44 (d, *J*= 17.6 Hz, 1H, CHH), 5.11 (dd, *J=5.1,* 13.2 Hz, 1H, CH), 5.25 (s, 2H, CH_2), 7.30 - 7.37 (m, 2H, Ar), 7.37 - 7.45 (m, 2H, Ar), 7.45 - 7.56 (m, 3H, Ar), 7.73 (d, *J*= 1.3 Hz, 1H, Imidazol), 10.97 s, 1H, NH); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 22.33, 31.16, 44.10, 45.07, 48.44, 50.55, 51.55, 60.18, 69.36, 114.96, 115.23, 123.98 *(q, J*= 266.3 Hz, CF_3), 119.37 (q, *J*= 4.4 Hz, CCF_3), 127.79, 128.93 (q, *J*= 37.4 *Hz*, CCF_3), 128.90, 129.80, 129.93, 133.30, 135.63, 137.31, 143.99, 153.48, 167.97, 170.96, 172.81. Cuartetos de 119.37 y 127.79 son incompletos; LCMS: MH = 554; Análisis Calculado para $C_{28}H_{26}F_3N_5O_4$ + 0.58 H_2O: C, 59.63; H, 4.85; N, 12.42; F, 10.11; Encontrado: C, 59.25; H, 4.46; N, 12.41; F, 10.85.

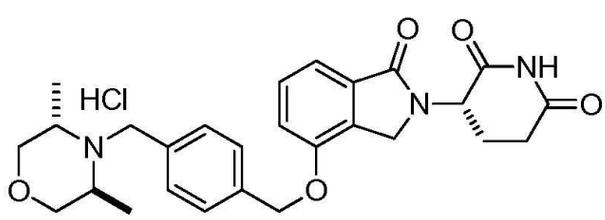
5.96 CLORHIDRATO DE 3-(1-OXO-4-((4-((3-PROPOXIAZETIDIN-1-IL)METIL)BENCIL)OXI)ISOINDOLIN-2-IL)PIPERIDIN-2,6-DIONA



A una solución de (S)-3-(4-(4-(bromometil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona (200 mg, 0.451 mmol) en MeCN seco (5 mL), se agregó clorhidrato de 3-propoxiazetidina (75 mg, 0.496 mmol) y DIEA (0.276 mL, 1.579 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas y el material de partida de bromuro de bencilo indicado en LCMS se consumió. La mezcla se calentó a 50°C durante ~30 min, se enfrió lentamente a temperatura ambiente, y después se almacenó a 4°C durante la noche. La mezcla que contiene el producto sin purificar se concentró al vacío y el residuo se disolvió en DMF mínimo (~5 mL) mediante purificación de HPLC preparativo. El producto se eluyó con un gradiente de acetonitrilo/agua (0.1% de ácido fórmico en ambas fases móviles, 5% a 60% de MeCN durante 20 minutos) y las fracciones se recolectaron por la activación de masas. Las fracciones deseadas se combinaron y se concentraron al vacío para dar residuo cristalino claro. Se agregó HCl 1N (2-3 mL) y la mezcla se concentró al vacío a sequedad. Estos procesos se repitieron dos veces para obtener sal de HCl. Al residuo claro, se agregaron MeCN y Et_2O en pequeñas porciones y la mezcla se sometió a sonicación hasta obtener un sólido blanco. La suspensión se concentró al vacío a sequedad y se evaporó dos veces a partir de Et_2O (porciones 3-4 mL) hasta que se obtuvo un sólido blanco libre de flujo. El sólido se secó en un horno al vacío durante la noche para dar clorhidrato de 3-(1-oxo-4-((4-((3-propoxiazetidin-1-il)metil)bencil)oxi)isoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona como un sólido blanco (52 mg , 22%):

HPLC: Simetría del Agua C_{18}, 5 µm, 3.9 x 150 mm, 1 ml/min, 240 nm, 20/80 CH_3CN/0.1% de H_3PO_4, 6.60 min (99.8%); pf: 142-144°C; ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 0.87 (*t*,*J*= 7.4 Hz, 3H, CH_3), 1.40 - 1.59 (m, 2H, CH_2), 1.91 - 2.06 (m, 1H, CHH), 2.35 - 2.47 (m, 1H, CHH), 2.53 - 2.65 (m, 1H, CHH), 2.84 - 3.01 (m, 1H, CHH), 3.28 - 3.39 (m, 2H, CH_2O, traslapado con DMSO), 3.89 (br. s., 2H, CH_2), 4.06 - 4.23 (m, 2H, CH_2), 4.23 - 4.32 (m, 2H, CHH, CHH), 4.36 (s, 2H, CH_2), 4.44 (d, *J*= 17.6 Hz, 1H, CHH), 5.12 (dd, *J* = 5.1, 13.2 Hz, 1H, CH), 5.28 (s, 2H, CH_2), 7.27 - 7.38 (m, 2H, Ar), 7.44 - 7.53 (m, 1H, Ar), 7.55 (s, 4H, Ar), 10.97 (s, 1H, NH), 11.09 (br. s., 1H, HC_1); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ -0.01, 12.34, 24.22, 32.97, 47.32, 53.70, 62.70, 63.30, 69.33, 71.21, 71.67, 117.13, 117.29, 129.67, 130.77, 131.82, 131.96, 134.99, 137.66, 138.23, 155.27, 170.35, 172.81, 174.98; LCMS: MH = 478; Análisis Calculado para $C_{27}H_{31}N_3O_5$ + 3.2 H_2O + 1.3 HCl: C, 55.66; H, 6.70; N, 7.21; Cl, 7.91; H_2O, 9.89; Encontrado: C, 53.73; H, 6.33; N, 6.90; Cl, 7.63; H_2O, 9.62.

5.97 <u>CLORHIDRATO DE ((S)-3-(4-((4-(((3S,5S)-3,5-DIMETILMORFOLINO)METIL)BENCIL)OXI)-1-OXOISOINDOLIN-2-IL)PIPERIDIN-2,6-DIONA</u>

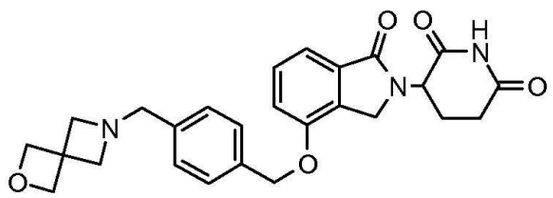


A una suspensión de (S)-3-(4-(4-(bromometil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona (250 mg, 0.564 mmol) en MeCN (5 mL), se agregó (3S,5S)-3,5-dimetilmorfolina (71.4 mg, 0.620 mmol). La

mezcla se agitó y se sometió a sonicación brevemente para dar una solución clara luego se agregó inmediatamente DIEA (0.197 mL, 1.128 mmoles) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 días. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo oleoso se dividió entre EtOAc (150 mL) y $NaHCO_3$ 1N (30 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó (Na_2SO_4), y se concentró al vacío para dar un sólido blanco. El sólido se disolvió en DMF (8 mL) y se purificó utilizando HPLC preparativo de fase inversa. El producto se eluyó con un gradiente de acetonitrilo/agua (0.1% de ácido fórmico en ambas fases móviles, 5% a 50% MeCN durante 20 minutos) y las fracciones se recolectaron por la activación de masas. Las fracciones deseadas se combinaron y se concentraron al vacío. Se agregó HCl 1N (8 mL) al concentrado y todos los solventes se evaporaron para dar un sólido pegajoso. El sólido se redisolvió en mínimo de agua, congelado y liofilizado para dar clorhidrato de ((S)-3-(4-((4-(((3S,5S)-3,5-dimetilmorfolino)metil)bencil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona como un sólido esponjoso blanco (160 mg, 55% de rendimiento): HPLC: Simetría del Agua C18, 5 µm, 3.9 x 150 mm, 1 ml/min, 240 nm, 5% de gradiente 95% en 10 min, CH_3CN/0.1% H_3P0_4, 5.89 min (97.0%); pf: 230-232; ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 1.28 (d, *J*= 6.8 Hz, 3H, CH_3), 1.38 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H, CH_3), 1.86 - 2.08 (m, 1H, CHH), 2.36 - 2.48 (m, 1H, CHH), 2.58 (d, *J*= *17.4 H*z, 1H, CHH), 2.80 - 3.01 (m, 1H, CHH), 3.03 - 3.22 (m, 1H, CH), 3.48 - 3.84 (m, 3H, CH_2, CH), 3.91 (dd, *J*= 3.2, 12.3 Hz, 1H, CHH), 3.98 - 4.18 (m, 2H, CHH, CHH), 4.29 (d, *J*= *17.4 H*z, 1H, CHH), 4.45 (d, *J*= 17.6 Hz, 1H, CHH), 4.72 (dd, *J*= 3.8, 13.6 Hz, 1H, CHH), 5.12 (dd, *J*= 5.1, 13.2 Hz, 1H, CH), 5.29 (s, 2H, CH_2), 7.28

- 7.41 (m, 2H, Ar), 7.45 - 7.54 (m, 1H, Ar), 7.58 (d, *J*= 8.1 Hz, 2H, Ar), 7.83 (d, *J*= 8.1 Hz, 2H, Ar), 10.97 (s, 1H, NH), 11.40 (dd, *J*= 1.2,3.1 Hz, 1H, HCl); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) 8 9.35, 11.92, 22.27, 31.09, 44.99, 51.38, 51.49, 53.34, 67.65, 67.88, 68.90, 114.89, 115.30, 127.81, 129.25, 129.75, 129.89, 130.93, 133.27, 137.63, 153.29, 167.87, 170.89, 172.76; LCMS: MH = 478; Análisis Calculado para $C_{27}H_{31}N_3O_5$ + 1.3 H_2O + 2 HCl: C, 56.46; H, 6.25; N, 7.31; Encontrado: C, 56.55; H, 5.93; N, 7.33.

5.98 3-{4-[4-(2-OXA-6-AZA-SPIRO[3.3]HEPT-6-ILMETIL)-BENCILOXI]-1-OXO-1,3-DIHIDRO-ISOINDOL-2-IL}-PIPERIDIN-2,6-DIONA

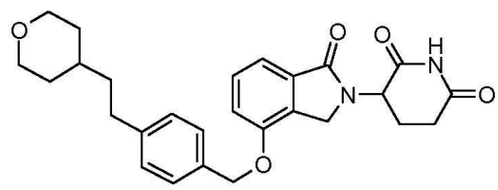


A la suspensión de diclorometano (10 ml) de oxalato de 2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptano

Se agregó (0.124 g, 0.857 mmol) N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (0.425 ml, 2.57 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos. Luego se agregó 3-(4-(4-(bromometil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona (0.380 g, 0.857 mmol), la cual fue aún una suspensión. Se agregó alrededor de 3 ml de acetonitrilo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se purificó por HPLC preparativo (MeCN/agua en 0.1% de HCOOH) para dar 3-{4-[4-(2-Oxa-6-aza-spiro[3.3]hept-6-ilmetil)-benciloxi]-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-piperidin-2,6-diona (39 mg, 10% de rendimiento); pf, no determinado. HPLC: Simetría del

Agua C-18, 3.9 X 150 mm, 5 µm, 1 ml/min, 240 nm, gradiente desde 10/90 hasta 90/10 en 5 min, isocrático a 90/10 en 5 min (CH_3CN/0.1% de H_3PO_4), 4.32 min (95.2%). ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 1.93 - 2.04 (m, 1H, CHH), 2.36 - 2.48 (m, 1H, CHH), 2.53 - 2.64 (m, 1H, CHH), 2.84 - 2.99 (m, 1H, CHH), 3.30 (s, 3H, CH_2CH_2), 3.51 (s, 1H, CH_2), 4.20 - 4.47 (m, 2H, CH_2), 4.59 (s, 3H, CH_2CH_2), 5.11 (dd, *J*= 5.1, 13.2 Hz, 1H, NCH), 5.22 (s, 1H, CH_2), 7.23 - 7.36 (m, 4H, Ar), 7.38 - 7.53 (m, 3H, Ar), 10.97 (br. s., 1H, NH). ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 22.39, 31.21, 38.54, 45.13, 51.66, 61.97, 62.85, 69.47, 79.96, 115.05, 115.26, 127.62, 128.35, 129.79, 130.00, 133.35, 135.23, 137.96, 153.51, 167.99, 170.92, 172.76. LC/MS m/e=462.

5.99 <u>3-(1-OXO-4-{4-[2-(TETRAHIDRO-PIRAN-4-IL)-ETIL]-BENCILOXI}-1,3-DIHIDRO-ISOINDOL-2-IL)-PIPERIDIN-2,6-DIONA</u>



tapa 1: Preparación de metiléster del ácido 4-[2-(Tetrahidro-piran-4-il)-vinil]-benzoico

Hidruro de sodio (60% en aceite) (0.378 g, 9.46 mmoles) se agregó en una solución agitada de DMSO anhidro (50 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. Se agregó bromuro de (4-Metoxicarbonilbencil)trifenilfosfonio (4.65 g, 9.46 mmoles) (polvo blanco) a la mezcla en 5~12°C baño de agua fría. Después de dos horas, se agregó tetrahidro-2H-piran-4-carbaldehído (0.9 g, 7.88 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante dos días. Se agregó agua (50

ml) a la mezcla, y se extrajo con acetato de etilo (2x30 ml), se lavó con salmuera (50 ml), se secó y se concentró en un sólido oleoso, el cual se purificó por columna de gel de sílice (EtOAc/Hexanos) para dar metiléster del ácido 4-[2-(tetrahidro-piran-4-il)-vinil]-benzoico como un sólido blanco (1.2 g, 61% de rendimiento). LC/MS m/e=247. El producto se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 2: Preparación de metiléster del ácido 4-[2-(tetra$_h$idro-piran-4-il)-etil]-benzoico

Una mezcla de metiléster del ácido 4-[2-(tetrahidro-piran-4-il)-vinil]-benzoico (1.36 g, 5.52 mmoles) y paladio sobre carbón activado 10% en peso (50% de humedad) (0.21 g, 8.92 mmoles) en metanol (50 ml) se hidrogenaron con un balón de hidrógeno a temperatura ambiente durante la noche. La suspensión de nuevo se filtró a través de celite, el filtrado se evaporó para dar metiléster del ácido 4-[2-(tetrahidro-piran-4-il)-etil]-benzoico como un sólido blanco (1.33 g, 97% de rendimiento). LC/MS m/e=217. Se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 3: Preparación de {4-[2-(tetrahidro-piran-4-il)-etil]-fenil}-metanol

Hidruro de Litio-Alumino (2.0M en THF) (2.29 ml, 4.58 mmoles) se agregó por goteo a una solución agitada de metiléster del ácido 4-[2-(tetrahidro-piran-4-il)-etil]-benzoico (0.64 g, 2.58 mmoles) en tetrahidrofurano (8 ml) en un baño con hielo a 0°C. La mezcla se agitó a 0°C durante 30 min, la solución se enfrió en un baño con hielo y se agregó agua por goteo para formar un gel blanco, el gas se desarrolló. Se agregó más agua (30 ml). Se extrajo

con EtOAc (3 x 30 ml) y se separaron las dos fases al agregar “solución de sal de Rochelle 1N”. La fase orgánica se evaporó para dar {4-[2-(tetrahidro-piran-4-il)-etil]-fenil}-metanol como un sólido blanco (0.58 g, 102% de rendimiento sin purificar). LC/MS m/e=203. Se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 4: Preparación de 4-[2-(4-Bromometil-fenil)-etil]-tetrahidro-piran

A una suspensión agitada de (4-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)fenil)metanol (0.57 g, 2.59 mmoles) en MeCN seco (8 mL) a 0°C, se agregó tribromofosfina (0.466 ml, 4.94 mmoles). La mezcla resultante se agitó a 0°C durante 20 minutos, luego se dejó calentar a temperatura ambiente. La suspensión nebulosa se enfrió bruscamente con agua (~5 ml) en un baño con hielo, se agregó más agua (20 ml), se extrajo con acetato de etilo (2 x 30 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron para dar 4-[2-(4-Bromometil-fenil)-etil]-tetrahidro-piran como un aceite (0.74 g, 101% de rendimiento sin purificar). Se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 5: Preparación de metiléster del ácido 4-Carbamoil-4-(1-oxo-4-{4-[2-(tetrahidro-piran-4-il)-etil]-benciloxi}-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-butírico

Una suspensión blanca de 5-amino-4-(4-hidroxi-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (0.764 g, 2.61 mmoles), 4-(4-(bromometil)fenotil)tetrahidro-2H-piran (0.74 g, 2.61 mmoles), y carbonato de potasio (0.361 g, 2.61 mmoles) en acetonitrilo (15 ml) se agitó en a 50°C en un baño de aceite durante la noche. La suspensión blanca se filtró, y el filtrado se evaporó en un sólido blanco, el

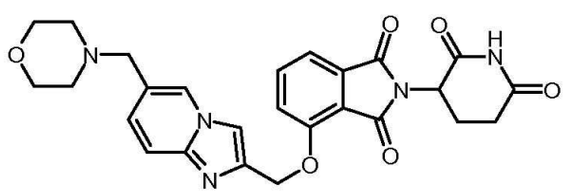
cual se purificó por columna de gel de sílice ($MeOH/CH_2Cl_2$) para dar metiléster del ácido 4-Carbamoil-4-(1-oxo-4-{4-[2-(tetrahidro-piran-4-il)-etil]-benciloxi}-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-butírico como un sólido blanco (0.96 g, 74% de rendimiento). LC/MS m/e=495. Se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 6: Preparación de 3-(1-Oxo-4-{4-[2-(tetrahidro-piran-4-il)-etil]-benciloxi}-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piperidin-2,6-diona

A una solución agitada de 5-amino-5-oxo-4-(1-oxo-4-(4-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)benciloxi)-isoindolin-2-il)pentanoato de metilo (0.96 g, 1.941 mmoles) en tetrahidrofurano (10 ml) a 0°C en un baño con hielo se agregó 2-metilpropan-2-olato de potasio (0.218 g, 1.941 mmoles). La mezcla se agitó durante diez minutos luego se enfrió bruscamente con HCl 1N (a pH=1), se neutralizó con bicarbonato de sodio saturado a pH=7, se extrajo con cloruro de metileno (3 x 30 ml). La fase de cloruro de metileno combinada se lavó con (2 x 20 ml), se secó y se concentró en un sólido blanco. Se agitó en éter (20 ml) durante un par de horas, y se filtró para dar 3-(1-Oxo-4-{4-[2-(tetrahidro-piran-4-il)-etil]-benciloxi}-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piperidin-2,6-diona como un sólido blanco (0.64 g, 71% de rendimiento); pf, 254-256°C. HPLC: Simetría del Agua C-18, 3.9 X 150 mm, 5 µm, 1 ml/min, 240 nm, gradiente desde 10/90 hasta 90/10 en 5 min, isocrático a 90/10 en 5 min ($CH_3CN/0.1\%H_3PO_4$), 7.18 min (96.7%). ^1H NMR (DMSO-d_6) 8 1.13 - 1.28 (m, 2H, CH_2), 1.45 - 1.54 (m, 3H, CH_2,CH), 1.61 (*d*,*J*= 13.0 Hz, 2H, CH_2), 1.87 - 2.09 (m, 1H, CHH), 2.33 - 2.44 (m, 1H, CHH), 2.60 (*t*,*J*= 7.6 Hz, 3H, CH_2, CHH), 2.91 (br. s., 1H, CHH), 3.24 (td, *J*= 1.7, 11.6 Hz,

2H, CH_2), 3.82 (dd, *J*= 3.0, 11.1 Hz, 2H, CH_2), 4.14 - 4.48 (m, 2H, CH_2), 5.11 (dd, *J*= 5.1, 13.2 Hz, 1H, NCH), 5.20 (s, 2H, CH_2), 7.22 (d, *J*= 8.1 Hz, 2H, Ar), 7.31 - 7.67 (m, 5H, Ar), 10.96 (s, 1H, NH). ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 22.36, 31.21, 31.63, 32.64, 33.89, 38.24, 45.10, 51.59, 67.03, 69.49, 115.01, 115.20, 127.85, 128.34, 129.79, 129.97, 133.31, 133.86, 142.20, 153.53, 168.01, 170.96, 172.82. LC/MS m/e=463. Análisis Calculado para $C_{27}H_{30}N_2O_5$ (+0.1 H_2O): C, 69.84; H, 6.56; N, 6.03. Encontrado: C, 69.57; H, 6.64; N, 5.93.

5.100 2-(2,6-DIOXOPIPERIDIN-3-IL)-4-((6-(MORFOLINOMETIL)IMIDAZO[1,2-A]PIRIDIN-2-IL)METOXI)-ISOINDOLIN-1,3-DIONA



Etapa 1: Una mezcla de 3-hidroxiftálico anhídrido (1.6g, 9.8 mmoles) en metanol (25 mL) se sometió a reflujo durante 3 hora. La mezcla se enfrió y se concentró. El residuo y $NaHCO_3$ (2.3g, 27.3 mmoles) se agitaron en DMF (20 mL). Se agregó yodometano (3.3g, 23.4 mmoles) y mezcla de reacción se calentó a 50°C en un baño de aceite durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió y se diluyó con EtOAc (80 mL) y agua (40 mL). La mezcla se acidificó con HCl 4N y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2X40 mL). La solución de EtOAc combinada se lavó con agua (2X40 mL), salmuera (40 mL) y se secó. El solvente se removió y el residuo se purificó por cromatografía (SiO_2, 10% de EtOAc/hexano durante 15 minutos luego a 20% durante 5

minutos y se mantuvo durante 15 minutos luego a 30% durante 5 minutos y se mantuvo durante 15 minutos) para dar 3-hidroxiftalato de dimetilo (1.8g, 89%): ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 3.89 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 6.95-6.98 (dd, J=3 y 9 Hz, 1H), 7.06-7.10 (dd, J=3 y 9 Hz, 1H), 7.41-7.48 (t, J=9 Hz, 1H), 10.55 (s, 1H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$) δ 52.64, 52.90, 110.19, 119.11, 119.83, 134.58, 135.46, 161.08, 169.33, 169.39.

Etapa 2: Una mezcla de 6-aminonicotinato de etilo (5.0g, 30.1 mmoles) y 1,3-dicloropropan-2-ona (5.7g, 45.1 mmoles) en acetonitrilo (100 mL) se sometió a reflujo durante 17 hora. La mezcla se concentró y el residuo se agitó con CH_2Cl_2 (100 mL) y $NaHCO_3$ saturado (35 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera (40 mL) y se secó. El solvente se removió y el residuo se purificó por cromatografía (SiO_2, 30% de EtOAc/CH_2Cl_2 durante 25 minutos luego a 100% de EtOAc durante 15 minutos) para dar 2-(clorometil)imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxilato de etilo (4.7g, 65%): ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 1.42 (t, J=6 Hz, 3H), 4.38-4.45 (q, J=6 Hz, 2H), 4.77 (s, 2H), 7.56-7.59 (d, J=9 Hz, 1H), 7.74-7.77 (dd, J=3 y 9 Hz, 1H), 8.86-8.87 (d, J=3 Hz, 1H).

Etapa 3: Una solución de 2-(clorometil)imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxilato de etilo (2.1g, 8.8 mmoles) en CH_2Cl_2 anhidro (60 mL) se enfrió en un baño con hielo seco/acetona. Una solución de hidruro de diisobutilaluminio/CH_2Cl_2 (1M, 26.4 mL, 26.4 mmoles) se agregó lentamente a -70°C. Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó a -70°C durante 1.5 horas luego se enfrió bruscamente con metanol (5 mL). La mezcla se diluyó con CH_2Cl_2 (40 mL), y $NaHCO_3$ saturada (40 mL) y se calentó a temperatura ambiente. La mezcla se filtró y el sólido se

lavó con CH_2Cl_2 (50 mL). Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con agua (35 mL), salmuera (35 mL) y se secó. El solvente se removió para dar 2-(clorometil)imidazo[1,2-a]piridin-6-carboaldehído (1.5g, 89%), el cual se utilizó en la siguiente etapa sin purificación.

Etapa 4: Una solución de 2-(clorometil)imidazo[1,2-a]piridin-6-carboaldehído (1.5g, 7.9 mmoles), morfolina (0.7g, 7.9 mmoles) y ácido acético (0.6g, 9.4 mmoles) en THF (60 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. Se agregó triacetoxiborohidruro de sodio (3.3g, 15.7 mmoles) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, la mezcla de reacción se diluyó con CH_2Cl_2 (50 mL) y se enfrió en un baño con hielo y se enfrió bruscamente con $NaHCO_3$ saturada (40 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera (30 mL) y se secó. El solvente se removió y el residuo se purificó por cromatografía (SiO_2, CH_2Cl_2 durante 5 minutos luego a 3% de CH_3OH/CH_2Cl_2 durante 5 minutos y se mantuvo durante 15 minutos luego a 5% durante 5 minutos y se mantuvo durante 15 minutos) para dar 4-((2-(clorometil)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)metil)morfolina (1.1g, 53%): ^1H NMR ($CDCl_3$) δ 2.45-2.49 (m, 4H), 3.47(s, 2H), 3.70-3.73 (m, 4H), 4.76 (s, 2H), 7.22-7.25 (dd, J=3 y 9 Hz, 1H), 7.53-7.57 (m, 2H), 8.03 (s, 1H).

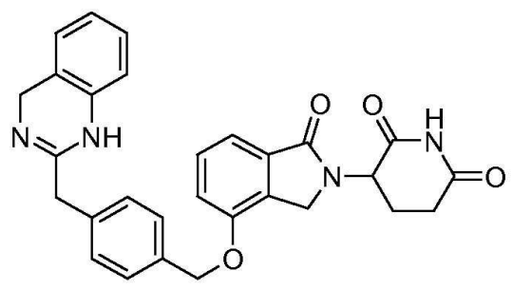
Etapa 5: Una mezcla de 4-((2-(clorometil)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)metil)morfolina (1.1g, 4.2 mmoles), 3-hidroxiftalato de dimetilo (0.9g, 4.2 mmoles) y carbonato de potasio (0.6g, 4.2 mmoles) en DMF (20 mL) se calentó a 55°C en un baño de aceite durante 7 horas. La mezcla de reacción se enfrió y se diluyó con

EtOAc (100 mL) y se lavó con agua (3X30 mL), salmuera (30 mL) y se secó. El solvente se removió y el residuo se purificó por cromatografía (SiO_2, CH_2Cl_2 durante 5 minutos luego a 3% CH_3OH/CH_2Cl_2 durante 5 minutos y se mantuvo durante 15 minutos luego a 5% durante 5 minutos y se mantuvo durante 15 minutos) para dar 3-((6-(morfolinometil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metoxi)ftalato de dimetilo (0.6g, 32%): ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 2.43-2.45 (m, 4H), 3.45 (s, 2H), 3.70-3.73 (m, 4H), 3.89 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 5.39 (s, 2H), 7.19 (m, 1H), 7.30-7.38 (m, 2H), 7.45-7.61 (m, 3H), 8.01 (s, 1H).

Etapa 6: Se agregó hidróxido de sodio (0.3g, 6.5 mmoles) a una solución agitada de 3-((6-(morfolinometil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metoxi)ftalato de dimetilo (1.0g, 2.3 mmoles) en etanol (20 mL). La mezcla resultante se sometió a reflujo durante 1 hora luego se enfrió y se neutralizó con ácido acético (0.5g, 8.3 mmoles). La mezcla se concentró y el residuo se disolvió en piridina (30 mL). A esta solución se agregó clorhidrato de α-aminoglutarimida (0.4g, 2.3 mmoles) y la mezcla resultante se sometió a reflujo durante 5 horas. La mezcla de reacción se enfrió y se concentró. El residuo se agitó con EtOAc (50 mL) y agua (30 mL). La mezcla se filtró y el sólido se lavó con EtOAc (20 mL). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2X40 mL). La solución de EtOAc combinada se lavó con agua (2X30 mL), salmuera (30 mL) y se secó. El solvente se removió y el residuo se purificó por cromatografía (SiO_2, CH_2Cl_2 durante 5 minutos luego a 3% de CH_3OH/CH_2Cl_2 durante 5 minutos y se mantuvo durante 10 minutos luego a 5% durante 5 minutos y se mantuvo durante 15 minutos) para dar 2-(2,6-dioxopiperidin-

3-il)-4-((6-(morfolinometil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metoxi)-isoindolin-1,3-diona (0.12g, 10%): pf 255-257°C; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1.99-2.05 (m, 1H), 2.36-2.39 (m, 4H), 2.54-2.61 (m, 2H), 2.85-2.89 (m, 1H), 3.44-3.58 (m, 6H), 5.05-5.11 (dd, J=6 y 15 Hz, 1H), 5.46 (s, 2H), 7.22-7.25 (dd, J=3 y 6 Hz, 1H), 7.45-7.49 (m, 2H), 7.73-7.82 (m, 2H), 8.01 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 11.11 (s, 1H); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 21.95, 30.89, 48.72, 52.97, 59.11, 65.32, 66.13, 111.95, 115.41, 116.24, 115.40, 120.31, 122.31, 125.79, 127.03, 133.21, 136.87, 141.13, 143.91, 155.55, 165.24, 166.76, 169.87, 172.74; Calculado para $C_{26}H_{25}N_5O_6$+0.9H_2O: C, 60.09; H, 5.20; N, 13.47. Encontrado: C, 60.05; H, 5.01; N, 13.22.

5.101 <u>3-{4-[4-(1,4-DIHIDRO-QUINAZOLIN-2-ILMETIL)-BENCILOXI]-1-OXO-1,3-DIHIDRO-ISOINDOL-2-IL}-PIPERIDIN-2,6-DIONA</u>



Etapa 1: Ter-butiléster del ácido (4-Bromometil-fenil)-acético

La solución agitada de ácido 2-(4-(bromometil)fenil)acético (2.6 g, 11.35 mmoles) en cloruro de tionilo (20 mL, 274 mmoles) se calentó a reflujo durante 2.5 horas. La mezcla de reacción se concentró bajo vacío para dar sólido blanquecino. El sólido blanco se agregó a la solución agitada de 2-metilpropan-2-ol (20 ml, 213 mmoles) en DCM (2 mL) bajo un baño de agua/hielo. Y la mezcla se agitó bajo un baño de agua/hielo durante 2 horas

y a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se agregó a CH_2Cl_2 (40 mL). La fase orgánica se lavó sucesivamente con H_2O (20 mL), $NaHCO_3$ (ac, sat, 20 mL), y salmuera (25 mL) y se secó sobre $MgSO_4$. La capa orgánica se concentró bajo vacío para dar ter-butiléster del ácido (4-bromo metil-fenil)-acético como un líquido amarillo claro (2.4 g, 74% de rendimiento sin purificar). ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): 1.39 (s, 9H, tBu), 3.54 (s, 2H, CH_2CO2), 4.69 (s, 2H, CH_2Br), 7.23, 7.39 (m, 4H, debido a las impurezas).

Etapa 2: Metiléster del ácido 4-[4-(4-*ter*-Butoxicarbonilmetil-benciloxi)-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-4-carbamoil-butírico

A la mezcla agitada de 5-amino-4-(4-hidroxi-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (1.5 g, 5.13 mmoles) y 2-(4-(bromometil)fenil)acetato de ter-butilo (2.2 g, 7.7 mmoles) en Acetonitrilo (30 mL) se agregó CARBONATO DE POTASIO (1.42 g, 10.3 mmoles). La mezcla de reacción resultante se agitó a 50°C durante 27 horas y en entre 2-(4-(bromometil)fenil)acetato de ter-butilo (800mg, 2.9 mmoles) se agregó en 2 porciones. La mezcla de reacción se filtró y el sólido café claro se lavó con acetonitrilo (2 x 20 mL). El filtrado se concentró bajo vacío y el residuo se purificó por ISCO metiléster del ácido 4-[4-(4-ter-Butoxicarbonilmetil-benciloxi)-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-4-carbamoil-butírico como un sólido pegajoso amarillo claro (2.1 g, 82% de rendimiento sin purificar) LCMS MH = 497.

Etapa 3: Metiléster del ácido 4-Carbamoil-4-[4-(4-carboximetil-benciloxi)-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-butírico

A la solución agitada de 5-amino-4-(4-(4-(2-ter-butoxi-2-oxoetil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (2.1 g, 4.2 mmoles) en DCM (20 mL) a temperatura ambiente se agregó lentamente mediante AGUA (0.38 ml, 21.1 mmoles) seguido por la adición de TFA (1.63 ml, 21.1 mmoles). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas y se agregaron en entre TFA (3.2 mL) y agua (0.15 mL). La mezcla se mantuvo en refrigerador durante la noche y la mezcla de reacción se concentró bajo vacío para dar metiléster del ácido 4-Carbamoil-4-[4-(4-carboximetil-benciloxi)-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-butírico como un sólido blanquecino (2.3 g, 123% de rendimiento sin purificar). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1.97 - 2.31 (m, 4H, CH_2, CH_2), 3.50 (s, 3H, CH_3), 3.58 (s, 2H, CH_2), 4.41 (d, *J*= 17.8 Hz, 1H, CHH), 4.53 (d, *J*= 17.8 Hz, 1H, CHH), 4.72 (dd, *J*= 4.6, 10.3 Hz, 1H, CHH), 5.23 (s, 2H, CH_2), 7.18 (br. s., 1H, NHH), 7.24 - 7.34 (m, 4H, Ar), 7.40 - 7.50 (m, 3H, Ar), 7.57 (br, s., 1H, NHH); LCMS MH = 441.

Etapa 4: 5-amino-4-(4-(4-(2-(2-aminobencilamino)-2-oxoetil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato

A la solución agitada de ácido 2-(4-((2-(1-amino-5-metoxi-1,5-dioxopentan-2-il)-1-oxoisoindolin-4-iloxi)metil)fenil)acético (820 mg, 1.9 mmoles) en DMF (10 mL a temperatura ambiente se agregó HOBT (285 mg, 1.9 mmoles). Un minuto después, se agregaron 2-(aminometil)anilina (227 mg, 1.9 mmoles), EDC (357 mg, 1.9 mmoles) y DIEA (0.81 ml, 4.65 mmoles).

La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 17 horas antes se agregó mediante agua (40 mL) y EtOAc (60 mL). La mezcla se extrajo y la capa acuosa

se extrajo con EtOAc (50 mL). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron mediante $MgSO_4$ y se concentraron bajo vacío. El residuo se purificó por ISCO para dar 5-amino-4-(4-(4-(2-(2-amino bencilamino)-2-oxoetil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato como un aceite pegajoso (300 mg, 30% de rendimiento). El compuesto se puso en la siguiente etapa sin purificación adicional. LCMS MH = 545.

Etapa 5: 5-amino-4-(4-((4-(2-((2-aminobencil)amino)-2-oxoetil)bencil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo

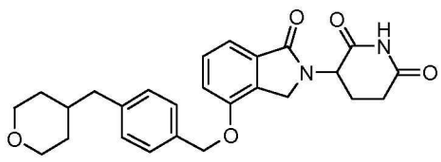
La solución de 5-amino-4-(4-(4-(2-(2-aminobencilamino)-2-oxoetil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (300mg, 0.55 mmol) en ÁCIDO ACÉTICO (4 ml, 69.9 mmoles) se calentó en un horno de microondas a 125°C durante 10 minutos. La mezcla de reacción se agregó a $NaHCO_3$ (ac, sat, 50 mL) lentamente para controlar la formación de CO_2. La mezcla resultante se extrajo con DCM (100 mL). La capa orgánica se lavó con $NaHCO_3$ (ac, sat, 15 mL) y salmuera (20 mL). La capa orgánica se secó mediante $MgSO_4$ y se concentró bajo vacío para dar 5-amino-4-(4-((4-(2-((2-aminobencil)amino)-2-oxoetil)bencil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo como un sólido café claro (240 mg, 83% de rendimiento); ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 2.00 - 2.31 (m, 4H, CH_2, CH_2), 3.46 (s, 2H, CH_2), 3.49 (s, 3H, CH_3), 4.33 - 4.57 (m, 4H, CHH, CHH, CH_2), 4.71 (dd, *J*= 4.8, 10.3 Hz, 1H, CHH), 5.21 (s, 2H, CH_2), 6.75 (d, *J*= *7.7 H*z, 1H, Ar), 6.88 (d, *J*= *4.2 H*z, 2H, Ar), 7.00 - 7.13 (m, 1H, Ar), 7.13 - 7.23 (m, 1H, NHH), 7.23 - 7.33 (m, 2H, Ar), 7.33 - 7.49 (m, 6H, Ar), 7.57 (s, 1H, NHH); LCMS MH = 527.

Etapa 6: 3-{4-[4-(1,4-Dihidro-quinazolin-2-ilmetil)-benciloxi]-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-piperidin-2,6-diona

A la suspensión agitada de 5-amino-4-(4-(4-((1,4-dihidroquinazolin-2-il)metil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (240mg, 0.46 mmol) en Tetrahidrofurano (10 mL) a 0°C (un baño de agua/hielo) se agregó TER-BUTÓXIDO DE POTASIO (56.3 mg, 0.5 mmol). La mezcla resultante se agitó a 0°C durante 2 horas y se agregó KOtBu (37 mg, 0.33 mmol) a la mezcla de reacción para la reacción adicional a 0°C. Después de 1.5 horas, la mezcla de reacción se diluyó por DCM (50 mL) seguido por la adición de HCl (2 mL, 1N, ac). La mezcla se agitó durante 1 minuto y se agregó $NaHCO_3$ (ac, sat., 20 mL). La mezcla se filtró para obtener algunos sólidos amarillos. El filtrado se extrajo y la capa acuosa se extrajo con DCM (30 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron por $MgSO_4$ y se filtraron. El filtrado se concentró y el residuo se purificó por ISCO para dar 3-{4-[4-(1,4-Dihidro-quinazolin-2-ilmetil)-benciloxi]-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-piperidin-2,6-diona como un sólido blanco (25 mg, 11% de rendimiento); HPLC: Simetría del Agua C-18, 3.9 X 150 mm, 5 µm, 1 ml/min, 240 nm, 23/77, (CH_3CN/0.1%H_3PO_4), 3.90 min (96.3%); pf: 153-155°C(en casa); ^{1}HNMR(DMSO-d_6) δ 1.98 (br. s., 1H, CHH), 2.35 - 2.46 (m, 1H, CHH), 2.54 - 2.62 (m, 1H, CHH), 2.87 (dd, *J*= 4.7, 12.8 Hz, 1H, CHH), 3.45 (s, 2H, CH_2), 4.23 (d, *J*= 17.6 Hz, 1H, CHH), 4.40 (d, *J*= 17.6 Hz, 1H, CHH), 4.48 (s, 2H, CH_2), 5.09 (dd, *J*= 5.1, 13.2 Hz, 1H, CHH), 5.20 (s, 2H, CH_2), 6.74 (d, J= 7.7 Hz, 1H, Ar), 6.88 (d, *J= 4.2 H*z, 2H, Ar), 6.99 - 7.10 (m, 1H, Ar), 7.25 - 7.56 (m, 8H, Ar, NH), 10.95 (s, 1H, NH); ^{13}CNMR(DMSO-d_6) δ

22.23, 31.09,40.98,45.02, 51.48, 69.32, 114.83, 115.11, 122.98, 125.44, 127.34, 127.78, 127.88, 128.75, 129.10, 129.72, 129.88, 133.22, 134.62, 137.18, 153.41, 167.92, 170.86, 172.73: LCMS MH = 495; Análisis Calculado para $C_{29}H_{25}N_4O_4$: C, 70.43; H, 5.30; N, 11.33; Encontrado: N/A.

5.102 <u>3-(1-OXO-4-{4-[2-(TETRAHIDRO-PIRAN-4-IL)-ETIL]-BENCILOXI}-1,3-DIHIDRO-ISOINDOL-2-IL)-PIPERIDIN-2,6-DIONA</u>



Etapa 1: Preparación de metiléster del ácido 4-(Tetrahidro-piran-4-ilidenmetil)-benzoico

Hidruro de sodio (60% en aceite) (0.240 g, 5.99 mmoles) se agregó en una solución agitada de DMSO anhidro (50 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. A la mezcla se agregó bromuro de (4-Metoxicarbonilbencil)trifenilfosfonio (2.94 g, 5.99 mmoles) (polvo blanco) en un 5~12°C de baño de agua fría. Después de dos horas, se agregó dihidro-2H-piran-4(3H)-ona (0.5 g, 4.99 mmoles) en DMSO (3 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche, luego se diluyó con agua (80 ml) lentamente y se extrajo con acetato de etilo (3 x 80 ml). Las fases de acetato de etilo combinadas se lavaron además con agua (2 x 100 ml). La fase de acetato de etilo se evaporó en un sólido blanquecino y se purificó por columna de gel de sílice (EtOAc/Hexanos) para dar metiléster del ácido 4-(Tetrahidro-piran-4-ilidenemetil)-benzoico como un aceite (0.74 g, 63% de rendimiento). HNMR

mostró 72% de pureza. El producto se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 2: Preparación de metiléster del ácido 4-(Tetrahidro-piran-4-ilmetil)-benzoico

Una mezcla de metiléster del ácido 4-(tetrahidro-piran-4-ilidenemetil)-benzoico (0.743 g, 3.20 mmoles) y paladio sobre carbón activado 10% en peso (50% en humedad) (0.14 g, 69.4 mmoles) en metanol (30 ml) se hidrogenaron con dos balones de hidrógeno durante tres horas. La suspensión se filtró a través de una almohadilla de Celite, el filtrado se evaporó para dar metiléster del ácido 4-(Tetrahidro-piran-4-ilmetil)-benzoico como un sólido oleoso (0.71 g, 95% de rendimiento). FFNMR mostró 70% de pureza. Se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 3: Preparación de [4-(Tetrahidro-piran-4-ilmetil)-fenil]-metanol

Hidruro de Litio-Aluminio (2.0 M en THF) (1.494 ml, 2.99 mmoles) se agregó por goteo a una solución agitada de metiléster del ácido 4-(Tetrahidro-piran-4-ilmetil)-benzoico (0.7 g, 2.99 mmoles) en tetrahidrofurano (8 ml) en un baño con hielo a 0°C. La mezcla se agitó durante 20 minutos. La solución se enfrió en un baño con hielo y se agregó agua (30 ml) por goteo para formar un gel blanco, el gas fue desarrollado. Se extrajo con EtOAc (2 x 40 ml) y se separaron las dos fases al agregar “solución de sal Rochelle 1N”. La fase orgánica se evaporó y purificó por columna de gel de sílice (EtOAc/Hexanos) para dar [4-(Tetrahidro-piran-4-ilmetil)-fenil]-metanol como un aceite (0.16 g, 26% de rendimiento). Se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 4: Preparación de 4-(4-Bromometil-bencil)-tetrahidro-piran

A una suspensión agitada de (4-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)fenil)metanol (0.16 g, 0.776 mmol) en acetonitrilo (anhidro) (8 ml, 0.776 mmol) a 0°C, se agregó tribromofosfina (0.110 ml, 1.163 mmoles). La mezcla resultante se agitó a 0°C durante 10 minutos. La suspensión se enfrió bruscamente con agua (25 ml) en un baño con hielo, se extrajo con acetato de etilo (2 x 30 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron para dar 4-(4-Bromometil-bencil)-tetrahidro-piran como un aceite (0.206 g, 99% de rendimiento sin purificar). Se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 5: Preparación de metiléster del ácido 4-Carbamoil-4-{1-oxo-4-[4-(tetrahidro-piran-4-ilmetil)-benciloxi]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butírico

Una suspensión blanca de 5-amino-4-(4-hidroxi-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (0.195 g, 0.669 mmol), 4-(4-(bromometil)bencil)tetrahidro-2H-piran (0.18 g, 0.669 mmol), y carbonato de potasio (0.092 g, 0.669 mmol) en acetonitrilo (10 ml) se agitó en a 50°C en un baño de aceite durante la noche. La suspensión se filtró y el filtrado se evaporó en un aceite, el cual se purificó por columna de gel de sílice ($MeOH/CH_2Cl_2$) para dar metiléster del ácido 4-Carbamoil-4-{1-oxo-4-[4-(tetrahidro-piran-4-ilmetil)-benciloxi]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butírico como un aceite (~0.15 g, 46% de rendimiento). Se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

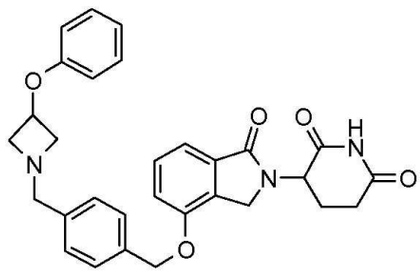
Etapa 6: Preparación de 3-{1-Oxo-4-[4-(tetrahidro-piran-4-ilmetil)-benciloxi]-1,3-dihidro-

isoindol-2-il}-piperidin-2,6-diona

A una solución agitada de 5-amino-5-oxo-4-(1-oxo-4-(4-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)benciloxi)isoindolin-2-il)pentanoato de metilo (0.15 g, 0.312 mmol) en tetrahidrofurano (8 ml) a 0°C en un baño con hielo se agregó 2-metilpropan-2-olato de potasio (0.035 g, 0.312 mmol). La solución se agitó durante diez minutos y se enfrió bruscamente con HCl 1N a pH=1 luego se neutralizó con bicarbonato de sodio saturado a pH=7, y se extrajo con acetato de etilo (2 x 30 ml). Las fases de EtOAc se lavaron con agua (20 ml), salmuera (20 ml), se secaron y se concentraron en un aceite, el cual se purificó por columna de gel de sílice (40 g, MeOH/CH_2Cl_2) para dar 3-(1-Oxo-4-{4-[2-(tetrahidro-piran-4-il)-etil]-benciloxi}-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piperidin-2,6-diona como un sólido blanco (64 mg, 46% de rendimiento); pf, 172-174°C. HPLC: Simetría del Agua C-18, 3.9 X 150 mm, 5 µm, 1 mL/min, 240 nm, gradiente desde 10/90 hasta 90/10 en 5 min, isocrático a 90/10 en 5 min (CH_3CN/0.1%H_3PO_4), 6.88(96.1%). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1.12 - 1.29 (m, 2H, CH_2), 1.39 - 1.53 (m, 2H, CH_2), 1.61 - 1.82 (m, 1H, CH), 1.91 - 2.04 (m, 1H, CHH), 2.35 - 2.48 (m, 1H, CHH), 2.53 - 2.64 (m, 1H, CHH), 2.83 - 3.00 (m, 1H, CHH), 3.16 - 3.28 (m, OH, CH_2), 3.75 - 3.87 (m, *J*= 0.9, 0.9, 4.7, 11.4 Hz, OH, CH_2), 4.18 - 4.47 (m, 2H, CH_2), 5.11 (dd, *J*= 5.1, 13.2 Hz, 1H, NCH), 5.20 (s, 2H, CH_2), 7.20 (d, *J*= 7.9 Hz, 2H, Ar), 7.32 (d, *J*= *7.7 H*z, 2H, Ar), 7.40 (d, *J*= 8.1 Hz, 2H, Ar), 7.44 - 7.54 (m, 1H, Ar), 10.97 (s, 1H, NH). ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 22.36, 31.20, 32.46, 36.36, 42.28, 45.09, 51.58, 66.91, 69.48, 114.97, 115.20, 127.68, 129.11, 129.81, 129.94, 133.29, 134.04, 139.81, 153.53, 168.01, 170.96, 172.82. LC/MS m/e=449. Análisis Calculado

para $C_{26}H_{28}N_2O_5$ (+0.4 H_2O): C, 68.53; H, 6.37; N, 6.15. Encontrado: C, 68.35; H, 6.44; N, 6.03.

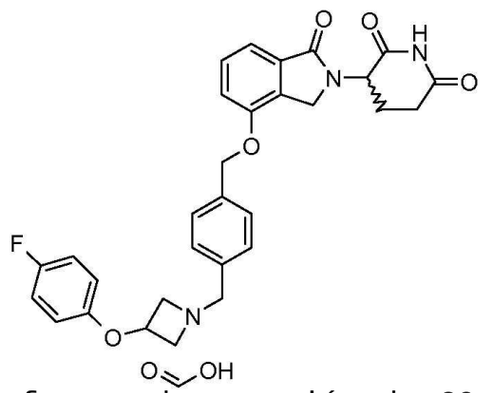
5.103 3-{1-OXO-4-[4-(3-FENOXI-AZETIDIN-1-ILMETIL)-BENCILOXI]-1,3-DIHIDRO-ISOINDOL-2-IL}-PIPERIDIN-2,6-DIONA



A la solución DE CH_3CN (10 ml) de 3-(4-(4-(bromometil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona (0.36 g, 0.812 mmol) se agregó 3-fenoxiazetidina (0.158 g, 1.056 mmoles) y N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (0.268 ml, 1.624 mmoles). La solución se agitó a temperatura ambiente durante una hora. El solvente se evaporó y se mezcló con cloruro de metileno (80 ml). Se lavó con agua (2 x 40 ml), se secó y se concentró en un aceite, el cual se purificó por columna de gel de sílice ($MeOH/CH_2Cl_2$) para dar 3-{1-Oxo-4-[4-(3-fenoxi-azetidin-1-ilmetil)-benciloxi]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-piperidin-2,6-diona como un sólido blanco (0.237 g, 57% de rendimiento); pf, 150-152°C HPLC: Simetría del Agua C-18, 3.9 X 150 mm, 5 µm, 1 ml/min, 240 nm, gradiente desde 10/90 hasta 90/10 en 5 min, isocrático a 90/10 durante 5 min ($CH_3CN/0.1\%H_3PO_4$), 4.83 min (96.0%). ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 1.91 - 2.06 (m, 1H, CHH), 2.36 - 2.48 (m, 1H, CHH), 2.53 - 2.64 (m, 1H, CHH), 2.83 - 2.98 (m, 1H, CHH), 3.04 (ddd, *J*= 1.8, 5.3, 6.9 Hz, 2H, CH_2), 3.65 (s, 2H, CH_2), 3.68 - 3.79 (m, 2H, CH_2), 4.19 - 4.48 (m, 2H, CH_2), 4.80 (quin, *J*= 5.7 Hz,

1H, CH), 5.11 (dd, *J*= 5.1, 13.2 Hz, 1H, NCH), 5.22 (s, 2H, CH_2), 6.82 (dd, *J*= 1.0, 8.8 Hz, 2H, Ar), 6.89 - 6.98 (m, 1H, Ar), 7.22 - 7.37 (m, 5H, Ar), 7.40 - 7.53 (m, 3H, Ar), 10.97 (s, 1H, NH). ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 22.36, 31.21, 45.10, 51.59, 60.56, 62.35, 66.23, 69.41, 114.49, 114.98, 115.23, 120.89, 127.68, 128.39, 129.60, 129.81, 129.95, 133.32, 135.23, 138.05, 153.50, 156.68, 168.01, 170.96, 172.82. LC/MS m/e=512. Análisis Calculado para $C_{30}H_{29}N_3O_5$ (+0.9 H_2O): C, 68.27; H, 5.88; N, 7.96. Encontrado: C, 67.93; H, 5.69; N, 7.84.

5.104 <u>FORMIATO DE 3-(4-{4-[3-(4-FLUORO-FENOXI)-AZETIDIN-1-ILMETIL]-BENCILOXI}-1-OXO-1,3-DIHIDRO-ISOINDOL-2-IL)-PIPERIDIN-2,6-DIONA</u>

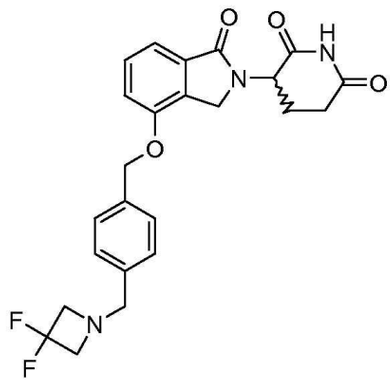


A un frasco de reacción de 20-mL cargado con 3-(4-((4-(bromometil)bencil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona (300 mg, 0.677 mmol) y clorhidrato de 3-(4-fluorofenoxi)azetidina (145 mg, 0.711 mmol), se agregó MeCN seco (10 mL) seguida por DIEA (0.355 mL, 2.0 mmoles). La suspensión resultante se calentó a 50°C para dar una solución clara. Después de ~30 min, la temperatura se elevó a más de 70°C y la mezcla de reacción se agitó durante ~16 horas a 70°C. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y luego se concentró bajo vacío. El residuo se diluyó en EtOAc (~100 mL) y luego se extrajo con

$NaHCO_3$ 1N (2 x 35 mL) y salmuera. El secado (Na_2SO_4) y la concentración sobre un evaporador rotatorio dio un sólido vítreo. Se agregó Et_2O (~15 mL) al sólido vítreo en pequeñas porciones y con sonicación intermitente hasta que se formó un sólido bien dispersado. La suspensión se agitó vigorosamente y luego se filtró sobre un embudo fritado fino de 15-mL. El sólido se disolvió en DMF (7 mL) y se purificó utilizando HPLC preparativo de fase inversa. El producto se eluyó con un gradiente de acetonitrilo/agua (0.1% de ácido fórmico en ambas fases móviles, 5% a 95% MeCN durante 20 minutos) y las fracciones se recolectaron por la activación de masas. Las fracciones deseadas se combinaron y se concentraron al vacío para dar formiato de 3-(4-{4-[3-(4-fluoro-fenoxi)-azetidin-1-ilmetil]-benciloxi}-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piperidin-2,6-diona como un sólido blanco (204 mg, 52% de rendimiento): HPLC: Simetría del Agua C_{18}, 5 µm, 3.9 x 150 mm, 1 ml/min, 240 nm, 27/73 CH_3CN/0.1% de H_3PO_4, 3.62 min (98.4%); pf: 166-168°C; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1.88 - 2.04 (m, 1H, CHH), 2.36 -2.49 (m, 1H, CHH), 2.52 - 2.63 (m, 1H, CHH), 2.91 (ddd, *J* = 5.3, 13.5, 17.4 Hz, 1H, CHH), 3.03 (dd, *J* = 5.6, 8.2 Hz, 2H, CHH, CHH), 3.64 (s, 2H, CH_2N), 3.71 (dd, *J* = 6.2, 8.3 Hz, 2H, CHH, CHH), 4.25 (d, *J = 17.4 H*z, 1H, CHH), 4.41 (d, *J* = 17.6 Hz, 1H, CHH), 4.77 (quin, *J=5.7 H*z, 1H, OCH), 5.11 (dd, *J =5.1,* 13.2 Hz, 1H, CH), 5.22 (s, 2H, CH_2), 6.75 - 6.91 (m, 2H, Ar), 7.00 - 7.21 (m, 2H, Ar), 7.28 - 7.38 (m, 4H, Ar), 7.39 - 7.62 (m, 3H, Ar), 8.16 (s, 1H, HCOOH), 10.97 (s, 1H, NH). ~1.8 equiv. de HCOOH a 8.16 ppm se observó. ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 22.33, 31.18, 45.07, 51.56, 60.41, 62.29, 66.70, 69.36, 114.97, 115.20, 115.70, 115.80, 116.09, 127.66, 128.39, 129.78, 129.93, 133.30,

135.24, 137.98, 153.23 *(d,J*= 35.2 Hz, CF), 158.22, 163.15, 167.97, 170.95, 172.80; LCMS: MH = 530; Análisis Calculado para $C_{30}H_{28}FN_3O_5$ + 1.8 HCOOH + 1.25 H_2O: C, 60.16; H, 5.41; N, 6.62; Encontrado: C, 60.08; H, 5.05; N, 6.56.

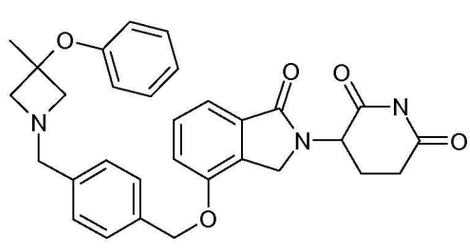
5.105 3-{4-[4-(3,3-DIFLUORO-AZETIDIN-1-ILMETIL)-BENCILOXI]-1-OXO-1,3-DIHIDRO-ISOINDOL-2-IL}-PIPERIDIN-2,6-DIONA



A un frasco de reacción de 20-mL cargado con 3-(4-((4-(bromometil)bencil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona (300 mg, 0.677 mmol) y clorhidrato de 3,3-difluoroazetidina (92 mg, 0.711 mmol), se agregó MeCN seco (10 mL) seguido por DIEA (0.355 mL, 2.0 mmoles). La suspensión resultante se calentó a 50°C. Después de ~30 min, la temperatura se elevó más de 70°C y la mezcla de reacción se volvió clara. La agitación se continuó durante ~16 horas a 70°C. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y luego se concentró bajo vacío. El residuo se diluyó en EtOAc (~100 mL) y luego se extrajo con $NaHCO_3$ 1N (2 x 35 mL) y salmuera. El secado (Na_2SO_4) y la concentración sobre un evaporador rotatorio dio un sólido vítreo. Se agregó Et_2O (~20 mL) al sólido vítreo en pequeñas porciones y con sonicación intermitente hasta que se formo un sólido bien dispersado. La suspensión se agitó

vigorosamente y luego se filtró sobre un embudo fritado medio de 15-mL. La torta se lavó con Et_2O adicional (~50 mL) y luego agua (~50 mL). El sólido restante se secó por succión y luego se secó además en un horno al vacío a 60°C durante varias horas para dar 3-{4-[4-(3,3-difluoro-azetidin-1-ilmetil)-benciloxi]-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-piperidin-2,6-diona como un sólido blanquecino (187 mg, 61% de rendimiento): HPLC: Simetría del Agua C_{18}, 5 µm, 3.9 x 150 mm, 1 ml/min, 240 nm, 18/82 CH_3CN/0.1% de H_3PO_4, 4.20 min (99.1%); pf: 175-177°C; ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 1.89 - 2.06 (m, 1H, CHH), 2.34 - 2.49 (m, 1H, CHH), 2.52 - 2.64 (m, 1H, CHH), 2.81 - 3.04 (m, 1H, CHH), 3.59 (*t*,*J*= 12.5 Hz, 4H, CH_2CF_2, CH_2CF_2), 3.72 (s, 2H, CH_2),4.25 (d, *J*= 17.4 Hz, 1H, CHH), 4.42 (d, *J*= 17.4 Hz, 1H, CHH), 5.11 (dd, *J*= 5.1, 13.2 Hz, 1H, CH), 5.23 (s, 2H, CH_2), 7.25 - 7.39 (m, 4H, Ar), 7.41 - 7.59 (m, 3H, Ar), 10.97 (s, 1H, NH); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 22.33, 31.16, 45.06, 51.56, 61.30, 63.55 (*t*,*J*= 22.0 Hz, $CF_2(CH_2)_2$), 69.31, 117.29 (t, *J*= 275.1 Hz, CF_2), 114.96, 115.22, 127.71, 128.36, 129.78, 129.93, 133.30, 135.49, 137.59, 153.45, 167.97, 170.95, 172.80; LCMS: MH = 456; Análisis Calculado para $C_{24}H_{23}F_2N_3O_4$ + 0.65 H_2O: C, 61.70; H, 5.24; N, 8.99; Encontrado: C, 61.70; H, 5.01; N, 8.77.

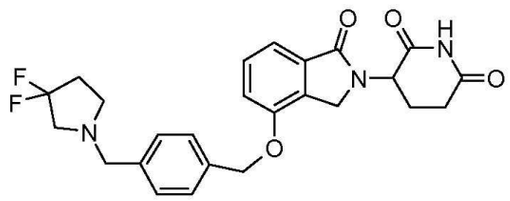
5.106 <u>3-{4-[4-(3-METIL-3-FENOXI-AZETIDIN-1-ILMETIL)-BENCILOXI]-1-OXO-1,3-DIHIDRO-ISOINDOL-2-IL]-PIPERIDIN-2,6-DIONA</u>



A la solución de CH_2Cl_2 de 3-(4-(4-(bromometil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona (0.35 g, 0.790 mmol) se agregó 3-metil-3-fenoxiazetidina (0.142 g, 0.869 mmol) y N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (0.336 ml, 1.974 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. A la mezcla de reacción se agregó agua (10 mL) y luego se extrajo CH_2Cl_2 (10 mL). La capa orgánica se concentró y purificó sobre columna de gel de sílice para dar 3-{4-[4-(3-metil-3-fenoxi-azetidin-1-ilmetil)-benciloxi]-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-piperidin-2,6-diona como un sólido blanco (250 mg, 60%). Punto de fusión: 127-129°C. LC-MS m/e= 526. HPLC Simetría del Agua C-18, 3.9 X 150 mm, 5 micro, 1 ml/min, 240 nm, gradiente 5/95 a 5/95 CH_3CN/ 0.1% H_3PO_4 en H_2O durante 5 minutos y permaneció en 95/5 durante 5 min: 6.82 min (94%); ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1.58 (s, 3H, CH_3), 1.87 - 2.14 (m, 1H, CHH), 2.36 - 2.44 (m, OH, CHH), 2.54 2.64 (m, 1H, CHH), 2.82 - 3.01 (m, 1H, CHH), 3.17 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H, CH_2), 3.49 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H, CH_2), 3.64 (s, 2H, CH_2), 4.16 - 4.50 (m, 2H, CH_2), 5.11 (dd, *J*= 5.1, 13.2 Hz, 1H, NCH), 5.22 (s, 2H, CH_2), 6.71 (d, *J = 1.1 H*z, 2H, Ar), 6.84 - 7.00 (m, 1H, Ar), 7.18 -7.29 (m, 2H, Ar), 7.29 - 7.37 (m, 4H, Ar), 7.39 - 7.60 (m, 3H, Ar), 10.97 (s, 1H, NH); ^{13}C NMR(DMSO-de) δ 21.57, 22.33, 31.16, 45.06, 51.55, 62.12, 65.47, 69.36, 73.05, 114.94, 115.20, 116.40, 120.69, 127.67, 128.41, 129.48, 129.78, 129.93, 133.28, 135.21, 138.05, 153.46, 154.73, 167.97, 170.95, 172.80; Análisis Calculado para $C_{31}H_{31}N_3O_5$ + 0.5 H_2O: C: 69.65%; H: 6.03%; N:7.83%; Encontrado: C: 69.52%; H: 5.87%; N: 7.80%.

5.107 <u>3-{4-[4-(3,3-DIFLUORO-PIRROLIDIN-1-</u>

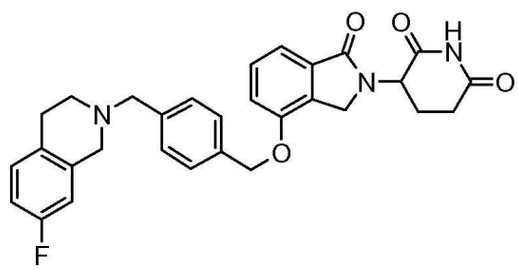
ILMETIL)-BENCILOXI]-1-OXO-1,3-DIHIDRO-ISOINDOL-2-IL]-PIPERIDIN-2,6-DIONA



A la mezcla agitada de 3-(4-(4-(bromometil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona (350 mg, 0.8 mmol) y clorhidrato de 3,3-difluoropirrolidina (136 mg, 0.8 mmol) en DCM (10 mL) se agregó DIPEA (0.28 ml, 1.6 mmoles). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 22 horas y la mezcla de reacción se diluyó por DCM (30 mL). La mezcla se lavó con agua (20 mL) y salmuera (20 mL). La capa orgánica se secó mediante $MgSO_4$ y se concentró. El residuo se purificó por ISCO para dar 3-{4-[4-(3,3-Difluoro-pirrolidin-1-ilmetil)-benciloxi]-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-piperidin-2,6-diona como un sólido blanco (256 mg, 69% de rendimiento. HPLC: Simetría del Agua C-18, 3.9 X 150 mm, 5 µm, 1 ml/min, 240 nm, 20/80, (CH_3CN/0.1%H_3PO_4), 3.59min (98.6%); pf: 126-128°C; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1.91 - 2.04 (m, 1H, CHH), 2.15 - 2.34 (m, 2H, CH_2), 2.35 - 2.44 (m, 1H, CHH), 2.60 (br. s., 1H, CHH), 2.69 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H, CH_2), 2.76 - 3.01 (m, 3H, CHH, CH_2), 3.62 (s, 2H, CH_2), 4.20 - 4.32 (m, *J* = 17.6 Hz, 1H, CHH), 4.42 (d, *J = 17.4 H*z, 1H, CHH), 5.11 (dd, *J =5.1,* 13.2 Hz, 1H, CHH), 5.23 (s, 2H, CH_2), 7.22 - 7.37 (m, 4H, Ar), 7.39 - 7.63 (m, 3H, Ar), 10.97 (s, 1H, NH); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 22.33, 31.16, 34.92, 35.55(t, J_{C-F} = 22.50 Hz), 51.30, 51.56, 58.24, 60.99(t, J_{C-F} = 27.57 Hz), 69.35, 114.97, 115.22, 127.69, 128.62, 129.78, 129.93, 130.38, 133.30, 135.44, 137.63, 153.46, 167.97,

170.95, 172.80; LCMS MH = 470; Análisis Calculado para $C_{25}H_{25}F_2N_3O_4$+0.2H_2O: C, 63.47; H, 5.41; N, 8.88; Encontrado: C, 63.41; H, 5.46; N, 8.78.

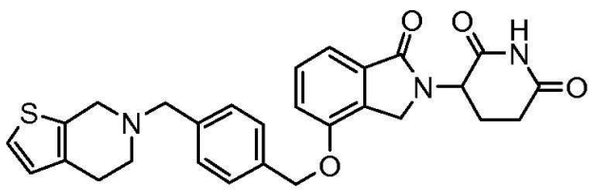
5.108 <u>3-{4-[4-(7-FLUORO-3,4-DIHIDRO-1H-ISOQUINOLIN-2-ILMETIL)-BENCILOXI]-1-OXO-1,3-DIHIDRO-ISOINDOL-2-IL]-PIPERIDIN-2,6-DIONA</u>



A la solución de CH_3CN (10 ml) de 3-(4-(4-(bromometil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona (0.36 g, 0.812 mmol) se agregó clorhidrato de 7-fluoro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (0.198 g, 1.056 mmoles) y N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (0.403 ml, 2.436 mmoles). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se evaporó, y se agregó cloruro de metileno (100 ml). La mezcla se lavó con agua (2 x 50 ml), salmuera (50 ml), se secó y se concentró en un sólido espumoso, el cual se purificó por columna de gel de sílice (MeOH/CH_2Cl_2) para dar 3-{4-[4-(7-Fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-ilmetil)-benciloxi]-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-piperidin-2,6-diona como un sólido blanco (0.205 g, 49% de rendimiento); pf, 132-134°C. HPLC: Simetría del Agua C-18, 3.9 X 150 mm, 5 µm, 1 ml/min, 240 nm, gradiente desde 10/90 hasta 90/10 en 5 min, isocrático a 90/10 durante 5 min (CH_3CN/0.1%H_3PO_4), 4.75 min (95.6%).

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1.90 - 2.08 (m, 1H, CHH), 2.36 - 2.48 (m, 1H, CHH), 2.53 - 2.63 (m, 1H, CHH), 2.63 - 2.72 (m, 2H, CH_2), 2.73 - 2.82 (m, 2H, CH_2), 2.83 - 3.00 (m, 1H, CHH), 3.54 (s, 2H, CH_2), 3.65 (s, 2H, CH_2), 4.21 - 4.49 (m, 2H, CH_2), 5.11 (dd, *J*= 5.1, 13.2 Hz, 1H, NCH), 5.24 (s, 2H, CH_2), 6.84 - 7.00 (m, 2H, Ar), 7.09 - 7.17 (m, 1H, Ar), 7.29 - 7.42 (m, 4H, Ar), 7.43 - 7.54 (m, 3H, Ar), 10.97 (s, 1H, NH). ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 22.36, 27.90, 31.20, 45.10, 50.02, 51.59, 55.13, 61.21, 69.44, 112.49, 112.78, 113.07, 115.00, 115.24, 127.74, 128.80, 129.82, 129.93 (d, J_{C-F}=18), 130.19, 133.32, 135.33, 136.95 (d, J_{C-F}=8), 138.13, 153.51, 160.20 (d, J_{C-F}=240), 168.01, 170.96, 172.82.). LC/MS m/e=514. Análisis Calculado para $C_{30}H_{28}N_3O_4F$ (+0.2 H_2O): C, 69.67; H, 5.54; N, 8.12. Encontrado: C, 69.34; H, 5.57; N, 7.96.

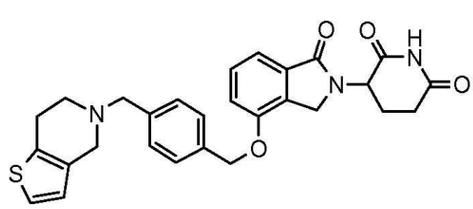
5.109 3-{4-[4-(4,7-DIHIDRO-5H-TIENO]2,3-C]PIRIDIN-6-ILMETIL)-BENCILOXI]-1-OXO-1,3-DIHIDRO-ISOINDOL-2-IL}-PIPERIDIN-2,6-DIONA



A la solución de CH_3CN (10 ml) de 3-(4-(4-(bromometil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona (0.359 g, 0.810 mmol) se agregó clorhidrato 4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridina (0.171 g, 0.972 mmol) y N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (0.402 ml, 2.430 mmoles). Se convirtió en una solución clara después se agregó DIPEA. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El

solvente se evaporó y al residuo se agregó cloruro de metileno (80 ml). La mezcla se lavó con agua (2 x 60 ml), salmuera (50 ml), se secó y se concentró a un sólido blanquecino, el cual se purificó por columna de gel de sílice ($MeOH/CH_2Cl_2$) para dar 3-{4-[4-(4,7-Dihidro-5H-tieno[2,3-c]piridin-6-ilmetil)-benciloxi]-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-piperidin-2,6-diona como un sólido blanco (0.304 g, 74% de rendimiento). HPLC: Simetría del Agua C-18, 3.9 X 150 mm, 5 µm, 1 ml/min, 240 nm, gradiente desde 10/90 hasta 90/10 en 5 min, isocrático a 90/10 durante 5 min ($CH_3CN/0.1\%H_3PO_4$), 4.61 min (98.1%). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1.89 - 2.08 (m, 1H, CHH), 2.35 - 2.48 (m, 1H, CHH), 2.53 - 2.68 (m, 3H, CHH, CH_2), 2.68 - 2.77 (m, 2H, CH_2), 2.82 - 3.00 (m, 1H, CHH), 3.59 (s, 2H, CH_2), 3.68 (s, 2H, CH_2), 4.20 - 4.48 (m, 2H, CH_2), 5.11 (dd, *J*= 5.2, 13.3 Hz, 1H, NCH), 5.24 (s, 2H, CH_2), 6.82 (d, *J*= 5.1 Hz, 1H, Ar), 7.28 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H, Ar), 7.31 - 7.42 (m, 4H, Ar), 7.43 - 7.56 (m, 3H, Ar), 10.97 (s, 1H, NH). ^{13}C NMR(DMSO-d_6) δ 22.36, 25.12, 31.20, 45.10, 49.59, 51.36, 51.59, 60.50, 69.45, 115.00, 115.24, 122.61, 126.99, 127.72, 128.83, 129.81, 129.95, 132.46, 133.32, 133.47, 135.35, 138.29, 153.53, 168.01, 170.96, 172.82. LC/MS m/e=502. Análisis Calculado para $C_{28}H_{27}N_3O_4S$ (+0.5 H_2O): C, 65.86; H, 5.53; N, 8.23. Encontrado: C, 65.64; H, 5.44; N, 8.04.

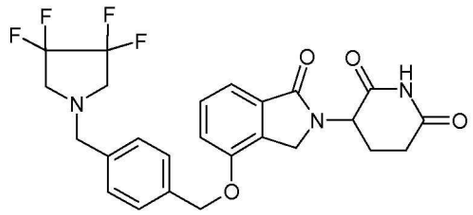
5.110 <u>3-{4-[4-(6,7-DIHIDRO-4H-TIENO[3,2-C]PIRIDIN-5-ILMETIL)-BENCILOXI]-1-OXO-1,3-DIHIDRO-ISOINDOL-2-IL]-PIPERIDIN-2,6-DIONA</u>



A la suspensión de CH_3CN (10 ml) de 4,5,6,7-tetrahidrotieno[3,2-c]piridina (0.145 g, 1.038 mmoles) se agregó 3-(4-(4-(bromometil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona (0.354 g, 0.799 mmol) y N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (0.264 ml, 1.597 mmoles). Se convirtió en una solución clara después se agregó DIPEA. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante dos horas. El solvente se evaporó, y se agregó cloruro de metileno (80 ml). La mezcla se lavó con agua (2 x 50 ml), salmuera (50 ml), se secó y se concentró en un aceite, el cual se purificó por columna de gel de sílice ($MeOH/CH_2Cl_2$) para dar 3-{4-[4-(6,7-Dihidro-4H-tieno[3,2-c]piridin-5-ilmetil)-benciloxi]-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-piperidin-2,6-diona como un sólido blanco (0.312 g, 78% de rendimiento); pf, 143-145°C. HPLC: Simetría del Agua C-18, 3.9 X 150 mm, 5 µm, 1 ml/min, 240 nm, gradiente desde 10/90 hasta 90/10 en 5 min, isocrático a 90/10 durante 5 min ($CH_3CN/0.1\%H_3PO_4$), 4.51 min (97.0%). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1.89 - 2.06 (m, 1H, CHH), 2.35 - 2.48 (m, 1H, CHH), 2.53 - 2.64 (m, 1H, CHH), 2.68 - 2.83 (m, 4H, CH_2, CH_2), 2.84 - 3.00 (m, 1H, CHH), 3.42 - 3.49 (m, 2H, CH_2), 3.68 (s, 2H, CH_2), 4.20 - 4.48 (m, 2H, CH_2), 5.11 (dd, *J*= 5.1, 13.2 Hz, 1H, NCH), 5.24 (s, 2H, CH_2), 6.76 (d, *J*= 5.1 Hz, 1H, Ar), 7.25 (d, *J*= 5.1 Hz, 1H, Ar), 7.30 - 7.41 (m, 4H, Ar), 7.43 - 7.53 (m, 3H, Ar), 10.97 (s, 1H, NH). ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 22.36, 24.99, 31.20, 45.10, 50.18, 51.59, 52.42, 60.91, 69.45, 115.00, 115.24, 122.91, 125.42, 127.72, 128.82, 129.82, 129.95, 132.77, 133.32, 133.96, 135.30, 138.38, 153.53, 168.01, 170.96, 172.83. LC/MS m/e=502. Análisis Calculado para $C_{28}H_{27}N_3O_4S$ (+0.4 H_2O): C, 66.10; H, 5.51; N,

8.26. Encontrado: C, 65.92; H, 5.45; N, 8.00.

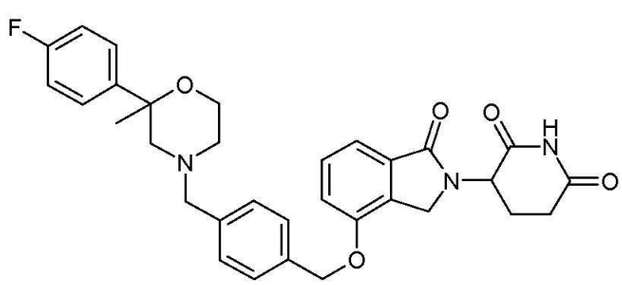
5.111 3-{1-OXO-4-[4-(3,3,4,4-TETRAFLUORO-PIRROLIDIN-1-ILMETIL)-BENCILOXI]-1,3-DIHIDRO-ISOINDOL-2-IL]-PIPERIDIN-2,6-DIONA



A la solución de CH_2Cl_2 de 3-(4-(4-(bromometil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona (0.35 g, 0.790 mmol) se agregó clorhidrato de 3,3,4,4-tetrafluoropirrolidina (0.142g, 0.79 mmol), y N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (336 µl, 1.974 mmoles). La mezcla se calentó a 70°C durante 3 días. La mezcla de reacción se concentró y el sólido resultante se recogió en CH_2Cl_2 (20 mL) y se extrajo con agua (20 mL). La capa orgánica se concentró y purificó sobre columna de gel de sílice eluída con CH_2Cl_2 y MeOH para dar 3-{1-Oxo-4-[4-(3,3,4,4-tetrafluoro-pirrolidin-1-ilmetil)-benciloxi]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-piperidin-2,6-diona como un sólido blanco (120 mg, 30%). Punto de fusión: 164-166°C. LC-MS m/e = 506. HPLC Simetría del Agua C-18, 3.9 X 150 mm, 5 micro, 1 ml/min, 240 nm, gradiente 5/95 a 5/95 CH_3CN/0.1% H_3PO_4 en H_2O durante 5 minutos y permaneció en 95/5 durante 5 min: 6.67 min (96%). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1.86 - 2.09 (m, 1H, CHH), 2.34 - 2.44 (m, 1H, CHH), 2.55 - 2.67 (m, 1H, CHH), 2.81 - 3.03 (m, 1H, CHH), 3.15 (*t*,*J*= 13.4 Hz, 4H, CH_2, CH_2), 3.72 (s, 2H, CH_2), 4.19 - 4.48 (m, 2H, CH_2), 5.11 (dd, *J*= 5.1, 13.2 Hz, 1H, NCH), 5.24 (s, 2H, CH_2), 7.26 - 7.39 (m, 4H, Ar), 7.43 - 7.58 (m, 3H, Ar), 10.97 (s, 1H, NH);

^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 22.33, 31.16, 45.06, 51.56, 57.01, 57.47, 57.82, 58.15, 69.29, 114.97, 115.25, 119.39, 122.84, 127.80, 128.75, 129.80, 129.95, 133.30, 135.88, 136.13, 153.45, 167.97, 170.95, 172.80; Análisis Calculado para $C_{25}H_{23}F_4N_3O_4$ + 0.4 H_2O: C; 58.57%; H: 4.67%; N: 8.20%; Encontrado: C; 58.46%; H: 4.35%; N: 8.08%.

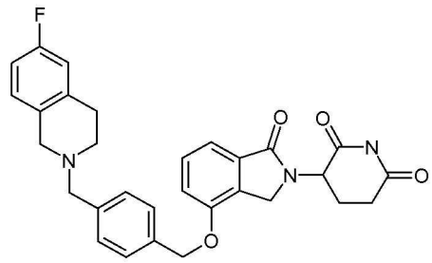
5.112 3-(4-{4-[2-(4-FLUORO-FENIL)-2-METIL-MORFOLIN-4-ILMETIL]-BENCILOXI}-1-OXO-1,3-DIHIDRO-ISOINDOL-2-IL)-PIPERIDIN-2,6-DIONA



A la solución de CH_2Cl_2 de 3-(4-(4-(bromometil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona (0.35 g, 0.790 mmol) se agregó 2-(4-fluorofenil)-2-metilmorfolina (0.170 g, 0.869 mmol) y N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (0.336 ml, 1.974 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. A la mezcla se agregó agua y luego se extrajo CH_2Cl_2. La capa orgánica se concentró y purificó sobre columna de gel de sílice eluída con CH_2Cl_2 y MeOH para dar 3-(4-{4-[2-(4-fluoro-fenil)-2-metil-morfolin-4-ilmetil]-benciloxi}-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piperidin-2,6-diona como un sólido blanco (0.27 g, 61%). Punto de fusión: 118-120°C. LC-MS m/e=558. HPLC Simetría del Agua C-18, 3.9 X 150 mm, 5 micro, 1 ml/min, 240 nm, gradiente 5/95 a 5/95 CH_3CN/0.1% H_3PO_4 en H_2O durante 5 minutos y permaneció en 95/5 durante 5 min: 6.90 min (94%); ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 1.32 (s, 3H, CH_3),

1.87 - 2.09 (m, 1H, CHH), 2.22 - 2.46 (m, 4H, CHH, CH_2,CHH), 2.57 (d, *J*= 18.5 Hz, 1H, CHH), 2.93 (br. s., 2H, CHH, CHH), 3.35 - 3.55 (m, *J*= 1.9 Hz, 3H, CH_2,CHH), 3.57 - 3.76 (m, 1H, CHH), 4.16 - 4.54 (m, 2H, CH_2), 5.00 - 5.19 (m, 1H, NCH), 5.24 (s, 2H, CH_2), 7.12 (td, *J*= 1.5, 8.9 Hz, 2H, Ar), 7.27 - 7.41 (m, 6H, Ar), 7.41 - 7.56 (m, 3H, Ar), 10.97 (s, 1H, NH); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 22.33, 27.95, 31.16, 45.06, 51.56, 52.70, 60.63, 61.07, 61.77, 69.39, 74.52, 114.40, 114.68, 115.00, 115.22, 127.57, 127.76, 127.86, 128.98, 129.77, 129.95, 133.30, 135.37, 137.59, 141.20, 153.46, 159.21, 162.42, 167.97, 170.93, 172.80. Análisis Calculado para $C_{32}H_{32}FN_3O_5$: C: 68.93%; H: 5.78%; N:7.54%; Encontrado: C: 67.20%; H: 5.26%; N: 7.17%.

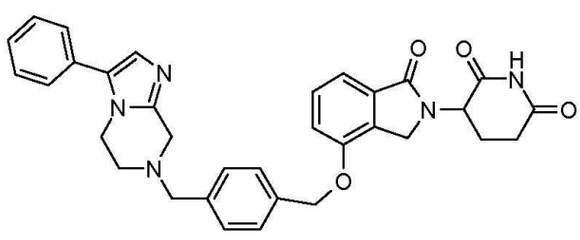
5.113 3-{4-[4-(6-FLUORO-3,4-DIHIDRO-1H-ISOQUINOLIN-2-ILMETIL)-BENCILOXI]-1-OXO-1,3-DIHIDRO-ISOINDOL-2-IL}-PIPERIDIN-2,6-DIONA



Al CH_2Cl_2 de 3-(4-(4-(bromometil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona (0.35 g, 0.790 mmol) se agregó clorhidrato de 6-fluoro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (0.163 g, 0.869 mmol) y N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (0.336 ml, 1.974 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. A la mezcla se agregó agua y CH_2Cl_2 y se extrajo. La capa orgánica se concentró para dar un sólido. El sólido se agitó con éter y la suspensión se filtró para dar 3-{4-[4-

(6-Fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-ilmetil)-benciloxi]-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-piperidin-2,6-diona como un sólido blanco (0.28 g, 69%). Punto de fusión: 123-125°C. LC-MS m/e = 514. HPLC Simetría del Agua C-18, 3.9 X 150 mm, 5 micro, 1 ml/min, 240 nm, gradiente 5/95 a 5/95 CH_3CN/ 0.1% H_3PO_4 en H_2O durante 5 minutos y permaneció en 95/5 durante 5 min: 6.6 min (94%). ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 1.88 - 2.06 (m, 1H, CHH), 2.34 - 2.48 (m, *J* = 13.4 Hz, 1H, CHH), 2.57 (d, *J* = 18.3 Hz, 1H, CHH), 2.62 - 2.71 (m, 2H, CH_2), 2.76 - 3.00 (m, 3H, CH_2, CHH), 3.51 (s, 2H, CH_2), 3.65 (s, 2H, CH_2),4.11 -4.49(m, 2H, CH_2), 5.11 (dd, *J =5.1,* 13.2 Hz, 1H, NCH), 5.24 (s, 2H, CH_2), 6.93 (d, *J*= 9.3 Hz, 2H, Ar), 6.99 - 7.12 (m, 1H, Ar), 7.28 - 7.43 (m, 4H, Ar), 7.43 - 7.56 (m, 3H, Ar), 10.97 (s, 1H, NH); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 22.33, 28.70, 31.16, 45.07, 49.65, 51.55, 54.75, 61.33, 69.42, 112.29, 112.57, 114.36, 114.64, 114.97, 115.22, 127.70, 128.02, 128.14, 128.78, 129.78, 129.93, 130.78, 133.30, 135.30, 136.51, 136.61, 138.17, 153.49, 158.83, 162.04, 167.97, 170.95, 172.80; Análisis Calculado para $C_{30}H_{28}FN_3O_4$ +0.5 H_2O: C: 68.95%; H: 5.59%; N: 8.04%. Encontrado: C: 68.68%; H: 5.31%; N: 7.89%.

5.114 3-{1-OXO-4-[4-(3-FENIL-5,6-DIHIDRO-8H-IMIDAZO[1,2-A]PIRAZIN-7-ILMETIL)-BENCILOXI]-1,3-DIHIDRO-ISOINDOL-2-IL}-PIPERIDIN-2,6-DIONA

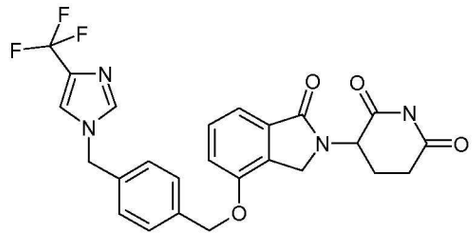


La mezcla de 3-(4-(4-(bromometil)benciloxi)-1-

oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona (350 mg, 0.8 mmol) y 3-fenil-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazina (157 mg, 0.8 mmol) en DCM (10 mL) se agregó DIPEA (0.28 mL, 1.6 mmoles). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 23 horas y luego se agregó por 3-fenil-5,6,7,8-tetrahidro imidazo[1,2-a]pirazina (94 mg, 0.45 mmol) y DIPEA (0.1 mL, 0.6 mmol). La mezcla se concentró y se agitó en acetonitrilo (7 mL), DCM (2 mL) y DIPEA (0.2 mL) a 60°C durante 16 horas. La mezcla de reacción se diluyó por DCM (30 mL) y se lavó con agua (20 mL) y salmuera (20 mL). La capa orgánica se secó mediante $MgSO_4$ y se concentró. El residuo se purificó por ISCO para dar 3-{1-Oxo-4-[4-(3-fenil-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-ilmetil)-benciloxi]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-piperidin-2,6-diona como un sólido amarillo claro (82 mg, 18% de rendimiento). HPLC: Simetría del Agua C-18, 3.9 X 150 mm, 5 µm, 1 ml/min, 240 nm, 27/73, (CH_3CN/0.1%H_3PO_4), 4.89min (98.3%); pf: 131-133°C (en casa); ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1.92 - 2.05 (m, 1H, CHH), 2.36 - 2.47 (m, 1H, CHH), 2.54 - 2.64 (m, 1H, CHH), 2.84 (t, *J* = 5.4 Hz, 2H, CH_2), 2.88 - 2.99 (m, 1H, CHH), 3.64 (s, 2H, CH_2), 3.74 (s, 2H, CH_2), 4.03 (t, *J*= 5.2 Hz, 2H, CH_2), 4.26 (d, *J*= 17.6 Hz, 1H, CHH), 4.43 (d, *J*= 17.6 Hz, 1H, CHH), 5.11 (dd, J=4.9, 13.2 Hz, 1H, CHH), 5.26 (s, 2H, CH_2), 7.02 (s, 1H, Ar), 7.29 - 7.38 (m, 3H, Ar), 7.39 - 7.46 (m, 4H, Ar), 7.46 - 7.54 (m, 5H, Ar), 10.98 (s, 1H, NH); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 21.43, 30.26, 42.58, 44.17, 48.31, 50.64, 59.57, 68.52, 114.13, 114.33, 125.24, 126.26, 126.33, 126.87, 127.83, 128.04, 128.83, 128.90, 129.06, 130.23, 132.40, 134.69, 136.60, 142.49, 152.59, 167.08, 170.04, 171.90; LCMS MH = 562; Análisis Calculado para $C_{33}H_{31}N_5O_4$+0.8H_2O + 0.31 CH_2Cl_2: C, 66.42; H,

5.56; N, 11.63; Encontrado: C, 66.10; H, 5.25; N, 11.49.

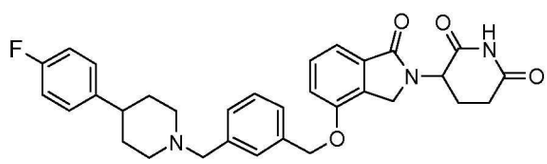
5.115 3-{1-OXO-4-[4-(4-TRIFLUOROMETIL-IMIDAZOL-1-ILMETIL)-BENZILOXI]-1,3-DIHIDRO-ISOINDOL-2-IL}-PIPERIDIN-2,6-DIONA



A la solución de CH_3CN de 3-(4-(4-(bromometil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona (0.35 g, 0.790 mmol) se agregó 4-(trifluorometil)-1H-imidazol (0.118 g, 0.869 mmol) y N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (0.336 ml, 1.974 mmoles). La mezcla se calentó a 70°C durante 2 días. La mezcla de reacción luego se agregó CH_2Cl_2 y agua y se extrajo. La capa orgánica se concentró y el aceite resultante se purificó sobre columna de gel de sílice eluída con CH_2Cl_2 y MeOH para dar 3-{1-Oxo-4-[4-(4-trifluorometil-imidazol-1-ilmetil)-benciloxi]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-piperidin-2,6-diona como un sólido blanco (80 mg, 20%). Punto de fusión 148-150°C. LC-MS m/e= 499. HPLC Simetría del Agua C-18, 3.9 X 150 mm, 5 micro, 1 ml/min, 240 nm, gradiente 5/95 a 5/95 CH_3CN/ 0.1% H_3PO_4 en H_2O durante 5 minutos y permaneció a 95/5 durante 5 min: 8.89 min (96%). ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 1.90 - 2.05 (m, 1H, CHH), 2.33 - 2.48 (m, *J*= 4.3, 13.0 Hz, 1H, CHH), 2.57 (d, *J*= 17.9 Hz, 1H, CHH), 2.80 - 2.99 (m, 1H, CHH), 4.18 - 4.47 (m, 2H, CH_2), 5.10 (dd, *J*= 5.1, 13.2 Hz, 1H, NCH), 5.23 (s, 2H, CH_2), 5.27 (s, 2H, CH_2), 7.25 - 7.41 (m, 4H, Ar), 7.43 - 7.57 (m, 3H, Ar), 7.91 (d, *J*= 1.1 Hz, 1H, Ar), 8.00 (s,

1H, Ar), 10.96 (s, 1H, NH); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) 8 22.31, 31.16, 45.04, 49.62, 51.55, 69.10, 114.91, 115.26, 120.53, 127.83, 128.14, 129.78, 129.95, 133.30, 136.49, 136.64, 139.07, 153.36, 167.96, 170.93, 172.80. Análisis Calculado para $C_{25}H_{21}F_3N_4O_4$ + 0.5 H_2O: C; 59.17%; H, 4.37%; N, 11.04%. Encontrado: C; 59.21%; H, 4.11%; N, 10.90%.

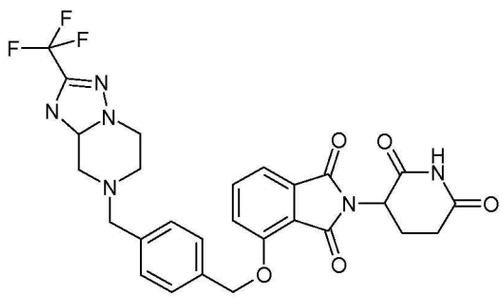
5.116 3-(4-{3-[4-(4-FLUORO-FENIL)-PIPERIDIN-1-ILMETILl-BENCILOXI}-1-OXO-1,3-DIHIDRO-ISOINDOL-2-IL)-PIPERIDIN-2,6-DIONA



A la solución de CH_3CN (10 ml) de 3-(4-(3-(bromometil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona (0.31 g, 0.699 mmol) se agregó clorhidrato 4-(4-fluorofenil)piperidina (0.181 g, 0.839 mmol) y N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (0.347 ml, 2.098 mmoles) a temperatura ambiente. La mezcla turbia se agitó a temperatura ambiente durante una hora. El solvente se evaporó y el residuo resultante se purificó por columna de gel de sílice (MeOH/CH_2Cl_2) para dar 3-(4-{3-[4-(4-Fluoro-fenil)-piperidin-1-ilmetil]-benciloxi}-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piperidin-2,6-dione como un sólido blanco (0.176 g, 47% de rendimiento); pf, 139-141°C. HPLC: Simetría del Agua C-18, 3.9 X 150 mm, 5 µm, 1 ml/min, 240 nm, gradiente desde 10/90 hasta 90/10 en 5 min, isocrático a 90/10 durante 5 min (CH_3CN/0.1%H_3PO_4), 4.95 min (95.5%). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1.49 - 1.77 (m, 4H, CH_2, CH_2), 1.89 - 2.09 (m, 3H, CH_2, CHH), 2.35 - 2.47 (m, 1H, CHH), 2.53 - 2.62 (m, 1H, CHH), 2.81 - 2.99 (m, 3H, CH_2, CHH), 3.51 (s,

2H, CH_2), 4.20 -4.49 (m, 2H, CH_2), 5.11 (dd, *J*= 5.1, 13.2 Hz, 1H, NCH), 5.27 (s, 2H, CH_2), 7.04 - 7.15 (m, 2H, Ar), 7.21 - 7.53 (m, 9H, Ar), 10.97 (s, 1H, NH). ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 15.14, 22.36, 31.18, 33.13, 41.01, 45.12, 51.59, 53.50, 62.18, 69.63, 114.75, 115.01, 115.20, 115.26, 126.22, 128.00, 128.34, 128.44, 129.76, 129.98, 133.31, 136.47, 138.79, 142.35, 153.44, 160.58 (d, J_{C-F}=242 Hz), 167.99, 170.95, 172.79. LC/MS m/e=542. Análisis Calculado para $C_{32}H_{32}N_3O_4F$ (+0.2 H_2O): C, 70.49; H, 5.99; N, 7.71. Encontrado: C, 70.24; H, 6.14; N, 7.58.

5.117 2-(2,6-DIOXO-PIPERIDIN-3-IL)-4-[4-(2-TRIFLUOROMETIL-5,6,8,8A-TETRAHIDRO-1H-[1,2,4]TRIAZOLO[1,5-A]PIRAZIN-7-ILMETIL)-BENCILOXI]-ISOINDOL-1,3-DIONA



Etapa 1 Preparación de 3-((4-(hidroximetil)bencil)oxi)ftalato de dimetilo se disolvieron 3-hidroxiftalato de dimetilo (10 g, 47.6 mmoles) y (4-(clorometil)fenil)metanol (7.82 g, 50.0 mmoles) en DMF seco (60 mL). A la solución se agregó K_2CO_3 (6.90 g, 50.0 mmoles) y la mezcla se agitó a 80°C durante 16 hora. El DMF se removió al vacío y el residuo se dividió entre EtOAc (300 mL) y agua (100 mL). La capa orgánica se lavó con agua adicional (100 mL) y salmuera, se secó (Na_2SO_4), y se concentró al vacío a 3-((4-(hidroximetil)bencil)oxi)-ftalato de dimetilo como un aceite ámbar viscoso (19 g): LCMS: MH = 331; el producto sin purificar se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 2: Preparación del ácido 3-((4-(Hidroximetil)bencil)oxi)ftálico se disolvió 3-(4-(hidroximetil)benciloxi)ftalato de dimetilo (19 g actual en peso, 15.72 g, 47.6 mmol, asumiendo un rendimiento cuantitativo a partir de la etapa anterior) en THF (30 mL). A la solución se agregó agua (30 mL). Se agregó NaOH acuosa (10 N, 25 mL, 250 mmoles) y la mezcla se agitó vigorosamente a 70°C durante 2.5 horas. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente, concentrada al vacío en un jarabe, y luego se transfirió a un matraz que contiene HCl 6 N (45 mL) sobre hielo. Inmediatamente, el precipitado sólido y la suspensión se diluyó con agua (~60 mL). La mezcla se filtró en un embudo fritado medio con succión. La torta se lavó con agua adicional (~60 mL), secada por succión, y luego colocada en un horno al vacío a 60°C durante 4 horas para dar ácido 3-((4-(hidroximetil)bencil)oxi)ftálico como un sólido amarillo pálido (13.9 g, 97% de rendimiento de 3-hidroxiftalato de dimetilo): ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 4.41 - 4.58 (m, 2H, CH_2), 5.17 (s, 3H, CH_2, OH), 7.20 - 7.64 (m, 7H, Ar), 13.02 (br. s., 2H, 2 x COOH); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 62.63, 69.73, 117.03, 121.56, 126.46, 126.88, 127.13, 128.91, 129.57, 134.87, 142.19, 154.50, 166.45, 167.71; LCMS: MH = 303, 94% área en 240 nm. El sólido se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 3 Preparación de 2-(2,6-Dioxopiperidin-3-il)-4-((4-(hidroximetil)bencil)oxi)isoindolin-1,3-diona

Se agregó clorhidrato de 3-Aminopiperidin-2,6-diona (0.915 g, 5.56 mmoles) a una solución de ácido 3-(4-(hidroximetil)benciloxi)ftálico (1.4 g, 4.63 mmoles) en piridina seca (15 mL) y la mezcla se calentó a 118°C en un

baño de aceite durante 16 horas. La mezcla de reacción oscura se dejó enfriar a temperatura ambiente y se acidificó con la adición lenta de HCl 1N (-25 mL). La mezcla además se diluyó con agua (~170 mL) y luego se sometió a sonicación durante ~30 minutos para ayudar a disolver los agregados sólidos. La suspensión oscura resultante se filtró en un embudo fritado de poro medio y el sólido oscuro se lavó con agua adicional (70 mL). La torta se secó por succión y luego se colocó en un horno al vacío a 60°C durante 2.5 horas para dar 1.6 g de un sólido azul oscuro. El sólido se disolvió en una mezcla de DCM, MeCN, y MeOH (~100 mL cada una) y se trató con carbón decolorante. La mezcla se arremolinó alrededor y luego filtración por gravedad utilizando filtro de papel. El filtrado/lavado (color ámbar oscuro) se trató una vez más con carbón decolorante y luego se filtró en un lecho de celite. El filtrado claro se concentró al vacío a sequedad para dar un sólido el cual se trituró con agua y se filtró con succión. La torta se lavó con agua adicional (~100 mL), secada por succión, y luego colocada en un horno al vacío a 60°C durante 4 horas para dar 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-4-((4-(hidroximetil)bencil)oxi)isoindolin-1,3-diona como un sólido blanquecino (1.2 gm, 68% de rendimiento): HPLC: Simetría del Agua C18, 5 µm, 3.9 x 150 mm, 1 ml/min, 240 nm, 15/85 CH_3CN/0.1% de H_3PO_4, 5.08 min (99.9%); pf: 250-252; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1.95 - 2.07 (m, 1H, CHH), 2.41 - 2.67 (m, 2H, CHH, CHH), 2.78 - 3.00 (m, 1H, CHH), 4.50 (d, *J*= 5.1 Hz, 2H, CH_2OH), 5.09 (dd, *J*= 5.4, 12.7 Hz, 1H, CH), 5.19 *(t, J*= 5.6 Hz, 1H, OH), 5.36 (s, 2H, CH_2O), 7.24 - 7.40 (m, 2H, Ar), 7.41 - 7.53 (m, 3H, Ar), 7.59 (d, *J*= 8.5 Hz, 1H, Ar), 7.82 (dd, *J=7.4,* 8.5 Hz, 1H, Ar), 11.11 (s, 1H,

NH); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 21.88, 30.83, 48.67, 62.53, 69.91, 115.40, 116.52, 120.18, 126.44, 127.09, 133.17, 134.31, 136.86, 142.32, 155.42, 165.21, 166.68, 169.81, 172.66. LCMS: M+Na = 417; MH no se observó en modo de ionización positivo; Análisis Calculado para $C_{21}H_{18}N_2O6$: C, 63.96; H, 4.60; N, 7.10; Encontrado: C, 63.77; H, 4.52; N, 7.32.

Etapa 4 Preparación de 4-((4-(Bromometil)bencil)oxi)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolin-1,3-diona

Una suspensión de 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-4-(4-(hidroximetil)benciloxi)isoindolin-1,3-diona (1.05 g, 2.66 mmoles) en una mezcla de DCM y MeCN (25 mL, 10 mL) se agitó en un baño con hielo. A la mezcla se agregó PBr_3 (0.502 mL, 5.32 mmoles) en una porción. Después de 5 min, the el baño con hielo se eliminó y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante ~20 hora. A la mezcla de reacción se agregó NaBr (0.822 g, 7.99 mmoles) y bromuro de tetrabutilamonio (0.077 g, 0.240 mmol) y la agitación fue continua durante un adicional de 14 horas a temperatura ambiente. La reacción se concentró al vacío a un sólido blanquecino y el sólido se volvió a suspender en agua con agitación vigorosa y luego se filtró (embudo fritado medio). La torta se lavó con abundante agua (~250 mL, volumen total de filtrados y lavados) y luego se secó en un horno al vacío a 50°C para dar 4-((4-(bromometil)bencil)-oxi)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolin-1,3-diona como un sólido blanco (1.21 g, 99% de rendimiento): HPLC: Simetría del Agua C_{18}, 5 µm, 3.9 x 150 mm, 1 ml/min, 240 nm, 50/50 CH_3CN/0.1% de H_3PO_4, 4.85 min (99.5%); ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1.94 - 2.15 (m, 1H, CHH), 2.42 - 2.70 (m, 2H, CHH, CHH), 2.79 - 2.99 (m, 1H, CHH), 4.72 (s, 2H, CH_2),

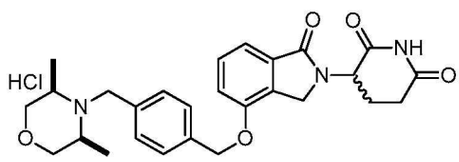
5.10 (dd, *J*= 5.4, 12.9 Hz, 1H, CH), 5.38 (s, 2H, CH_2), 7.38 - 7.54 (m, 5H, Ar), 7.59 (d, *J*= 8.5 Hz, 1H, Ar), 7.83 (dd, *J*=*7.3,* 8.4 Hz, 1H, Ar), 11.11 (s, 1H, NH); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 21.95, 30.91, 34.12, 48.75, 69.64, 115.57, 116.62, 120.18, 127.48, 129.42, 133.26, 136.33, 136.99, 137.72, 155.37, 165.27, 166.73, 169.87, 172.72; LCMS: M+Na = 479, 481; MH no se observó.

Etapa 5: Preparación de 2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-4-[4-(2-trifluorometil-5,6,8,8a-tetrahidro-1H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-7-ilmetil)-benciloxi]-isoindol-1,3-diona

A la solución de CH_2Cl_2 de 4-(4-(bromometil)benciloxi)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolin-1,3-diona (0.13 g, 0.284 mmol) se agregó 2-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazina (0.060 g, 0.313 mmol) y N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (0.152 ml, 0.853 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. A la mezcla de reacción se agregó agua (10 mL) y CH_2Cl_2 (10 mL) y se extrajo. La capa orgánica se concentró y el aceite resultante se purificó sobre columna de gel de sílice eluída con MeOH y CH_2Cl_2 para dar 2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-4-[4-(2-trifluorometil-5,6,8,8a-tetrahidro-1H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-7-ilmetil)-benciloxi]-isoindol-1,3-diona como un sólido blanco (120mg, 74%). Punto de fusión: 128-130°C. LC-MS m/e = 569. HPLC Simetría del Agua C-18, 3.9 X 150 mm, 5 micro, 1 ml/min, 240 nm, isocrático 50/50 CH_3CN/ 0.1% de H_3PO_4 en H_2O: t_R = 3.64 min (99%); ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1.94 - 2.12 (m, 1H, CHH), 2.41 - 2.47 (m, 1H, CHH), 2.54 - 2.67 (m, 1H, CHH), 2.77 - 2.95 (m, 1H, CHH), 3.01 (t, *J*= 5.4 Hz, 2H, CH_2), 3.81 (d, *J*= 7.6

Hz, 4H, CH_2,CH_2), 4.24 (*t*,*J*= 5.1 Hz, 2H, CH_2), 5.09 (dd, *J*= 5.4, 12.7 Hz, 1H, NCH), 5.37 (s, 2H, CH_2), 7.37 -7.55 (m, 5H,Ar), 7.61 (d,J=8.5Hz, 1H, Ar), 7.76 - 7.88 (m, 1H, Ar), 11.11 (s, 1H, NH); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 21.95, 30.90, 46.54, 47.67, 48.73, 49.21, 59.42, 69.89, 115.53, 116.59, 120.21, 127.42, 128.95, 133.26, 135.25, 136.99, 137.06, 152.84, 155.50, 165.29, 166.75, 169.87, 172.71. Análisis Calculado para $C_{27}H_{23}F_3N_6O_5$ + 0.5 H_2O + 0.2 Et_2O: C: 56.37%; H: 4.42%; N: 14.19%; Encontrado C: 56.27%; H: 4.20%; N: 14.05%.

5.118 <u>CLORHIDRATO DE 3-(4-((4-(((3R,5S)-3,5-DIMETILMORFOLINO)METIL)BENCIL)OXI)-1-OXOISOINDOLIN-2-IL)PIPERIDIN-2,6-DIONA</u>



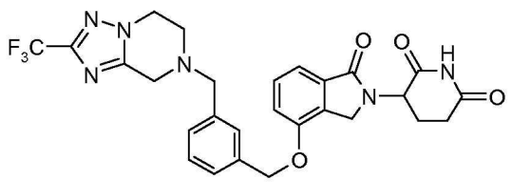
Etapa 1: A una suspensión de 5-amino-4-(4-(4-(bromometil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (250 mg, 0.526 mmol) en acetonitrilo (5 mL) se agregó (3R,5S)-3,5-dimetilmorfolina (79 mg, 0.684 mmol) como un sólido. La mezcla se agitó con sonicación intermitente para dar una solución clara y luego se agregó DIEA (0.197 mL, 1.128 mmoles). La solución clara resultante se agitó a temperatura ambiente. Después de alrededor de 24 horas, se agregó a demás (3R,5S)-3,5-dimetilmorfolina (79 mg, 0.526 mmol) y la mezcla se dejó agitar durante un adicional de 24 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró al vacío para dar 5-amino-4-(4-((4-(((3R,5S)-3,5-dimetilmorfolino)metil)-bencil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de (S)-metilo como un residuo oleoso (268 mg). El producto sin

purificar se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional, LCMS: MH = 510.

Etapa 2: El aceite obtenido en la etapa 1, se disolvió 5-amino-4-(4-(4-(((3R,5S)-3,5-dimetilmorfolino)-metil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (268 mg, 0.526 mmol, asumiendo un rendimiento cuantitativo a partir de la etapa anterior) en DMF (5 mL). A la solución se agregó carbonato de potasio anhidro (189 mg, 1.367 mmoles) y la mezcla se agitó a 85°C durante alrededor de 6 horas. El calentamiento fue discontínuo durante el fin de semana (muestra almacenada a 4°C) y luego se reanudo de nuevo durante un adicional de 24 horas. La mezcla de reacción enfriada se diluyó con EtOAc (~100 mL) y luego se lavó con $NaHCO_3$ ac. 1N (30 mL) y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y luego seconcentró al vacío para dar un aceite naranja. El aceite se disolvió en DMF (8 mL) y se purificó utilizando HPLC preparativo de fase inversa. El producto se eluyó con un gradiente de acetonitrilo/agua (0.1% de ácido fórmico en ambas fases móviles, 5 a 50% de MeCN durante 20 minutos) y las fracciones se recolectaron por la activación de masas. Las fracciones deseadas se combinaron, se trataron con HCl 1N (3 mL), y luego se concentraron al vacío para dar un sólido vítreo. El sólido se trató con HCl 2 N en Et_2O (1 mL) y se concentró al vacío. El sólido resultante se colocó en un horno al vacío a 60°C durante varias horas para dar clorhidrato de 3-(4-((4-(((3R,5S)-3,5-dimetilmorfolino)-metil)bencil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona como un sólido blanco (130 mg, 48% de rendimiento): HPLC: Simetría del Agua C_{18}, 5 µm, 3.9 x 150 mm, 1 ml/min, 240 nm, 5% de gradiente 95% en 10 min, CH_3CN/0.1% H_3PO_4, 5.90

min (96.2%); pf: 235-237°C; ^{1}H NMR (DMSO-d_6 con D_2O) δ 0.89 (d, *J*= 6.2 Hz, 6H, CH_3, CH_3), 1.96 - 2.15 (m, 1H, CHH), 2.41 - 2.53 (m, 3H, CHH, CH, CH), 2.58 - 2.70 (m, 1H, CHH), 2.80 - 2.98 (m, 1H, CHH), 3.00 - 3.19 (m, 2H, morf. CHH, CHH), 3.65 (dd, *J*= 2.9, 11.2 Hz, 2H, morf. CHH, CHH), 3.78 (br. s., 2H, CH_2), 4.31 (d, *J*= 17.6 Hz, 1H, CHH), 4.45 (d, *J*= 17.6 Hz, 1H, CHH), 5.09 (dd, *J* = 5.1, 13.2 Hz, 1H, CH), 5.23 (s, 2H, CH_2), 7.29 - 7.58 (m, 7H, Ar); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 17.73, 24.16, 32.97, 47.23, 50.90, 53.61, 55.17, 56.71, 71.34, 74.46, 117.03, 117.20, 129.39, 129.90, 131.81, 131.90, 134.99, 136.37, 142.45, 155.36, 170.27, 172.80, 174.91; LCMS: MH = 478; Análisis Calculado para $C_{27}H_{31}N_3O_5$ + 0.95 HCl: C, 63.31; H, 6.29; N, 8.20; Encontrado: C, 63.51; H, 6.20; N, 7.91.

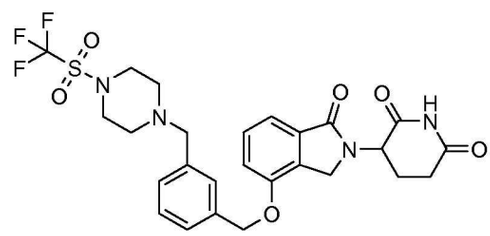
5.119 <u>3-(1-OXO-4-((3-((2-(TRIFLUOROMETIL)-5,6-DIHIDRO-[1,2,4]TRIAZOLO[1,5-A]PIRAZIN-7(8H)-IL)METIL) BENCIL)OXI)ISOINDOLIN-2-IL)PIPERIDIN-2,6-DIONA</u>



A la solución agitada de 3-(4-(3-(bromometil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona (500mg, 1.13 mmoles) en DCM (10 mL) se agregó 2-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazina (238 mg, 1.24 mmoles) y DIPEA (0.59 mL, 3.38 mmoles). La solución resultante se agitó a 40°C durante 27 horas. La mezcla de reacción se agregó mediante DCM (30 mL) y salmuera (20 mL). La mezcla se extrajo y la capa orgánica se secó mediante $MgSO_4$ y se concentró. El residuo se purificó para dar un vidrio similar a sólido. El sólido se

agitó en EtOAc(5 mL) y se agitó en dietiléter (40 mL) para dar 3-(1-oxo-4-((3-((2-(trifluorometil)-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-7(8H)-il)metil)bencil)oxi)-isoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona como un sólido blanco (391 mg, 62% de rendimiento); HPLC: Simetría del Agua C-18, 3.9 X 150 mm, 5 µm, 1 ml/min, 240 nm, 50/50, (CH_3CN/0.1% de H_3PO_4), 3.25 min (95.7%); pf: 213-215°C; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1.92 - 2.06 (m, 1H, CHH), 2.34 - 2.47 (m, 1H, CHH), 2.53 - 2.64 (m, 1H, CHH), 2.82 - 3.07 (m, 3H, CHH, CH_2), 3.81 (s, 4H, CH_2, CH_2), 4.17 - 4.49 (m, 4H, CHH, CHH, CH_2), 5.05 - 5.16 (m, 1H, CHH), 5.27 (s, 2H, CH_2), 7.28 - 7.54 (m, 7H, Ar), 10.97 (s, 1H, NH); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 22.33, 31.16, 45.09, 46.52, 47.73, 49.14, 51.58, 59.55, 69.55, 115.13, 115.28, 126.72, 128.06, 128.44, 128.59, 129.77, 129.96, 133.30, 136.81, 137.47, 152.82, 153.45, 167.96, 170.95, 172.78; LCMS MH = 555; Análisis Calculado para $C_{27}H_{25}F_3N_6O_4$: C, 58.48; H, 4.54; N, 15.16; Encontrado: C, 58.53; H, 4.21; N, 14.89.

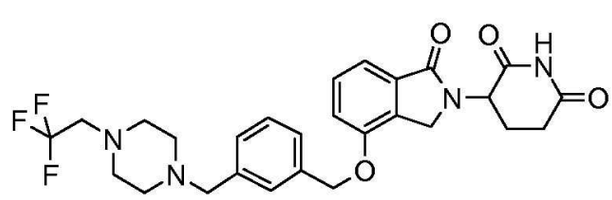
5.120 <u>3-{1-OXO-4-[3-(4-TRIFLUOROMETANSULFONIL-PIPERAZIN-1-ILMETIL)-BENCILOXI]-1,3-DIHIDRO-ISOINDOL-2-IL]-PIPERIDIN-2,6-DIONA</u>



A la solución agitada de 3-(4-(3-(bromometil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona (500 mg, 1.13 mmoles) en DCM (10 ml) se agregó mediante 1-(trifluorometilsulfonil)piperazina (320 mg, 1.47 mmoles) y DIPEA (0.59 ml, 3.38 mmoles). La solución

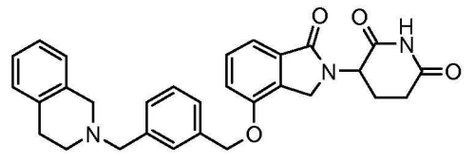
resultante se agitó a 40°C durante 22 horas. La mezcla de reacción se agregó mediante DCM (30 mL) y salmuera (20 mL). La mezcla se extrajo y capa orgánica se secó mediante $MgSO_4$ y se concentró. El residuo se purificó por ISCO dando un vidrio similar a sólido. El sólido se agitó en EtOAc (5 mL) y dietiléter (40 mL) para dar 3-{1-Oxo-4-[3-(4-trifluorometansulfonil-piperazin-1-ilmetil)-benciloxi]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-piperidin-2,6-diona como un sólido blanco (257 mg, 39% de rendimiento); HPLC: Simetría del Agua C-18, 3.9 X 150 mm, 5 µm, 1 ml/min, 240 nm, 27/73, (CH_3CN/0.1% de H_3PO_4), 4.82min (99.9%); pf: 150-152°C; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1.92 - 2.05 (m, 1H, CHH), 2.35 - 2.48 (m, 5H, CH_2, CH_2, CHH), 2.52 - 2.64 (m, 1H, CHH), 2.83 - 3.00 (m, 1H, CHH), 3.41 - 3.53 (m, 4H, CH_2, CH_2), 3.57 (s, 2H, CH_2), 4.26 (d, *J= 17.4 Hz*, 1H, CHH), 4.42 (d, *J= 17.4 Hz*, 1H, CHH), 5.11 (dd, *J*= 5.0, 13.3 Hz, 1H, CHH), 5.25 (s, 2H, CH_2), 7.25 - 7.35 (m, 3H, Ar), 7.35 - 7.43 (m, 3H, Ar), 7.44 - 7.53 (m, 1H, Ar), 10.97 (s, 1H, NH); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 22.33, 31.16, 45.06, 46.36, 51.56, 51.81, 61.11, 69.54, 115.13, 115.26, 126.49, 128.04, 128.46, 129.77, 129.95, 133.30, 136.64, 137.67, 153.43, 167.96, 170.93, 172.78; LCMS MH = 581; Análisis Calculado para $C_{26}H_{27}F_3N_4O_6S$ + 0.1 EtOAC + 0.1 Et_2O : C, 53.94; H, 4.86; N, 9.39; Encontrado: C, 54.05; H, 4.77; N, 9.16.

5.121 <u>3-(1-OXO-4-{3-[4-(2,2,2-TRIFLUORO-ETIL)-PIPERAZIN-1-ILMETILl-BENCILOXI}-1,3-DIHIDRO-ISOINDOL-2-IL)-PIPERIDIN-2,6-DIONA</u>



A la solución de CH_3CN (10 ml) de 3-(4-(3-(bromometil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona (0.495 g, 1.117 mmoles) (de hecho 0.55 g pero deducido a 10% en peso de THF) se agregó diclorhidrato de 1-(2,2,2-trifluoroetil)piperazina (0.323 g, 1.340 mmoles) y N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (0.738 ml, 4.47 mmoles) a temperatura ambiente. La mezcla turbia se volvió clara tan pronto como se agregó DIPEA. La solución se agitó durante 15 minutos y se evaporó bajo vacío para deshacerse de CH_3CN. El residuo resultante se purificó por columna de gel de sílice ($MeOH/CH_2Cl_2$) para dar 3-(1-Oxo-4-{3-[4-(2,2,2-trifluoro-etil)-piperazin-1-ilmetil]-benciloxi}-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piperidin-2,6-diona como un sólido blanco (0.485 g, 82% de rendimiento); pf, 112-114°C. HPLC: Simetría del Agua C-18, 3.9 X 150 mm, 5 µm, 1 ml/min, 240 nm, isocrático a 20/80 durante 10 min, (CH_3CN/0.1% de H_3PO_4), 5.64 min (99.9%). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1.92 - 2.06 (m, 1H, CHH), 2.28 - 2.48 (m, 5H, CHH, CH_2, CH_2), 2.53 - 2.66 (m, 5H, CHH, CH_2, CH_2), 2.83 - 3.00 (m, 1H, CHH), 3.12 (q, *J*= 10.3 Hz, 2H, CH_2), 3.47 (s, 2H, CH_2), 4.21 - 4.48 (m, 2H, CH_2), 5.11 (dd,J=5.1, 13.2 Hz, 1H, NCH), 5.25 (s, 2H, CH_2), 7.20 - 7.28 (m, 1H, Ar), 7.28-7.41 (m, 5H, Ar), 7.44 - 7.52 (m, 1H, Ar), 10.97 (s, 1H, NH). ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 22.38, 31.20, 45.10, 51.59, 52.42, 53.09, 56.27, 56.65, 57.04, 57.42, 61.67, 69.58, 115.17, 115.26, 124.09, 126.27, 127.81, 127.93, 128.35, 129.78, 129.97, 133.32, 136.53, 138.37, 153.44, 167.99, 170.95, 172.80. LCMS: m/e = 531. Análisis Calculado para $C_{27}H_{29}N_4O_4F_3$ (+0.1 H_2O, +0.1 EtOAc): C, 60.81; H, 5.59; N, 10.35. Encontrado: C, 60.72; H, 5.65; N, 10.09.

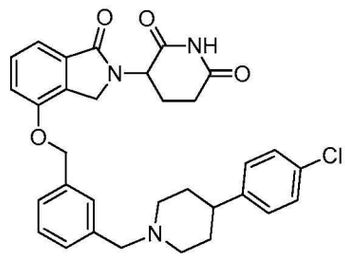
5.122 3-{4-[3-(3,4-DIHIDRO-1H-ISOQUINOLIN-2-ILMETIL)-BENCILOXI]-1-OXO-1,3-DIHIDRO-ISOINDOL-2-IL]-PIPERIDIN-2,6-DIONA



A la solución de CH_3CN (10 ml) de 3-(4-(3-(bromometil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona (0.222 g, 0.501 mmol) se agregó clorhidrato 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (0.102 g, 0.601 mmol) y N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (0.207 ml, 1.253 mmoles) a temperatura ambiente. La mezcla turbia se agitó a temperatura ambiente durante 40 minutos y se evaporó bajo vacío para deshacerse de CH_3CN. El residuo resultante se purificó por columna de gel de sílice ($MeOH/CH_2Cl_2$) para dar 3-{4-[3-(3,4-Dihidro-1H-isoquinolin-2-ilmetil)-benciloxi]-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-piperidin-2,6-diona como un sólido blanquecino (0.198 g, 80% de rendimiento); pf, 117-119°C. HPLC: Simetría del Agua C-18, 3.9 X 150 mm, 5 µm, 1 ml/min, 240 nm, isocrático a 20/80 durante 10 min, (CH_3CN/0.1% de H_3PO_4), 6.88 min (99.9%). ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 1.90 - 1.99 (m, 1H, CHH), 2.32 - 2.47 (m, 1H, CHH), 2.53 - 2.62 (m, 1H, CHH), 2.63 - 2.71 (m, 2H, CH_2), 2.75 - 2.83 (m, 2H, CH_2), 2.84 - 2.98 (m, 1H, CHH), 3.53 (s, 2H, CH_2), 3.67 (s, 2H, CH_2), 4.20 - 4.45 (m, 2H, CH_2), 5.10 (dd, *J*= 5.1, 13.2 Hz, 1H, NCH), 5.26 (s, 2H, CH_2), 6.94 - 7.15 (m, 4H, Ar), 7.28 - 7.53 (m, 7H, Ar), 10.97 (s, 1H, NH). ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 14.07, 22.35, 28.64, 31.21, 45.09, 50.15, 51.59, 55.38, 61.58, 69.63, 115.14, 115.26, 125.43, 125.93, 126.29, 126.35, 127.88, 128.34, 128.42, 129.79, 129.95, 133.32, 134.05, 134.74, 136.62,

138.70, 153.47, 167.99, 170.95, 172.80. LC/MS m/e=496. Análisis Calculado para $C_{30}H_{29}N_3O_4$ (+0.3 H_2O, +0.3 EtOAc): C, 71.05; H, 6.12; N, 7.97. Encontrado: C, 71.00; H, 6.14; N, 7.91.

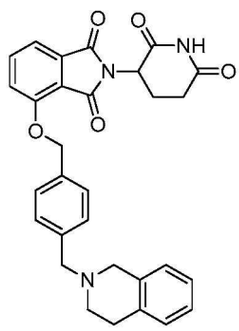
5.123 3-(4-((3-((4-(4-CLOROFENIL)PIPERIDIN-1-IL)METIL)BENCIL)OXI)-1-OXOISOINDOLIN-2-IL)PIPERIDIN-2,6-DIONA



A la solución de CH_2Cl_2 de 3-(4-(3-(bromometil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona (0.5 g, 1.128 mmoles) se agregó 4-(4-clorofenil)piperidina (0.232 g, 1.184 mmoles) y N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (0.602 ml, 3.38 mmoles). La solución se agitó a temperatura ambiente durante la noche. A la mezcla se agregó agua (10 mL), CH_2Cl_2 (15 mL) y se extrajo. La capa orgánica se concentró luego se purifcó sobre columna de gel de sílice eluída con CH_2Cl_2 y MeOH para dar 3-(4-((3-((4-(4-clorofenil)piperidin-1-il)metil)bencil)-oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona como un sólido blanco (340 mg, 54%). Punto de fusión: 180-182°C. LC-MS m/e=558, 560. HPLC Simetría del Agua C-18, 3.9 X 150 mm, 5 micro, 1 ml/min, 240 nm, isocrático 30/70 CH_3CN/0.1% de H_3PO_4 en H_2O: 4.34 min (99%). ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 1.49 - 1.78 (m, 4H, CH_2, CH_2), 1.89-2.10 (m, 3H, CHH,CH_2), 2.33 - 2.47 (m, 2H, CHH,CH), 2.53 - 2.61 (m, *J* = 13.8 Hz, 1H, CHH), 2.79 - 2.98 (m, *J* = 11.5 Hz, 3H, CH_2, CHH), 3.51

(s, 2H, CH_2), 4.20 -4.50(m, 2H, CH_2), 5.11 (dd, *J =5.0),* 13.1 Hz, 1H, NCH), 5.27 (s, 2H, CH_2), 7.19 - 7.53 (m, 11H,Ar), 10.97 (s, 1H, NH). ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 22.34, 31.16, 32.85, 41.09, 45.09, 51.55, 53.40, 62.13, 69.58, 115.16, 115.23, 126.20, 127.95, 128.17, 128.30, 128.40, 128.56, 129.74, 129.96, 130.41, 133.30, 136.46, 138.75, 145.17, 153.42, 167.97, 170.93, 172.78. Análisis Calculado para $C_{32}H_{32}ClN_3O_4$: C%:68.87; H%:5.78; N%:7.53; Encontrado: C%: 68.59; H%: 5.83; N%: 7.39.

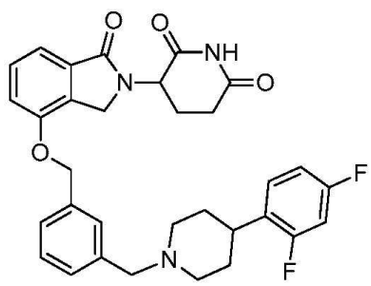
5.124 <u>4-((4-((3,4-DIHIDROISOQUINOLIN-2(1H)-IL)METIL)BENCIL)OXI)-2-(2,6-DIOXOPIPERIDIN-3-IL)ISOINDOLIN-1,3-DIONA</u>



A la suspensión de CH_2Cl_2 de 4-(4-(bromometil)benciloxi)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolin-1,3-diona (0.25 g, 0.547 mmol) se agregó 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (0.080 g, 0.601 mmol) y N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (0.212 g, 1.640 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. A la mezcla se agregó CH_2Cl_2 y agua y se extrajo. La capa orgánica se concentró y purificó sobre columna de gel de sílice eluída con CH_2Cl_2 y MeOH para dar un sólido. El sólido se recristalizó a partir de CH_3CN (3 mL) para dar 4-((4-((3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)metil)bencil)oxi)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolin-1,3-diona como un

sólido amarillo (90 mg, 32%). Punto de fusión (determinado en casa): 124-126°C. LC-MS m/e= 510. HPLC Simetría del Agua C-18, 3.9 X 150 mm, 5 micro, 1 ml/min, 240 nm, isocrático 30/70 CH_3CN/0.1% de H_3PO_4 en H_2O: 3.52 min (98.5 %). ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 1.97 - 2.11 (m, 1H, CHH), 2.42 - 2.47 (m, 1H, CHH), 2.54-2.62 (m, 3H, CHH, CH_2), 2.64 - 2.71 (m, 2H, CH_2), 2.76 - 2.98 (m, 3H, CHH, CH_2), 3.54 (s, 2H, CH_2), 3.66 (s, 2H, CH_2), 5.03 - 5.16 (m, 1H, NCH), 5.37 (s, 2H, CH_2), 6.94 - 7.12 (m, 3H, Ar), 7.37 - 7.44 (m, 2H, Ar), 7.45 - 7.53 (m, 3H, Ar), 7.61 (d, *J*= 8.3 Hz, 1H, Ar), 7.83 (dd, *J*= 7.5, 8.4 Hz, 1H, Ar), 11.11 (s, 1H, NH). ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 21.09, 27.77, 30.06, 47.89, 49.30, 54.57, 60.62, 69.13, 114.65, 119.38, 124.57, 125.06, 125.46, 126.48, 127.54, 127.95, 132.41, 133.21, 133.87, 133.94, 136.13, 137.43, 154.69, 164.45, 165.90, 169.02, 171.87. Análisis Calculado para $C_{30}H_{27}N_3O_5$ C: 70.71%; H: 5.34%; N: 8.25%. Encontrado: C: 67.07%; H: 5.12%; N: 7.81%.

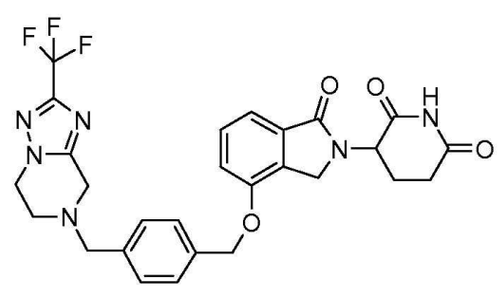
5.125 <u>3-(4-((3-((4-(2,4-DIFLUOROFENIL)PIPERIDIN-1-IL)METIL)BENCIL)OXI)-1-OXOISOINDOLIN-2-IL)PIPERIDIN-2,6-DIONA</u>



A la solución de CH_2Cl_2 de 3-(4-(3-(bromometil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona (0.45 g, 1.015 mmoles) se agregó 4-(2,4-difluorofenil)piperidina (0.210 g, 1.066 mmoles) y N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (0.542 ml, 3.05 mmoles). La

mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. A la mezcla se agregó agua y CH_2Cl_2, se extrajo y se purificó por columna de gel de sílice eluída con MeOH y CH_2Cl_2 para dar 3-(4-((3-((4-(2,4-difiuorofenil)piperidin-1-il)metil)-bencil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona como un sólido blanco (250 mg, 44%). Punto de fusión: 211-213°C. LC-MS m/e=560. HPLC: Simetría del Agua C_{18}, 5 µm, 3.9 x 150 mm, 1 ml/min, 240 nm, isocrático 30/70 CH_3CN/0.1% de H_3PO_4: 4.68 min (97.6%). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1.66 (br. s., 4H, CH_2, CH_2), 1.89 - 2.07 (m, 3H, CH_2, CHH), 2.43 (dd, *J*= 4.3, 13.0 Hz, 1H, CHH), 2.53 - 2.61 (m, *J*= 19.3 Hz, 1H, CHH), 2.73 (quin, *J*= 7.5 Hz, 1H, CH), 2.82 - 3.03 (m, 3H, CH_2, CHH), 3.51 (s, 2H, CH_2), 4.11 - 4.52 (m, 2H, CH_2), 5.11 (dd,J=5.1, 13.2 Hz, 1H, NCH), 5.27 (s, 2H, CH_2), 7.02 (td, *J*= 2.2, 8.5 Hz, 1H, Ar), 7.10 - 7.21 (m, 1H, Ar), 7.24 - 7.54 (m, 8H, Ar), 10.97 (s, 1H, NH). ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 22.34, 31.16, 31.61, 34.62, 51.58, 53.43, 62.12, 69.60, 103.20, 103.54, 103.90, 111.21, 111.49, 115.16, 115.25, 126.21, 127.96, 128.31, 128.41, 128.62, 128.68, 128.87, 128.98, 129.07, 129.74, 129.96, 133.30, 136.48, 138.74, 153.43, 158.17, 158.33, 158.84, 159.02, 161.42, 161.58, 162.08, 162.26, 167.97, 170.93, 172.77. Análisis Calculado para $C_{32}H_{31}F_2N_3O_4$: C%: 68.68; H%: 5.58; N%:7.51. Encontrado: C%: 68.57; H%: 5.52; N%: 7.60.

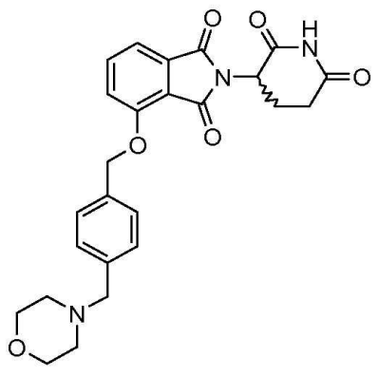
5.126 3-{1-OXO-4-[4-(2-TRIFLUOROMETIL-5,6-DIHIDRO-8H-[1,2,4]TRIAZOLO[1,5-A]PIRAZIN-7-ILMETIL)-BENCILOXI]-1,3-DIHIDRO-ISOINDOL-2-IL}-PIPERIDIN-2,6-DIONA



A la mezcla agitada de 3-(4-(4-(bromometil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona (1.0 g, 2.256 mmoles) y 2-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazina (0.477 g, 2.481 mmoles) en MeCN (15 mL) se agregó DIPEA (1.0 mL, 5.6 mmoles). La mezcla resultante se calentó a 50°C durante 16 horas y se concentró a alrededor de 3 mL seguido por la adición de Et_2O (40 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente y se formó el sólido. El sólido se purificó al agitarse en CH_3CN (17 mL) a reflujo para dar 3-{1-Oxo-4-[4-(2-trifluorometil-5,6-dihidro-8H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-7-ilmetil)-benciloxi]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-piperidin-2,6-diona como un sólido blanco (580 mg, 46% de rendimiento). HPLC: Simetría del Agua C-18, 3.9 X 150 mm, 5 µm, 1 ml/min, 240 nm, 40/60, (CH_3CN/0.1% de H_3PO_4), 6.32min (99.8%); pf: 215-217°C; ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 1.92 - 2.05 (m, 1H, CHH), 2.35 - 2.48 (m, 1H, CHH), 2.53 - 2.63 (m, 1H, CHH), 2.83 - 2.98 (m, 1H, CHH), 3.02 *(t,J*= 5.4 Hz, 2H, CH_2), 3.81 (d, *J*= 5.3 Hz, 4H, CH_2, CH_2), 4.19 - 4.32 (m, 3H, CHH, CH_2), 4.42 *(d,J= 17.4 H*z, 1H, CHH), 5.11 (dd, *J*= 5.1, 13.2 Hz, 1H, CHH), 5.25 (s, 2H, CH_2), 7.29 - 7.37 (m, 2H, Ar), 7.37 - 7.44 (m, 2H, Ar), 7.45 - 7.53 (m, 3H, Ar), 10.97 (s, 1H, NH); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 22.29, 31.11, 45.02, 46.49, 47.67, 49.12, 51.52, 59.38, 69.29, 114.93, 115.19, 127.75, 128.87, 129.75, 129.89, 133.26, 135.69, 136.99, 152.77, 153.42, 167.92, 170.89, 172.74; LCMS MH = 555; Análisis Calculado para $C_{27}H_{25}F_3N_6O_4$: C, 58.48; H, 4.54; N, 15.16A; Encontrado: C, 58.50; H, 4.23; N, 15.08; HPLC quiral: AGP quiral/C_{18}, 4.0X150 mm, 5 µm, 0.8 ml/min, UV

240 nm, fase móvil A: MeOH, fase móvil B: NH40Ac 10 mM), 20/80, a 8.78 min (1.37%) y 11.51 min (93.56%); ee% = (93.56-1.37)/(93.56+1.37)* 100% =97%.

5.127 <u>2-(2,6-DIOXO-PIPERIDIN-3-IL)-4-(4-MORFOLIN-4-ILMETIL-BENZILOXI)-ISOINDOL-1,3-DIONA</u>



Etapa 1: A una solución de 3-hidroxiftalato de dimetilo (1.0 g, 4.76 mmoles) en THF (40 ml, 488 mmoles), se agregó trifenilfosfina sobre resina de poliestireno (1.6 gm/mmol, 4.76 g, 7.61 mmoles). Después de dejar la resina dilatar por varios minutos a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se enfrió en un baño con hielo a 0°C. A la mezcla agitada, se agregó por goteo DIAD (1.48 mL, 7.61 mmoles). Después de alrededor de 10 min, se agregó (4-(morfolinometil)fenil)metanol (1.48 g, 7.14 mmoles) en una porción. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. La resina se removió por filtración y se enjuagó sobre un embudo fritado con succión utilizando MeOH y DCM alterna lavados dos veces. El filtrado combinado se concentró al vacío para dar el producto sin purificar como un aceite amarillo (4 g). El aceite se dividió entre EtOAc (200 mL) y HCl 0.25 N (150 mL). La capa orgánica se lavó con un adicional de 100 mL de

HCl 0.25 N. La capa acuosa, que contiene el producto, se concentró sobre un evaporador rotatorio a un jarabe (alrededor de 10 mL). El jarabe se dividió entre EtOAc (300 mL) y NaOH 1 N (100 mL). La capa acuosa se lavó con otra porción de EtOAc (alrededor de 200 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (Na_2SO_4), se concentraron al vacío, y se secaron en un horno al vacío a 40°C durante la noche para dar dimetiléster del ácido 3-(4-morfolin-4-ilmetil-benciloxi)-ftálico como un aceite amarillo pálido (2.6 g). El producto sin purificar se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

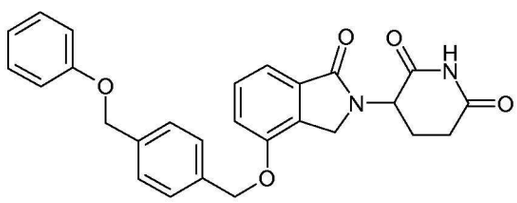
Etapa 2: A una solución de 3-(4-(morfolinometil)benciloxi)ftalato de dimetilo (1.9 g, 4.76 mmoles) en THF (20 ml, 244 mmoles), se agregó agua (0.180 ml, 9.99 mmoles). Con agitación a temperatura ambiente, se agregó por goteo KO^tBu (9.99 ml, 9.99 mmol, 1M en THF). Después de alrededor de 24 horas, se agregó agua (1 mL) y la mezcla se calentó hasta 45°C. Después de alrededor de 22 horas, la mezcla se diluyó con Et_2O (100 mL) y se filtró a través de un embudo fritado. El sólido se acidificó con HCl acuoso 1N (10 mL) y la mezcla resultante se concentró a sequedad sobre un evaporador rotatorio para dar un sólido blanco (2.2 g) que fue determinado por LCMS para ser una mezcla de ~1:3 de 1-metiléster del ácido 3-(4-morfolin-4-ilmetil-benciloxi)-ftálico y ácido 3-(4-morfolin-4-ilmetil-benciloxi)-ftálico, respectivamente. La mezcla se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 3: A una suspensión de 1-metiléster del ácido 3-(4-morfolin-4-ilmetil-benciloxi)-ftálico y ácido 3-(4-morfolin-4-ilmetil-benciloxi)-ftálico (1.7 g, 3.75 mmol, asumiendo 82% en peso) en piridina (30 mL), se agregó rac.

clorhidrato de 3-aminopiperidin-2,6-diona (0.803 g, 4.88 mmoles) como un sólido. Un condensador de reflujo se colocó sobre RBF y la mezcla resultante se calentó en un baño de aceite a 118°C durante alrededor de 24 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y luego se concentró al vacío para remover la mayor parte de la piridina. El resto del residuo oscuro sólido se sometió a suspensión en EtOAc (alrededor de 100 mL), se agitó durante la noche a temperatura ambiente, luego se filtró en un embudo fritado medio. El sólido se lavó con abundante EtOAc y luego se secó por succión. El sólido restante se transfirió a un matraz con EtOAc (400 mL) y $NaHCO_3$ ac. de 3 0.5 N (100 mL). La mezcla se agitó vigorosamente durante la noche. Las fases se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc adicional (~300 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y luego se trataron con Na_2SO_4 y carbón descolorante. La suspensión se mezcló y luego se filtró sobre un lecho de Supercell. El filtrado claro se concentró al vacío y la espuma blanca resultante se disolvió en mínimo de MeCN (~3 mL). A la solución se agregó Et_2O en porciones pequeñas (alrededor de 25 mL, total), resultando en un precipitado blanco. La suspensión se sometió a sonicación para disolver los agregados sólidos en una suspensión bien dispersada. La suspensión entonces se filtró y la torta se lavó con unas cuantas porciones pequeñas de Et_2O (~50 mL, total). La torta se secó por succión y luego a sequedad adicional en un horno al vacío a 55°C para dar 2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-4-(4-morfolin-4-ilmetil-benciloxi)-isoindol-1,3-diona como un sólido blanco (950 mg, 55% de rendimiento sobre la etapa 1-3): HPLC: Simetría del Agua C_{18}, 5 µm, 3.9 x 150 mm, 1 ml/min, 240

nm, 17/83 CH_3CN/0.1% H_3PO_4, 5.34 min (99.8%); pf: 205-207°C; ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 1.92 - 2.14 (m, 1H, CHH), 2.28 - 2.42 (m, 4H, CH_2, CH_2), 2.43 - 2.66 (m, 2H, CHH, CHH), 2.78 - 3.00 (m, 1H, CHH), 3.46 (s, 2H, CH_2), 3.52 - 3.64 (m, 4H, CH_2, CH_2), 5.09 (dd, *J*= 5.4, 12.9 Hz, 1H, CH), 5.35 (s, 2H, CH_2), 7.29 - 7.39 (m, 2H, Ar), 7.42 - 7.52 (m, 3H, Ar), 7.60 (d, *J*= 8.5 Hz, 1H, Ar), 7.82 (dd, *J*= 7.4, 8.5 Hz, 1H, Ar), 11.11 (s, 1H, NH); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 21.88, 30.84, 48.67, 53.06, 62.01, 66.08, 69.85, 115.42, 116.50, 120.11, 127.18, 128.93, 133.18, 134.72, 136.91, 137.61, 155.44, 165.21, 166.68, 169.80, 172.66; LCMS: MH = 464; Análisis Calculado para $C_25H_{25}N_3O_6$ + 0.06 H_2O: C, 64.64; H, 5.45; N, 9.04; H_2O, 0.23; Encontrado: C, 64.75; H, 5.13; N, 8.91; H_2O, 0.23.

5.128 <u>3[1-OXO-4-(4-FENOXIMETIL-BENZILOXI)-1,3-DIHIDRO-ISOINDOL-2-IL]-PIPERIDIN-2,6-DIONA</u>



Etapa 1: Preparación de 5-amino-5-oxo-4-(1-oxo-4-(4-(fenoximetil)benciloxi)isoindolin-2-il)pentanoato de metilo

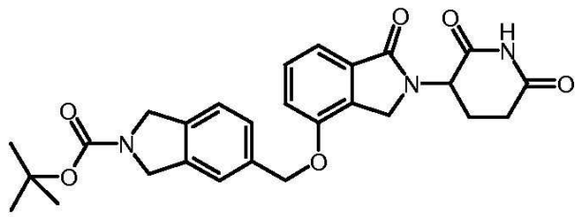
A la solución de acetonitrilo de 5-amino-4-(4-hidroxi-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (0.5 g, 1.711 mmoles) se agregó 1-(bromometil)-4-(fenoximetil)benceno (0.474 g, 1.711 mmoles) y carbonato de potasio (0.236 g, 1.711 mmoles). La mezcla se agitó a 50°C durante 3 días. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se concentró y se purificó por columna de gel de sílice

eluída con CH_2Cl_2 y MeOH para dar 5-amino-5-oxo-4-(1-oxo-4-(4-(fenoximetil)benciloxi)isoindolin-2-il)pentanoato de metilo como un sólido blanco (0.8 g, 47%).

Etapa 2: Preparación de 3-[1-Oxo-4-(4-fenoximetil-benciloxi)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-piperidin-2,6-diona

A la solución de THF de 5-amino-5-oxo-4-(1-oxo-4-(4-(fenoximetil)benciloxi)isoindolin-2-il)pentanoato de metilo (0.8 g, 1.638 mmoles) se agregó ter-butóxido de potasio (0.202 g, 1.801 mmoles) a -78°C. La mezcla se agitó a esta temperatura durante 1 hora luego se agregó agua y CH_2Cl_2. Después de la extracción, la capa orgánica se concentró para dar 3-[1-Oxo-4-(4-fenoximetil-benciloxi)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-piperidin-2,6-diona como un sólido blanco (0.70 g, 94%). Punto de fusión determinado en casa: 110-112°C. LC-MS m/e= 457. HPLC Simetría del Agua C-18, 3.9 X 150 mm, 5 micro, 1 ml/min, 240 nm, gradiente 5/95 a 5/95 CH_3CN/ 0.1% de H_3PO_4 en H_2O durante 5 minutos y permaneció en 95/5 durante 5 min: 10.48 min (96%). ^1H NMR(DMSO-d_6) δ 1.90-2.04 (m, 1H, CHH), 2.31 - 2.48 (m, *J* = 4.3, 13.2 Hz, 1H, CHH), 2.52 - 2.65 (m, 1H, CHH), 2.80 - 3.01 (m, 1H, CHH), 4.16 - 4.50 (m, 2H, CH_2), 5.03 - 5.16 (m, 3H, NCH, CH_2), 5.26 (s, 2H, CH_2), 6.88 - 7.05 (m, 3H, Ar), 7.21 - 7.37 (m, 4H, Ar), 7.42 - 7.56 (m, 5H, Ar), 10.97 (s, 1H, NH); CNMR (DMSO-d_6): δ 15.11, 22.33, 31.17, 45.077, 51.57, 68.72, 69.28, 114.73, 114.97, 115.25, 120.68, 127.76, 129.45, 129.79, 129.96, 133.31, 136.16, 136.94, 153.41, 158.22, 167.98, 170.94, 170.94, 172.80. Análisis Calculado para $C_{27}H_{24}N_2O_5$+ 0.3 H_2O, C 71.04%, H 5.30%, N 6.14%. Encontrado: C 69.89%, H 5.48%, N 5.82%.

5.129 5-((2-(2,6-DIOXOPIPERIDIN-3-IL)-1-OXOISOINDOLIN-4-ILOXI)METIL)ISOINDOLIN-2-CARBOXILATO DE *ter*-BUTILO



Etapa 1: Hidruro de sodio (60%, 3.6 g, 90.5 mmoles) se agregó a una solución agitada de N-BOC-propargilamina (10.8 g, 69.6 mmoles) en THF (80 mL). La suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y se agregó por goteo una solución de propargilo bromuro/tolueno (80%, 16.6 g, 111.3 mmoles) (ligeramente exotérmica). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se disolvió en EtOAc (150 mL) y se lavó con agua (4X40 mL) y salmuera (40 mL), y se secó. El solvente se removió y el residuo se purificó por cromatografía (SiO_2, EtOAc: Hexano 30: 70 a 80: 20) para dar N-BOC-diprop-2-inilamina (8.5 g, 63% de rendimiento): ^1H NMR ($CDCl_3$) δ 1.48 (s, 9H), 2.22 (s, 2H), 4.17 (b, 4H).

Etapa 2: Se agregó por goteo alcohol propargílico (7.3 g, 144.9 mmoles) a una solución agitada de N-BOC-diprop-2-inil-amina (7.0 g, 36.2 mmoles) en etanol absoluto (150 mL) a 3°C. Se agregó dicloruro de tris(trifenilfosfin)rodio (1.0 g) en una porción. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó por cromatografía (SiO_2, EtOAc: Hexano 10: 90 a 40: 60) para dar ter-butiléster del ácido 5-hidroximetil-1,3-dihidro-isoindol-2-carboxílico (5.2 g, 57% de

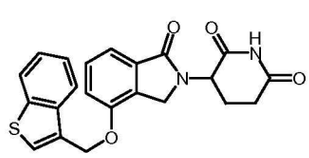
rendimiento): ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 1.51 (s, 9H), 2.07 (b, 1H), 4.62 (s, 4H), 4.68 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 7.20-7.27 (m, 3H).

Etapa 3: Se agregó azodicarboxilato de diisopropilo (1.0 g, 5.0 mmoles) a una suspensión agitada de trifenilfosfina enlazada a polímero (4.3 g, 5.3 mmoles) en THF (40 mL) a 3-5°C. La mezcla se agitó a 3°C durante 10 minutos y a la solución de 5-amino-4-(4-hidroxi-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (1.0 g, 3.3 mmoles) y ter-butiléster del ácido 5-hidroximetil-1,3-dihidro-isoindol-2-carboxílico (1.1 g, 4.3 mmoles) en THF (60 mL) a 3-6°C. Después de agitar a 3°C durante 5 min, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se filtró y el sólido se lavó con CH_2Cl_2 (30 mL). El filtrado se concentró y el residuo se disolvió en CH_2Cl_2 (80 mL) y se lavó con $NaHCO_3$ saturado (25 mL), agua (2X25 mL), y salmuera (25 mL), y se secó. El solvente se removió y el residuo se purificó por cromatografía (SiO_2, CH_3OH: CH_2Cl_2 3: 97) para dar 5-((2-(1-amino-5-metoxi-1,5-dioxopentan-2-il)-1-oxoisoindolin-4-iloxi)metil)-isoindolin-2-carboxilato de ter-butilo (1.3 g, 73% de rendimiento): ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 1.52 (s, 9H), 2.17-2.41 (m, 4H), 3.64 (s, 3H), 4.36-4.46 (dd, J= 17.7 y 29.4 Hz, 2H), 4.67-4.71 (m, 4H), 4.91 (m, 1H), 5.15 (s, 2H), 5.43 (s, 1H), 6.35 (s, 1H), 7.05-7.08 (m, 1H), 7.26-7.32 (m, 3H), 7.40-7.45 (m, 2H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$) δ 24.04, 28.55, 30.45, 45.28, 51.82, 52.27, 53.89, 70.02, 70.16, 79.81, 114.44, 116.18, 121.59, 121.98, 122.93, 123.08, 126.64, 129.90, 133.43, 135.50, 137.69, 153.70, 154.51, 169.36, 171.49, 172.88.

Etapa 4: Una solución de t-butóxido de potasio/THF (1M, 2.4 mL, 2.4 mmoles) se agregó lentamente a

una solución agitada de 5-((2-(1-amino-5-metoxi-1,5-dioxopentan-2-il)-1-oxoisoindolin-4-iloxi)metil)-isoindolin-2-carboxilato de ter-butilo (1.3 g, 2.4 mmoles) en THF (20 mL) a 5°C. La mezcla de reacción se agitó a 5°C durante 30 minutos luego se enfrió bruscamente con NH_4Cl sat. (5 mL). La mezcla se agitó con CH_2Cl_2 (50 mL) y agua (15 mL) y la capa acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (30 mL). La solución de CH_2Cl_2 Combinada se lavó con $NaHCO_3$ sat. (30 mL), agua (2X30 mL), y salmuera (30 mL), y se secó. El solvente se removió y el residuo se purificó por cromatografía (SiO_2, CH_3OH: CH_2Cl_2 3: 97) para dar 5-((2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-4-iloxi)metil)-isoindolin-2-carboxilato de ter-butilo (0.6 g, 50% de rendimiento): pf 178-180°C; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1.45 (s, 9H), 1.96-2.02 (m, 1H), 2.41-2.60 (m, 2H), 2.86-2.91 (m, 1H), 4.28 (d, J = 17.4 Hz, 1H), 4.38 (d, J = 17.4 Hz, 1H), 4.59 (b, 4H), 5.07-5.14 (dd, J = 5.1 y 13.5 Hz, 1H), 5.24 (s, 2H), 7.31-7.51 (m, 6H), 10.97 (s, 1H); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 22.34, 28.12,31.18, 45.08, 51.48, 51.65, 69.42, 78.80, 115.01, 115.25, 122.15, 122.88, 126.94, 129.79, 129.95, 133.30, 135.82, 136.41, 136.96, 137.44, 138.40, 167.97, 170.96, 172.82; Calculado para $C_{27}H_{29}N_3O_6$: C, 65.98; H, 5.95; N, 8.55. Encontrado: C, 65.76; H, 6.10; N, 8.33.

5.130 <u>3-(4-(BENZO[B]TIOFEN-3-ILMETOXI)-1-OXOISOINDOLIN-2-IL)-PIPERIDIN-2,6-DIONA</u>



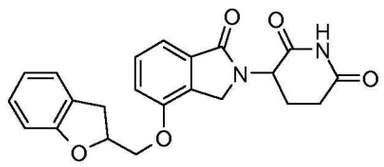
Etapa 1: Se agregó azodicarboxilato de diisopropilo (1.1 g, 5.5 mmoles) a una suspensión agitada

de 5-amino-4-(4-hidroxi-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (0.8 g, 2.7 mmoles), 1-benzotiofen-3-ilmetanol (0.7 g, 4.1 mmoles) y trifenilfosfina enlazada a polímero (1.8 g, 5.5 mmoles) en THF (60 mL) a 5-8°C. Después de la adición, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se filtró y el sólido se lavó con CH_2Cl_2 (30 mL). El filtrado se concentró y el residuo se purificó por cromatografía (SiO_2, CH_3OH: CH_2Cl_2 3: 97) para dar 5-amino-4-(4-(benzo[b]tiofen-3-ilmetoxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (1 g, 77%).

Etapa 2: Una solución de t-butóxido de potasio/THF (1M, 2.3 mL, 2.3 mmoles) se agregó a una solución agitada de 5-amino-4-(4-(benzo[b]tiofen-3-ilmetoxi)-1-oxoisoindolin-2-il]-5-oxopentanoato de metilo (1.0g, 2.3 mmoles) en THF (30 mL) a 5°C. La mezcla se agitó a 5°C durante 10 minutos luego se calentó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió en un baño con hielo y se enfrió bruscamente con HCl 1N (10 mL). La mezcla se agitó con CH_2Cl_2 (50 mL) y agua (10 mL) y la capa acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (30 mL). La solución de CH_2Cl_2 combinada se lavó con agua (2X40 mL), salmuera (40 mL) y se secó. El solvente se removió y el residuo se purificó por cromatografía (SiO_2, CH_3OH: CH_2Cl_2 3: 97) para dar 3-(4-benzo[b]tiofen-3-ilmetoxi)-1-oxoisoindolin-2il)-piperidin-2,6-diona (0.3 g, 32% de rendimiento): pf 231-233°C ; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1.94-1.98 (m, 1H), 2.28-2.58 (m, 2H), 2.85-2.95 (m, 1H), 4.24 (d, J = 17.4 Hz, 1H), 4.34 (d, J = 17.7 Hz, 1H), 5.06-5.12 (dd, J = 5.1 y 13.2 Hz, 1H), 5.52 (s, 2H), 7.33-7.52 (m, 5H), 7.92-8.03 (m, 3H), 10.94 (s, 1H); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 22.28, 31.13, 45.04, 51.52,

64.29, 115.05, 115.31, 122.11, 122.96, 124.04, 124.64, 126.79, 129.80, 129.93, 131.36, 133.31, 137.71, 139.76, 153.34, 167.94, 170.94, 172.78; Calculado para $C_{22}H_{18}N_2O_4S$ + 0.5 H_2O: C, 63.30; H, 4.61; N, 6.74; S, 7.72. Encontrado: C, 63.85; H, 4.41; N, 6.75; S, 7.96.

5.131 <u>3-[4-(2,3-DIHIDRO-BENZOFURAN-2-ILMETOXI)-1-OXO-1,3-DIHIDRO-ISOINDOL-2-IL]-PIPERIDIN-2,6-DIONA</u>

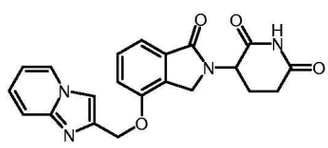


Etapa 1: La trifenilfosfina enlazada a polímero (1.6 g, 2.06 mmoles, 1.25 mmol/g) se agregó a la solución agitada de metiléster del ácido 4-carbamoil-4-(4-hidroxi-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-butírico (300 mg, 1.03 mmoles) en THF (10 mL) a 0°C. La mezcla resultante se agitó a 0°C durante 10 min, seguido por la adición de DIAD (412 mg, 2.06 mmoles). Luego minutos mas tarde, se agregó (2,3-Dihidro-benzofuran-2-il)-metanol (250 mg, 1.66 mmoles) a la mezcla. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 7.5 horas y la reacción se completó. La mezcla de reacción se filtró, y el sólido se lavó con diclorometano (7 x 20 mL). El filtrado se concentró y el residuo se purificó por cromatografía ISCO para dar metiléster del ácido 4-Carbamoil-4-[4-(2,3-dihidro-benzofuran-2-ilmetoxi)-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-butírico como un aceite (380mg, 87% de rendimiento): LCMS MH = 425.

Etapa 2: Se agregó KO*t*Bu (100.5 mg, 0.89 mmol) a la solución agitada de metiléster del ácido 4-carbamoil-4-[4-(2,3-dihidro-benzofuran-2-ilmetoxi)-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-butírico (380 mg, 0.89 mmol) en

tetrahidrofurano (18 mL) a 0°C. La mezcla se agitó a 0°C durante 0.5 horas y la reacción se completó. La mezcla de reacción fría se agregó mediante HCl (0.1N, ac. 10 mL), seguido por la adición de diclorometano (25 mL) y salmuera (10 mL). La mezcla se extrajo y la capa orgánica se secó mediante $MgSO_4$ y se concentró bajo vacío. El residuo se purificó por cromatografía ISCO para dar 3-[4-(2,3-dihidro-benzofuran-2-ilmetoxi)-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-piperidin-2,6-diona como un sólido blanco (243 mg, 70% de rendimiento). HPLC: Simetría del Agua C-18, 3.9 X 150 mm, 5 µm, 1 ml/min, 240 nm, 40/60 (acetonitrilo/0.1% de H_3PO_4): t_R = 4.32(98%); pf: 258-260°C; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1.90 - 2.05 (m, 1H, CHH), 2.28 - 2.46 (m, 1H, CHH), 2.54 - 2.66 (m, 1H, CHH), 2.82 - 2.99 (m, 1H, CHH), 3.04 - 3.20 (m, 1H, CHH), 3.35 - 3.43 (m, 1H, CHH), 3.97 - 4.45 (m, 4H, CHH, CHH, CHH, CHH), 5.03 - 5.22 (m, 2H, CNH, COH), 6.75 (d, J = 7.9 Hz, 1H, Ar), 6.79 - 6.88 (m, 1H, Ar), 7.02 - 7.13 (m, 1H, Ar), 7.19 - 7.37 (m, 3H, Ar), 7.42 - 7.55 (m, 1H, Ar), 10.98 (s, 1H, NH); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 22.39, 44.75,51.52, 70.33,80.31, 108.89, 114.88, 115.36, 120.29, 124.94, 126.61, 127.74, 127.79, 129.72, 129.76, 129.84, 133.24, 153.54, 159.08, 167.93, 170.96, 172.81; LCMS MH = 393; Análisis Calculado para $C_{22}H_{20}N_2O_5$ + 0.3 H_2O : C, 66.42; H, 5.22; N, 7.04. Encontrado: C, 66.28; H, 5.12; N, 7.34.

5.132 <u>3-(4-(IMIDAZO[1,2-A]PIRIDIN-2-ILMETOXI)-1-OXOISOINDOLIN-2-IL)PIPERIDIN-2,6-DIONA</u>



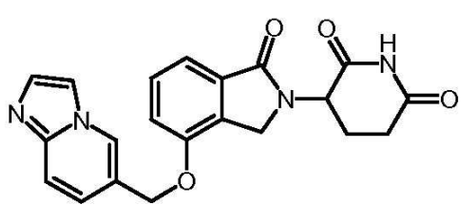
Etapa 1: Se agregó azodicarboxilato de

diisopropilo (1.1 g, 5.5 mmoles) a una suspensión agitada de 5-amino-4-(4-hidroxi-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (0.8 g, 2.7 mmoles), imidazo[1,2-a]piridin-2-ilmetanol (0.6 g, 4.1 mmoles) y trifenilfosfina enlazada a polímero (1.8 g, 5.5 mmoles) en THF (100 mL) a 5-8°C. Después de la adición, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se filtró y el sólido se lavó con cloruro de metileno (30 mL). El filtrado se concentró y el residuo se purificó por cromatografía (amina columna, CH_3OH: CH_2Cl_2 3: 97) para dar 5-amino-4-(4-(imidazo[1,2-a]piridin-2-ilmetoxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (0.5 g, 41% de rendimiento): ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1.99-2.28 (m, 4H), 3.50 (s, 3H), 4.41 (d, J = 18.0 Hz, 1H), 4.51 (d, J = 18.0 Hz, 1H), 4.71-4.75 (m, 1H), 5.35 (s, 2H), 6.89 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 7.18-7.30 (m, 3H), 7.41-7.58 (m, 4H), 8.05 (s. 1H), 8.55 (d, J = 6.0 Hz, 1H).

Etapa 2: Se agregó t-butóxido de potasio/THF (1M, 1.1 mL, 1.1 mmoles) a una solución agitada de 5-amino-2-(4-(imidazo[1,2-a]piridin-2-ilmetoxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (0.4 g, 1.1 mmoles) en THF (30 mL) y DMF (20 mL). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió en un baño con hielo y se enfrió bruscamente con agua (30 mL). La mezcla se agitó con cloruro de metileno (40 mL) y la capa acuosa se extrajo con cloruro de metileno (2x40 mL). La solución orgánica combinada se lavó con agua (40 mL) y salmuera (40 mL), y se secó. El solvente se removió y el residuo se agitó con agua (20 mL). La mezcla se filtró y el sólido se volvió a suspender con cloruro de metileno (15 mL) para dar 3-(4-(imidazo[1,2-a]piridin-2-ilmetoxi)-1-

oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona (0.1 g, 28%) como un sólido blanco: pf 222-224°C; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1.96-2.01 (m, 1H), 2.35-2.51 (m, 2H), 2.58-2.91 (m, 1H), 4.26 (d, J = 17.4 Hz, 1H), 4.36 (d, J = 17.4 Hz, 1H), 5.08-5.14 (dd, J = 5.1 y 13.5 Hz, 1H), 5.36 (s, 2H), 6.87-6.91 (dt, J = 0.9 y 6.6 Hz, 1H), 7.21-7.55 (m, 5H), 8.03 (s, 1H), 8.51-8.53 (dd, J = 0.9 y 6.6 Hz, 1H), 10.97 (s, 1H); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 22.35, 31.17, 45.06,51.54, 64.63, 111.79, 112.14, 115.01, 115.18, 116.65, 124.90, 126.95, 129.78, 129.84, 133.26, 141.54, 144.28, 153.45, 167.98, 170.96, 172.81; Calculada Para $C_{21}H_{18}N_4O_4$ + 0.25 H_2O: C, 63.87, H, 4.72; N, 14.19. Encontrado: C, 63.99, H, 4.60; N, 14.20.

5.133 3-(4-(IMIDAZO[1,2-A]PIRIDIN-6-ILMETOXI)-1-OXOISOINDOLIN-2-IL)-PIPERIDIN-2,6-DIONA

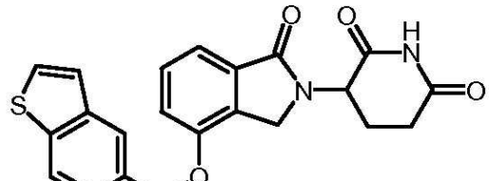


Etapa 1: Se agregó azodicarboxilato de diisopropilo (1.3 g, 6.2 mmoles) a una suspensión agitada de 5-amino-4-(4-hidroxi-1-oxo-isoindolin-2-il)-5-oxo-pentanonato de metilo (0.9 g, 3.1 mmoles), imidazo[1,2-a]piridin-6-ilmetanol (0.7 g, 4.6 mmoles) y trifenilfosfina enlazada a polímero (2.1 g, 6.2 mmoles) en THF (70 mL) a 5-8°C. Después de la adición, la mezcla se agitó a 5°C durante 5 minutos luego se calentó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se filtró y el sólido se lavó con CH_2Cl_2 (30 mL). El filtrado se concentró y el residuo se purificó por cromatografía (SiO_2, CH_3OH: CH_2Cl_2 3: 97) para dar 5-amino-4-(4-(imidazo[1,2-a]piridin-

6-ilmetoxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (0.8 g, 65%).

Etapa 2: Una solución de t-butóxido de potasio/THF (1M, 2.0 mL, 2.0 mmoles) se agregó a una solución agitada de 5-amino-4-(4-(imidazo[1,2-a]piridin-6-ilmetoxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (0.8 g, 2.0 mmoles) en THF (50 mL) a 5°C. La mezcla se agitó a 5°C durante 10 minutos luego se calentó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió en un baño con hielo y se enfrió bruscamente con agua (30 mL). La mezcla se extrajo con CH_2Cl_2 (3X30 mL) y la solución CH_2Cl_2 combinada se lavó con salmuera (40 mL) y se secó. El solvente se removió y el residuo se purificó por cromatografía (SiO_2, CH_3OH: CH_2Cl_2 3: 97) para dar 3-(4-(imidazo[1,2-a]piridin-6-ilmetoxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-piperidin-2,6-diona (0.25 g, 32% de rendimiento): pf 270-272°C; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 2.00 (m, 1H), 2.26-2.53 (m, 2H), 2.85-2.97 (m, 1H), 4.29 (d, J = 17.4 Hz, 1H), 4.39 (d, J = 17.7 Hz, 1H), 5.08-5.14 (dd, J = 5.1 y 13.2 Hz, 1H), 5.26 (s, 2H), 7.28-7.41 (m, 3H), 7.51 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.58-7.61 (m, 2H), 7.97 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 10.97 (s, 1H); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 22.35, 31.15, 45.04, 51.54, 67.26, 113.45, 115.07, 115.45, 116.84, 120.99, 125.10, 125.95, 129.83, 130.01, 133.34, 133.44, 144.01, 153.26, 167.94, 170.94, 172.80; Calculado para $C_{21}H_{18}N_4O4$ + 0.15 H_2O: C, 64.19; H, 4.69; N, 14.25. Encontrado: C, 64.10; H, 4.60; N, 14.32.

5.134 3-(4-(BENZO[B]TIOFEN-3-ILMETOXI)-1-OXOISOINDOLIN-2-IL)-PIPERIDIN-2,6-DIONA



Etapa 1: Se agregó azodicarboxilato de diisopropilo (1.1 g, 5.47 mmoles) a una solución agitada de 5-amino-4-(4-hidroxi-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (0.8 g, 2.7 mmoles), 1-benzotiofen-5-ilmetanol (0.7 g, 4.1 mmoles) y trifenilfosfina enlazada a polímero (1.8 g, 5.5 mmoles) en THF (60 mL) a 5-8°C. Después de la adición, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se filtró y el sólido se lavó con CH_2Cl_2 (30 mL). El filtrado se concentró y el residuo se purificó por cromatografía (SiO_2, CH_3OH: CH_2Cl_2 3: 97) para dar 5-amino-4-(4-(benzo[b]tiofen-5-ilmetoxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (0.8 g, 56%).

Etapa 2: Una solución de t-butóxido de potasio/THF (1M, 2.3 ml, 2.3 mmoles) se agregó a una solución agitada de 5-amino-4-(4-(benzo[b]tiofen-5-ilmetoxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (1.0 g, 2.3 mmoles) en THF (30 mL) a 5°C. La mezcla se agitó a 5°C durante 10 minutos luego se calentó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió en un baño con hielo y se enfrió bruscamente con HCl 1N (10 mL). La mezcla se diluyó con CH_2Cl_2 (50 mL) y agua (10 mL). La capa acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (30 mL) y la solución CH_2Cl_2 combinada se lavó con agua (2X40 mL) y salmuera (40 mL), y se secó. El solvente se removió y el residuo se purificó por cromatografía (SiO_2, CH_3OH: CH_2Cl_2 3: 97) para dar 3-(4-benzo[b]tiofen-5-ilmetoxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-piperidin-2,6-diona (0.4 g, 36% de rendimiento): pf 213-215°C; ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 1.95-2.01

(m, 1H), 2.36-2.52 (m, 2H), 2.85-2.95 (m, 1H), 4.30 (d, J = 17.4 Hz, 1H), 4.40 (d, J = 17.4 Hz, 1H), 5.08-5.14 (dd, J = 5.1 y 13.5 Hz, 1H), 5.37 (s, 2H), 7.31-7.37 (2d, J = 8.1 y 7.5 Hz, 2H), 7.46-7.51 (m, 3H), 7.79 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 8.00-8.04 (m, 2H), 10.97 (s, 1H); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 22.33, 31.17, 45.09, 51.57, 69.67, 115.05, 115.23, 122.68, 122.77, 123.89, 124.11, 128.09, 129.79, 129.97, 132.84, 133.31, 138.75, 139.50, 153.46, 167.98, 170.95, 172.80; Calculado para $C_{22}H_{18}N_2O_4S$: C, 65.01; H, 4.46; N, 6.89; S, 7.89. Encontrado: C, 64.66; H, 4.07; N, 6.76; S, 7.87.

5.135 3-(1-OXO-4-(QUINOLIN-6-ILMETOXI)-ISOINDOLIN-2-IL)PIPERIDIN-2,6-DIONA



Etapa 1: se agregó lentamente DIBAL/tolueno (1M, 16 mL, 16 mmoles) a una solución agitada de quinolin-6-carboxilato de metilo (1.0 g, 5.3 mmoles) en THF (30 mL) a -60°C. La solución resultante se agitó a -20°C durante 1.5 horas y luego de manera cuidadosa se enfrió bruscamente con agua (15 mL). La mezcla se concentró y el residuo se agitó en EtOAc (80 mL) y $NaHCO_3$ saturada (20 mL). La mezcla se filtró y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2X30 mL). La solución EtOAc combinada se lavó con agua (30 mL) y salmuera (30 mL) y se secó ($MgSO_4$). El solvente se removió y el residuo se purificó por cromatografía (SiO_2, EtOAc: CH_2Cl_2 1: 1) para dar quinolin-6-il-metanol (0.5 g, 62% de rendimiento): ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 4.69 (d, J = 5.1 Hz, 2H), 5.42 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 7.49-7.53 (dd, J = 4.5 y 8.4 Hz,

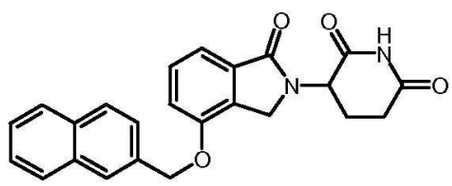
1H), 7.69-7.72 (dd, J = 1.8 y 8.7 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.32-8.36 (dd, J = 0.9 y 8.4 Hz, 1H), 8.85-8.87 (dd, J = 1.8 y 4.2 Hz, 1H).

Etapa 2: Se agregó azodicarboxilato de diisopropilo (0.7 g, 3.6 mmoles) a una suspensión agitada de trifenilfosfina enlazada a polímero (3 g, 3.8 mmoles) en THF (40 mL) a 3-6°C. Después de agitado durante 10 minutos a 3°C, se agregó lentamente una solución de 5-amino-4-(4-hidroxi-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (0.7 g, 2.4 mmoles) y quinolin-6-il-metanol (0.5 g, 3.1 mmoles) en THF (40 mL) a 3-7°C. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se filtró y el sólido se lavó con CH_2Cl_2 (30 mL). El filtrado se concentró y el residuo se purificó por cromatografía (SiO_2, CH_3OH: CH_2Cl_2 5: 95) para dar 5-amino-5-oxo-4-(1-oxo-4-(quinolin-6-ilmetoxi)-isoindolin-2-il)pentanoato de metilo (0.5 g, 46%).

Etapa 3: KO-t-Bu/THF (1M, 1.1 mL, 1.1 mmoles) se agregó lentamente a una solución agitada de 5-amino-5-oxo-4-(1-oxo-4-(quinolin-6-ilmetoxi)isoindolin-2-il)pentanoato de metilo (0.5 g, 1.1 mmoles) a 5°C. La mezcla de reacción se agitó 30 minutos a 5°C luego se enfrió bruscamente con NH_4Cl sat. (5 mL). La mezcla se agitó con CH_2Cl_2 (50 mL) y $NaHCO_3$ saturada (15 mL). La capa acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (30 mL) y la solución de CH_2Cl_2 combinada se lavó con agua (20 mL) y salmuera (30 mL), y se secó ($MgSO_4$). El solvente se removió y el residuo se agitó con CH_2Cl_2 (3 mL) y éter (3 mL). El sólido se recolectó para dar 3-(1-oxo-4-(quinolin-6-ilmetoxi)isoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona (0.3g, 60% de rendimiento): pf 267-269°C; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1.97-2.02 (m, 1H), 2.42-2.62 (m, 2H), 2.86-2.92 (m, 1H),

4.35 (d, J = 17.4 Hz, 1H), 4.45 (d, J = 17.4 Hz, 1H), 5.10-5.16 (dd, J = 5.1 y 13.2 Hz, 1H), 5.47 (s, 2H), 7.33-7.37 (m, 2H), 7.47-7.57 (m, 2H), 7.86-7.89 (dd, J = 1.8 y 8.7 Hz, 1H), 8.04-8.09 (m, 2H), 8.38-8.41 (dd, J = 0.9 y 8.4 Hz, 1H), 8.90-8.92 (dd, J = 1.8 y 4.2 Hz, 1H), 10.98 (s, 1H); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 22.36, 31.17, 45.10,51.58,69.27, 115.08, 115.39, 121.74, 126.41, 127.60, 129.02, 129.22, 129.84, 120.02, 133.37, 134.96, 136.01, 147.36, 150.71, 153.40, 167.97, 170.98, 172.82; Calculado para $C_{23}H_{19}N_3O_4$ + 0.2 H_2O: C, 68.21; H, 4.83; N, 10.37. Encontrado: C, 68.04; H, 4.78; N, 10.10.

5.136 <u>3-(4-(NAFTALEN-2-ILMETOXI)-1-OXOISOINDOLIN-2-IL)-PIPREIDIN-2,6-DIONA</u>

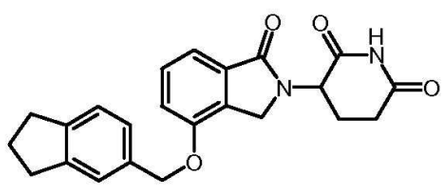


Etapa 1: Se agregó azodicarboxilato de diisopropilo (0.8 g, 4.1 mmoles) lentamente a una suspensión agitada de trifenilfosfina enlazada a polímero (3.0 g, 4.5 mmoles) en THF (40 mL) a 3-6°C. Después de agitar a 3°C durante 10 min, se agregó una solución de 5-amino-4-(4-hidroxi-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (0.8 g, 2.7 mmoles), 2-nafalen-metanol (0.7 g, 4.1 mmoles) y trietilamina (0.4 g, 4.1 mmoles) en THF (40 mL) a 3-6°C. Después de la adición, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se filtró y el sólido se lavó con CH_2Cl_2 (30 mL). El filtrado se concentró y el residuo se purificó por cromatografía (SiO_2, CH_3OH: CH_2Cl_2 3: 97) para dar 5-amino-

4-(4-(naftalen-2-ilmetoxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (0.6 g, 50%).

Etapa 2: Una solución de t-butóxido de potasio/THF (1M, 1.4 mmoles) se agregó lentamente a una solución agitada de 5-amino-4-(4-(naftalen-2-ilmetoxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (0.6 g, 1.4 mmoles) en THF (20 mL) a 5°C. La solución resultante se agitó a 5°C durante 30 minutos luego se enfrió bruscamente con NH_4Cl saturado (5 mL). La mezcla se agitó con CH_2Cl_2 (40 mL) y agua (15 mL). La capa acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (40 mL) y la solución de CH_2Cl_2 combinada se lavó con agua (20 mL) y salmuera (20 mL), y se secó. El solvente se removió y el residuo se purificó por cromatografía (SiO_2, CH_3OH: CH_2Cl_2 3: 97) para dar 3-(4-(naftalen-2-ilmetoxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-piperidin-2,6-diona (0.2 g, 36% de rendimiento): pf 277-279°C; ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 1.97-2.02 (m, 1H), 2.42-2.61 (m, 2H), 2.85-2.95 (m, 1H), 4.33 (d, J = 17.4 Hz, 1H), 4.43 (d, J = 17.4 Hz, 1H), 5.09-5.15 (dd, J = 5.1 y 13.2 Hz, 1H), 5.42 (s, 2H), 7.32-7.39 (m, 2H), 7.46-7.56 (m, 3H), 7.60-7.64 (m, 1H), 7.91-7.96 (m, 3H), 8.02 (s, 1H), 10.97 9s, 1H); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 22.34, 31.17, 45.11,51.58,69.67, 115.08, 115.29, 125.58, 126.18, 126.31, 127.57, 127.77, 128.12, 129.81, 130.00, 132.57, 132.71, 133.34, 134.21, 153.47, 167.98, 170.96, 172.81; Calculado para $C_{24}H_{20}N_2O_4$: C, 71.99; H, 5.03; N, 7.00. Encontrado: C, 71.71; H, 5.09; N, 6.93.

5.137 <u>3-(4-((2,3-DIHIDRO-1H-INDAN-5-IL)METOXI)-1-OXOISOINDOLIN-2-IL)-PIPERIDIN-2,6-DIONA</u>

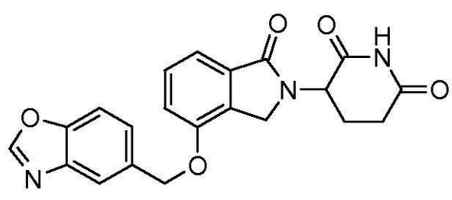


Etapa 1: Se agregó azodicarboxilato de diisopropilo (0.8 g, 4.1 mmoles) a una suspensión agitada de trifenilfosfina enlazada a polímero (3.5 g, 4.4 mmoles) en THF (40 mL) a 3-5°C. Después de agitar a 3°C durante 10 min, se agregó lentamente una solución de 5-amino-4-(4-hidroxi-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (0.8 g, 2.7 mmoles) y 5-hidroximetilindano (0.5 g, 3.6 mmoles) en THF (40 mL) a 3-5°C. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se filtró y el sólido se lavó con CH_2Cl_2 (30 mL). El filtrado se concentró y el residuo se disolvió en CH_2Cl_2 (80 mL) y se lavó con $NaHCO_3$ saturado (30 mL), agua (2X30 mL) y salmuera (30 mL), y se secó. El solvente se removió y el residuo se purificó por cromatografía (SiO_2, CH_3OH: CH_2Cl_2 3: 97) para dar 5-amino-4-(4-((2,3-dihidro-1H-indan-5-il)metoxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (0.7 g, 60% de rendimiento): ^1H NMR ($CDCl_3$) δ 2.05-2.45 (m, 6H), 2.89-2.96 (m, 4H), 3.64 (s, 3H), 4.35-4.49 (dd, J = 17.4 y 26.4 Hz, 2H), 4.87-4.92 (dd, J = 6.0 y 8.7 Hz, 1H), 5.10 (s, 2H), 5.37 (s, 1H), 6.33 (s, 1H), 7.08-7.28 (m, 4H), 7.37-7.44 (m, 2H).

Etapa 2: Una solución de t-butóxido de potasio/THF (1M, 1.5 mL, 1.5 mmoles) se agregó lentamente a una solución agitada de 5-amino-4-(4-((2,3-dihidro-1H-indan-5-il)metoxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (0.6 g, 1.5 mmoles) en THF (20 mL) a 5°C. La solución resultante se agitó a 5°C durante 30 minutos luego se enfrió bruscamente con NH_4Cl sat. (5 mL). La mezcla se agitó con CH_2Cl_2 (50 mL) y agua (15 mL) y la capa acuosa se

extrajo con CH_2Cl_2 (30 mL). La solución de CH_2Cl_2 Combinada se lavó con agua (20 mL) y salmuera (20 mL), y se secó. El solvente se removió y el residuo sólido se agitó con acetona (10 mL) para dar 3-(4-((2,3-dihidro-1H-indan-5-il)metoxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona (0.3 g, 58% de rendimiento): pf 216-218°C; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1.96-2.08 (m, 3H), 2.41-2.60 (m, 2H), 2.82-2.96 (m, 5H), 4.26 (d, J = 17.7 Hz, 1H), 4.36 (d, J = 17.7 Hz, 1H), 5.07-5.13 (dd, J = 5.1 y 13.5 Hz, 1H), 5.19 (s, 2H), 7.23-7.25 (m, 2H), 7.30-7.33 (m, 3H), 7.47 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 10.86 (s, 1H); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 22.31, 25.05, 31.17, 32.00, 32.17, 45.08, 51.56, 69.76, 114.98, 115.11, 123.77, 124.15, 125.84, 129.76, 129.92, 133.26, 134.32, 143.60, 143.98, 153.50, 167.99, 170.96, 172.81; Calculado para $C_{23}H_{22}N_2O_4$ + 0.3 H_2O: C, 69.79; H, 5.75; N, 7.08. Encontrado: C, 69.72; H, 5.67; N, 6.91.

5.138 <u>3-(4-(BENZO[D]OXAZOL-5-ILMETOXI)-1-OXOISOINDOLIN-2-IL)PIPERIDIN-2,6-DIONA</u>



Etapa 1: Una mezcla de 5-metilbenzo[d]oxazol (2g, 15 mmoles), NBS (2.67g, 15 mmoles) y peróxido de benzoilo (50mg, 0.21 mmol) se calentó a reflujo en CCl_4 (50mL) durante la noche. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, y el precipitado resultante se removió por filtración. El filtrado se concentró bajo presión reducida y el residuo se purificó por ISCO (40 g columna,

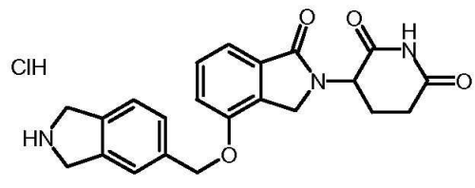
EtOAc/hexanos gradiente de 0% a 20% en 40 minutos) para dar 5-(bromometil)benzo[d]oxazol (1.6 g, 50% de rendimiento); ^{1}H NMR (DMSO-d_6): 4.88 (s, 2H, CH_2), 7.55 (dd, J = 1.7, 8.5 Hz, 1H, Ar), 7.77 (d, J = 8.5 Hz, 1H, Ar), 7.91 (d, J = 1.5 Hz, H, Ar), 8.79 (s, 1H, Ar).

Etapa 2: A una suspensión de carbonato de potasio (189 mg, 1.37 mmoles) en DMF (5 mL), se agregaron 5-(bromometil)benzo[d]oxazol (261 mg, 1.23 mmoles) y 5-amino-4-(4-hidroxi-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (400mg, 1.37 mmoles). La mezcla formada se agitó a temperatura ambiente durante el fin de semana. Se agregó 5-(bromometil)benzo[d]oxazol adicional (87 mg, 0.41 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se enfrió bruscamente con agua (40 mL) a 0°C, el producto se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 mL), y las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (20 mL) y salmuera (20 mL). El solvente se evaporó bajo vacío y el producto se purificó con ISCO (40 g columna, gradiente de MeOH/CH_2Cl_2 de 0% a 5% en 40 minutos) para dar 5-amino-4-(4-(benzo[d]oxazol-5-ilmetoxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (440 mg, 76% de rendimiento); ^{1}H NMR (DMSO-d_6): 1.82 - 2.37 (m, 4H, CH_2, CH_2), 3.50 (s, 3H, CH_3), 4.34 - 4.64 (m, 2H, CH_2), 4.67 - 4.83 (m, 1H, CH), 5.38 (s, 2H, CH_2), 7.18 (s, 1H, NH*H*), 7.26 - 7.41 (m, 2H, Ar), 7.45 (d, J = 7.7 Hz, 1H, Ar), 7.59 (dd, J = 1.4, 8.4 Hz, 2H, Ar), 7.81 (d, J = 8.3 Hz, 1H, Ar), 7.96 (d, J = 0.9 Hz, 1H, NHH), 8.78 (s, 1H, Ar).

Etapa 3: A una mezcla de 5-amino-4-(4-(benzo[d]oxazol-5-ilmetoxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (450 mg, 1.06 mmoles) en THF (20 mL), se agregó ter-butóxido de potasio (119 mg, 1.06

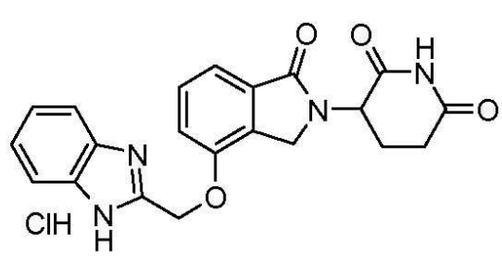
mmoles) a 0°C. La mezcla formada se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. Se agregó ter-butóxido de potasio adicional (48 mg, 0.43 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La reacción se enfrió bruscamente con ácido acético (1 mL) a 0°C, el solvente se evaporó a sequedad, el residuo se tomó en actonitrilo (5 mL), y agua (10 mL) se agregó por goteo, luego se agregó bicarbonato de sodio saturado para ajustar el pH a 7. La mezcla se agitó durante la noche, el sólido resultante se filtró y se volvió a suspender con acetonitrilo (3 mL) para dar 3-(4-(benzo[d]oxazol-5-ilmetoxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona como un sólido blanco (180 mg, 43% de rendimiento); pf: 209-211°C; ^{1}H NMR (DMSO-d_6): 1.89 - 2.07 (m, 1H, CHH), 2.35 - 2.48 (m, 1H, CHH), 2.60 (br. s., 1H, CHH), 2.82 - 3.02 (m, 1H, CHH), 4.22 - 4.54 (m, 2H, CH_2), 5.11 (dd, J = 5.1, 13.2 Hz, 1H, CH), 5.38 (s, 2H, CH_2), 7.35 (dd, J = 7.6, 10.6 Hz, 2H, Ar), 7.44 - 7.55 (m, 1H, Ar), 7.58 (dd, J = 1.5, 8.5 Hz, 1H, Ar), 7.80 (d, J = 8.5 Hz, 1H, Ar), 7.95 (d, J = 0.9 Hz, 1H, Ar), 8.78 (s, 1H, Ar), 10.97 (s, 1H, NH); ^{13}C NMR (DMSO-d_6): 22.33, 31.16, 45.10,51.58,69.32, 111.09, 115.03, 115.29, 119.48, 125.56, 129.78, 130.02, 133.33, 133.40, 139.83, 149.05, 153.35, 154.75, 167.99, 170.95, 172.81; LCMS MH = 392; HPLC: Simetría del Agua C-18, 3.9 X 150 mm, 5 µm, 1 ml/min, 240 nm, 25/75 acetonitrilo/0.1% H_3PO_4 t_R = 4.59 (98.54%); Análisis Calculado para $C_{21}H_{17}N_3O_5$ + 0.3 H_2O: C, 63.57; H, 4.47; N, 10.59; Encontrado: C, 63.54; H, 4.31; N, 10.58.

5.139 CLORHIDRATO DE 3-(4-(ISOINDOLIN-5-IL)METOXI)-1-OXOISOINDOLIN-2-IL)PIPERIDIN-2,6-DIONA



Una solución de 5-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-4-iloxi)metil)isoindolin-2-carboxilato de ter-butilo (0.6g, 1.3 mmoles) en THF (20 mL) se trató con HCl/éter (2M, 1.9 mL, 3.8 mmoles) y se agitó a temperatura ambiente durante 8 horas. Se agregó éter (10 mL) y el sólido se recolectó. El sólido se volvió a suspender con CH_2Cl_2 (15 mL) para dar clorhidrato de 3-(4-(isoindolin-5-il)metoxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona (0.5 g, 88% de rendimiento): pf 270-272°C; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1.97-2.00 (m, 1H), 2.41-2.61 (m, 2H), 2.87-2.93 (m, 1H), 4.28 (d, J = 15 Hz, 1H), 4.39 (d, J = 18 Hz, 1H), 4.50 (s, 4H), 5.08-5.14 (dd, J = 6 y 15 Hz, 1H), 5.28 (s, 2H), 7.32-7.52 (m, 6H), 10.01 (s, 2H), 10.98 (s, 1H); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 22.35, 31.18, 45.08, 49.73, 49.79, 51.57, 69.19, 115.01, 115.33, 122.14, 123.01, 127.77, 129.81, 129.93, 133.32, 134.89, 135.47, 136.95, 153.31, 167.95, 170.96, 172.83; Calculado para $C_{22}H_{23}N_3O_4C_1$ + 0.5 H_2O: C, 60.48; H, 5.31; N, 9.62; Cl, 8.11. Encontrado: C, 60.11; H, 5.21; N, 9.38; Cl, 8.27.

5.140 <u>CLORURO DE HIDRÓGENO 3-(4-((1H-BENZO[D]IMIDAZOL-2-IL)METOXI)-1-OXOISOINDOLIN-2-IL)PIPERIDIN-2,6-DIONA</u>



Etapa 1: A una solución agitada de 2-(clorometil)-1H-benzo[d]imidazol (1 g, 6.00 mmoles) en DMF (10 ml, 129 mmoles), se agregó dicarbonato de di-ter-butilo (1.375 g, 6.30 mmoles) a temperatura ambiente. Después de alrededor de 10 min, cantidades catalíticas de DMAP (0.05 g, 0.409 mmol) se agregó a la mezcla rxn. La solución resultante se agitó durante 5 minutos adicionales a temperatura ambiente (relación indicada de LCMS ha llegado a su finalización) y la mezcla se incubó a 4°C durante la noche. La mezcla de reacción se concentró al vacío a un aceite el cual se diluyó con EtOAc (~200 mL), se transfirieron a un embudo de separación, y se lavó con KH_2PO_4 1 M acuoso (pH~5, 2x50 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó (Na_2SO_4), y se concentró al vacío. El residuo se secó en un horno al vacío para dar 2-(clorometil)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de ter-butilo como un aceite ámbar (1.6 g, 97% de rendimiento). El aceite se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional. ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1.59 - 1.76 (m, 9H, tBu), 5.13 (s, 2H, CH_2), 7.33 - 7.51 (m, 2H, Ar), 7.62 -7.84 (m, 1H, Ar), 7.87 - 8.10 (m, 1H, Ar); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 27.36, 86.28, 114.88, 119.99, 124.52, 125.61, 132.77, 141.16, 147.47, 150.23; una señal de carbono (CH_2Cl) no se observó debido a la superposición con DMSO-d_6; confirmado por HMQC; LCMS MH = 267, 269 (véase principalmente-fragmentación Boc.

Etapa 2: 5-amino-2-(4-hidroxi-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de *ter*-Butilo (500 mg, 1.495 mmoles) y carbonato de potasio (227 mg, 1.645 mmoles) se suspendieron en DMF (7 mL) a temperatura ambiente. A la mezcla agitada a temperatura ambiente, se agregó 2-(clorometil)-1H-

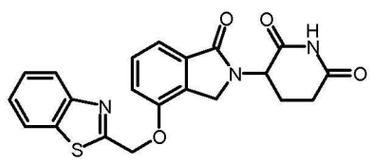
benzo[d]imidazol-1-carboxilato de *ter*-butilo (439 mg, 1.645 mmoles) como una solución en DMF (3 mL). La suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante alrededor de 15 horas. La mezcla de reacción sin purificar se dividió entre EtOAc (150 mL) y agua (~50 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera (50 mL), se secó (Na_2SO_4), y se concentró al vacío. El residuo oleoso se diluyó con diclorometano (~10 mL), se concentró a sequedad (2x de diclorometano) y el aceite resultante se colocó en un horno al vacío a 40°C durante varias horas para producir 2-((2-(5-amino-1-ter-butoxi-1,5-dioxopentan-2-il)-1-oxoisoindolin-4-iloxi)metil)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de *ter*-butilo (1 g) como un aceite naranja, el cual se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional. LCMS MH (-Boc) = 465.

Etapa 3: 2-((2-(5-amino-1-ter-butoxi-1,5-dioxopentan-2-il)-1-oxoisoindolin-4-iloxi)metil)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de *ter*-Butilo (844 mg, 1.495) se disolvió en THF (10 ml, 122 mmoles). A la solución agitada a temperatura ambiente, se agregó KO*t*Bu (2 ml, 2.0 mmol, THF 1.0 M) en un modo de goteo rápido mediante jeringa y el progreso de la reacción fue monitoreada de cerca por LCMS. Después de alrededor de 50 min, se agregó un adicional de KO*t*Bu (1 mL, 1 mmol), y la mezcla la agitación fue continua a temperatura ambiente durante alrededor de 15 minutos. La mezcla de reacción se almacenó a -20°C durante la noche. A la mañana siguiente, se agregó un adicional de KO*t*Bu (0.5 mL, 5 mmoles), seguida por otro tratamiento de KO*t*Bu (0.5 mL, 0.5 mmol) después de 3 horas. Después de alrededor de 80 min, la mezcla de reacción se transfirió a una solución de HCl 2 N en Et_2O

(50 mL). La suspensión amarilla pálida resultante se agitó a temperatura ambiente. Después de alrededor de 1 hora, la suspensión se filtró y el sólido se lavó con adicional de Et_2O y luego se secó por succión sobre un embudo fritado. El secado al horno dio ~1g del producto sin purificar como un sólido naranja. El sólido se disolvió en DMF/agua (10 mL/3 mL), se sometió a sonicación y luego se filtró. El filtrado se purificó por inyección en una columna de HPLC preparatoria de C-18. El producto se eluyó con un acetonitrilo/agua gradiente (0.1% de ácido fórmico en ambas fases móviles, 5% a 30% MeCN durante 12 minutos) y las fracciones se recolectaron por la activación de masas. Las fracciones deseadas se combinaron y se concentraron al vacío para dar un residuo sólido el cual se redisolvió en HCl 1 N/acetonitrilo (~1: 1, 40 mL). La mezcla se concentró al vacío y el sólido se transfirió a un frasco de centelleo. La suspensión fue congelada y liofilizada para dar un sólido blanquecino (145 mg). Estos sólidos se sometieron a suspensión en agua (5 mL), y la mezcla se agitó durante varias horas luego se filtró. El sólido se secó por succión y luego se almacenó en un horno al vacío durante la noche para dar clorhidrato de 3-(4-((1H-benzo[d]imidazol-2-il)metoxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona como un sólido blanco (90 mg, 15% de rendimiento). HPLC: Simetría del Agua C18, 5 µm, 3.9 x 150 mm, 1 ml/min, 240 nm, 13/87 acetonitrilo/0.1% de H_3PO_4, 4.01 min (96.6%); pf: 229-231°C; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1.91 - 2.12 (m, 1H, CHH), 2.32 - 2.47 (m, 1H, CHH), 2.54 - 2.70 (m, 1H, CHH), 2.84 - 3.04 (m, 1H, CHH), 4.41 (d, J = 17.6 Hz, 1H, CHH), 4.55 (d, J = 17.6 Hz, 1H, CHH), 5.16 (dd, J = 5.0, 13.3 Hz, 1H, CH), 5.73 (s, 2H, CH_2), 7.29 - 7.65 (m,

5H, Ar), 7.68 - 7.85 (m, 2H, Ar), 11.02 (s, 1H, NH); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 22.49, 31.18, 45.13, 51.58, 62.19, 114.56, 114.93, 116.34, 124.67, 129.97, 130.21, 133.50, 133.55, 149.24, 152.50, 167.74, 170.99, 172.81; LCMS MH = 391; Análisis Calculado para $C_{21}H_{18}N_4O_4$ + 0.76 HCl + 3.4 H_2O: C, 52.62; H, 5.37; N, 11.69; Cl, 5.62. Encontrado: C, 52.72; H, 4.98; N, 11.33; Cl, 5.45.

5.141 3-(4-(BENZO[D]TIAZOL-2-ILMETOXI)-1-OXOISOINDOLIN-2-IL)PIPERIDIN-2,6-DIONA

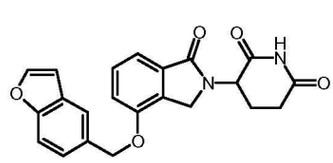


Etapa 1: Se agregó azodicarboxilato de diisopropilo (1.3 g, 6.2 mmoles) a una suspensión agitada de 5-amino-4-(4-hidroxi-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (0.9 g, 3.1 mmoles), 1,3-benzotiazol-2-metanol (0.8 g, 4.7 mmoles) y trifenilfosfina enlazada a polímero (2.1 g, 6.2 mmoles) en THF (80 mL) a 5-8°C. Después de la adición, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se filtró y el sólido se lavó con cloruro de metileno (20 mL). El filtrado se concentró y el residuo se purificó por cromatografía (SiO_2, CH_3OH: CH_2Cl_2 3: 97) para dar 5-amino-4-(4-benzo[d]itiazol-2-ilmetoxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (0.6 g, 42%).

Etapa 2: Se agregó t-butóxido de potasio (0.2 g, 1.4 mmoles) a una solución agitada de 5-amino-4-(4-benzo[d] tiazol-2-ilmetoxi)1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (0.6 g, 1.4 mmoles) en THF (40 mL) a 5°C. La mezcla se agitó a 5°C durante 10 minutos luego se calentó a

temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió en un baño con hielo y se enfrió bruscamente con HCl 4N (3 mL). La mezcla se diluyó con CH_2Cl_2 (80 mL) y se lavó con agua (20 mL), salmuera (20 mL) y se secó. El solvente se removió y el residuo se agitó con CH_2Cl_2 (10 mL) para dar 0.4 g del sólido. El sólido se volvió a suspender con metanol caliente (15 mL) para dar 3-(4-(benzo[d]tiazol-2-ilmetoxi)-1-osoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona (0.35g, 63% de rendimiento): pf 253-255°C; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1.99-2.04 (m, 1H), 2.45-2.62 (m, 2H), 2.86-2.94 (m, 1H), 4.39 (d, J = 17.4 Hz, 1H), 4.47 (d, J = 17.7 Hz, 1H), 5.11-5.17 (dd, J = 5.1 y 13.2 Hz, 1H), 5.76 (s, 2H), 7.32-7.75 (m, 5H), 8.02- 8.05 (dd, J = 0.6 y 8.1 Hz, 1H), 8.11-8.14 (dd, J = 0.6 y 7.8 Hz, 1H), 11.00 (s, 1H); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 22.44, 31.28,45.10, 51.73, 67.53, 115.41, 116.24, 122.48, 122.86, 125.52, 126.47, 130.07, 133.63, 134.47, 152.58, 152.72, 167.89, 171.07, 172.94; Calculado Para $C_{21}H_{17}N_3O_4S$: C, 61.91; H, 4.21; N, 10.31; S, 7.87. Encontrado: C, 61.76; H, 4.01; N, 10.24; S, 7.85.

5.142 <u>3-(4-(BENZOFURAN-5-ILMETOXI)-1-OXOISOINDOLIN-2-IL)PIPERIDIN-2,-6-DIONA</u>



Etapa 1: Una solución de ácido 1-benzofuran-5-carboxílico (1.0 g, 6.2 mmoles) y borato de trimetilo (5 mL) en THF (20 mL) se agitó durante 10 minutos. Se agregó por goteo $BH_3(CH_3)_2S$/THF (2M, 3.7 mL, 7.4 mmoles). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió bruscamente con

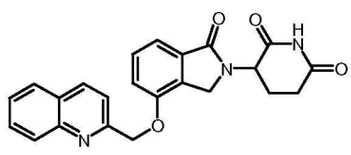
metanol (5 mL) y se concentró. El residuo se disolvió en cloruro de metileno (75 mL) y se lavó con agua (25 mL) y salmuera (25 mL) y se secó. El solvente se removió para dar benzofuran-5-metanol(2.6 g, 95%).

Etapa 2: Se agregó azodicarboxilato de diisopropilo (1.4 g, 6.8 mmoles) a una suspensión agitada de 5-amino-4-(4-hidroxi-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (1.0 g, 3.4 mmoles), benzofuran-5-metanol (0.8 g, 5.1 mmoles) y trifenilfosfina enlazada a polímero (2.3 g, 6.8 mmoles) en THF (80 mL) a 3-6°C. Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se filtró y el sólido se lavó con cloruro de metileno (20 mL). El filtrado se concentró y el residuo se purificó por cromatografía (SO_2, CH_3OH: CH_2Cl_2 3: 97) para dar 5-amino-4-(4-(benzofuran-5-ilmetoxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (0.9 g, 63% de rendimiento): ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 1.09-1.30 (m, 1H), 2.08-2.25 (m, 3H), 3.49 (s, 3H), 4.43 (d, J = 17.7 Hz, 1H), 4.50 (d, J = 17.6 Hz, 1H), 4.71-4.75 (dd, J = 5.0 y 10.4 Hz, 1H), 5.33 (s, 2H), 6.98-6.99 (dd, J = 1.0 y 2.2 Hz, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.27-7.35 (m, 2H), 7.43-7.48 (m, 2H), 7.58-7.79 (m, 2H), 8.01 (s, 1H), 8.02 (s, 1H).

Etapa 3: Se agregó t-butóxido de potasio (0.3 g, 2.1 mmoles) a una solución agitada de 5-amino-4-(4-benzofuran-5-ilmetoxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (0.9 g, 2.1 mmoles) en THF (40 mL) a 5°C. La mezcla de reacción se agitó a 5°C durante 10 minutos luego se calentó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió en un baño con hielo y se enfrió bruscamente con HCl 4N (3 mL). La mezcla se

diluyó con cloruro de metileno (80 mL) y se lavó con agua (20 mL) y salmuera (20 mL) y se secó. El solvente se removió y el residuo se purificó por cromatografía (SiO_2, CH_3OH: CH_2Cl_2 3: 97) para dar 3-(4-(benzofuran-5-ilmetoxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona (0.5 g, 57%) como un sólido blanco: pf 168-170°C; ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 1.97-2.00 (m, 1H), 2.42-2.59 (m, 2H), 2.90-2.91 (m, 1H), 4.28 (d, J = 17.4 Hz, 1H), 4.39 (d, J = 17.4 Hz, 1H), 5.08-5.14 (dd, J = 5.4 y 13.5 Hz, 1H), 5.33 (s, 2H), 6.97-6.98 (dd, J = 0.9 y 2.1 Hz, 1H), 7.31-7.51 (m, 4H), 7.60 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 8.0 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 10.97 (s, 1H); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 22.32, 31.16, 45.09,51.56, 69.75, 106.70, 111.23, 115.03, 115.18, 120.79, 124.40, 127.28, 129.78, 129.95, 131.25, 133.28, 146.55, 153.49, 153.99, 168.00, 170.96, 172.81; Calculado Para $C_{22}H_{18}N_2O_5$ + 0.2 H_2O: C, 67.07; H, 4.71; N, 7.1 1. Encontrado: C, 67.05; H, 4.57; N, 6.97.

5.143 3-(1-OXO-4-(QUINOLIN-2-ILMETOXI)ISOINDOLIN-2-IL)PIPERIDIN-2,6-DIONA



Etapa 1: Una solución de carboxaldehído de 2-quinolina (1.0 g, 6.4 mmoles) en alcohol reactivo (40 mL) se enfrió en un baño con hielo seco/acetona a -60°C. $LiBH_4$/THF (2M, 3.8 mL, 7.6 mmoles) se agregó por goteo a -60°C. La mezcla de reacción se agitó a -60°C durante 1 hora luego se enfrió bruscamente con agua (10 mL). La mezcla se concentró y el residuo se disolvió en EtOAc (60 mL). La solución de EtOAc se lavó con salmuera (35 mL) y se secó.

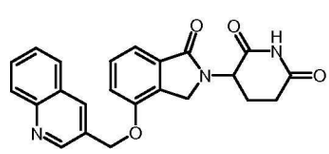
El solvente se removió para dar quinolin-2-ilmetanol (0.9 g, 89%).

Etapa 2: Se agregó azodicarboxilato de diisopropilo (1.4 g, 6.8 mmoles) a una suspensión agitada de 5-amino-4-(4-hidroxi-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (1.0 g, 3.4 mmoles), quinolin-2-ilmetanol (0.9 g, 5.7 mmoles) y trifenilfosfina enlazada a polímero (2.3 g, 6.8 mmoles) en THF (80 mL) a 5-8°C. Después de la adición, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se filtró y el sólido se lavó con cloruro de metileno (25 mL). El filtrado se concentró y el residuo se purificó por cromatografía (SiO_2, CH_3OH : CH_2Cl_2 3: 97) para dar 5-amino-5-oxo-4-(1-oxo-4(quinolin-2-ilmetoxi)isoindolin-2-il)pentanoato de metilo (0.7 g, 47% de rendimiento): 1H NMR (DMSO-d_6) δ 2.08-2.31 (m, 4H), 3.51 (s, 3H), 4.54 (d, J = 17.4 Hz, 1H), 4.61 (d, J = 17.6 Hz, 1H), 4.73-4.78 (dd, J = 5.0 y 10.4 Hz, 1H), 5.52 (s, 2H), 7.21 (s, 1H), 7.29-7.32 (m, 2H), 7.45 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.60-7.65 (m, 2H), 7.73-7.82 (m, 2H), 7.99-8.05 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 8.42 (d, J = 8.5 Hz, 1H); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 24.83, 30.34, 44.82, 51.25, 53.42, 71.05, 114.79, 115.44, 119.44, 126.63, 127.21, 127.94, 128.51, 129.63, 129.90, 130.29, 133.54, 137.16, 146.90, 153.23, 157.13, 167.81, 171.74, 172.48.

Etapa 3: Se agregó t-butóxido de potasio (0.2 g, 1.6 mmoles) a una solución agitada de 5-amino-5-oxo-4-(1-oxo-4-(quinolin-2-ilmetoxi)isoindolin-2-il)pentanoato de metilo (0.7 g, 1.6 mmoles) en THF (50 mL) a 5°C. La mezcla de reacción se agitó a 5°C durante 10 minutos luego se calentó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió en un baño con hielo y se enfrió

bruscamente con HCl 4N (3 mL). La mezcla se diluyó con cloruro de metileno (80 mL) y se lavó con $NaHCO_3$ saturada (25 mL). La capa orgánica se lavó con agua (40 mL) y salmuera (40 mL) y se secó. El solvente se removió y el residuo sólido se sometió a suspensión con CH_2Cl_2 (20 mL) para dar 3-(1-oxo-4-(quinolin-2-ilmetoxi)isoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona (0.2 g, 26%) como un sólido blanco: pf 269-271°C; ^{1}HNMR(DMSO-d_6) δ 1.99-2.04 (m, 1H), 2.44-2.63 (m, 2H), 2.88-2.93 (m, 1H), 4.39 (d, J = 17.5 Hz, 1H), 4.50 (d, J = 17.5 Hz, 1H), 5.11-5.17 (dd, J = 5.1 y 13.3 Hz, 1H), 5.25 (s, 2H), 7.32-7.36 (dd, J = 2.6 y 6.9 Hz, 2H), 7.48 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.60-7.65 (dt, J = 1.2 y 6.9 Hz, 1H), 7.72-7.82 (m, 2H), 7.99-8.04 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 8.41 -8.44 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 10.99 (s, 1H); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 22.37, 31.17, 45.12,51.60,71.05, 115.05, 115.52, 119.44, 126.64, 127.20, 127.93, 128.51, 129.87, 129.91, 130.03, 133.40, 137.11, 146.89, 153.29, 157.09, 167.94, 170.97, 172.83; Calculado Para $C_{23}H_{19}N_3O_4$: C, 68.82; H, 4.77; N, 10.47. Encontrado: C, 68.66; H, 4.49; N, 10.24.

5.144 <u>3-(1-OXO-4-(QUINOLIN-3-ILMETOXI)ISOINDOLIN-2-IL)PIPERIDIN-2,6-DIONA</u>



Etapa 1: Una solución de 3-quinolincarboxaldehído (1.2 g, 7.6 mmoles) en alcohol reactivo (60 mL) se enfrió en un baño con hielo seco/acetona a -40°C. $LiBH_4$/THF (2 M, 4.6 mL, 9.2 mmoles) se agregó por goteo a -40 a -60°C. La mezcla de reacción se agitó a -60°C durante 1 hora luego se enfrió bruscamente con agua (10 mL). La mezcla se concentró

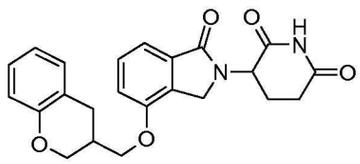
y el residuo se disolvió en EtOAc (90 mL). La solución de EtOAc se lavó con $NaHCO_3$ saturada (30 mL) y salmuera (30 mL) y se secó. El solvente se removió para dar quinolin-3-ilmetanol (1.2 g, 100%).

Etapa 2: Se agregó azodicarboxilato de diisopropilo (1.6 g, 7.7 mmoles) a una suspensión agitada de 5-amino-4-(4-hidroxi-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (1.1 g, 3.8 mmoles), quinolin-3-ilmetanol(1.2 g, 7.9 mmoles) y trifenilfosfina enlazada a polímero (2.6 g, 7.7 mmoles) en THF (80 mL) a 5-8°C. Después de la adición, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se filtró y el sólido se lavó con cloruro de metileno (25 mL). El filtrado se concentró y el residuo se purificó por cromatografía (SiO_2, CH_3OH: CH_2Cl_2 3: 97) para dar 5-amino-5-oxo-4-(1-oxo-4-(quinolin-3-ilmetoxi)isoindolin-2-il)pentanoato de metilo (1.0 g, 24%).

Etapa 3: Se agregó t-butóxido de potasio (0.3 g, 2.4 mmoles) a una solución agitada de 5-amino-5-oxo-4-(1-oxo-4-(quinolin-3-ilmetoxi)isoindolin-2-il)pentanoato de metilo (1.0 g, 2.4 mmoles) en THF (50 mL) a 5°C. La mezcla de reacción se agitó a 5°C durante 10 minutos luego se calentó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió en un baño con hielo y se enfrió bruscamente con HCl 4N (4 mL). La mezcla se diluyó con cloruro de metileno (80 mL) y se lavó con $NaHCO_3$ saturado (30 mL) y agua (40 mL) y se secó. El solvente se removió y el sólido se sometió a suspensión con metanol caliente (10 mL) para dar 3-(1 -oxo-4-(quinolin-3-ilmetoxi)isoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona (0.1 g, 47%) como un sólido blanco: pf 270- 273°C; ^1H NMIR (DMSO-d_6) δ 1.99-2.01 (m, 1H), 2.43-

2.60 (m, 2H), 2.9l (m, 1H), 4.33 (d, J = 17.4 Hz, 1H), 4.40 (d, J = 17.7 Hz, 1H), 5.09-5.15 (dd, J = 5.1 y 13.2 Hz, 1H), 5.49 (s, 2H), 7.37 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.52 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.64 (dt, J = 1.0 y 8.0 Hz, 1H), 7.79 (dt, J = 1.5 y 6.9 Hz, 1H), 8.03 (t, J = 8.5 Hz, 2H), 8.48 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 9.04 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 10.98 (s, 1H); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 22.33, 31.16, 45.08,51.57, 67.52, 115.07, 115.51, 126.94, 127.24, 128.09, 128.72, 129.68, 129.72, 129.87, 130.06, 133.38, 134.68, 147.22, 150.52, 153.28, 167.95, 170.94, 172.81; Calculado para $C_{23}H_{19}N_3O_4$ + 0.2 H_2O: C, 68.21; H, 4.83; N, 10.37. Encontrado: C, 68.29; H, 4.87; N, 10.15.

5.145 3-[4-(CROMAN-3-ILMETOXI)1-OXO-1,3-DIHIDRO-ISOINDOL-2-IL]-PIPERIDIN-2,6-DIONA



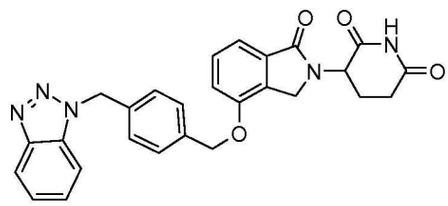
Etapa 1: Se agregó trifenilfosfina enlazada a polímero (1.6 g, 2.04 mmol, 1.25 mmol/g) a la solución agitada de metiléster del ácido 4-carbamoil-4-(4-hidroxi-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-butírico (300 mg, 1.02 mmoles) en THF (10 mL) a 0°C. La mezcla resultante se agitó a 0°C durante 10 min, seguido por la adición de DIAD (412 mg, 2.04 mmoles). Diez minutos después, se agregó croman-3-il-metanol (336 mg, 2.04 mmoles) a la mezcla. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas y la reacción se completó. La mezcla de reacción se filtró y el sólido se lavó con diclorometano (5 x 20 mL). El filtrado se concentró y el residuo se purificó por cromatografía ISCO para dar metiléster del ácido 4-carbamoil-4-[4-

(croman-3-ilmetoxi)-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-butírico como un sólido similar a vidrio amarillo (400mg, 90% de rendimiento): LCMS MH = 439.

Etapa 2: Se agregó KO*t*Bu (102.4 mg, 0.91 mmol) a la solución agitada de metiléster del ácido 4-carbamoil-4-[4-(croman-3-ilmetoxi)-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-butírico (400 mg, 0.91 mmol) en tetrahidrofurano (20 mL) a 0°C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas, seguida por la adición de HCl (1N, ac. 1.3 mL) y luego agua (10 mL). La mezcla se extrajo con diclorometano (2 x 25 mL). Las capas orgánicas se secaron por $MgSO_4$ y se concentraron bajo vacío. El residuo se purificó por cromatografía ISCO y HPLC preparativo para dar 3-[4-(croman-3-ilmetoxi)-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-piperidin-2,6-diona como un sólido blanco (30 mg, 7.9% de rendimiento). HPLC: Simetría del Agua C-18, 3.9 X 150 mm, 5 µm, 1 ml/min, 240 nm, 40/60 (acetonitrilo/0.1% de H_3PO_4): t_R = 7.07(100%); pf: 258-260°C; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1.92 -2.08 (m, 1H, CHH), 2.34 - 2.45 (m, 1H, CHH), 2.54 - 2.65 (m, 2H, CH_2), 2.66 - 2.81 (m, 1H, CHH), 2.82 - 3.02 (m, 2H, CH_2), 3.97 - 4.48 (m, 6H, CH_2, CH_2, CH_2), 5.04 - 5.19 (m, 1H, CHN), 6.70 - 6.89 (m, 2H, Ar), 7.01 - 7.15 (m, 2H, Ar), 7.29 (dd, J = 7.7, 18.1 Hz, 2H, Ar), 7.42 - 7.52 (m, 1H, Ar), 10.99 (s, 1H, NH). *un protón es traslapado con DMSO, el cual fue demostrado por HMQC; ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 22.37, 26.66, 31.15, 31.72, 31.75, 44.89, 51.52, 66.88, 68.18, 114.48, 115.18, 116.14, 120.26, 121.02, 127.07, 129.86, 129.99, 133.20, 153.52, 154.11, 167.99, 170.97, 172.83; LCMS MH = 407.

5.146 <u>3-[4-(4-BENZOTRIAZOL-1-ILMETIL-BENCILOXI)-</u>

1-OXO-1,3-DIHIDRO-ISOINDOL-2-IL]-PIPERIDIN-2,6-DIONA

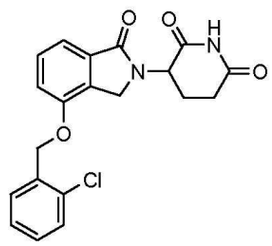


Etapa 1: A una solución de 5-amino-4-(4-(4-(bromometil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (0.683 g, 1.43 mmoles) en acetonitrilo (10 ml) se agregó 1H-benzo[d][1,2,3]triazol (0.205 g, 1.72 mmoles) y N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (0.285 ml, 1.724 mmoles). La mezcla se agitó durante la noche y luego se concentró para dar el producto sin purificar 4-(4-(4-((1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-il)metil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-amino-5-oxopentanoato de metilo como un sólido espumoso blanco (1.30 g). Se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 2: A una suspensión blanca agitada de 4-(4-(4-((1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-il)metil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-amino-5-oxopentanoato de metilo (0.73 g, 1.43 mmoles) en THF (12 ml) en un baño con hielo se agregó 2-metilpropan-2-olato de potasio (0.46 g, 4.11 mmoles). La mezcla se agitó durante 15 minutos y se enfrió bruscamente con HCl 1N (~3ml) y luego se neutralizó mediante bicarbonato de sodio saturado (6 ml a pH = 7). La mezcla se agitó con acetato de etilo (20 ml), y luego se filtró para dar un sólido blanco. Se purificó sobre columna de gel de sílice (gradiente de MeOH/CH_2Cl_2 de 1% a 5% en 30 minutos) para dar 3-[4-(4-benzotriazol-1-ilmetil-benciloxi)-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-piperidin-2,6-diona como un polvo blanco (340 mg, 49% de rendimiento);

pf, 228-230°C; HPLC: Simetría del Agua C-18, 3.9 X 150 mm, 5 µm, 1 ml/min, 240 nm, gradiente desde 10/90 hasta 95/5 en 5 min, isocrático a 95/5 en 5 min (CH_3CN/0.1% de H_3PO_4), 6.44 min (98.2%); ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 1.89 - 2.03 (m, 1H, CH), 2.33 - 2.47 (m, 1H, CH), 2.52 - 2.62 (m, 1H, CH), 2.81 -2.98 (m, 1H, CH), 4.14 - 4.45 (m, 2H, CH_2), 5.09 (dd, J=5.1, 13.2 Hz, 1H, NCH), 5.20 (s, 2H, CH_2), 6.00 (s, 2H, CH_2), 7.26 - 7.58 (m, 11H, ArH), 7.86 (d, *J*= 8.5 Hz, 1H, ArH), 8.06 (d, *J*= 8.3 Hz, 1H, ArH), 10.95 (s, 1H, NH); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 22.33, 31.20, 45.06, 50.64, 51.55, 69.12, 110.65, 114.89, 115.27, 119.22, 124.04, 127.45, 127.88, 128.15, 129.79, 129.94, 132.64, 133.31, 135.65, 136.53, 145.31, 153.37, 167.98, 170.94, 172.82. LC/MS MH = 482; Análisis Calculado para $C_{27}H_{23}N_5O_4$ +0.7 H_2O: C, 65.63; H, 4.98; N, 14.17. Encontrado: C, 65.39; H, 4.79; N, 13.96.

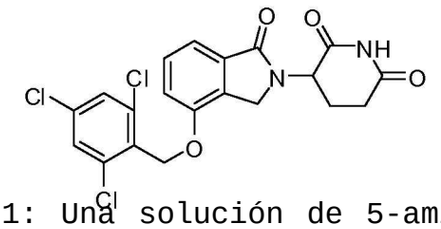
5.147 <u>3-(4-(2-CLOROBENCILOXI)-1-OXOISOINDOLIN-2-IL)PIPERIDIN-2,6-DIONA</u>



A una suspensión de 5-amino-4-(4-hidroxi-1-oxoisoindolin-2-il)-5- oxopentanoato de metilo (200 mg, 0.684 mmol,) y CS_2CO_3 (233 mg, 0.677 mmol) en DMF seco (5 mL), se agregó 1-cloro-2-clorometil-benceno (820 µl, 10% de solución en DMF, 0.650 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente y el progreso fue monitoreado por LCMS. Después de 2 horas, se agregó N,N-diisopropiletilamina (120 µL, 0.684 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después de

14 horas, la mezcla se calentó en baño de aceite a 80°C y se agitó durante 8 horas. La mezcla de reacción sin purificar se enfrió en un baño con hielo y luego se transfirió en pequeñas porciones a una solución de HCl acuosa 0.5 N enfriada (40 mL). Un sólido blanco formado se recolectó por filtración, se lavó con agua adicional sobre embudo fritado, y se secó en un horno al vacío para dar 220 mg del producto sin purificar. El sólido se disolvió en DMF mínimo y se purificó mediante inyección en una columna de HPLC preparatoria de C-18. El producto se eluyó con un gradiente de acetonitrilo/agua (0.1% de ácido fórmico en ambas fases móviles, 30% a 75% de acetonitrilo durante 20 minutos) y las fracciones se recolectaron por la activación de masas. Las fracciones deseadas se combinaron y se concentraron al vacío para dar 3-(4-(2-clorobenciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona como un sólido blanco (175 mg, 70% de rendimiento): HPLC: Simetría del Agua C18, 5 µm, 3.9 x 150 mm, 1 ml/min, 240 nm, 50/50 acetonitrilo/0.1% de H_3PO_4, 4.08 min (98.7%); pf: 213-215°C; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1.87 - 2.05 (m, 1H, CHH), 2.32 - 2.48 (m, 1H, CHH), 2.53 - 2.65 (m, 1H, CHH), 2.82 - 3.00 (m, 1H, CHH), 4.26 (d, J = 17.6 Hz, 1H, CHH), 4.46 (d, J = 17.6 Hz, 1H, CHH), 5.11 (dd, J = 5.0, 13.1 Hz, 1H, CH), 5.31 (s, 2H, CH_2), 7.27 - 7.46 (m, 4H, Ar), 7.48 - 7.59 (m, 2H, Ar), 7.62 - 7.72 (m, 1H, Ar), 10.96 (s, 1H, NH); 13C NMR (DMSO-d6) δ 22.30, 31.16, 45.03, 51.55, 67.25, 114.93, 115.51, 127.38, 129.42, 129.90, 129.95, 130.03, 130.22, 132.72, 133.37, 133.85, 153.26, 167.91, 170.96, 172.80; LCMS MH = 385, 387; Análisis Calculado Para $C_{20}H_{17}ClN_2O_4$ + 0.35 H_2O: C, 61.42; H, 4.56; N, 7.16; Cl, 9.06. Encontrado: C, 61.26; H, 4.32; N, 7.19; Cl, 9.18.

5.148 3-(1-OXO-4-(2,4,6-TRICLOROBENCILOXI)-ISOINDOLIN-2-IL)PIPERIDIN-2,6-DIONA

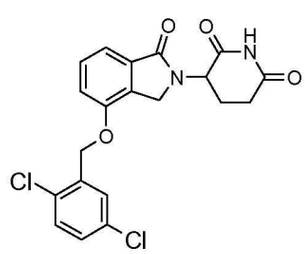


Etapa 1: Una solución de 5-amino-4-(4-hidroxi-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (0.50g, 1.7 mmoles) y alcohol de 2,4,6-triclorobencílico (0.72 g, 3.4 mmoles) en THF (30 mL) se enfrió a 0°C. Se agregó trifenilfosfina enlazada a polímero (3 mmol/g de carga, 1.2 g, 3.7 mmoles), seguida por DIAD (0.76 gm 3.7 mmoles). Después de una hora, el baño de enfriamiento se eliminó, y la mezcla se agitó bajo nitrógeno durante 20 horas. La mezcla se filtró, y el filtrado se enjuagó con acetato de etilo (50 mL). El filtrado se diluyó con acetato de etilo adicional (50 mL) y se lavó con salmuera (3 x 100 mL) y se evaporó. El residuo se sometió a cromatografía en un gradiente de cloruro de metileno-metanol, el producto se eluyó en 5% de metanol. El producto sin purificar de 5-amino-5-oxo-4-(1-oxo-4-(2,4,6-triclorobenciloxi)isoindolin-2-il)pentanoato de metilo (1.15 g (100%)) se obtuvo como un pegamento.

Etapa 2: El material sin purificar obtenido en la Etapa 1 se disolvió en THF (25 mL) y se enfrío a 0°C. Luego, se agregó ter-butóxido de potasio (0.19 g, 1.7 mmoles), y la mezcla se agitó bajo nitrógeno durante 3 horas. La mezcla se enfrió bruscamente por la adición de 5 gotas ácido acético. La mezcla resultante se diluyó con acetato de etilo (75 mL) y se lavó con solución de bicarbonato de sodio acuoso saturado (75 mL) y se evaporó

bajo vacío. El residuo se sometió a cromatografía en un gradiente de cloruro de metileno-metanol, el producto se eluyó a 5% de metanol. Después de la evaporación de las fracciones apropiadas, el residuo se sometió a suspensión en éter (15 mL) durante 1 hora, se filtró, y se secó bajo vacío, proporcionando el producto como un sólido blanco, 0.53 g, en 68% de rendimiento durante dos etapas; HPLC: Simetría del Agua C-18, 3.9 X 150 mm, 5 µm, 1 ml/min, 240 nm, 50/50 (acetonitrilo/0.1% de H_3PO_4): t_R = 6.94 (97.86%); pf 138-140°C; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1.88 - 2.02 (m, 1H, CHH), 2.33 - 2.47 (m, 1H, CHH), 2.53 - 2.62 (m, 1H, CHH), 2.79 - 2.98 (m, 1H, CHH), 4.16 (d, J = 17.6 Hz, 1H, CHH), 4.32 (d, J = 17.6 Hz, 1H, CHH), 5.09 (dd, J = 5.0, 13.1 Hz, 1H, CH), 5.33 (d, J = 10.6 Hz, 1H, CHH), 5.39 (d, J = 10.8 Hz, 1H, CHH), 7.39 (d, J = 7.2 Hz, 1H, Ar), 7.45 - 7.61 (m, 2H, Ar), 7.81 (s, 2H, Ar), 10.94 (s, 1H, NH); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 22.26, 31.18,44.99, 51.58, 65.00, 115.07, 115.89, 128.58, 129.90, 130.03, 130.62, 133.44, 135.09, 136.85, 153.40, 167.83, 170.95, 172.79; LCMS MH = 453/455/457; Análisis Calculado para $C_{20}H_{15}Cl_3N_2O_4$ • 0.4 Et_2O: C, 53.67; H, 3.96; N, 5.80; Encontrado: C, 53.65; H, 3.89; N, 5.71.

5.149 <u>3-[4-(2,5-DICLORO-BENCILOXI)-1-OXO-1,3-DIHIDRO-ISOINDOL-2-IL]-PIPERIDIN-2,6-DIONA</u>



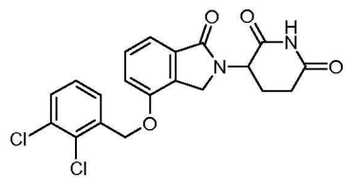
Etapa 1: A la solución de 3-(4-hidroxi-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piperidin-2,6-diona (0.5g, 1.7

mmoles) en THF (30 mL), se agregó trifenilfosfina (el polímero soportó 2.2 mmol/g, 1.64 g, 3.74 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. Se agregó azodicarboxilato de diisopropilo (0.76 mL, 3.74 mmoles) a 0°C y la mezcla se agitó a 0°C durante 30 minutos. Se agregó 2,5-Dicloro fenilmetanol (0.45 g, 2.57 mmoles) a 0°C, y la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró. El aceite resultante se purificó sobre columna de gel de sílice eluída con cloruro de metileno y metanol (gradiente, el producto surgió de 6% de metanol) para dar metiléster del ácido 4-carbamoil-4-[4-(2,5-dicloro-benciloxi)-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-butírico (0.7 g, 92%).

Etapa 2: A la solución de THF (30 mL) de metiléster del ácido 4-carbamoil-4-[4-(2,5-dicloro-benciloxi)-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-butírico (0.7 g, 1.5 mmoles) se agregó ter-butóxido de potasio (0.17 g, 1.7 mmoles) a 0°C. La mezcla se agitó a 0°C durante 10 minutos y se enfrió bruscamente con HCl 1N (5 mL, 5 mmoles), seguida por $NaHCO_3$ saturado (25 mL). La mezcla se extrajo con EtOAc (50 mL x 2). La capa orgánica se lavó con agua (30 mL) y salmuera (30 mL), se secó sobre $MgSO_4$, y se concentró. Al sólido resultante se agregó EtOAc (10 mL) seguida por hexano (10 mL) bajo agitación. La suspensión se filtró para dar 3-[4-(2,5-Dicloro-benciloxi)-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-piperidin-2,6-diona como un sólido blanco (0.26g, 37%). pf: 256-258°C; HPLC: Simetría del Agua C18, 5 µm, 3.9 x 150 mm, 1 ml/min, 240 nm, gradiente a 95/5 acetonitrilo/0.1% de H_3PO_4 en 5 min,: t_R = 6.87 min (96.5%);

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1.67 -2.16 (m, 1H, CHH), 2.36 - 2.46 (m, J = 4.2 Hz, 1H, CHH), 2.53 - 2.65 (m, J = 19.5 Hz, 1H, CHH), 2.76 - 3.09 (m, 1H, CHH), 4.13 - 4.60 (m, 2H, CH_2), 5.11 (dd, J = 5.0, 13.1 Hz, 1H, NCH), 5.29 (s, 2H, CH_2), 7.34 - 7.43 (m, 2H, Ar), 7.46 - 7.63 (m, 3H, Ar), 7.73 (d, J = 2.5 Hz, 1H, Ar), 10.97 (s, 1H, NH). ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 22.27, 31.14, 45.02, 51.56, 66.75, 114.95, 115.68, 129.66, 129.78, 129.88, 129.94, 131.11, 131.37, 131.91, 133.41, 136.01, 153.05, 167.83, 170.91, 172.76; LCMS: 465; Análisis Calculado para $C_{26}H_{16}Cl_2N_2O_4$+0.2 H_2O: C, 56.81; H, 3.91; N, 6.62; Encontrado: C, 56.75; H, 4.19; N, 6.70.

5.150 <u>3-[4-(3-METIL-BENCILOXI)-1-OXO-1,3-DIHIDRO-ISOINDOL-2-IL]-PIPERIDIN-2,6-DIONA</u>

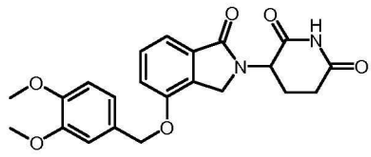


Etapa 1: Se agregó trifenilfosfeno soportado por polímero (1.6 mmol/g, 2.40 g, 3.80 mmoles) a una solución agitada de 5-amino-4-(4-hidroxi-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (0.50 g, 1.71 mmoles) en THF (10 mL) a 0°C, seguida por la adición de diazen-1,2-dicarboxilato de diisopropilo (0.75 ml, 3.80 mmoles). Después de agitar durante 30 min, se agregó (2,3-dicloro-fenil)-metanol (0.45 g, 2.60 mmoles). La mezcla se agitó durante una hora luego se filtró, se lavó con metanol (3x10 mL), cloruro de metileno (3x10 mL). El filtrado combinado se evaporó al vacío para dar un aceite, el cual se purificó sobre columna de gel de sílice (gradiente de EtOAc/Hexano de 20% a 100% en 90 minutos) para dar metiléster del ácido 4-carbamoil-4-[4-(2,3-dicloro-benciloxi)-1-oxo-1,3-dihidro-

isoindol-2-il]-butírico como un sólido blanco (0.35 g, 45% de rendimiento).

Etapa 2: Se agregó ter-butóxido de potasio (0.17 g, 1.50 mmoles) a una suspensión agitada de metiléster del ácido 4-carbamoil-4-[4-(2,3-dicloro-benciloxi)-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-butírico (0.34 g, 0.75 mmol) en THF (20 mL) a 0°C. La mezcla se agitó durante diez minutos y se enfrió bruscamente con HCl 1N (3 mL), se neutralizó mediante bicarbonato de sodio saturado (4 mL a pH = 7), y se extrajo rápidamente por acetato de etilo (2 x 30 mL). Las fases de acetato de etilo combinadas se evaporaron y se purificaron sobre columna de gel de sílice ($MeOH/CH_2Cl_2$, gradiente de 1% a 9% en 60 minutos) para dar 3-[4-(2,3-dicloro-benciloxi)-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-piperidin-2,6-diona como un sólido blanco (0.03 g, 9% de rendimiento); HPLC: Simetría del Agua C-18, 3.9 X 150 mm, 5 µm, 1 ml/min, 240 nm, isocrático a 50/50 en 10 min (CH_3CN/0.1% de H_3PO_4), 5.84 min (96.1%); pf: 272-274°C; ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 1.90 - 2.05 (m, 1H, CHH), 2.37 - 2.47 (m, 1H, CHH), 2.53 - 2.65 (m, 1H, CHH), 2.83 -3.01 (m, 1H, CHH), 4.22 - 4.50 (m, 2H, CH_2), 5.12 (dd, *J*= 5.2, 13.1 Hz, 1H, NCH), 5.35 (s, 2H, CH_2), 7.32 - 7.73 (m, 6H, Ar), 10.97 (s, 1H, NH); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 22.35, 31.20, 45.05, 51.59, 67.56, 114.97, 115.68, 128.41, 128.51, 129.95, 130.30, 130.60, 131.98, 133.44, 136.57, 153.09, 167.90, 170.96, 172.83; LCMS MH = 419, 421; Análisis Calculado para $C_{20}H_{16}N_2O_4Cl_2$: C, 57.30; H, 3.85; N, 6.68; Cl, 16.91; Encontrado: C, 57.31; H, 3.86; N, 6.46; Cl, 17.02.

5.151 <u>3-(4-(3,4-DIMETOXIBENCILOXI)-1-OXOISOINDOLIN-2-IL)PIPERIDIN-2,6-DIONA</u>

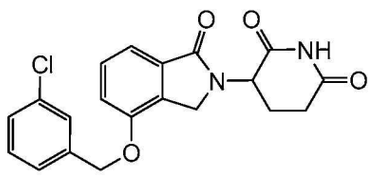


Etapa 1: Se agregó azodicarboxilato de diisopropilo (1.3 g, 6.1 mmoles) a una suspensión agitada de 5-amino-4-(4-hidroxi-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (0.9 g, 3.1 mmoles), alcohol 3,4-dimetoxibencílico (0.8 g, 4.6 mmoles) y trifenilfosfina enlazada a polímero (2.1 g, 6.2 mmoles) en THF (80 mL) a 5-8°C. Después de la adición, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se filtró y el sólido se lavó con cloruro de metileno (30 mL). El filtrado se concentró y el residuo se purificó por cromatografía (SiO_2, CH_3OH: CH_2Cl_2 3: 97) para dar 5-amino-4-(4-(3,4-dimetoxibenciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (0.5 g, 3.8%).

Etapa 2: Una solución de t-butóxido de potasio en THF (1 M, 1.2 mL, 1.2 mmoles), se agregó a una solución agitada de 5-amino-4-(4-(3,4-dimetoxibenciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (0.5 g, 1.2 mmoles) en THF (30 mL) a 5°C. La mezcla se agitó a 5°C durante 10 minutos luego se calentó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió en un baño con hielo y se enfrió bruscamente con HCl 4N (4 mL). La mezcla se diluyó con cloruro de metileno (70 mL) y agua (20 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera (40 mL) y se secó. El solvente se removió y el residuo se purificó por cromatografía (SiO_2, CH_3OH: CH_2Cl_2 3: 97) para dar 3-(4-(3,4-dimetoxibenciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona (0.2 g, 32%) como un sólido blanco: pf 205-207°C; ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 1.96-2.00 (m, 1H), 2.41-2.60 (m, 2H), 2.91

(m, 1H), 3.76 (s, 6H), 4.26 (d, J = 17.7 Hz, 1H), 4.37 (d, J = 17.4 Hz, 1H), 5.07-5.13 (m, 3H), 6.94-7.09 (m, 3H), 7.31-7.35 (m, 2H), 7.48(t, J = 7.8 Hz, 1H), 10.96(s, 1H); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 22.30, 31.17; 45.11,51.56,55.47, 69.67, 111.59, 111.90, 115.07, 115.12, 120.51, 128.80, 129.75, 129.96, 133.24, 148.65, 153.51, 168.00, 170.96, 172.82; Calculado Para $C_{22}H_{22}N_2O_6$: C, 64.38; H, 5.40; N, 6.83. Encontrado: C, 64.36; H, 5.25; N, 6.85.

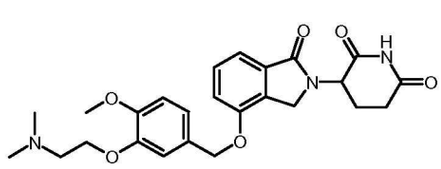
5.152 <u>3-[4-(3-CLORO-BENZILOXI)-1-OXO-1,3-DIHIDRO-ISOINDOL-2-IL]-PIPERIDIN-2,6-DIONA</u>



Etapa 1: A la solución de THF de metiléster del ácido 4-carbamoil-4-(4-hidroxi-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-butírico (1.0 g, 3.42 mmoles), se agregó resina de trifenilfosfina (2.3 g, 2.2 mmol/g de carga, 6.84 mmoles) y DIAD (1.33 mL, 6.84 mmoles) a 0°C. Después de agitarse a 0°C durante 10 min, a la mezcla se agregó (3-cloro-4-ilmetil-fenil)-metanol (0.61 mL, 5.13 mmoles) y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró y se extrajo con EtOAc (30 mL) y Na_2CO_3 (20 mL). La capa orgánica se lavó con agua (20 mL) y salmuera (20 mL), y se concentró. El aceite resultante se purificó sobre columna de gel de sílice para dar metiléster del ácido 4-carbamoil-4-[4-(3-cloro-benciloxi)-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-butírico como un aceite (0.24g, 20%).

Etapa 2: A la solución de THF (20 mL) de metiléster del ácido 4-carbamoil-4-[4-(3-cloro-benciloxi)-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-butírico (0.24 g, 0.57 mmol), se agregó t-butóxido de potasio (0.57 mL g, 0.57 mmol) a 0°C. La mezcla se agitó durante 15 minutos a 0°C y se enfrió bruscamente con 5 mL de solución HCl 1N seguida por 15 mL de solución $NaHCO_3$ saturada. La mezcla se extrajo con EtOAc (20 mL). La capa orgánica se concentró al vacío. El aceite resultante se purificó sobre columna de gel de sílice eluída con CH_2Cl_2 y metanol para dar 3-[4-(4-cloro-benciloxi)-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-piperidin-2,6-diona como un sólido blanco (60 mg, 27%). pf: 224-226°C. HPLC: Simetría del Agua C-18, 3.9 X 150 mm, 5 micro, 1 ml/min, 240 nm, gradiente acetonitrilo/0.1% de H_3PO_4 en H_2O de 5/95 a 100/0 en 5 minutos y permaneció a 100/0 durante 5 min: t_R = 4.9 min (97%). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1.88 - 2.05 (m, J = 1.9 Hz, 1H, CHH), 2.34 - 2.46 (m, 1H, CHH), 2.57 - 2.65 (m, J = 3.6 Hz, 1H, CHH), 2.79 - 3.02 (m, 1H, CHH), 4.16 - 4.61 (m, 2H, CH_2), 5.11 (dd, J = 5.2, 13.1 Hz, 1H, NCH), 5.27 (s, 2H, CH_2), 7.19 - 7.38 (m, 2H, Ar), 7.38 - 7.54 (m, 4H, Ar), 7.56 (s, 1H, Ar), 10.97 (s, 1H, NH). ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 22.36, 31.21, 45.09, 51.61, 68.59, 114.95, 115.43, 126.19, 127.33, 127.91, 129.84, 129.98, 130.42, 133.13, 133.39, 139.20, 153.24, 167.95, 170.99, 172.87; LCMS MH = 385. Análisis Calculado para $C_{20}H_{17}N_2O_4Cl$: C 62.42; H, 4.45; N, 7.28; Encontrado: C, 61.51% H, 4.04; N, 7.12.

5.153 <u>3-(4-(3-(2-(DIMETILAMINO)ETOXI)-4-METOXIBENZILOXI)-1-OXOISOINDOLIN-2-IL)PIPERIDIN-2,6-DIONA</u>



Etapa 1: Una mezcla de 3-hidroxi-4-metoxibenzaldehído (4.2 g, 27.3 mmoles) Y $C_{S2}CO_3$ (22.2 g, 68.2 mmoles) en DMF (80 mL) se agitó durante 10 minutos. A esta mezcla se agregó clorhidrato de cloruro de dimetilaminoetilo (4.7 g, 32.7 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a 50°C en un baño de aceite durante 18 horas. La mezcla de reacción se enfrió y se filtró. El filtrado se diluyó con agua (200 mL) y se extrajo con EtOAc (4x50 mL). La solución de EtOAc combinada se lavó con agua (3x50 mL) y salmuera (50 mL), y se secó. El solvente se removió para dar 3-(2-(dimetilamino)etoxi)-4-metoxibenzaldehído (3.8 g, 62%).

Etapa 2: Una solución de 3-(2-(dimetilamino)etoxi)-4-metoxibenzaldehído (3.8 g, 16.8 mmoles) en THF (20 mL) se agregó a una solución agitada de $LiBH_4$/THF (2.0M, 10.1 mL) en THF (20 mL) a 6-10°C. Después de la adición, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió en un baño con hielo y se enfrió bruscamente con agua (15 mL). La mezcla se extrajo con EtOAc (3x50 mL) y la solución de EtOAc combinada se lavó con agua (40 mL) y salmuera (40 mL), y se secó. El solvente se removió y el residuo se purificó por cromatografía (SiO_2, EtOAc: CH_2Cl_2 3: 7) para dar 3-(2-(dimetilamino)etoxi-4-metoxifenil)metanol (3.6g, 94% de rendimiento): ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 2.62 (s, 6H), 3.13 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 3.73 (s, 3H), 4.31 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 4.42 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 5.08 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 6.84-6.97 (m, 3H); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 51.74, 55.70, 61.89, 62.63, 64.07, 111.91, 112.38, 119.38, 135.12, 147.15, 147.97.

Etapa 3: azodicarboxilato de diisopropilo (0.9 g, 4.4 mmoles) se agregó a una suspensión agitada de 5-amino-4-(4-hidroxi-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (0.7 g, 2.2 mmoles), 3-(2-(dimetilamino)etoxi-4-metoxifenil)metanol (0.8 g, 3.3 mmoles) y trifenilfosfina enlazada a polímero (1.5 g, 4.4 mmoles) en THF (80 mL) a 5-8°C. Después de la adición, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se filtró y el sólido se lavó con cloruro de metileno (30 mL). El filtrado se concentró, y el residuo se purificó por cromatografía (SiO_2, CH_3OH: CH_2Cl_2 3: 97) para dar 5-amino-4-(4-(3-(2-(dimetilamino)etoxi)-4-metoxibenciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (0.6 g, 54%).

Etapa 4: Se agregó t-butóxido de potasio/THF (1 M, 1.3 mL, 1.3 mmoles) a una solución agitada de 5-amino-4-(4-(3-(2-(dimetilamino)etoxi)-4-metoxibenciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (0.6 g, 1.3 mmoles) en THF (20 mL) a 5°C. La mezcla se agitó a 5°C durante 10 minutos luego se calentó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió en un baño con hielo y se enfrió bruscamente con NH_4Cl saturado (6 mL). La mezcla se diluyó con cloruro de metileno (70 mL) y $NaHCO_3$ saturado (20 mL). La capa orgánica se lavó con agua (40 mL) y salmuera (40 mL), y se secó. El solvente se removió y el residuo se purificó por cromatografía (SiO_2, CH_3OH : CH_2Cl_2 3: 97) para dar 3-(4-(3-(2-(dimetilamino)etoxi)-4-metoxibenciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona (0.2 g, 39%) como un sólido blanco: pf 201-203°C; ^1H NMR (DMSO-d6) δ 1.95-2.00 (m, 1H), 2.40-2.52 (m, 2H), 2.61 (s, 6H), 2.84-2.95 (m, 1H), 3.1 1-3.17

(m, 2H), 3.76 (s. 3H), 4.26 (d, J = 17.7 Hz, 1H), 4.34 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 4.37 (d, J = 17.7 Hz, 1H), 5.07-5.13 (dd, J = 5.1 y 13.2 Hz, 1H), 5.15 (s, 2H), 7.00 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.05- 7.08 (dd, J = 1.8 y 8.1 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.31-7.35 (m, 2H), 7.48 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 10.96 (s, 1H); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 22.33, 31.16, 45.09, 51.54, 51.73, 55.67, 61.76, 64.10, 69.55, 112.01, 113.75, 115.09, 115.16, 121.31, 128.89, 129.77, 129.96, 133.25, 147.25, 149.00, 153.50, 168.00, 170.95, 172.80; Calculado Para $C_{25}H_{29}N_3O_6$ + 0.1 H_2O: C, 61.84; H, 6.44; N, 8.65; Encontrado: C, 62.02; H, 6.67; N, 8.58.

5.154 <u>3-(4-(4-(2-(DIMETILAMINO)ETOXI)-3-METOXIBENCILOXI)-1-OXOISOINDOLIN-2-IL)PIPERIDIN-2,6-DIONA</u>



Etapa 1: Una mezcla de vanilina (2 g. 27.3 mmoles) y Cs_2CO_3 (22.2 g, 68.2 mmoles) en DMF (80 mL) se agitó durante 10 minutos. A esta mezcla se agregó cloruro dimetilaminoetilo (4.7 g, 32.7 mmoles). La mezcla se agitó a 50°C en un baño de aceite durante 18 horas. La mezcla de reacción se filtró. El filtrado se diluyó con agua (100 mL) y se extrajo con EtOAc (4x50 mL). La solución de EtOAc se lavó con agua (3x50 mL) y salmuera (50 mL), y se secó. El solvente se removió para dar 4-(2-(dimetilamino)etoxi)-3-metoxibenzaldehído (2.1 g, 34%).

Etapa 2: Una solución de 4-(2-(dimetilamino)etoxi)-3-metoxibenzaldehído (1.8 g, 8.1 mmoles) en THF (15 mL) se agregó a una solución agitada de $LiBH_4$/THF (2M, 4.8 mL, 9.7 mmoles) en THF (15 mL) en 8 a

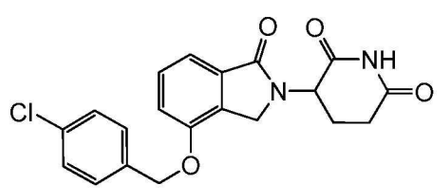
10°C. Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió en un baño con hielo y se enfrió bruscamente con agua (10 mL). La mezcla se agitó con $NaHCO_3$ saturado (25 mL) y EtOAc (50 mL). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2x30 mL). La solución EtOAc combinada se lavó con salmuera (40 mL) y se secó. El solvente se removió y el residuo se purificó por cromatografía (SiO_2, EtOAc: CH_2Cl_2 3: 7) para dar (4-(2-(dimetilamino)etoxi)-3-metoxifenil)metanol (2.6 g, 93% de rendimiento): ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 2.61 (s, 6H), 3.11 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 3.75 (s, 3H), 4.30 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 4.41 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 5.09 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 6.81-6.96 (m, 3H); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 51.69, 55.48, 61.85, 62.69, 64.29, 110.81, 113.61, 118.51, 136.02, 146.11, 149.01.

Etapa 3: Se agregó azodicarboxilato de diisopropilo (1.4 g, 6.8 mmoles) a una suspensión agitada de 5-amino-4-(4-hidroxi-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (1.0 g, 3.4 mmoles), (4-(2-(dimetilamino)etoxi)-3-metoxifenil)metanol (1.2 g, 5.1 mmoles) y trifenilfosfina enlazada a polímero (2.3 g, 6.8 mmoles) en THF (80 mL) a 5-8°C. Después de la adición, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se filtró y el sólido se lavó con cloruro de metileno (30 mL). El filtrado se concentró y el residuo se purificó por cromatografía (SiO_2, CH_3OH: CH_2Cl_2 3: 97) para dar 5-amino-4-(4-(4-(2-dimetilamino)etoxi)-3-metoxibenciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (1.4 g, 8 1%).

Etapa 4: Una solución de t-butóxido de potasio/THF (1 M, 3.0 mL, 3.0 mmoles) se agregó a una

solución agitada de 5-amino-4-(4-(4-(2-(dimetilamino)etoxi)-3-metoxibenciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (1.5 g, 3.0 mmoles) en THF (30 mL) a 5°C. La mezcla se agitó a 5°C durante 10 minutos luego se calentó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió en un baño con hielo y se enfrió bruscamente con NH_4Cl saturado (10 mL). La mezcla se diluyó con CH_2Cl_2 (50 mL) y $NaHCO_3$ saturado (25 mL). La capa acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (2x30 mL) y la solución CH_2Cl_2 combinada se lavó con salmuera (40 mL) y se secó. El solvente se removió y el residuo se purificó por cromatografía (SiO_2, CH_3OH: CH_2Cl_2 3: 97) para dar 3-(4-(4-(2-(dimetilamino)etoxi)-3-metoxibenciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona (0.6 g, 39%) como un sólido blanco: pf 190-192°C; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1.95-2.00 (m, 1H), 2.41-2.55 (m, 2H), 2.61 (s, 6H), 2.84-2.91 (m, 1H), 3.13 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 3.77(s, 3H), 4.27 (d, J = 17.5 Hz, 1H), 4.33 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 4.37 (d, J = 17.5 Hz, 1H), 5.07-5.13 (dd, J = 5.1 y 13.2 Hz, 1H), 5.16 (s, 2H), 7.02 (m, 2H), 7.12 (b, 1H), 7.31-7.35 (m, 2H), 7.48 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 10.96 (s, 1H); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 22.31, 31.17, 45.11, 51.56, 51.72, 55.67, 61.77, 64.14, 69.59, 112.24, 113.42, 115.05, 115.16, 120.50, 129.77, 129.95, 133.25, 147.22, 149.06, 153.50, 168.00, 170.96, 172.82; Calculado Para $C_{25}H_{29}N_3O_6$ + 1.0 H_2O: C, 61 34; H, 6.44; N, 8.65. Encontrado: C, 61.98; H, 6.84; N, 8.67.

5.155 <u>3-[4-(4-CLORO-BENCILOXI)-1-OXO-1,3-DIHIDRO-ISOINDOL-2-IL]-PIPERIDIN-2,6-DIONA</u>



Etapa 1: A la solución de THF de metiléster del ácido 4-carbamoil-4-(4-hidroxi-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-butírico (1.0 g, 3.42 mmoles), se agregaron resina de trifenilfosfina (2.3 g, 2.2 mmol/g de carga, 6.84 mmoles) y DIAD (1.33 mL, 6.84 mmoles) a 0°C. Después de agitarse a 0°C durante 10 min, la mezcla se agregó (4-cloro-4-ilmetil-fenil)-metanol (0.73g, 5.13 mmoles) y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró y se extrajo con EtOAc (30 mL) y Na_2CO_3 (20 mL). La capa orgánica se lavó con agua (20 mL) y salmuera (20 mL), y se concentró. El aceite resultante se purificó sobre columna de gel de sílice para dar metiléster del ácido 4-carbamoil-4-[4-(4-cloro-benciloxi)-1-oxo-1,3-dihidroisoindol-2-il]-butírico (0.13g, 13%).

Etapa 2: A la solución de THF (20 mL) de metiléster del ácido 4-carbamoil-4-[4-(3-morfolin-4-ilmetil-benciloxi)-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-butírico (0.18 g, 0.43 mmol), se agregó t-butóxido de potasio (0.6 mL g, 0.6 mmol) a 0°C. La mezcla se agitó durante 15 minutos a 0°C y se enfrió bruscamente con 5 mL de solución HCl 1N, seguida por 15 mL de solución $NaHCO_3$ saturada. La mezcla se extrajo con EtOAc (20 mL). La capa orgánica se concentró al vacío. El aceite resultante se purificó sobre columna de gel de sílice eluída con CH_2Cl_2 y metanol para dar 3-[4-(4-cloro-benciloxi)-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-piperidin-2,6-diona como un sólido blanco (70 mg, 42%). pf: 238-240°C. HPLC: Simetría del Agua C-18, 3.9 X 150 mm, 5 micro, 1 ml/min, 240 nm, gradiente acetonitrilo/0.1% de H_3PO_4 en H_2O de 5/95 a 100/0 en 5 minutos y permaneció a 100/0 durante 5 min: t_R = 3.9 min

(97%). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1.81 - 2.08 (m, 1H, CHH), 2.34 - 2.48 (m, 1H, CHH), 2.53 - 2.65 (m, 1H, CHH), 2.80 - 3.01 (m, 1H, CHH), 4.15 - 4.51 (m, 2H, CH_2), 5.11 (dd, J = 5.1, 13.2 Hz, 1H, NCH), 5.26 (s, 2H, CH_2), 7.13 - 7.39 (m, 2H, Ar), 7.41 - 7.58 (m, 5H, Ar), 10.97 (s, 1H, NH). ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 22.38, 31.20, 45.06, 51.58, 68.65, 115.00, 115.38, 128.47, 129.47, 129.82, 129.97, 132.55, 133.35, 135.70, 153.27, 167.96, 170.98, 172.83; LCMS MH = 385. Análisis Calculado para $C_{20}H_{17}ClN_2O_4$+ 0.1 H_2O: C, 62.13; H, 4.48; N, 7.25; Encontrado: C, 61.76% H, 4.45; N, 7.28.

5.156 3-[4-(3-METOXI-BENZILOXI)-1-OXO-1,3-DIHIDRO-ISOINDOL-2-IL]-PIPERIDIN-2,6-DIONA



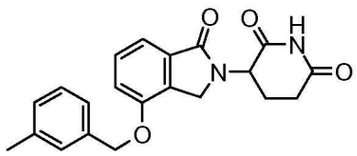
Etapa 1: Se agregó trifenilfosfeno soportado por polímero (1.6 mmol/g, 3.84 g, 4.78 mmoles) a una solución agitada de metiléster del ácido 4-carbamoil-4-(4-hidroxi-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-butírico (0.78 g, 2.66 mmoles) en THF (15mL) a 0°C, seguida por la adición de diazen-1,2-dicarboxilato de diisopropilo (0.95 ml, 4.78 mmoles). Después de agitar durante 30 min, se agregó (3-metoxi-fenil)-metanol (0.56 mL, 4.52 mmoles). La mezcla se agitó durante una hora luego se filtró, se lavó con metanol (3x10 mL), luego con cloruro de metileno (3x10 mL). El filtrado combinado se evaporó al vacío para dar un aceite, el cual se purificó sobre columna de gel de sílice

(gradiente de MeOH/CH_2Cl_2 de 0% a 5% en 60 minutos) para dar metiléster del ácido 4-carbamoil-4-[4-(3-metoxi-benciloxi)-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-butírico como un aceite (0.32 g, 36% de rendimiento).

Etapa 2: Se agregó ter-butóxido de potasio (0.10 g, 0.92 mmol) a una solución agitada de metiléster del ácido 4-carbamoil-4-[4-(3-metoxi-benciloxi)-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-butírico (1.13 g, 2.60 mmoles) en THF (10 mL) a 0°C durante 10 minutos. La mezcla se enfrió bruscamente con HCl 1N (2 mL) y se neutralizó con bicarbonato de sodio saturado (4 ml a pH = 8). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3x20 mL). Las fases de acetato de etilo combinadas se evaporaron y luego se purificaron sobre columna de gel de sílice (gradiente de MeOH/CH_2Cl_2 de 0% a 5% en 40 minutos) para dar 3-[4-(3-metoxi-benciloxi)-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-piperidin-2,6-diona como un sólido blanco (0.23 g, 65% de rendimiento); HPLC: Simetría del Agua C-18, 3.9 X 150 mm, 5 µm, 1 ml/min, 240 nm, isocrático a 40/60 en 10 min (acetonitrilo/0.1% de H_3PO_4), 5.32 min (98.9%); pf: 225-227°C; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1.88 - 2.09 (m, 1H, CHH), 2.37 - 2.47 (m, 1H, CHH), 2.53 - 2.65 (m, 1H, CHH), 2.82 - 3.00 (m, 1H, CHH), 3.76 (s, 3H, CH_3), 4.20 - 4.52 (m, 2H, $ArCH_2N$), 5.11 (dd, J = 5.0, 13.1 Hz, 1H, NCH), 5.23 (s, 2H, $ArCH_2O$), 6.91 (dd, J = 1.7, 8.1 Hz, 1H, Ar), 7.00 - 7.12 (m, 2H, Ar), 7.23 - 7.38 (m, 3H, Ar), 7.43 - 7.55 (m, 1H, Ar), 10.97 (s, 1H, NH); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 22.35, 31.21,45.12, 51.61,55.05, 69.38, 113.26, 115.00, 115.26, 119.68, 129.59, 129.79, 129.97, 133.32, 138.19, 153.41, 159.35, 167.99, 170.98, 172.83 (falta un carbono aromático debido al solapamiento, confirmada por HMQC); LCMS MH =

381; Análisis Calculado para $C_{21}H_{20}N_2O_5$ + 0.1 H_2O: C, 65.99; H, 5.33; N, 7.33. Encontrado: C, 65.71; H, 5.36; N, 7.25.

5.157 3-[4-(3-METIL-BENZILOXI)-1-OXO-1,3-DIHIDRO-ISOINDOL-2-IL]-PIPERIDIN-2,6-DIONA

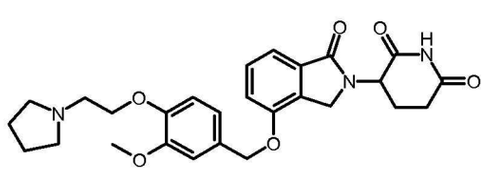


Etapa 1: Se agregó trifenilfosfeno soportado por polímero (1.6 mmol/g, 3.76 g, 4.68 mmoles) a una solución agitada de metiléster del ácido 4-carbamoil-4-(4-hidroxi-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-butírico (0.75 g, 2.60 mmoles) en THF (15mL) a 0°C, seguida por la adición de diazen-1,2-dicarboxilato de diisopropilo (0.93 ml, 4.68 mmoles). Después de agitar durante 30 min, se agregó m-tolil-metanol (0.53 mL, 4.40 mmoles). La mezcla se agitó durante una hora luego se filtró, se lavó con metanol (3x10 mL), luego cloruro de metileno (3x10 mL). El filtrado combinado se evaporó al vacío para dar un aceite, el cual se purificó sobre columna de gel de sílice (gradiente de MeOH/CH_2Cl_2 de 0% a 5% en 60 minutos) para dar metiléster del ácido 4-carbamoil-4-[4-(3-metil-benciloxi)-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-butírico como un aceite (1.13 g, 137% de rendimiento sin purificar).

Etapa 2: Se agregó ter-butóxido de potasio (0.30 g, 2.60 mmoles) a una solución agitada de metiléster del ácido 4-carbamoil-4-[4-(3-metil-benciloxi)-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-butírico (1.13 g, 2.60 mmoles) en THF (10 mL) a 0°C durante 10 minutos. La mezcla se enfrió bruscamente con HCl 1N (2 mL) y se neutralizó con bicarbonato de sodio saturado (4 ml a pH = 8). La mezcla se

extrajo con acetato de etilo (3x20 mL). Las fases de acetato de etilo combinadas se evaporaron y se purificaron sobre columna de gel de sílice (gradiente de $MeOH/CH_2Cl_2$ de 0% a 5% en 40 minutos) para dar 3-[4-(3-metil-benciloxi)-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-piperidin-2,6-diona como un sólido blanco (0.21 g, 29% de rendimiento durante dos etapas); HPLC: Simetría del Agua C-18, 3.9 X 150 mm, 5 µm, 1 ml/min, 240 nm, isocrático a 40/60 en 10 min (acetonitrilo/0.1% de H_3PO_4), 7.89 min (99.4%); pf: 244-246°C; ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 1.90 - 2.06 (m, 1H, CHH), 2.32 (s, 3H, CH_3), 2.36 - 2.47 (m, 1H, CHH), 2.53 - 2.64 (m, 1H, CHH), 2.81 - 3.00 (m, 1H, CHH), 4.19 - 4.49 (m, 2H, $ArCH_2N$), 5.11 (dd, J = 5.1, 13.2 Hz, 1H, NCH), 5.21 (s, 2H, ArC H_2O), 7.11 - 7.20 (m, 1H, Ar), 7.23-7.37 (m, 5H, Ar), 7.43 - 7.55 (m, 1H, Ar), 10.97 (s, 1H, NH); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 20.99, 22.36, 31.21, 45.12, 51.59, 69.61, 114.98, 115.23, 124.78, 128.25, 128.38, 128.61, 129.81, 129.94, 133.32, 136.53, 137.64, 153.50, 168.01, 170.98, 172.83; LCMS MH = 365; Análisis Calculado para $C_{21}H_{20}N_2O_4$ + 0.2 H_2O: C, 68.54; H, 5.59; N, 7.61. Encontrado: C, 68.18; H, 5.49; N, 7.52.

5.158 3-(4-(3-METOXI-4-(2-PIRROLIDIN-1-IL)ETOXI)-BENCILOXI)-1-OXO-ISOINDOLIN-2-IL)-PIPERIDIN-2,6-DIONA



Etapa 1: Una mezcla de Vanilina (4.2 g, 27.3 mmoles) y Cs_2CO_3 (22.2 g, 68.3 mmoles) en DMF (80 mL) se agitó durante 10 minutos a temperatura ambiente. A esta mezcla se agregó clorhidrato de 1-(2-cloroetil)pirrolidina

(5.6 g, 32.7 mmoles). La mezcla se calentó a 50°C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió y se filtró y el sólido se lavó con EtOAc (100 mL). El filtrado se diluyó con agua (200 mL) y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (3X50 mL). La solución EtOAc combinada se lavó con agua (2X50 mL) y salmuera (50 mL), y se secó. El solvente se removió para dar 3-metoxi-4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)benzaldehído (6.2 g, 91% de rendimiento): ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1.65-1.71 (m, 4H), 2.50-2.55 (m, 4H), 2.81 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 4.17 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 7.20 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.52-7.55 (dd, J = 1.8 y 8.1 Hz, 1H), 9.84 (s, 1H).

Etapa 2: Una solución de $LiBH_4$/THF (2.0M, 14.7 mL, 29.4 mmoles) en THF (20 mL) se enfrió en un baño con hielo a 5°C. Una solución de 3-metoxi-4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)benzaldehído (6.1 g, 24.5 mmoles) en THF (20 mL) se agregó lentamente a 5-8°C. Después de la adición, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió en un baño con hielo y se enfrió bruscamente con agua (15 mL). La mezcla se agitó con EtOAc (50 mL) y $NaHCO_3$ saturado (25 mL). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2X40 mL) y la solución de EtOAc combinada se lavó con agua (40 mL) y salmuera (40 mL), y se secó ($MgSO_4$). El solvente se removió y el residuo se purificó por cromatografía (SiO_2, EtOAc: CH_2Cl_2 2: 8) para dar [3-metoxi-4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-metanol (4.8 g, 77% de rendimiento): ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1.85-2.01 (m, 4H), 2.96-3.08 (m, 4H), 3.12 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 3.74 (s, 3H), 4.34 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 4.41 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 5.07 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 6.80-6.84 (dd, J = 1.8 y 8.1 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 8.1 Hz, 2H); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ

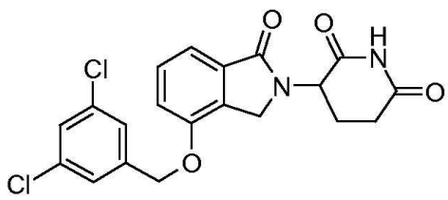
22.28, 55.48, 61.34, 62.58, 62.70, 64.65, 110.78, 113.26, 118.52, 135.84, 146.23, 148.91.

Etapa 3: Se agregó azodicarboxilato de diisopropilo (1.1 g, 5.5 mmoles) lentamente a una suspensión agitada de 5-amino-4-(4-hidroxi-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (0.8 g, 2.7 mmoles), [3-metoxi-4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-metanol (1.0g, 4.1 mmoles) y trifenilfosfina enlazada a polímero (1.8 g, 5.5 mmoles) en THF (60 mL) a 5-7°C. Después de la adición, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se filtró y el sólido se lavó con CH_2Cl_2 (30 mL). El filtrado se concentró y el residuo se purificó por cromatografía (SiO_2, CH_3OH: CH_2Cl_2 3: 97) para dar 5-amino-4-(4-(3-metoxi-4-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (0.9 g, 59%).

Etapa 4: Una solución de t-butóxido de potasio/THF (1M, 1.6 mL, 1.6 mmoles) se agregó lentamente a una solución agitada de 5-amino-4-(4-(3-metoxi-4-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)benzoiloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (0.8 g, 1.6 mmoles) en THF (30 mL) a 5°C. La mezcla se agitó a 5°C durante 10 minutos luego se calentó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió en un baño con hielo y se enfrió bruscamente con HCl 4N (3 mL). La mezcla se agitó con CH_2Cl_2 (40 mL) y $NaHCO_3$ saturado (25 mL). La capa acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (40 mL) y la solución de CH_2Cl_2 combinada se lavó con agua (2X25 mL) y salmuera (25 mL), y se secó ($MgSO_4$). El solvente se removió y el residuo se purificó por cromatografía (SiO_2, CH_3OH: CH_2Cl_2 3: 97) para dar 3-(4-(3-metoxi-4-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)benciloxi)-1-

oxoisoindolin-2-il)-piperidin-2,6-diona (0.4 g, 49% de rendimiento): pf 160-162°C; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1.96-2.01 (m, 5H), 2.42-2.59 (m, 2H), 2.95-3.16 (m, 7H), 3.76 (s, 3H), 4.27 (d, J = 17.4 Hz, 1H), 4.35-4.42 (m, 3H), 5.07-5.13 (dd, J = 5.4 y 13.5 Hz, 1H), 5.16 (s, 2H), 6.98-7.02 (m, 2H), 7.11 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.30-7.35 (m, 2H), 7.48 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 10.96 (s, 1H); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 22.27, 31.17, 45.12, 51.56, 55.57, 55.67, 60.48, 61.38, 64.55, 69.62, 112.24, 113.14, 115.05, 115.15, 120.54, 129.53, 129.77, 129.95, 133.25, 147.34, 149.00, 153.52, 168.00, 170.96, 172.81; Calculado para $C_{27}H_{31}N_3O_6$ + BH_3: C, 63.91; H, 6.75; N, 8.28. Encontrado: C, 63.90; H, 6.76; N, 8.17.

5.159 <u>3-[4-(3,5-DICLORO-BENCILOXI)-1-OXO-1,3-DIHIDRO-ISOINDOL-2-IL]-PIPERIDIN-2,6-DIONA</u>



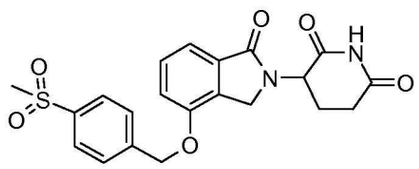
Etapa 1: Se agregó trifenilfosfina enlazada a polímero (1.6 g, 1.92 mmoles) a la solución agitada de metiléster del ácido 4-carbamoil-4-(4-hidroxi-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-butírico (300 mg, 1.03 mmoles) en THF (10 mL) a 0°C. La mezcla resultante se agitó a 0°C durante 10 min, seguido por la adición de DIAD (412 mg, 2.06 mmoles). Diez minutos después, se agregó a la mezcla (3,5-dicloro-fenil)-metanol (364.7 mg, 2.06 mmoles). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y la reacción se completó. La mezcla de reacción se filtró y el sólido se lavó con diclorometano (5 x 25 mL). El filtrado se concentró y el residuo se purificó por

cromatografía ISCO para dar metiléster del ácido 4-carbamoil-4-[4-(3,5-dicloro-benciloxi)-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-butírico como un sólido blanco (410 mg, 88% de rendimiento): LCMS MH = 451,453.

Etapa 2: Se agregó KO*t*Bu (102 mg, 0.91 mmol) a la solución agitada de metiléster del ácido 4-carbamoil-4-[4-(3,5-dicloro-benciloxi)-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-butírico (410 mg, 0.91 mmol) en THF (20 mL) a 0°C. La mezcla resultante se agitó a 0°C durante 5 minutos y la reacción se completó. A la mezcla de reacción se agregó mediante HCl (0.1N ac, 14 mL), y la mezcla se extrajo con diclorometano (25 mLx2). La capa orgánica se secó mediante $MgSO_4$ y se concentró bajo vacío. El residuo se purificó por cromatografía ISCO para dar un sólido. El sólido se trituró con dietiléter (15 mL) para dar 3-[4-(3,5-Dicloro-benciloxi)-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-piperidin-2,6-diona como un sólido blanco (230 mg, 60% de rendimiento); HPLC: Simetría del Agua C-18, 3.9 X 150 mm, 5 µm, 1 ml/min, 240 nm, 60/40 (acetonitrilo/0.1% de H_3PO_4): t_R = 3.5(98%); pf: 271-273°C; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1.92 - 2.07 (m, 1H, CHH), 2.37 - 2.47 (m, 1H, CHH), 2.54 - 2.66 (m, 1H, CHH), 2.81 - 3.02 (m, 1H, CHH), 4.22 - 4.56 (m, 2H, CHH, CHH), 5.12 (dd, J = 5.1, 13.0 Hz, 1H, NCH), 5.27 (s, 2H, CH_2), 7.29 (d, J = 7.9 Hz, 1H, Ar), 7.35 (d, J = 7.2 Hz, 1H, Ar), 7.46 - 7.54 (m, 1H, Ar), 7.57 (d, 2H, Ar), 7.58 - 7.63 (m, 1H, Ar), 10.98 (s, 1H, NH); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 22.33, 31.18, 45.09, 51.60, 67.92, 114.88, 115.57, 126.15, 127.57, 129.83, 129.99, 133.43, 134.14, 140.97, 153.03, 167.90, 170.95, 172.81; LCMS MH = 419, 421; Análisis Calculado para $C_{20}H_{16}Cl_2N_2O_4$ + 0.045 CH_2Cl_2 + 0.06 MeOH: C, 56.82; H, 3.87; N, 6.59; Cl, 17.43; Encontrado: C, 56.58; H,3.86; N, 6.52;

Cl, 17.15.

5.160 3-[4-(4-METANSULFONIL-BENCILOXI)-1-OXO-1,3-DIHIDRO-ISOINDOL-2-IL]-PIPERIDIN-2,6-DIONA

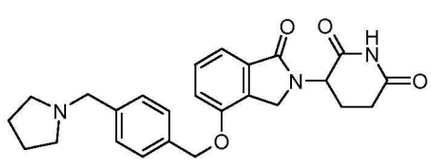


Etapa 1: Se agregó trifenilfosfina enlazada a polímero (1.5 g, 1.92 mmoles) a la solución agitada de metiléster del ácido 4-carbamoil-4-(4-hidroxi-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-butírico (280 mg, 0.96 mmol) en THF (10 mL) a 0°C. La mezcla resultante se agitó a 0°C durante 15 minutos, seguido por la adición de DIAD (388 mg, 1.92 mmoles). Cinco minutos después, se agregó (4-metansulfonil-fenil)-metanol (357 mg, 1.92 mmoles) a la mezcla anterior. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas y luego a 0°C durante la noche, y la reacción se completó. La mezcla de reacción se filtró y el sólido se lavó con diclorometano (20mLx5). El filtrado se concentró y el residuo se purificó por cromatografía ISCO para dar metiléster del ácido 4-carbamoil-4-[4-(4-metansulfonil-benciloxi)-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-butírico como un sólido blanco (310mg, 70% de rendimiento): LCMS MH = 461.

Etapa 2: Se agregó KO*t*Bu (75.2 mg, 0.67 mmol) a la solución agitada de metiléster del ácido 4-carbamoil-4-[4-(4-metansulfonil-benciloxi)-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-butírico (310 mg, 0.67 mmol) en THF (18 mL) a 0°C. La mezcla resultante se agitó a 0°C durante 1.5 horas y se agregó KO*t*Bu (35 mg, 0.31 mmol) a la mezcla de reacción. La reacción se detuvo en 30 minutos. A la mezcla de reacción

se agregó mediante HCl (1N ac, 10 mL) y la mezcla se extrajo con diclorometano (30mLx2). La capa orgánica se secó mediante $MgSO_4$ y se concentró bajo vacío. El residuo se purificó por cromatografía ISCO para dar un sólido. El sólido se trituró con dietiléter (30 ml) para dar 3-[4-(4-etanesulfonil-benciloxi)-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-piperidin-2,6-diona como un sólido blanco (195mg, 68% de rendimiento) : HPLC: Simetría del Agua C-18, 3.9 X 150 mm, 5 µm, 1 ml/min, 240 nm, 30/70 (acetonitrilo/0.1% de H_3PO_4): t_R = 3.98(98%); pf: 248-250°C; ^{1}H NMR DMSO-d_6) δ 1.90 - 2.08 (m, 1H, CHH), 2.35 - 2.47 (m, 1H, CHH), 2.54 - 2.66 (m, 1H, CHH), 2.81 - 3.04 (m, 1H, CHH), 3.22 (s, 3H, CH_3), 4.20 - 4.57 (m, 2H, CHH, CHH), 5.13 (dd, J = 5.1, 13.2 Hz, 1H, NCH), 5.40 (s, 2H, CH_2), 7.26 - 7.39 (m, 2H, Ar), 7.48 (d, 1H, Ar), 7.76 (d, J = 8.3 Hz, 2H, Ar), 7.96 (d, J = 8.3 Hz, 2H, Ar), 10.98 (s, 1H, NH); ^{13}C NMR(DMSO-d_6) δ 22.37, 31.16, 43.45, 45.04, 51.58, 68.52, 114.94, 115.51, 127.16, 128.05, 129.86, 129.97, 133.40, 140.27, 142.62, 153.13, 167.91, 170.95, 172.81; LCMS MH = 429; Análisis Calculado para $C_{21}H_{20}N_2O_6S$: C, 58.87; H, 4.71; N, 6.54; Encontrado: C, 58.98; H, 4.97 ;N, 6.21.

5.161 <u>3-[1-OXO-4-(4-PIRROLIDIN-1-ILMETIL-BENCILOXI)-1,3-DIHIDRO-ISOINDOL-2-IL]-PIPERIDIN-2,6-DIONA</u>



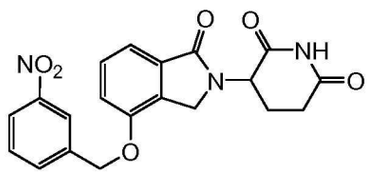
Etapa 1: Se agregó trifenilfosfeno soportado por polímero (1.6 mmol/g, 1.83 g, 2.30 mmoles) a una solución agitada de metiléster del ácido 4-carbamoil-4-(4-hidroxi-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-butírico (0.31 g, 1.04

mmoles) en THF (20mL) a 0°C, seguida por la adición de diazen-1,2-dicarboxilato de diisopropilo (0.46 ml, 2.30 mmoles). Después de agitar durante 30 min, se agregó (4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-metanol (0.40 g, 2.09 mmoles). La mezcla se agitó durante una hora luego se filtró, se lavó con metanol (3x10 mL), luego cloruro de metileno (3x10 mL). El filtrado combinado se evaporó al vacío para dar un aceite, el cual se purificó por HPLC preparativo para dar metiléster del ácido 4-carbamoil-4-[1-oxo-4-(4-pirrolidin-1-ilmetil-benciloxi)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-butírico como un aceite claro (0.17 g, 35% de rendimiento).

Etapa 2: Se agregó ter-butóxido de potasio (0.08 g, 0.74 mmol) a una solución agitada de metiléster del ácido 4-carbamoil-4-[1-oxo-4-(4-pirrolidin-1-ilmetil-benciloxi)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-butírico (0.17 g, 0.37 mmol) en THF (10 mL) a 0°C. La mezcla se agitó durante diez minutos y se enfrió bruscamente con HCl 1N (3 mL), se neutralizó mediante bicarbonato de sodio saturado (6 mL a pH = 7), y se extrajo rápidamente por acetato de etilo (2 x 15 mL). Las fases de acetato de etilo combinadas se evaporaron en un aceite espumoso verde claro, el cual se agitó en agua (15 mL) durante una hora, se filtró y se secó para dar 3-[1-oxo-4-(4-pirrolidin-1-ilmetil-benciloxi)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-piperidin-2,6-diona como un sólido blanquecino (0.033 g, 20% de rendimiento); HPLC: Simetría del Agua C-18, 3.9 X 150 mm, 5 µm, 1 ml/min, 240 nm, isocrático a 15/85 en 10 min (acetonitrilo/0.1% de H_3PO_4), 5.51 min (98.2%); pf: N/A debido a la muestra disponible limitada; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1.64 - 1.84 (m, 4H, CH_2CH_2), 1.97 - 2.12 (m, 1H, CHH), 2.53 - 2.72 (m, 6H, CHH, CHH, CH_2CH_2), 2.85 - 3.09 (m, 1H, CHH), 3.63 (s, 2H, CH_2), 4.24 -

4.56 (m, 2H, CH_2), 5.17 (dd, J = 5.1, 13.2 Hz, 1H, NCH), 5.28 (s, 2H, CH_2), 7.30 - 7.62 (m, 7H, Ar), 11.03 (s, 1H, NH); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 22.36, 23.10, 31.21, 45.10, 51.58, 53.47, 59.29, 69.45, 115.00, 115.21, 127.61, 128.51, 129.81, 129.95, 133.31, 135.00, 139.36, 153.51, 168.01, 170.98, 172.83; LCMS MH = 434.

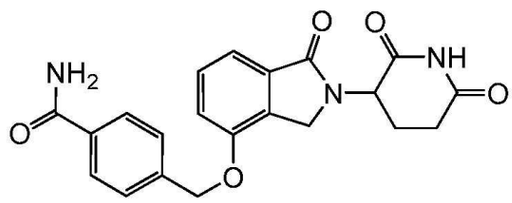
5.162 <u>3-(4-(3-NITROBENCILOXI)-1-OXOISOINDOLIN-2-IL)PIPERIDIN-2,6-DIONA</u>



A una mezcla de 5-amino-4-(4-hidroxi-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (600 mg, 2.05 mmoles) y N,N-diisopropiletilamina (358 µL, 2.05 mmoles) en anhidro DMF (10 mL), se agregó 1-(bromometil)-3-nitrobenceno (421 mg, 1.95 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas luego se calentó a 80°C durante 24 horas. La mezcla de reacción se enfrió en un baño con hielo y luego se transfirió a una solución de HCl 0.5 N enfriada (~120 mL). Un sólido formado se recolectó por filtración y se secó en un horno al vacío para dar 720 mg del producto sin purificar. Una porción del producto sin purificar se purificó por inyección en una columna de HPLC preparatoria de C-18. El producto se eluyó con un gradiente de acetonitrilo/agua (0.1% de ácido fórmico en ambas fases móviles) y las fracciones se recolectaron por la activación de masas. Las fracciones deseadas se combinaron y se concentraron al vacío para dar 3-(4-(3-nitrobenciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona como un sólido blanco (60 mg, 37% de rendimiento

basada sobre una porción purificada): HPLC: Simetría del Agua C18, 5 µm, 3.9 x 150 mm, 1 ml/min, 240 nm, 40/60 acetonitrilo/0.1% de H_3PO_4, 4.20 min (99.0%); pf: 237-240°C; ^{1}H NMR (DMSO-d6) δ 1.86 - 2.05 (m, 1H, CHH), 2.35 - 2.48 (m, 1H, CHH), 2.53 - 2.67 (m, 1H, CHH), 2.82 - 3.01 (m, 1H, CHH), 4.30 (d, J = 17.6 Hz, 1H, CHH), 4.46 (d, J = 17.4 Hz, 1H, CH), 5.12 (dd, J = 5.0, 13.1 Hz, 1H, CH), 5.42 (s, 2H, Ar), 7.23 - 7.45 (m, 2H, Ar), 7.45 - 7.59 (m, 1H, Ar), 7.66 - 7.84 (m, 1H, Ar), 7.98 (d, J = 7.7 Hz, 1H, Ar), 8.15 - 8.29 (m, 1H, Ar), 8.29 - 8.43 (m, 1H, Ar), 10.98 (br. s., 1H, NH); 13C NMR (DMSO-d6) δ 22.38, 31.20, 45.10, 51.62, 68.33, 115.08, 115.61, 122.18, 122.90, 129.90, 130.00, 130.14, 133.45, 134.14, 139.01, 147.86, 153.15, 167.92, 170.96, 172.83; LCMS MH = 396; Análisis Calculado Para $C_{20}H_{17}N_3O_6$ + 0.9 H_2O: C, 58.36; H, 4.60; N, 10.21. Encontrado: C, 58.30; H, 4.21; N, 10.05.

5.163 4-((2-(2,6-DIOXOPIPERIDIN-3-IL)-1-OXOISOINDOLIN-4-ILOXI)METIL)BENZAMIDA



Etapa 1: En un matraz de fondo redondo de 250-mL, α-ter-butiléster de L-glutamina (7.83 g, 32.8 mmoles) y *N,N*-diisopropiletilamina (11.46 ml, 65.6 mmoles) se suspendieron en acetonitrilo (100 mL) a temperatura ambiente. La suspensión se agitó durante alrededor de 10 minutos y luego una solución de 2-(bromometil)-3-(ter-butildimetilsililoxi)benzoato de metilo (11.4 g, 29.8 mmoles,) en acetonitrilo (20 mL) se agregó por goteo

durante 10 minutos. La mezcla de reacción se calentó en un baño de aceite a un reflujo lento (~80°C) durante 4 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente durante alrededor de 1 hora y luego se agregó una solución de fluoruro de cesio (4.53 g, 29.8 mmoles) en agua (15 mL). La mezcla resultante se agitó vigorosamente a temperatura ambiente durante 1 hora en cuyo punto se completó la desililación indicada de LCMS. La mezcla de reacción se diluyó con acetonitrilo y se filtró para remover los sólidos indicados. Los sólidos se lavaron con acetonitrilo adicional. El filtrado y lavados (volumen total 200 mL) se diluyeron además con EtOAc (300 mL), se transfirieron a un embudo de separación de 1-L, y se lavaron con KH_2PO_4 Acuoso 0.5 N (100 mL, pH ~5). A la capa acuosa se agregó HCl 1N en porciones (~20 mL, pH cambiado de pH 7-8 a pH ~5 utilizando papel de pH). Se agregaron NaCl (~10 g) y EtOAc (~200 mL) a la capa acuosa. La mezcla se sacudió vigorosamente en un embudo de separación. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (50 mL), se secaron (Na_2SO_4), y se concentraron sobre evaporador rotatorio para dar 15 g de un sólido blanquecino. Estos sólidos que contiene el producto sin purificar se sometieron a suspensión en acetonitrilo (200 mL) y la suspensión se calentó en un baño de aceite a reflujo (~85°C) durante alrededor de 30 minutos con agitación. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente durante 1 hora luego se agregó a 4°C durante 2 horas adicionales. El sólido formado se recolectó mediante filtración por succión. El sólido restante en el matraz se transfirió en un embudo fritado utilizando algunos MTBE. La torta se lavó con MTBE adicional (el volumen del filtrado

total ~300 mL), secada por succión, y luego colocada en un horno al vacío a 40°C durante varias horas para producir 5-amino-2-(4-hidroxi-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de *ter*-butilo como un sólido blanco (7.3 g 72% de rendimiento, ajustado para pureza del material y producto de partida): pf: 198-200°C; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1.39 (s, 9H, tBu), 1.93 - 2.14 (m, 3H, CH_2, CHH), 2.15 - 2.33 (m, 1H, CHH), 4.35 (s, 2H, CH_2), 4.61 - 4.83 (m, 1H, CH), 6.76 (br. s., 1H, NH), 6.97 - 7.07 (m, 1H, Ar), 7.11 - 7.20 (m, 1H, Ar), 7.26 (br. s., 1H, NH), 7.29 - 7.36 (m, 1H, Ar), 10.10 (s, 1H, OH); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 24.81, 27.56, 31.44, 44.71,54.02,81.38, 113.72, 117.96, 127.99, 129.36, 133.36, 152.50, 168.36, 169.88, 172.94; LCMS MH = 335; Análisis Calculado para $C_{17}H_{22}N_2O_5$ + 0.19 H_2O: C, 60.45; H, 6.68; N, 8.29. Encontrado: C, 60.44; H, 6.62; N, 8.27.

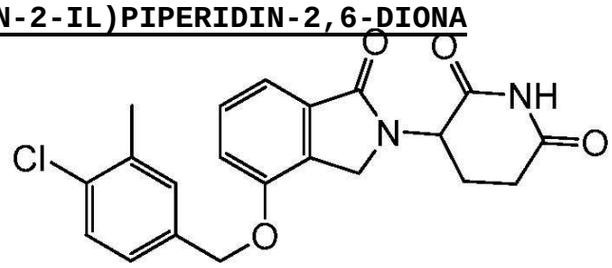
Etapa 2: 5-amino-2-(4-hidroxi-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de *ter*-butilo (300 mg, 0.897 mmol), *N,N*-diisopropiletilamina (157 µL, 0.897 mmol), y K_2CO_3 (124 mg, 0.897 mmol) se suspendieron en DMF (5 mL). Después de 10 min, 4-(bromometil)benzamida (192 mg, 0.897 mmol) se agregó y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 días. La remoción de DMF al vacío dio un residuo que se dividió entre EtOAc y HCl acuoso 0.2 N. La capa acuosa se saturó con NaCl y se lavó con EtOAc adicional. Las capas orgánicas se combinaron (volumen total ~400 mL), se lavó con salmuera, se secó (Na_2SO_4), y se concentró al vacío para dar 400 mg de 5-amino-2-(4-hidroxi-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de *ter*-butilo como un aceite. LCMS MH = 420. El aceite se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 3: A una solución de 5-amino-2-(4-hidroxi-

1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de *ter*-butilo (400 mg) en diclorometano (5 mL) se agregó TFA (1.5 mL) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3.5 horas (se completó la desprotección indicada de LCMS). La mezcla de reacción se concentró al vacío y los volátiles localizados se expulsaron con una pequeña porción de diclorometano (2x) y se concentraron nuevamente para dar 400 mg de ácido 4-carbamoil-2-[4-(4-carbamoil-benciloxi)-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-butírico como un sólido blanco. Este material se utilizó sin purificación adicional. Ácido 4-Carbamoil-2-[4-(4-carbamoil-benciloxi)-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-butírico (369 mg, 0.897 mmol, asume rendimiento teórico a partir de la etapa previa) se disolvió en DMF (10 mL). A la solución se agregó CDI (167 mg, 1.03 mmoles), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas y luego se calentó a 80°C durante 6 horas. La mezcla de reacción se enfrió en un baño con hielo y una solución de HCl 0.1 N se agregó lentamente hasta que se obtuvo un precipitado blanco. El sólido se filtró y se lavó con mínimo de agua, luego se secó en un horno al vacío para dar 150 mg del producto sin purificar. El producto sin purificar se disolvió en DMF y se purificó por inyección en una columna de HPLC preparatoria de C-18. El producto se eluyó con un gradiente de acetonitrilo/agua (0.1% de ácido fórmico en ambas fases móviles, 5% a 60% de acetonitrilo durante 30 minutos) y las fracciones se recolectaron por la activación de masas. Las fracciones deseadas se combinaron y se concentraron al vacío para dar 4-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-4-iloxi)metil)benzamida como un sólido blanco (85 mg, 24% del rendimiento combinado para la etapa 2 y la

etapa 3): HPLC: Simetría del Agua C18, 5 µm, 3.9 x 150 mm, 1 ml/min, 240 nm, 25/75 acetonitrilo/0.1% de H_3PO_4, 3.41 min (98.8%); pf: 278-280°C; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1.89 - 2.05 (m, 1H, CHH), 2.34 - 2.48 (m, 1H, CHH), 2.52 - 2.68 (m, 1H, CHH), 2.83 - 3.01 (m, 1H, CHH), 4.29 (d, J = 17.4 Hz, 1H, CHH), 4.45 (d, J = 17.4 Hz, 1H, CHH), 5.12 (dd, J = 5.0, 13.1 Hz, 1H, CH), 5.32 (s, 2H, CH_2), 7.19 - 7.41 (m, 3H, Ar, NH), 7.43 - 7.52 (m, 1H, Ar), 7.56 (d, J = 8.1 Hz, 2H, Ar), 7.89 (d, J = 8.3 Hz, 2H, Ar), 7.97 (br. s., 1H, NH), 10.98 (s, 1H, NH); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 21.27, 30.11, 44.00, 50.50, 67.88, 113.91, 114.26, 126.08, 126.53, 128.72, 128.91, 132.26, 132.79, 138.72, 152.21, 166.42, 166.87, 169.88, 171.73; LCMS MH = 394; Análisis Calculado Para $C_{21}H_{19}N_3O_5$ + 0.8 H_2O + 0.28 acetonitrilo + 1.1 HCOOH: C, 57.57; H, 4.68; N, 9.95. Encontrado: C, 57.92; H, 5.07; N, 9.78.

5.164 3-(4-(4-CLORO-3-METILBENCILOXI)-1-OXOISOINDOLIN-2-IL)PIPERIDIN-2,6-DIONA



Etapa 1: A una solución de ácido 4-cloro-3-metilbenzoico (1 g, 5.86 mmoles) en THF (10 mL), se agregó lentamente la solución de borano en THF (1M, 8.79 mL, 8.79 mmoles), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se enfrió bruscamente al agregar agua (1 mL) por goteo, y luego se agregó 30 mL de agua. La mezcla se saturó con exceso de carbonato de potasio, se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 mL), las

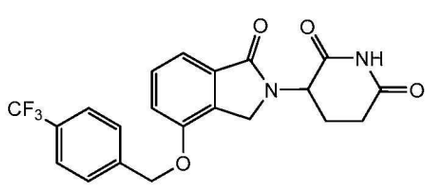
capas orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$, y el solvente se evaporó bajo vacío para dar (4-cloro-3-metilfenil)metanol (900 mg, 98% de rendimiento). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 2.32 (s, 3H, CH_3), 4.45 (d, J = 5.7 Hz, 2H, CH_2), 5.22 (t, J = 5.7 Hz, 1H, OH), 7.15 (dd, J = 1.6, 8.2 Hz, 1H, Ar), 7.28 (s, 1H, Ar), 7.34 (d, J = 8.1 Hz, 1H, Ar).

Etapa 2: Se agregó trifenilfosfina soportada en polímero (3 mmol/g, 0.69g, 2.06 mmoles) a una suspensión agitada de 5-amino-4-(4-hidroxi-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato (300mg, 1.03 mmoles) en THF (10 mL) a 0°C, seguida por azodicarboxilato de diisopropilo (416 mg, 2.06 mmoles). Después de agitar durante 10 min, se agregó (4-cloro-3-metilfenil)metanol (322mg, 1.03 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche y se filtró. La resina se lavó con acetato de etilo (7x10 mL). El filtrado combinado se lavó con agua y salmuera, el solvente se evaporó, y el producto sin purificar se purificó por ISCO (columna 40 g, gradiente de MeOH/CH_2Cl_2 de 0% a 3% en 40 minutos) para dar 5-amino-4-(4-(4-cloro-3-metilbenciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (430 mg, 97% de rendimiento). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 2.25 (d, 4H, CH_2, CH_2), 2.35 (s, 3H, CH_3), 3.50 (s, 3H, CH_3), 4.33 - 4.63 (m, 2H, CH_2), 4.69 - 4.78 (m, 1H, CH), 5.21 (s, 2H, CH_2), 7.19 (s, 1H, NH), 7.24 - 7.39 (m, 3H, Ar), 7.39 - 7.51 (m, 3H, Ar), 7.59 (br. s., 1H, NH).

Etapa 3: A una solución de 5-amino-4-(4-(4-cloro-3-metilbenciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo en THF (10 mL), se agregó ter-butóxido de potasio (112 mg, 1 mmol) a 0°C, y la mezcla se agitó a 0°C durante 10 min, calentada hasta temperatura ambiente, y se agitó

durante 3 horas. La reacción se enfrió bruscamente al agregar HCl acuoso (1N, 2mL). La mezcla se diluyó con agua (30 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3x50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 mL), se secaron sobre $MgSO_4$, el solvente se evaporó bajo vacío, y el producto sin purificar se volvió a suspender en acetonitrilo (5 mL) durante 2 horas y se filtró para dar 3-(4-(4-cloro-3-metilbenciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona como un sólido blanco (180 mg, 45% de rendimiento); pf: 217-219°C; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 2.35 (s, 3H, CH_3), 2.48 (br. s., 1H, *CH*H*),* 2.61 (br. s., 1H, CH*H),* 2.80 - 3.03 (m, 1H, CH*H),* 4.19 - 4.52 (m, 2H, CH_2), 5.11 (dd, J = 5.1, 13.2 Hz, 1H, CH*H),* 5.21 (s, 2H, CH_2), 7.25 - 7.39 (m, 3H, Ar), 7.39 - 7.57 (m, 3H, Ar), 10.97 (s, 1H, NH); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 19.56, 22.34, 31.16, 45.07, 51.58, 68.77, 114.97, 115.32, 126.87, 128.88, 129.80, 129.95, 130.43, 132.77, 133.33, 135.52, 135.66, 153.32, 167.96, 170.96, 172.81; LCMS MH = 399; HPLC: Simetría del Agua C-18, 3.9 X 150 mm, 5 µm, 1 ml/min, 240 nm, 50/50 acetonitrilo/0.1% de H_3PO_4 t_R = 5.29 (99.50%); Análisis Calculado para $C_{21}H_{19}ClN_2O_4$: C, 63.24; H, 4.80; N, 7.02; Encontrado: C, 62.99; H, 4.94; N, 6.86.

5.165 3-(1-OXO-4-(4-(TRIFLUOROMETIL)BENCILOXI) ISOINDOLIN-2-IL)PIPERIDIN-2,6-DIONA

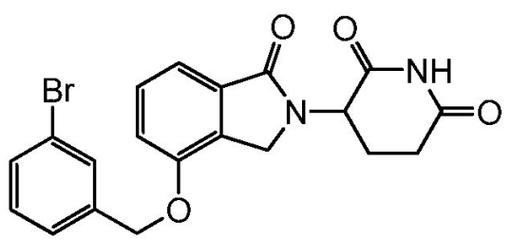


A una mezcla de 5-amino-4-(4-hidroxi-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (0.10 g, 0.34 mmol) y se agregó lentamente K_2CO_3 (0.05 g, 0.34 mmol) en

DMF (10 mL), bromuro de 4-(trifluorometil)bencilo (0.07 g, 0.31 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se agregó bromuro de 4-(trifluorometil)bencilo adicional (0.008 g, 0.03 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se agregó K_2CO_3 adicional (0.05 g, 0.34 mmol), y la mezcla de reacción se calentó a 80°C durante 24 horas. Se agregó ácido acético (5 gotas) a la mezcla de reacción. El solvente se evaporó y se agregó acetato de etilo (100 mL) a la mezcla de reacción. Esta luego se lavó con una solución saturada de bicarbonato de sodio (2 x 100 mL) y salmuera (100 mL), y se secó ($MgSO_4$). Después de la filtración del agente de secado, el solvente se concentró y el residuo se purificó por ISCO instantánea (columna 40 g, gradiente cloruro de metanol/metileno 0/100 a 5/95 en 20 min, elución del producto a 5/95). El solvente se evaporó. El residuo se agitó en éter, y el sólido se filtró y se secó para dar 3-(1-oxo-4-(4-(trifluorometil)benciloxi)isoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona como un sólido blanco (0.09 g, 72% de rendimiento). Estos experimentos se repitieron con 5-amino-4-(4-hidroxi-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato (0.30 g, 1.03 mmoles) para dar 3-(1-oxo-4-(4-(trifluorometil)benciloxi)-isoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona (0.12 g) y otra vez con 5-amino-4-(4-hidroxi-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato (0. 10 g, 0.34 mmol) para dar 3-(1-oxo-4-(4-(trifluorometil)benciloxi)isoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona (0.05 g). Los 3 lotes se combinaron. Los sólidos se disolvieron en acetato de etilo (20 mL). El solvente se evaporó. El residuo se agitó en éter, y el sólido se filtró y se secó para dar 3-(1-oxo-4-(4-

(trifluorometil)benciloxi)isoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona como un sólido blanco (0.24 g): HPLC: Simetría del Agua C-18, 3.9 X 150 mm, 5 µm, 1 ml/min, 240 nm, acetonitrilo/0.1% de H_3PO_4: gradiente 10/90 a 90/10 en 15 min; 5 minutos a 90/10: 12.68 min (98.97%); pf: 241-243°C; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) 1.17 (t, J = 7.1 Hz, 1H, Acetato de Etilo (5%)), 1.82 - 2.18 (m, 1H, CHH), 2.29 - 2.47 (m, 1H, CHH), 2.58 (d, J = 19.1 Hz, 1H, CHH), 2.79 - 3.12 (m, 1H, CHH), 4.03 (d, J = 7.2 Hz, 1H, Acetato de Etilo (5%)), 4.17 - 4.39 (m, 1H, CHH), 4.38 - 4.69 (m, 1H, CHH), 5.13 (dd, J = 5.0, 13.1 Hz, 1H, CH), 5.38 (s, 2H, CH_2), 7.33 (dd, J = 7.8, 10.5 Hz, 2H, Ar), 7.41 - 7.59 (m, 1H, Ar), 7.75 (q, J = 8.3 Hz, 4H, Ar), 10.99 (s, 1H, NH); 13C NMR (DMSO-d6) 22.37, 31.16, 45.03, 51.56, 68.58, 114.94, 115.47, 124.16 (q, J = 270.8 Hz), 125.33 (q, J = 3.8 Hz), 128.01, 128.41 (q, J = 31.5 Hz), 129.84, 129.96, 133.39, 141.52, 153.17, 167.91, 170.96, 172.81; LCMS MH = 419; Análisis Calculado para C21H17N2O4F3 + 0.2 H_2O: C, 59.77, H, 4.16, N, 6.64; Encontrado: C, 59.66, H, 4.12, N, 6.52.

5.166 <u>3-[4-(3-BROMO-BENCILOXI)-1-OXO-1,3-DIHIDRO-ISOINDOL-2-IL]-PIPERIDIN-2,6-DIONA</u>



Etapa 1: Se suspendieron 5-amino-2-(4-hidroxi-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de *ter*-Butilo (300 mg, 0.897 mmol,), *N,N*-diisopropiletilamina (157 µL, 0.897 mmol), y K_2CO_3 (124 mg, 0.897 mmol) en DMF (5 mL). Después

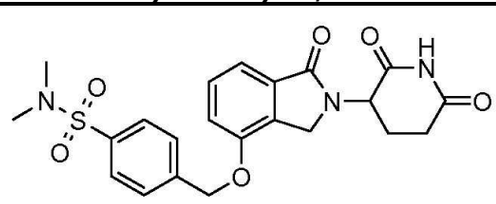
de 10 min, se agregó 1-bromo-3-bromometil-benceno (224 mg, 0.897 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 días. La remoción de DMF al vacío dio un residuo que se dividió entre EtOAc y HCl acuoso 0.2 N. La capa de EtOAc se lavó con salmuera, se secó (Na_2SO_4), y se concentró al vacío para dar 450 mg de ter-butiléster del ácido 2-[4-(3-bromo-benciloxi)-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-4-carbamoil-butírico como un aceite naranja. LCMS MH = 503, 505. El aceite se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 2: A una solución de ter-butiléster del ácido 2-[4-(3-bromo-benciloxi)-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-4-carbamoil-butírico (450 mg) en diclorometano (5 mL), se agregó TFA (1.5 mL), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas (se completó la desprotección indicada de LCMS). La mezcla de reacción se concentró al vacío y el sólido resultante se trituró con Et_2O y luego se recolectó por filtración. La sequedad del sólido al vacío proporcionó 400 mg de ácido 2-[4-(3-bromo-benciloxi)-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-4-carbamoil-butírico como un sólido naranja. Este material se utilizó sin purificación adicional.

Etapa 3: A una solución de ácido 2-[4-(3-bromo-benciloxi)-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-4-carbamoil-butírico (400 mg, 0.897 mmol, asume rendimiento teórico de la etapa previa) en DMF (5 mL), se agregó CDI (145 mg, 0.897 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 70°C y se agitó durante la noche. Después de 21 horas, se agregó DMAP catalítica, seguida por otro equivalente de CDI. La mezcla se agitó a 80°C durante un adicional de 15 horas. La mezcla de reacción se enfrió sobre un baño con hielo y el producto

sin purificar se precipitó por adición de HCl acuoso 0.2 N. El sólido se recolectó por filtración, se lavó con abundante agua, y se secó al vacío para dar 150 mg del producto sin purificar. El producto sin purificar se disolvió en DMF y se purificó por inyección en una columna de HPLC preparatoria de C-18. El producto se eluyó con un gradiente de acetonitrilo/agua (0.1% de ácido fórmico en ambas fases móviles) y las fracciones se recolectaron por la activación de masas. Las fracciones deseadas se combinaron y se concentraron al vacío para dar 3-[4-(3-bromo-benciloxi)-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-piperidin-2,6-diona como un sólido blanco (80 mg, 21% del rendimiento combinado para la etapa 1 y la etapa 2): HPLC: Simetría del Agua C18, 5 µm, 3.9 x 150 mm, 1 ml/min, 240 nm, 50/50 acetonitrilo/0.1% de H_3PO_4, 4.59 min (95.5%); pf: 238-240°C; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1.89 - 2.05 (m, 1H, CHH), 2.36 - 2.48 (m, 1H, CHH), 2.53 - 2.65 (m, 1H, CHH), 2.81 - 3.02 (m, 1H, CHH), 4.28 (d, J = 17.4 Hz, 1H, CHH), 4.45 (d, J = 17.6 Hz, 1H, CHH), 5.11 (dd, J = 5.1, 13.2 Hz, 1H, CH), 5.26 (s, 2H, CH_2), 7.25 - 7.42 (m, 3H, Ar), 7.45 - 7.59 (m, 3H, Ar), 7.70 (d, J = 1.7 Hz, 1H, Ar), 10.97 (s, 1H, NH); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 22.26, 31.09, 45.00, 51.51, 68.48, 114.87, 115.34, 121.61, 126.52, 129.75, 129.88, 130.15, 130.61, 130.74, 133.30, 139.36, 153.15, 167.86, 170.88, 172.74; LCMS MH = 429, 431; Análisis Calculado para $C_{20}H_{17}N_2O_4$ + 0.8 H_2O: C, 54.14; H, 4.23; N, 6.31; Br, 18.01. Encontrado: C, 53.92; H, 3.88; N, 6.32; Br, 18.16.

5.167 4-((2-(2,6-DIOXOPIPERIDIN-3-IL)-1-OXOISOINDOLIN-4-ILOXI)METIL)-N,N-DIMETILBENCENSULFONAMIDA



Etapa 1: A una solución de ácido 4-(N,N-dimetilsulfamoil)benzoico (1 g, 4.36 mmoles) en THF (10 mL), se agregó lentamente la solución de borano en THF (1M, 8.72 mL, 8.72 mmoles), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se enfrió bruscamente al agregar agua (1 mL) por goteo, y luego se agregó 30 mL de agua. La mezcla se saturó con exceso de carbonato de potasio y se extrajo con acetato de etilo (3 x 40 mL), y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$. El solvente se evaporó bajo vacío para dar 4-(hidroximetil)-N,N-dimetilbencensulfonamida (700 mg, 75% de rendimiento). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 2.59 (s, 6H, CH_3, CH_3), 4.61 (d, J = 5.9 Hz, 2H, CH_2), 5.44 (s, 1H, OH), 7.54 - 7.62 (m, 2H, Ar), 7.67 - 7.75 (m, 2H, Ar).

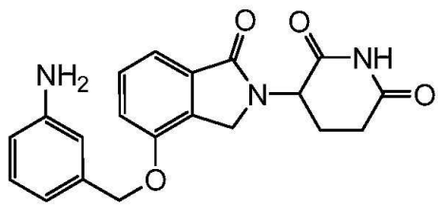
Etapa 2: Se agregó trifenilfosfina soportada en polímero (3 mmoles/g, 0.69 g, 2.06 mmoles) a una suspensión agitada de 5-amino-4-(4-hidroxi-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (300mg, 1.03 mmoles) en THF (10 mL) a 0°C, seguida por azodicarboxilato de diisopropilo (416 mg, 2.06 mmoles). Después de agitar durante 10 min, se agregó 4-(hidroximetil)-N,N-dimetilbencensulfonamida (443mg, 2.06 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche y se filtró. La resina se lavó con acetato de etilo (7x10 mL). El filtrado combinado se lavó con agua y salmuera, el solvente se evaporó, y el producto sin purificar se purificó por ISCO (columna 40 g, gradiente de MeOH/CH_2Cl_2 de 0% a 4% en 40 minutos) para dar 5-amino-4-(4-(4-(N,N-dimetilsulfamoil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (340 mg, 68%

de rendimiento). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1.93 - 2.36 (m, 4H, CH_2, CH_2), 2.62 (s, 6H, CH_3, CH_3), 3.50 (s, 3H, CH_3), 4.40 - 4.66 (m, 2H, CH_2), 4.75 (dd, J = 4.7, 10.2 Hz, 1H, CH*H),* 5.39 (s, 2H, CH_2), 7.21 (s, 1H, NHH), 7.27 - 7.36 (m, 2H, Ar), 7.43 - 7.53 (m, 1H, Ar), 7.60 (s, 1H, NHH), 7.73 - 7.85 (m, 4H, Ar).

Etapa 3: A una solución de 5-amino-4-(4-(4-(N,N-dimetilsulfamoil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (573 mg, 1.17 mmoles) en THF (20 mL), se agregó ter-butóxido de potasio (131 mg, 1 mmol) a 0°C. La mezcla se agitó a 0°C durante 10 min, calentada hasta temperatura ambiente y se agitó durante 4 horas. Se agregó t-butóxido de potasio adicional (40 mg, 0.4 mmol), y la mezcla se mantuvo agotando durante 2 horas. La reacción se enfrió bruscamente al agregar HCl acuoso (1N, 2mL), y agua (50 mL) se agregó por goteo. El precipitado formado se corrigió por filtración, y el producto sin purificar se volvió a suspender con acetonitrilo (10 mL) para dar 4-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-4-iloxi)metil)-N,N-dimetilbencensulfonamida como un sólido blanco (260 mg, 48% de rendimiento); pf: 261-263°C; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1.90 - 2.10 (m, 1H, CHH*),* 2.34 - 2.48 (m, 1H, CHH*),* 2.56 (d, J = 3.4 Hz, 1H, CHH*),* 2.62 (s, 6H, CH_3, CH_3), 2.82 -3.03 (m, 1H, CHH*),* 4.25 - 4.56 (m, 2H, CH_2), 5.13 (dd, J = 4.9, 13.2 Hz, 1H, CHH*),* 5.39 (s, 2H, CH_2), 7.28 - 7.41 (m, 2H, Ar), 7.45 - 7.57 (m, 1H, Ar), 7.73 - 7.83 (m, 4H, Ar), 10.99 (s, 1H, NH); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 22.37, 31.15, 37.51, 45.04, 51.56, 68.56, 114.99, 115.54, 127.71, 127.95, 129.87, 129.96, 133.37, 134.20, 142.02, 153.19, 167.94, 170.96, 172.84; LCMS MH = 458; HPLC: Simetría del Agua C-18, 3.9 X 150 mm, 5 µm, 1 ml/min, 240 nm, 40/60 acetonitrilo/0.1% de

H_3PO_4 t_R = 3.61 (98.56%); Análisis Calculado para $C_{22}H_{23}N_3O_6S$ + 0.5 H_2O: C, 56.64; H, 5.19; N, 9.01; Encontrado: C, 56.62; H, 5.18; N, 8.89.

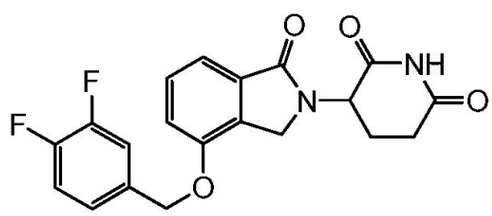
5.168 <u>3-[4-(3-AMINO-BENCILOXI)-1-OXO-1,3-DIHIDRO-ISOINDOL-2-IL]-PIPERIDIN-2,6-DIONA</u>



A una suspensión de 3-(4-(3-nitrobenciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona (300 mg, 0.759 mmol) en etanol (10 mL), se agregó una solución de ditionito de sodio (661 mg, 3.79 mmoles) en agua (5 mL). La mezcla se agitó durante 20 minutos a temperatura ambiente luego se concentró al vacío. El residuo se disolvió en DMF, la solución pasa a través de un filtro de jeringa, y el filtrado se inyecta en una columna de HPLC preparatoria de C-18. El producto se eluyó con un gradiente de acetonitrilo/agua (0.1% de ácido fórmico en ambas fases móviles, 5% a 60% de acetonitrilo durante 20 minutos) y las fracciones se recolectaron por la activación de masas. Las fracciones deseadas se combinaron y se concentraron al vacío para dar 3-[4-(3-amino-benciloxi)-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-piperidin-2,6-diona (10 mg, 3% de rendimiento) como un sólido blanco: HPLC: Simetría del Agua C18, 5 µm, 3.9 x 150 mm, 1 ml/min, 240 nm, 15/85 acetonitrilo/0.1% de H_3PO_4, 4.17 min (95.6%); p.f; 109-113°C; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1.87 - 2.07 (m, 1H, CHH), 2.36 - 2.48 (m, 1H, CHH), 2.53 - 2.65 (m, 1H, CHH), 2.81 - 3.02 (m, 1H, CHH), 4.25 (d, J = 17.6 Hz, 1H, CHH), 4.41 (d, J =

17.4 Hz, 1H, CHH), 5.00 - 5.20 (m, 5H, CH_2, NH_2, CH), 6.46 - 6.55 (m, 1H, Ar), 6.59 (d, J = 7.6 Hz, 1H, Ar), 6.62 - 6.70 (m, 1H, Ar), 7.01 (t, J = 7.7 Hz, 1H, Ar), 7.30 (dd, J = 7.6, 9.8 Hz, 2H, Ar), 7.41 - 7.53 (m, 1H, Ar), 10.94 (br. s., 1H, NH); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 22.38, 31.21, 45.10, 51.58, 69.95, 112.74, 113.49, 114.84, 114.98, 115.08, 128.93, 129.78, 129.87, 133.26, 137.14, 148.80, 153.60, 168.02, 170.99, 172.83; LCMS MH = 366; Análisis Calculado para $C_{20}H_{19}N_3O_4$: C, 65.74; H, 5.24 N, 11.50. Encontrado: C, 58.81; H, 5.20; N, 9.99.

5.169 <u>3-[4-(3,4-DIFLUORO-BENCILOXI)-1-OXO-1,3-DIHIDRO-ISOINDOL-2-IL]-PIPERIDIN-2,6-DIONA</u>



Etapa 1: Una solución de metiléster del ácido de 3-acetoxi-2-bromometil-benzoico (1.0 g, 3.48 mmoles) en acetonitrilo (10 mL) se agregó a una suspensión agitada de clorhidrato de 4,5-diamino-5-oxopentanoato de ter-butilo y *N,N*-diisopropiletilamina (1.4 mL, 7.66 mmoles) en acetonitrilo (20 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3.5 horas a temperatura ambiente. Se agregó ácido acético (0.5 mL) y la temperatura se elevó a 60°C.

Después de 3 días, se agregó agua (2 mL) a la mezcla de reacción, la temperatura se elevó a 80°C, y la mezcla se agitó durante otros 3 días. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente. Se agregó piperidina (1 mL), y la agitación fue continua durante unas 6 horas adicionales a temperatura ambiente. La mezcla se concentró

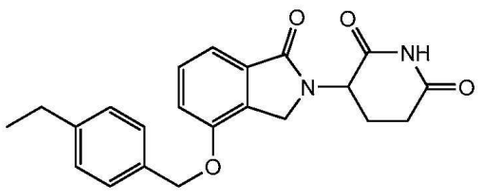
al vacío para remover la mayoría de los volátiles. El aceite viscoso resultante se dividió entre EtOAc (200 mL) y 0.2 N HCl (50 mL). La capa acuosa se extrajo con EtOAc adicional (150 mL). Las capas de EtOAc se combinaron, se secaron (Na_2SO_4), y se concentraron sobre un evaporador rotatorio para dar 1.16 g de producto sin purificar como una espuma blanquecina. La purificación de estas espumas sobre una columna instantánea de SiO_2 (CombiFlash, columna 40 g pre-envasada de SiO_2, gradientes de EtOAc/Hexanos) ter-butiléster del ácido 4-carbamoil-4-(4-hidroxi-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-butírico presentado como como una espuma blanca (740 mg, 63% de rendimiento). LCMS MH = 335. ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1.24 - 1.37 (m, 9H, tBu), 1.81 - 2.06 (m, 3H, CHH, CH_2), 2.08 - 2.27 (m, 1H, CHH), 4.32 (d, J = 17.4 Hz, 1H, CHH), 4.49 (d, J = 17.4 Hz, 1H, CHH), 4.71 (dd, J = 4.1, 10.1 Hz, 1H, CH), 6.88 - 7.04 (m, 1H, Ar), 7.08 - 7.23 (m, 2H, Ar, NH), 7.26 - 7.40 (m, 1H, Ar), 7.55 (br. s., 1H, NH), 10.02 (s, 1H, OH).

Etapa 2: Una suspensión de ter-butiléster del ácido 4-carbamoil-4-(4-hidroxi-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-butírico (250 mg, 0.748 mmol), *N,N*-diisopropiletilamina (130 µl, 0.748 mmol), y Cs_2CO_3 (244 mg, 0.748 mmol) en DMF (5 mL) se agitó durante 10 minutos a temperatura ambiente, seguida por la adición de 4-clorometil-1,2-difluoro-benceno (122 mg, 0.748 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas luego se concentró al vacío para dar el producto sin purificar ter-butiléster del ácido 4-carbamoil-4-[4-(3,4-difluoro-benciloxi)-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-butírico como un sólido naranja (344 mg). Estos sólidos se recogieron en THF seco (5 mL), y se agregó KOtBu sólido (84

mg, 0.747 mmol) en una porción con agitación. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 40 min, luego la reacción se enfrió bruscamente por la adición de HCl acuoso 1 N (15 mL). La suspensión resultante se diluyó además con agua, y el sólido se recolectó por filtración, se lavó con agua adicional, y secada por succión sobre un embudo fritado. El sólido se disolvió en DMF mínimo y se purificó por inyección en una columna de HPLC preparatoria de C-18. El producto se eluyó con un gradiente de acetonitrilo/agua (0.1% de ácido fórmico en ambas fases móviles) y las fracciones se recolectaron por la activación de masas. Las fracciones deseadas se combinaron y se concentraron al vacío para dar 3-[4-(3,4-difluoro-benciloxi)-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-piperidin-2,6-diona (140 mg, 48% de rendimiento) como un sólido blanco: HPLC: Simetría del Agua C18, 5 µm, 3.9 x 150 mm, 1 ml/min, 240 nm, 40/60 acetonitrilo/0.1% de H_3PO_4, 5.53 min (97.9%); pf: 228-230°C; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1.90 - 2.08 (m, 1H, CHH), 2.32 - 2.48 (m, 1H, CHH), 2.52 - 2.67 (m, 1H, CHH), 2.81 - 3.00 (m, 1H, CHH), 4.28 (d, J = 17.6 Hz, 1H, CHH), 4.45 (d, J = 17.6 Hz, 1H, CHH), 5.11 (dd, J = 5.1, 13.2 Hz, 1H, CH), 5.24 (s, 2H, CH_2), 7.23 - 7.41 (m, 3H, Ar), 7.41 - 7.54 (m, 2H, Ar), 7.59 (ddd, J = 1.9, 8.0, 11.4 Hz, 1H, Ar), 10.97 (s, 1H, NH); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 22.34, 31.16, 45.04,51.56, 68.17, 114.93, 115.44, 116.76 (d, J_{C-F} = 17.6 Hz), 117.52 (d, J_{C-F} = 17.6 Hz), 124.52 (dd, J_{C-F} = 3.3, 6.6 Hz), 129.81, 130.00, 133.36, 134.42 (dd, J_{C-F} = 3.3, 5.5 Hz), 149.12 (dd, J_{C-F} = 23.2, 245.3 Hz), 149.44 (dd, J_{C-F} = 23.2, 245.8 Hz), 153.14, 167.93, 170.95, 172.81; LCMS MH = 387; Análisis Calculado para $C_{20}H_{16}F_2N_2O_4$+ 0.7 H_2O: C, 60.21; H, 4.39; N, 7.00; F, 9.52. Encontrado: C, 60.13; H, 4.09; N, 6.91; F,

9.45.

5.170 3-(4-(4-ETILBENCILOXI)-1-OXOISOINDOLIN-2-IL)PIPERIDIN-2,6-DIONA



A una mezcla de trifenilfosfina soportada en polímero 0.75 g, 2.26 mmoles) y 5-amino-4-(4-hidroxi-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (0.30 g, 1.03 mmoles) en THF (20 mL) enfriado abajo de 0°C, se agregó por goteo DIAD (0.45 ml, 2.26 mmoles). Luego se agregó alcohol 4-etilbencílico (0.16 mL, 1.23 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 1 hora y luego a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción luego se filtró a través de celite. El Celite se lavó con acetato de etilo (100 mL). La fase de acetato de etilo se lavó con agua, se secó con $MgSO_4$, y el solvente se evaporó. El residuo se purificó por ISCO instantáneo (columna 40 g, gradiente EtOAc/Hexanos 50/50 a 100/0 en 20 min, elución del producto a 100/0). El solvente se evaporó y se obtuvo 5-amino-4-(4-(4-etilbenciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato metilo como un sólido transparente pegajoso (0.20 g, 48% de rendimiento). Al sólido agitado en THF (10 mL) y enfriado abajo de 0°C, se agregó KO*t*Bu (0.05 g, 0.46 mmol), y la mezcla de reacción se agitó durante 3 horas. Se agregó ácido acético (1 mL) a la mezcla de reacción. Se agregó acetato de etilo (100 mL), y se lavó con una solución saturada de bicarbonato de sodio (2 x 100 mL) y salmuera (100 mL), y se secó ($MgSO_4$). Después de la

filtración del agente de secado, el solvente se concentró para dar 3-(4-(4-etilbenciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona como un sólido blanco (0.12 g, 69% de rendimiento): HPLC: Simetría del Agua C18, 5 µm, 3.9 x 150 mm, 1 ml/min, 240 nm, gradiente: acetonitrilo/0.1% de H_3PO_4, 10/90 a 90/10 en 15 min, 90/10 durante 5 min, 12.96 min (98.16%); pf: 158-160°C; ^{1}H NMR (DMSO-d6) δ 1.17 (t, J = 7.6 Hz, 3H, CH3), 1.82 - 2.13 (m, 1H, CHH), 2.31 - 2.47 (m, 1H, CHH), 2.53 - 2.72 (m, 3H, CHH, CH_2), 2.78 - 3.10 (m, 1H, CHH), 4.24 (d, J = 17.4 Hz, 1H, CHH), 4.40 (d, J = 17.6 Hz, 1H, CHH), 5.11 (dd, J = 4.9, 13.2 Hz, 1H, CH), 5.20 (s, 2H, CH_2), 6.83 - 7.95 (m, 7H, Ar), 10.97 (s, 4H, NH); 13C NMR (DMSO-d6) δ 15.58, 22.33, 27.85, 31.18, 45.06, 51.55, 69.44, 114.96, 115.15, 127.82, 127.86, 129.77, 129.93, 133.27, 133.82, 143.59, 153.48, 167.99, 170.96, 172.81; LCMS MH = 379; Análisis Calculado para $C_{22}H_{22}N_2O_4$ + 0.7 H_2O: C, 67.57; H, 6.03; N, 7.16; Encontrado: C, 67.40; H, 5.87; N, 7.12.

5.171 <u>3-[4-(4-HIDROXIMETIL-BENCILOXI)-1-OXO-1,3-DIHIDRO-ISOINDOL-2-IL]-PIPERIDIN-2,6-DIONA</u>



Etapa 1: Una suspensión de ter-butiléster del ácido 4-carbamoil-4-(4-hidroxi-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-butírico (1.5 g, 4.49 mmoles), *N,N*-diisopropiletilamina (784 µl, 4.49 mmoles), y se agitó K_2CO_3 (620 mg, 4.49 mmoles) en DMF (15 mL) durante 5 minutos a temperatura ambiente, seguida por la adición de

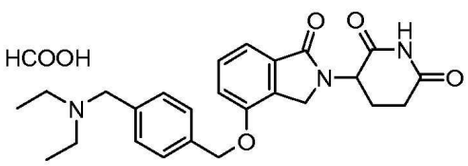
(4-clorometil-fenil)-metanol (902 mg, 4.49 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas luego se calentó a 70°C durante 3 horas. Se agregó piperidina (800 µl) a la mezcla para recoger (4-clorometil-fenil)-metanol no consumido. La mezcla se agitó durante unas 18 horas adicionales a 70°C. La mezcla se diluyó con agua (50 mL) y EtOAc (200 mL). El pH de las fases acuosas se ajustaron a 4 utilizando HCl 1N, y las fases se dividieron en un embudo de separación. La capa acuosa se saturó con NaCl y se extrajo con EtOAc adicional (200 mL). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron (Na_2SO_4), y se concentraron sobre evaporador rotatorio para dar 3.5 g de un aceite naranja. Una porción de este aceite (2.1 g) se purificó una columna instantánea de SiO_2 (CombiFlash, columna 80 g pre-envasada SiO_2, gradiente MeOH/diclorometano) para dar ter-butiléster del ácido 4-carbamoil-2-[4-(4-hidroximetil-benciloxi)-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-butírico como una espuma blanca (1.1 g, 90% de rendimiento, basada sobre una porción purificada): ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1.39 (s, 9H, tBu), 2.00 - 2.13 (m, 3H, CHH, CH_2), 2.13-2.31 (m, 1H, CHH), 4.41 (s, 2H, CH_2), 4.50 (d, J = 5.7 Hz, 2H, CH_2), 4.69 (dd, J = 4.6, 10.3 Hz, 1H, CH), 5.19 (t, J = 5.7 Hz, 1H, OH), 5.24 (s, 2H, CH_2), 6.75 (br. s., 1H, NH), 7.22 (br. s., 1H, NH), 7.25 - 7.37 (m, 4H, Ar), 7.42 - 7.53 (m, 3H, Ar); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 24.69, 27.56, 31.50, 44.78, 54.08, 62.60, 69.45, 81.42, 114.97, 115.18, 126.52, 127.57, 129.71, 130.03, 133.27, 134.86, 142.40, 153.42, 168.12, 169.85, 172.94; LCMS MH = 455.

Etapa 2: Se agregó KO*t*Bu (1.1 mL, 1.1 mmol, 1 M en THF) mediante jeringa a una mezcla agitada de ter-

butiléster del ácido 4-carbamoil-2-[4-(4-hidroximetil-benciloxi)-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-butírico (500 mg, 1.1 mmoles) en TNF (20 mL). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y luego se agregó otro 100 µl de KO*t*Bu. Después de 6 horas, la mezcla de reacción se enfrió bruscamente al transferirla a la solución de HCl acuoso 1 N (10 mL). La mezcla se diluyó con EtOAc (150 mL) y $NaHCO_3$ 1N (35 mL). La capa acuosa se lavó con EtOAc adicional (100 mL). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron (Na_2SO_4), y se concentraron sobre un evaporador rotatorio para dar el producto sin purificar como un sólido (300 mg). Una porción del sólido (~127 mg) se disolvió en DMF mínimo y se purificó por inyección en una columna de HPLC preparatoria de C-18. El producto se eluyó con un gradiente de acetonitrilo/agua (0.1% de ácido fórmico en ambas fases móviles, 5% a 60% de acetonitrilo durante 20 minutos) y las fracciones se recolectaron por la activación de masas. Las fracciones deseadas se combinaron, se concentraron al vacío, y el agua residual se liofilizó para dar 3-[4-(4-hidroximetil-benciloxi)-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-piperidin-2,6-diona como un sólido blanco (115 mg, 55% de rendimiento, basada sobre una porción purificada): HPLC: Simetría del Agua C18, 5 µm, 3.9 x 150 mm, 1 ml/min, 240 nm, 30/70 acetonitrilo/0.1% de H_3PO_4, 3.30 min (97.2%); pf: 220-222°C; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1.91 -2.04 (m, 1H, CHH), 2.34 - 2.48 (m, 1H, CHH), 2.52 - 2.64 (m, 1H, CHH), 2.81 - 2.99 (m, 1H, CHH), 4.25 (d, J = 17.6 Hz, 1H, CHH), 4.41 (d, J = 17.6 Hz, 1H, CHH), 4.50 (d, J = 5.5 Hz, 2H, CH_2), 5.10 (dd, J = 5.2, 13.1 Hz, 1H, CH), 5.18 (t, J = 5.8 Hz, 1H, OH), 5.23 (s, 2H, CH_2), 7.25 - 7.38 (m, 4H, Ar), 7.39 - 7.53 (m,

3H, Ar), 10.96 (s, 1H, NH); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 22.31, 31.18, 45.07, 51.56, 62.60, 69.42, 115.01, 115.18, 126.49, 127.52, 129.76, 129.96, 133.28, 134.87, 142.38, 153.43, 167.99, 170.96, 172.81. LCMS MH = 381; Análisis Calculado para $C_{21}H_{20}N_2O_5$ + 0.3 H_2O: C, 65.38; H, 5.38; N, 7.26. Encontrado: C, 65.44; H, 5.43; N, 7.29.

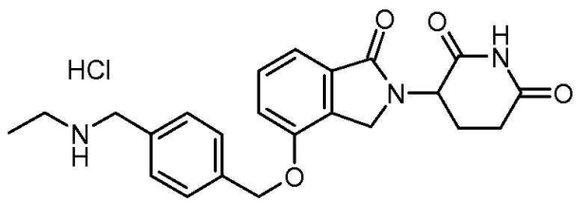
5.172 SAL DE ÁCIDO FÓRMICO 3-[4-(4-DIETILAMINOMETIL-BENCILOXI)-1-OXO-1,3-DIHIDRO-ISOINDOL-2-IL]-PIPERIDIN-2,6-DIONA



A una solución agitada de 5-amino-4-(4-hidroxi-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (0.50 g, 1.72 mmoles) en DMF (10 mL), se agregaron carbonato de potasio (0.24 g, 1.72 mmoles) y (4-bromometil-bencil)-dietil-amina (0.88 g, 2.42 mmoles) en DMF (3 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche y se calentó a 70°C durante tres horas. La mezcla se purificó por HPLC preparativo para dar sal de ácido fórmico 3-[4-(4-dietilaminometil-benciloxi)-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-piperidin-2,6-diona como un sólido blanquecino (0.15 g, 20% de rendimiento); HPLC: Simetría del Agua C-18, 3.9 X 150 mm, 5 µm, 1 ml/min, 240 nm, isocrático a 15/85 en 10 min (acetonitrilo/0.1% de H_3PO_4), 7.31 min (95.5%); pf: 210-212°C; 1H NMR (DMSO-d6) δ 0.98 (t, J = 7.1 Hz, 6H, 2CH3), 1.92 - 2.04 (m, 1H, CHH), 2.41 - 2.49 (m, 5H, 2CH_2, CH), 2.53 - 2.63 (m, 1H, CHH), 2.83 - 2.98 (m, 1H, CHH), 3.56 (s, 2H, CH_2), 4.21 - 4.47 (m, 2H, CH_2), 5.11 (dd, J = 5.1, 13.2 Hz, 1H, NCH), 5.22 (s, 2H, CH_2), 7.29 - 7.39 (m,

4H, Ar), 7.40 - 7.53 (m, 3H, Ar), 10.97 (br. s., 1H, NH); 13C NMR (DMSO-d6) δ 11.95, 22.83, 31.68, 45.59, 46.52, 52.06, 56.93, 69.93, 115.46, 115.70, 128.07, 129.14, 130.29, 130.42, 133.77, 135.48, 139.85, 153.98, 168.49, 171.45, 173.31; LCMS MH = 436; Análisis Calculado para C25H29N3O4 2.5HCOOH.: C, 59.99; H, 6.22; N, 7.63; Encontrado: C, 51.24; H, 5.88; N, 6.38.

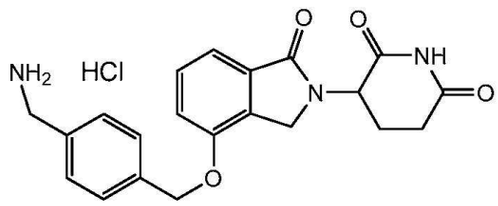
5.173 CLORHIDRATO DE 3-[4-(4-ETILAMINOMETIL-BENCILOXI)-1-OXO-1,3-DIHIDRO-ISOINDOL-2-IL]-PIPERIDIN-2,6-DIONA



Se agregó etilamina (4.24 mL, 8.48 mmol, 2.0 M en THF) a una solución agitada de metiléster del ácido 4-carbamoil-4-[4-(4-clorometil-benciloxi)-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-butírico (0.73 g, 1.70 mmoles) en acetonitrilo (15 mL) a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se concentró y se intercambió a DMF (10 mL). A la solución se agregó carbonato de potasio (0.23 g, 1.70 mmoles), y la mezcla se calentó a 80°C durante tres horas. El solvente se evaporó y luego se agitó en HCl 2 M en éter (5 mL) durante una hora, se filtró y se agitó en cloruro de metileno (8 mL) durante dos horas, se filtró nuevamente y se secó en un horno al vacío para dar clorhidrato 3-[4-(4-etilaminometil-benciloxi)-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-piperidin-2,6-diona como un sólido blanco (0.126 g, 29% de rendimiento); HPLC: Simetría del Agua C-18, 3.9 X 150 mm, 5 µm, 1 ml/min, 240 nm, gradiente desde 10/90 hasta 95/5 en 5 min, isocrático a 95/5 en 5 min

(acetonitrilo/0.1% de H_3PO_4), 4.89 min (93.2%); pf: 273-275°C; 1H NMR (DMSO-d6) δ 1.93 - 2.05 (m, 1H, CHH), 2.36 - 2.47 (m, 1H, CHH), 2.54 - 2.66 (m, 1H, CHH), 2.83 - 3.01 (m, 3H, CH_2, CHH), 4.11 (t, J = 5.9 Hz, 2H, CH_2), 4.22-4.51 (m, 2H, CH_2), 5.11 (dd, J = 5.1, 13.2 Hz, 1H, NCH), 5.29 (s, 2H, CH_2), 7.27 - 7.38 (m, 2H, Ar), 7.43 - 7.63 (m, 5H, Ar), 9.20 (br. s., 2H, NH2Cl), 10.98 (s, 1H, NH); 13C NMR (DMSO-d6) δ 10.83, 22.38, 31.21, 41.63, 45.12, 49.11, 51.62, 69.01, 115.03, 115.33, 127.80, 129.81, 130.00, 130.10, 131.83, 133.35, 137.37, 153.30, 167.98, 170.98, 172.85; LCMS MH = 408; Análisis Calculado para C23H25N3O4 HCl + 0.5 H_2O: C, 60.99; H, 6.01; N, 9.28; Cl, 7.83. Encontrado: C, 60.65; H, 6.01; N, 9.12; Cl, 7.66.

5.174 CLORHIDRATO DE 3-(4-(4-((CLOROAMINO)METIL)BENCILOXI)-1-OXOISOINDOLIN-2-YL)PIPERIDIN-2,6-DIONA



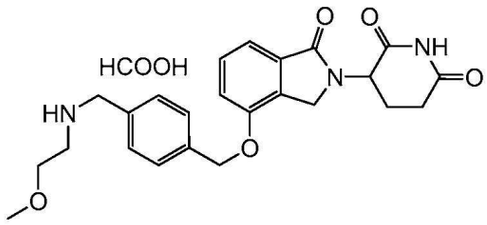
Etapa 1: A una mezcla de trifenilfosfina soportada en polímero (0.93 g, 3.54 mmoles) y 5-amino-4-(4-hidroxi-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (0.47 g, 1.61 mmoles) en THF (20 mL) enfriado abajo de 0°C, se agregó por goteo DIAD (0.70 ml, 3.54 mmoles). Luego se agregó ter-butiléster del ácido 4-Hidroximetil-bencil)-carbámico (0.46 g, 1.93 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 1 hora y luego una temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción luego se filtró a través de celite. El Celite se lavó con acetato de etilo

(100 mL). El solvente se evaporó. El residuo se purificó por ISCO instantáneo (columna 40 g, gradiente EtOAc/Hexanos 50/50 a 100/0 en 30 min, elución del producto a 80/20). El solvente se evaporó y se obtuvo 5-amino-4-(4-(4-((ter-butoxicarbonilamino)metil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo como un sólido transparente pegajoso (0.34 g, 41% de rendimiento). Al sólido agitado en THF (15 mL) y enfriado abajo de 0°C, se agregó KO*t*Bu (0.07 g, 0.65 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 1.5 horas. Se agregó ácido acético (1 mL) a la mezcla de reacción. Se agregó acetato de etilo (100 mL), y se lavó con una solución saturada de bicarbonato de sodio (2 x 100 mL) y salmuera (100 mL), y se secó ($MgSO_4$). Después de la filtración del agente de secado, el solvente se concentró para dar 4-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-4-iloxi)metil)bencilcarbamato de ter butilo como un sólido rosa claro (0.25 g, 81% de rendimiento): HPLC: Simetría del Agua C18, 5 µm, 3.9 x 150 mm, 1 ml/min, 240 nm, gradiente: acetonitrilo/0.1% de H_3PO_4, 10/90 a 90/10 en 15 min, 90/10 durante 5 min, 12.06 min (98.12%).

Etapa 2: En una solución de 4-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-4-iloxi)metil)bencilcarbamato de *ter*-butilo (0.10 g, 0.2 mmol) en THF (40 mL), se burbujeó gas de HCl durante 15 minutos. El solvente luego se evaporó. Se agregó agua (10 mL) al residuo, y se filtró. El filtrado se concentró, y el residuo se agitó en éter durante la noche. El sólido luego se filtró y se secó en un horno a 40°C para dar clorhidrato de 3-(4-(4-((cloroamino)metil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2.6-diona como un sólido blanco (0.08 g, 94% de rendimiento); pf: 198-200°C; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1.86 -

2.12 (m, 1H, CHH), 2.34 - 2.49 (m, 1H, CHH), 2.53 - 2.69 (m, 1H, CHH), 2.81 - 3.05 (m, 1H, CHH), 4.02 (q, J = 5.6 Hz, 2H, CH_2), 4.27 (d, J = 17.6 Hz, 1H, CHH), 4.43 (d, J = 17.6 Hz, 1H, CHH), 5.11 (dd, J = 5.1, 13.2 Hz, 1H, CH), 5.28 (s, 2H, CH_2), 7.21 - 7.40 (m, 2H, Ar), 7.40 - 7.73 (m, 4H, Ar), 8.45 (br. s., 3H, NH_3Cl), 10.97 (s, 1H, NH); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 22.33, 31.18,41.85,45.09, 51.59, 69.01, 115.00, 115.28, 127.77, 129.06, 129.77, 129.97, 133.33, 133.75, 136.87, 153.26, 167.96, 170.96, 172.83; LCMS MH = 380; Análisis Calculado para $C_{21}H_{22}N_3O_4Cl$ + 1.5 H_2O: C, 56.95; H, 5.69; N, 9.49; Encontrado: C, 56.81; H, 5.61; N, 9.37.

5.175 FORMIATO 3-(4-(4-((2-METOXIETILAMINO)METIL) BENCILOXI)-1-OXOISOINDOLIN-2-IL)PIPERIDIN-2,6-DIONA



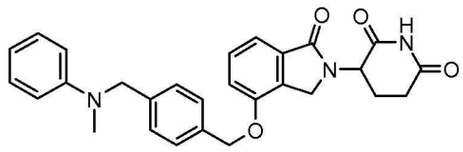
Etapa 1: A una solución de 5-amino-2-(4-(4-(clorometil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de ter-butilo (250 mg, 0.529 mmol) en acetonitrilo (10 mL), se agregaron 2-metoxietanamina (0.068 ml, 0.793 mmol) y DIEA (0.138 ml, 0.793 mmol). La mezcla resultante se agitó a 50°C durante 1.5 horas, luego se agregó 2-metoxietanamina adicional (150 µl). La temperatura se elevó a 60°C y la mezcla se agitó durante 2.5 horas adicionales. La mezcla de reacción se concentró al vacío utilizando un evaporador rotatorio para dar 5-amino-2-(4-(4-((2-metoxietilamino)metil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de ter-butilo como una espuma blanca

(295 mg, asume rendimiento teórico). LCMS MH = 512. El sólido se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 2: Se recogió 5-amino-2-(4-(4-((2-metoxietilamino)metil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de ter-Butilo (0.528 mmol, asume rendimiento teórico de la etapa previa) en THF seco (5 mL). A la suspensión agitada a temperatura ambiente se agregó KO*t*Bu (0.581 ml, 0.581 mmol, THF 1.0 M) por goteo. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y luego se agregó KO*t*Bu adicional (176 µL). La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente, luego se trató con KO*t*Bu adicional (176 µL). Después de 6 horas, se agregó una porción final de KO*t*Bu, y la mezcla se agitó durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió bruscamente al transferirla a una solución de 2 M de ácido fórmico en MeCN sobre un baño con hielo. La mezcla se concentró al vacío utilizando un evaporador rotatorio para dar un aceite el cual se disolvió en DMF mínimo y se purificó por inyección en una columna de HPLC preparatoria de C-18. El producto se eluyó con un gradiente de acetonitrilo/agua (0.1% de ácido fórmico en ambas fases móviles, 5% a 30% de MeCN durante 12 minutos) y las fracciones se recolectaron por la activación de masas. Las fracciones deseadas se combinaron y se concentraron al vacío, y el agua residual se liofilizó para dar formiato de 3-(4-(4-((2-metoxietilamino)metil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona como un sólido blanco (80 mg, 35% de rendimiento): HPLC: Simetría del Agua C18, 5 µm, 3.9 x 150 mm, 1 ml/min, 240 nm, 5% de gradiente 95% en 10 min, acetonitrilo/0.1% de H_3PO_4, 5.64 min

(95.6%); pf: 200-202°C; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1.89 - 2.06 (m, 1H, CHH), 2.35 - 2.48 (m, 1H, CHH), 2.52 - 2.62 (m, 1H, CHH), 2.65 (t, J = 5.6 Hz, 2H, CH_2), 2.82 - 3.01 (m, 1H, CHH), 3.23 (s, 3H, OCH_3), 3.40 (t, J = 5.7 Hz, 2H, CH_2O), 3.73 (s, 2H, CH_2N), 4.28 (d, J = 17.6 Hz, 1H, CHH), 4.42 (d, J = 17.4 Hz, 1H, CHH), 5.01 - 5.16 (m, 1H, CH), 5.22 (s, 2H, CH_2O), 7.23 - 7.39 (m, 4H, Ar), 7.40 - 7.55 (m, 3H, Ar), 8.07 - 8.55 (m, 1H, HCOOH), 10.39 - 11.40 (m, 1H, NH); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 22.31, 31.18, 45.07, 47.62, 51.56, 52.33, 57.95, 69.41, 71.33, 114.97, 115.18, 127.61, 128.09, 129.77, 129.95, 133.28, 134.92, 140.17, 153.45, 167.99, 170.95, 172.81; LCMS MH = 438; Análisis Calculado para $C_{24}H_{27}N_3O_5 \cdot HCOOH + 2.8\ H_2O$: C, 56.24; H, 6.53; N, 7.87. Encontrado: C, 56.13; H, 6.18; N, 7.75.

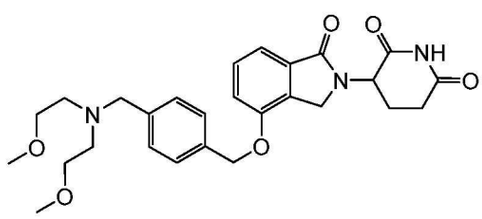
5.176 <u>3-(4-{4-[(METIL-FENIL-AMINO)-METIL]-BENCILOXI}-1-OXO-1,3-DIHIDRO-ISOINDOL-2-IL)-PIPERIDIN-2,6-DIONA</u>



Se agregó N-metilanilina (0.55 ml, 5.00 mmoles) a una solución agitada de 5-amino-4-(4-(4-(clorometil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (0.72 g, 1.67 mmoles) en DMF (15 ml). La mezcla se agitó a 50°C durante dos días. A la mezcla se agregó carbonato de potasio (0.23 g, 1.67 mmoles), y la mezcla se calentó a 70°C durante la noche. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se purificó sobre columna de gel de sílice (CH_2Cl_2/EtOAc gradiente de 5% de EtOAc en CH_2Cl_2 a 50%) para dar 3-(4-{4-

[(Metil-fenil-amino)-metil]-benciloxi}-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piperidin-2,6-diona como un sólido blanco (0.29 g, 37% de rendimiento); HPLC: Simetría del Agua C-18, 3.9 X 150 mm, 5 µm, 1 ml/min, 240 nm, gradiente desde 10/90 hasta 95/5 en 5 min, isocrático a 95/5 en 5 min (acetonitrilo/0.1% de H_3PO_4): 6.20 min (98.4%); pf: 201-203°C. 1HNMR (DMSO-d6) δ 1.91 - 1.98 (m, 1H, CHH), 2.35 - 2.47 (m, 1H, CHH), 2.53 - 2.62 (m, 1H, CHH), 2.82 - 2.97 (m, 1H, CHH), 3.01 (s, 3H, CH3), 4.19 - 4.45 (m, 2H, CH_2), 4.57 (s, 2H, CH_2), 5.10 (dd, J = 5.2, 13.3 Hz, 1H, NCH), 5.20 (s, 2H, CH_2), 6.60 (t, J = 7.3 Hz, 1H, Ar), 6.70 (dd, J = 0.9, 8.9 Hz, 2H, Ar), 7.09 - 7.18 (m, 2H, Ar), 7.22 (d, J = 8.1 Hz, 2H, Ar), 7.29 - 7.36 (m, 2H, Ar), 7.39 - 7.53 (m, 3H, Ar), 10.96 (s, 1H, NH); 13C NMR (DMSO-d6) δ 22.33, 31.20, 38.60, 45.09, 51.56, 55.05, 69.36, 111.99, 114.92, 115.21, 115.84, 126.85, 127.97, 128.95, 129.81, 129.95, 133.29, 134.95, 139.02, 148.97, 153.48, 168.01, 170.96, 172.83; LCMS MH = 470; Análisis Calculado para C28H27N3O4 + 0.3 H2O: C, 70.81; H, 5.86; N, 8.85; Encontrado: C, 70.51; H, 5.66; N, 8.71.

5.177 <u>3-(4-(4-((BIS(2-METOXIETIL)AMINO)METIL)-BENCILOXI)-1-OXOISOINDOLIN-2-IL)PIPERIDIN-2,6-DIONA</u>



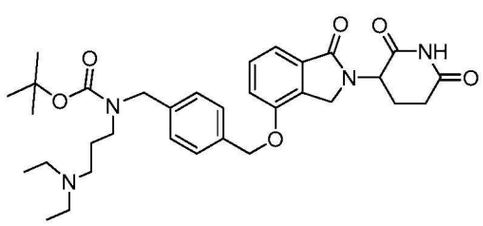
Etapa 1: A una solución de 5-amino-2-(4-(4-(clorometil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-

oxopentanoato de ter-butilo (250 mg, 0.529 mmol) en acetonitrilo (10 mL), se agregaron bis(2-metoxietil)amina (106 mg, 0.793 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (0.138 ml, 0.793 mmol). La mezcla resultante se agitó a 60°C durante 2 días. La mezcla se concentró al vacío utilizando un evaporador rotatorio y sequedad adicional en un horno al vacío durante la noche para dar 5-amino-2-(4-(4-((bis(2-metoxietil)amino)metil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoatocomo de ter-butilo como un aceite ámbar (320 mg). El aceite se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 2: Se recogió 5-amino-2-(4-(4-((bis(2-metoxietil)amino)metil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de ter-Butilo (0.528 mmol, asume rendimiento teórico de la etapa previa) en THF seco (5 mL). A la suspensión agitada a temperatura ambiente, se agregó por goteo KO*t*Bu (0.581 ml, 0.581 mmol, THF 1.0 M). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 48 horas, luego KO*t*Bu adicional (200 µL, 0.2 mmol) se agregó a la reacción, y la mezcla agitada durante 3 horas. Otra porción de KO*t*Bu (400 µl, 0.4 mmol) se agregó (total de 1.18 mmol KO*t*Bu utilizada). Después de alrededor de 15 min, LCMS indicó que la ciclización se completó. La mezcla de reacción se enfrió a 0°C y se enfrió bruscamente con ácido fórmico (500 µL) y se concentró utilizando a evaporador rotatorio para dar un residuo oleoso, el cual se disolvió en H_2O y DMF (2mL/6mL) y se filtró sobre un filtro de jeringa (0.2 µ polipropileno). El filtrado se purificó por inyección en una columna de HPLC preparatoria de C-18. El producto se eluyó con un gradiente de acetonitrilo/agua (0.1% de ácido fórmico en ambas fases móviles, 5% a 30%

MeCN durante 12 minutos) y las fracciones se recolectaron por la activación de masas. Las fracciones deseadas se combinaron y se concentraron al vacío y el agua residual se liofilizó para dar 3-(4-(4-((bis(2-metoxietil)amino) metil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona como un sólido blanquecino (110 mg, 42% de rendimiento durante la etapa 1 y la etapa 2): HPLC: Simetría del Agua C18, 5 µm, 3.9 x 150 mm, 1 ml/min, 240 nm, 20/80 acetonitrilo/0.1% de H_3PO_4, 3.22 min (95.4%); pf: 105-107°C; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1.89 - 2.05 (m, 1H, CHH), 2.35 - 2.48 (m, 1H, CHH), 2.52 - 2.60 (m, 1H, CHH), 2.62 (t, J = 6.1 Hz, 4H, $_2$ x CH_2), 2.80 - 2.99 (m, 1H, CHH), 3.20 (s, 6H, $_2$ x CH_3), 3.39 (t, J = 6.1 Hz, 4H, $_2$ x CH_2), 3.62 (s, 2H, CH_2), 4.25 (d, J = 17.6 Hz, 1H, CHH), 4.42 (d, J= 17.4 Hz, 1H, CHH), 5.11 (dd, J = 5.2, 13.1 Hz, 1H, CHH), 5.22 (s, 2H, CH_2O), 7.28 - 7.37 (m, 4H, Ar), 7.38 - 7.53 (m, 3H, Ar), 10.97 (br. s., 1H, NH); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 22.33, 31.18, 45.07, 51.55, 52.99, 57.98, 58.52, 69.44, 70.57, 114.97, 115.18, 127.55, 128.52, 129.77, 129.93, 133.27, 134.95, 139.67, 153.48, 167.99, 170.95, 172.81; Análisis Calculado para $C_{27}H_{33}N_3O_6$· + 0.7 HCOOH + 2 H_2O: C, 59.01; H, 6.86; N, 7.45. Encontrado: C, 58.72; H, 6.49; N, 7.32.

5.178 3-(DIETILAMINO)PROPIL(4-((2-(2,6-DIOXOPIPERIDIN-3-IL)-1-OXOISOINDOLIN-4-ILOXI)METIL)-BENCIL)CARBAMATO DE *ter*-BUTILO



Etapa 1: En un matraz de fondo redondo se agregó

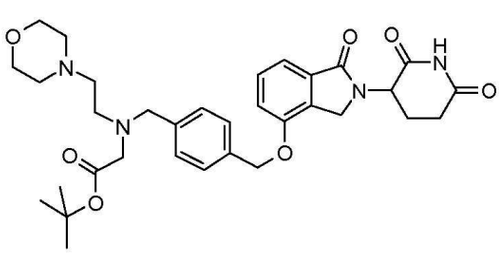
5-amino-4-(4-(4-(clorometil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (1.0 g, 2.321 mmoles) en acetonitrilo (Volumen: 30 ml) para dar una solución incolora. Se agregó N1,N1-dietilpropan-1,3-diamina (0.907 g, 6.96 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante el fin de semana. La reacción se concentró sobre un evaporador rotatorio. El aceite resultante se utilizó en la siguiente etapa sin ninguna purificación.

Etapa 2: A la solución de CH_2Cl_2 (30 mL) de 5-amino-4-(4-(4-((3-(dietilamino)propilamino)metil)-benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (1.218 g, 2.32 mmoles), se agregó BOC_2O (2.70 ml, 11.61 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró y purificó sobre columna de gel de sílice eluída con cloruro de metileno y metanol para dar 5-amino-4-(4-(4-((ter-butoxicarbonil(3-(dietilamino)propil)amino)metil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo como un aceite claro (500 mg, 35%).

Etapa 3: A la solución de THF (20 mL) de 5-amino-4-(4-(4-((ter-butoxicarbonil(3-(dietilamino)propil)amino)-metil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (0.5 g, 0.80 mmol), se agregó ter-butóxido de potasio (0.090 g, 0.80 mmol). La mezcla se agitó a 0°C durante 10 minutos y se enfrió bruscamente al agregar HCl 1N (2mL) seguida por $NaHCO_3$ saturado (15 mL) y EtOAc (30 mL). La mezcla se extrajo y se separó. La capa orgánica se lavó con salmuera y se concentró sobre un evaporador rotatorio. El aceite resultante se purificó sobre columna de gel de sílice y se eluyó con CH_2Cl_2/MeOH para dar 3-(dietilamino)propil(4-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-

oxoisoindolin-4-iloxi)metil)bencil)carbamato de ter-butilo se obtuvo como un sólido blanco (0.23 g, 49%). pf: 140-142°C. HPLC: Simetría del Agua C-18, 3.9 X 150 mm, 5 micro, 1 ml/min, 240 nm, gradiente de acetonitrilo/0.1% de H_3PO_4 en H_2O de 5/95 a 100/0 en 5 minutos y permaneció a 100/0 durante 5min: t_R = 5.15 min (95%). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 0.89 (t, J = 7.2 Hz, 6H, CH_3, CH_3), 1.29 - 1.47 (m, 9H, CH_3, CH_3, CH_3), 1.48 - 1.62 (m, 2H, CH_2), 1.89 - 2.06 (m, 1H, CHH), 2.29 (t, J = 7.0 Hz, 2H, CH_2), 2.37 (q, J = 7.2 Hz, 4H, CH_2, CH_2), 2.42 - 2.47 (m, 1H, CHH), 2.54 -2.63 (m, 1H, CHH), 2.80 - 2.98 (m, 1H, CHH), 3.00 - 3.23 (m, 2H, CH_2), 4.03 - 4.61 (m, 4H, CH_2,CH_2), 4.95 - 5.18 (m, 1H, NCH), 5.23 (s, 2H, CH_2), 7.12 - 7.38 (m, 4H, Ar), 7.39 -7.65 (m, 3H, Ar), 10.97 (s, 1H, NH). ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 11.52, 28.01,31.16, 45.06, 46.01, 49.58, 51.55, 69.29, 78.64, 114.94, 115.20, 127.29, 127.83, 129.77, 129.93, 133.28, 135.30, 138.66, 153.42, 167.99, 170.95, 172.81; LCMS MH = 593. Análisis Calculado para $C_{33}H_{44}N_4O_6$+ 0.1 H_2O: C, 66.87; H, 7.49; N, 9.42; Encontrado: C, 66.40; H, 7.43; N, 9.27.

5.179 <u>TER-BUTILÉSTER DEL ÁCIDO [{4-[2-(2,6-DIOXO-PIPERIDIN-3-IL)-1-OXO-2,3-DIHIDRO-1H-ISOINDOL-4-ILOXIMETIL]-BENCIL}-(2-MORFOLIN-4-IL-ETIL-AMINO]-ACÉTICO</u>



Etapa 1: A una solución incolora agitada de 5-

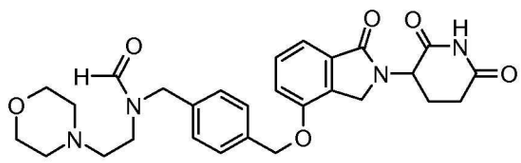
amino-4-(4-(4-(clorometil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (1.18 g, 2.75 mmoles) en acetonitrilo (15 ml), se agregó 2-morfolinoetanamina (1.08 ml, 8.24 mmoles). La mezcla de reacción inmediatamente se convirtió en una solución verde clara. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La solución se evaporó para dar un aceite verde claro, el cual además no se caracterizó y se utilizó en la siguiente etapa sin purificación.

Etapa 2: A una solución agitada de 5-amino-4-(4-(4-((2-morfolinoetilamino)metil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (1.442 g, 2.75 mmoles) en diclorometano (15 ml), se agregó dicarbonato de di-*ter*-butilo (1.80 g, 8.25 mmoles). El peso de la SM limitante se asumió como 1.44 g, el cual fue el rendimiento teórico de la etapa anterior. El aceite se purificó sobre columna de gel de sílice ($MeOH/CH_2Cl_2$ gradiente de 1% a 9% en 50 minutos) para dar metiléster del ácido 4-[4-(4-{[ter-Butoxicarbonilmetil-(2-morfolin-4-il-etil)-amino]-metil}-benciloxi)-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-4-carbamoil-butírico como un sólido oleoso (0.88 g, 51% durante dos etapas).

Etapa 3: A una solución agitada de 5-amino-4-(4-(4-((ter-butoxicarbonil(2-morfolinoetil)amino)metil)-benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (0.36 g, 0.58 mmol) en THF (10 ml) a 0°C, se agregó 2-metilpropan-2-olato de potasio (0.07 g, 0.58 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante diez minutos y se enfrió bruscamente con HCl 1N (2 mL) para dar una solución incolora clara. Se neutralizó con bicarbonato de sodio saturado (a pH = 7) para dar una mezcla turbia, la cual se

extrajo con acetato de etilo (2x20mL). La fase de acetato de etilo se concentró y purificó sobre columna de gel de sílice (gradiente de MeOH/CH_2Cl_2 de 1% a 5% en 30 minutos) para dar ter-butiléster del ácido [{4-[2-(2,6-Dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-iloximetil]-bencil}-(2-morfolin-4-il-etil)-amino]-acético como un sólido blanco espumoso (0.21 g, 62% de rendimiento); HPLC: Simetría del Agua C-18, 3.9 X 150 mm, 5 µm, 1 ml/min, 240 nm, gradiente desde 10/90 hasta 95/5 en 5 min, isocrático a 95/5 en 5 min (acetonitrilo/0.1% de H_3PO_4), 5.38 min (97.4%); pf: 110-112°C; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1.29 - 1.49 (m, 9H, $3CH_3$), 1.92 2.05 (m, 1H, CHH), 2.25 - 2.39 (m, 6H, $3CH_2$), 2.44 (dd, J = 4.5, 13.0 Hz, 1H, CHH), 2.53 - 2.64 (m, 1H, CHH), 2.83 - 3.00 (m, 1H, CHH), 3.15 - 3.29 (m, 2H, CH_2), 3.52 (t, J = 4.6 Hz, 4H, $2CH_2$), 4.19 - 4.49 (m, 4H, CH_2, CH_2), 5.11 (dd, J = 5.1, 13.2 Hz, 1H, NCH), 5.23 (s, 2H, CH_2), 7.23 - 7.37 (m, 4H, Ar), 7.41 - 7.53 (m, 3H, Ar), 10.97 (s, 1H, NH); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 22.36, 28.02, 31.21, 43.30, 45.09, 49.37, 50.05, 51.58, 53.33, 55.95, 56.39, 66.17, 69.32, 78.84, 115.00, 115.23, 127.39, 127.83, 129.78, 129.97, 133.31, 135.30, 138.56, 153.43, 155.02, 168.01, 170.96, 172.83 (2 picos extra en la región de alquilo, posiblemente, a partir de dos átomos de alquilo cerca del átomo de nitrógeno de amida debido al rotámero); LCMS MH = 593; Análisis Calculado para $C_{32}H_{40}N_4O_7$ + 0.1 H_2O: C, 64.65; H, 6.82; N, 9.42. Encontrado: C, 64.31; H, 6.82; N, 9.24.

5.180 N-{4-[2-(2,6-DIOXO-PIPERIDIN-3-IL)-1-OXO-2,3-DIHIDRO-1H-ISOINDOL-4-ILOXIMETIL]-BENCIL}-N-2-MORFOLIN-4-IL-ETIL)-FORMAMIDA



Etapa 1: A una solución incolora agitada de 5-amino-4-(4-(4-(clorometil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (1.18 g, 2.75 mmoles) en acetonitrilo (15 ml), se agregó 2-morfolinoetanamina (1.08 ml, 8.24 mmoles). La mezcla de reacción inmediatamente se convirtió en una solución verde clara. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La solución de reacción se evaporó para dar un aceite verde claro, el cual además no se caracterizó y se utilizó en la siguiente etapa sin purificación.

Etapa 2: A una solución agitada de 5-amino-4-(4-(4-((2-morfolinoetilamino)metil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (1.442 g, 2.75 mmoles) en diclorometano (15 ml), se agregó dicarbonato de di-*ter*-butilo (1.80 g, 8.25 mmoles). El peso de la SM limitante se asumió como 1.44 g, el cual fue el rendimiento teórico de la etapa anterior. El aceite se purificó sobre columna de gel de sílice (gradiente de MeOH/CH_2Cl_2 de 1% a 9% en 50 minutos) para dar metiléster del ácido 4-[4-(4-{[ter-Butoxicarbonilmetil-(2-morfolin-4-il-etil)-amino]-metil}-benciloxi)-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-4-carbamoil-butírico como un sólido oleoso (0.88 g, 51% de rendimiento durante dos etapas).

Etapa 3: A una solución agitada de 5-amino-4-(4-(4-((ter-butoxicarbonil(2-morfolinoetil)amino)metil) benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (0.36 g, 0.58 mmol) en THF (10 ml) a 0°C, se agregó 2-metilpropan-2-olato de potasio (0.07 g, 0.58 mmol). La

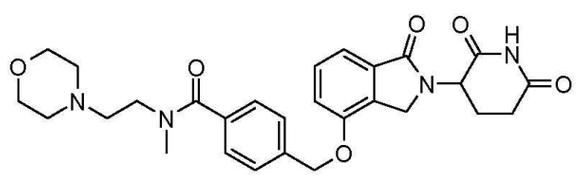
mezcla de reacción se agitó durante diez minutos y se enfrió bruscamente con HCl 1N (2 mL) para dar una solución incolora clara. Se neutralizó con bicarbonato de sodio saturado (4 ml a pH = 7) para dar una mezcla turbia, la cual se extrajo con acetato de etilo (2x20mL). La fase de acetato de etilo se concentró y purificó sobre columna de gel de sílice (gradiente de MeOH/CH_2Cl_2 de 1% a 5% en 30 minutos) para dar ter-butiléster del ácido [{4-[2-(2,6-Dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-iloximetil]-bencil}-(2-morfolin-4-il-etil)-amino]-acético como un sólido espumoso (0.213 g, 62% de rendimiento); HPLC: Simetría del Agua C-18, 3.9 X 150 mm, 5 µm, 1 ml/min, 240 nm, gradiente desde 10/90 hasta 95/5 en 5 min, isocrático a 95/5 en 5 min (acetonitrilo/0.1% de H_3PO_4), 5.38 min (97.4%); pf: 110-112°C; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1.29 - 1.49 (m, 9H, $3CH_3$), 1.92 - 2.05 (m, 1H, CHH), 2.25 - 2.39 (m, 6H, $3CH_2$), 2.44 (dd, J = 4.5, 13.0 Hz, 1H, CHH), 2.53 - 2.64 (m, 1H, CHH), 2.83 - 3.00 (m, 1H, CHH), 3.15 - 3.29 (m, 2H, CH_2), 3.52 (t, J = 4.6 Hz, 4H, $2CH_2$), 4.19 - 4.49 (m, 4H, CH_2, CH_2), 5.11 (dd, J = 5.1, 13.2 Hz, 1H, NCH), 5.23 (s, 2H, CH_2), 7.23 - 7.37 (m, 4H, Ar), 7.41 - 7.53 (m, 3H, Ar), 10.97 (s, 1H, NH); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 22.36, 28.02, 31.21, 43.30, 45.09, 49.37, 50.05, 51.58, 53.33, 55.95, 56.39, 66.17, 69.32, 78.84, 115.00, 115.23, 127.39, 127.83, 129.78, 129.97, 133.31, 135.30, 138.56, 153.43, 155.02, 168.01, 170.96, 172.83 (2 picos extra en la región de alquilo, posiblemente, a partir de dos átomos de alquilo cerca del átomo de nitrógeno de amida debido al rotámero); LCMS MH = 593; Análisis Calculado para $C_{32}H_{40}N_4O_7$ + 0.1 H_2O: C, 64.65; H, 6.82; N, 9.42. Encontrado: C, 64.31; H, 6.82; N, 9.24.

Etapa 5: A una solución agitada de 4-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-4-iloxi)metil)bencil-(2-morfolinoetil)carbamato de ter-butilo (0.42 g, 0.71 mmol) en diclorometano (5 ml), se agregó HCl 2M/éter (4 ml). Un precipitado blanco formado casi de manera inmediata. La suspensión se agitó durante la noche y se filtró para dar un sólido blanco, el cual se purificó por HPLC preparativo para dar un aceite claro (0.22 g, 58% de rendimiento). Se encontró para ser una mezcla del producto deseado (16% por H NMR) y la amida sobre el NH de bencilo con ácido fórmico (84% por H NMR).

Etapa 6: A una mezcla agitada de 3-(4-(4-((2-morfolinoetilamino)metil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona (0.04 g, 0.08 mmol) en diclorometano (3 ml) a temperatura ambiente, se agregó formiato de etilo (6.04 µl, 0.075 mmol). Se agitó durante una hora, y se agregó 0.12 ml de formiato de etilo y se agitó durante seis horas. La mezcla se evaporó para dar un sólido blanco, al cual se agregó dietiléter (5 mL), se agitó y se evaporó nuevamente para dar un sólido blanco. Se agitó en acetato de etilo (2 mL) y se evaporó. Se repitió dos veces más (al agregar 2 mL de EtOAc y luego se evaporó). El sólido blanco resultante se secó en un horno al vacío durante la noche para dar N-{4-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-iloximetil]-bencil}-N-(2-morfolin-4-il-etil)-formamida como un sólido blanco (0.16 g, 79% de rendimiento); HPLC: Simetría del Agua C-18, 3.9 X 150 mm, 5 µm, 1 ml/min, 240 nm, gradiente desde 10/90 hasta 95/5 en 5 min, isocrático a 95/5 en 5 min (acetonitrilo/0.1% de H_3PO_4), 5.23 min (95.4%); pf: 216-218°C; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1.91 - 2.05 (m, 1H, CH), 2.23 - 2.36 (m, 6H, CH_2, CH_2, CH_2),

2.36 - 2.47 (m, 1H, CH), 2.53 - 2.66 (m, 1H, CH), 2.83 - 3.00 (m, 1H, CH), 3.20 (t, J = 6.6 Hz, 1H, CH), 3.27 (t, J = 6.0 Hz, 1H, CH), 3.51 (t, J = 4.6 Hz, 4H, CH_2, CH_2), 4.20 -4.46 (m, 2H, CH_2), 4.50 (d, J = 5.1 Hz, 2H, CH_2), 5.11 (dd, J = 5.2, 13.3 Hz, 1H, NCH), 5.24 (d, J = 6.8 Hz, 2H, CH_2), 7.24 - 7.37 (m, 4H, ArH), 7.41 - 7.54 (m, 3H, ArH), 8.15 (s, 0.5H, HCON, debido al rotámero), 8.29 (s, 0.5H, HCON, debido al rotámero), 10.97 (s, 1H, NH); ^{13}CNMR (DMSO-d_6) δ 22.36, 31.20, 38.09, 43.31, 44.74, 45.08, 50.21, 51.58, 53.14, 55.02, 56.11, 66.11, 66.17, 69.29, 115.01, 115.24, 127.78, 127.85, 127.99, 129.79, 129.97, 133.31, 135.47, 136.05, 137.11, 137.36, 153.41, 163.00, 163.31, 167.99, 170.96, 172.83 (4 picos extra en la región aromática y 6 picos extra en la región de alquilo debido al rotámero); LCMS MH = 521; Análisis Calculado para $C_{28}H_{32}N_4O_6$ + 0.6 H_2O: C, 63.29; H, 6.30; N, 10.54. Encontrado: C, 63.06; H, 6.24; N, 10.35.

5.181 4-((2-(2,6-DIOXOPIPERIDIN-3-IL)-1-OXOISOINDOLIN-4-ILOXI)METIL)-N-METIL-N-(2-MORFOLINOETIL)BENZAMIDA



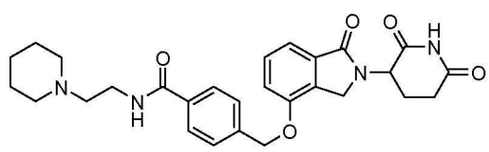
Etapa 1: Se agregó cloruro de 4-(clorometil)benzoilo (655 mg, 3.47 mmoles) a la solución agitada de N-metil-2-morfolinoetanamina (500 mg, 3.47 mmoles) en acetonitrilo (20 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos y la reacción se completó. La mezcla de reacción se agregó mediante $NaHCO_3$ (ac. sat. 30 mL). La solución se extrajo

con EtOAc (40mLx3). Las capas orgánicas se combinaron y se secaron por $MgSO_4$. La mezcla se filtró y se concentró para dar 4-clorometil-N-metil-N-(2-morfolin-4-il-etil)-benzamida como un aceite café claro (1.0g, 97% de rendimiento sin purificar): LCMS MH = 297; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 2.07 - 2.25 (m, 2H, CH_2), 2.32 - 2.47 (m, 2H, CH_2), 2.82 - 3.01 (m, 3H, CH_2), 3.31 (s, 3H, CH_3), 3.39 - 3.67 (m, 5H, CH_2), 4.80 (s, 2H, CH_2), 7.39 (d, J = 8.1 Hz, 2H, Ar), 7.49 (d, J = 8.1 Hz, 2H, Ar).

Etapa 2: A la mezcla agitada de 5-amino-4-(4-hidroxi-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (400 mg, 1.369 mmoles), 4-(clorometil)-N-metil-N-(2-morfolino etil)benzamida (406 mg, 1.369 mmoles) y K_2CO_3 (189 mg, 1.369 mmoles) en DMF (10 mL), se agregó DIPEA (0.239 ml, 1.369 mmoles). La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 días y luego se calentó a 50°C durante 24 horas antes se agregó mediante K_2CO_3 (100 mg, 0.82 mmol) y se calentó a 80°C durante 3.5 horas. La mezcla de reacción combinada con otro lote de reacción con 5-amino-4-(4-hidroxi-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (100 mg, 0.34 mmol) se concentró y purificó por cromatografía ISCO para dar 4-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-4-iloxi)metil)-N-metil-N-(2-morfolinoetil)benzamida como un sólido blanco (135mg, 15% de rendimiento): HPLC: Simetría del Agua C-18, 3.9 X 150 mm, 5 µm, 1 ml/min, 240 nm, 20/80, (acetonitrilo/0.1% de H_3PO_4), 2.11min (98%); pf: 120-122°C; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1.96 -2.09 (m, 1H, CHH), 2.28 - 2.37 (m, 4H, CH_2, CH_2), 2.39 - 2.46 (m, 1H, CHH), 2.44 - 2.52 (m, 2H, CH_2), 2.54 - 2.66 (m, 1H, CHH), 2.79 - 2.91 (m, 1H, CHH), 2.94 (s, 3H, CH_3), 3.44 (t, J = 6.4 Hz, 2H, CH_2),

3.52 (t, J = 4.7 Hz, 4H, CH_2, CH_2), 4.32 (d, J = 17.2 Hz, 1H, CHH), 4.43 (d, J = 17.2 Hz, 1H, CHH), 5.04 (dd, J = 5.3, 13.0 Hz, 1H, CHH), 5.28 (s, 2H, CH_2), 7.24 - 7.57 (m, 7H, Ar), 10.62 (s, 1H, NH); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 22.36, 31.16, 37.28, 43.50, 45.06, 51.56, 53.28, 55.04, 66.16, 69.03, 114.99, 115.32, 126.87, 127.29, 129.78, 129.96, 133.33, 136.39, 137.66, 153.32, 167.96, 170.95, 172.81; LCMS MH = 521; Análisis Calculado para $C_{28}H_{32}N_4O_6$+ 1.3 H_2O: C, 61.82; H, 6.41; N, 10.30; Encontrado: C.61.73 ; H, 6.29; N, 10.11.

5.182 <u>4-((2-(2,6-DIOXOPIPERIDIN-3-IL)-1-OXOISOINDOLIN-4-ILOXI)METIL)-N-(2-(PIPERIDIN-1-IL)ETIL)BENZAMIDA</u>



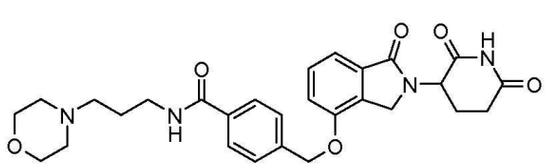
Etapa 1: Cloruro de 4-(clorometil)benzoilo (1.474 g, 7.80 mmoles) se agregó a la solución agitada de 2-(piperidin-1-il)etanamina (1 g, 7.80 mmoles) en acetonitrilo (20 mL) a temperatura ambiente. La solución clara resultante se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos y la reacción se completó. La mezcla de reacción se diluyó por EtOAc (50 mL) y se extrajo por $NaHCO_3$ (ac. sat. 30 mL). La capa acuosa se extrajo de nuevo con EtOAc (2 x 25 mL). Las capas orgánicas se combinaron y se secaron por $MgSO_4$. La mezcla se filtró y se concentró para dar 4-clorometil-N-(2-piperidin-1-il-etil)-benzamida como un sólido café claro (2.46 g, 109% de rendimiento sin purificar): LCMS MH = 281; ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 1.29 - 1.57 (m, 6H, CH_2, CH_2, CH_2), 2.30 - 2.46 (m, 6H, CH_2, CH_2, CH_2),

3.26 - 3.45 (m, 2H, CH_2), 4.80 (s, 2H, CH_2), 7.51 (d, J = 8.3 Hz, 2H, Ar), 7.82 (d, J = 8.3 Hz, 2H, Ar), 8.40 (t, J = 5.5 Hz, 1H, NH).

Etapa 2: Se agregó K_2CO_3 (284 mg, 2.053 mmoles) a la solución agitada de 5-amino-4-(4-hidroxi-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (600 mg, 2.053 mmoles) y 4-(clorometil)-N-(2-(piperidin-1-il)etil)benzamida (576 mg, 2.053 mmoles) en DMF (12 mL), seguido por la adición de DIPEA (0.359 ml, 2.053 mmoles) a temperatura ambiente. La suspensión de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 días y se calentó a 50°C durante 1 día antes se agregó K_2CO_3 (120mg, 0.87 mmol) a la reacción. La mezcla de reacción resultante se calentó a 80°C durante 3 horas y la reacción se completó. La mezcla de reacción se acidificó por HCl (1N, 8mL) a PH = 3. La solución clara se agregó mediante $NaHCO_3$ (ac, sat., 8 mL) a pH = 8 antes se agregó mediante diclorometano (40 mL) y salmuera (10 mL). La mezcla se extrajo y la capa acuosa se extrajo de nuevo con diclorometano (30 mLx2). Las capas orgánicas se combinaron y se secaron por $MgSO_4$. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ISCO para dar un sólido blanco (220mg). El sólido se disolvió en diclorometano (2mL) y se precipitó en EtOAC (10 mL). El sólido se filtró y se secó para dar 4-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-4-iloxi)metil)-N-(2-(piperidin-1-il)etil)benzamida como un sólido blanco (205 mg, 19.8% de rendimiento): HPLC: Simetría del Agua C-18, 3.9 X 150 mm, 5 µm, 1 ml/min, 240 nm, 20/80, (acetonitrilo/0.1% de H_3PO_4), 2.91min (97.6%); pf: 220-222°C; ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 1.31 - 1.42 (m, 2H, CH_2), 1.43 - 1.56 (m, 4H, CH_2, CH_2), 1.92 - 2.06 (m, 1H, CHH),

2.30 - 2.47 (m, 7H, CHH, CH_2, CH_2, CH_2), 2.58 (d, J = 17.6 Hz, 1H, CHH), 2.82 - 3.00 (m, 1H, CHH), 3.34 - 3.40 (m, 2H, CH_2), 4.28 (d, 1H, CHH), 4.45 (d, J = 17.6 Hz, 1H, CHH), 5.12 (dd, J = 5.0, 13.1 Hz, 1H, CHH), 5.32 (s, 2H, CH_2), 7.26 - 7.37 (m, 2H, Ar), 7.42 - 7.52 (m, 1H, Ar), 7.56 (d, J = 8.3 Hz, 2H, Ar), 7.84 (d, J = 8.3 Hz, 2H, Ar), 8.38 (t, J = 5.6 Hz, 1H, NH), 10.98 (s, 1H, NH); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 22.34, 23.97, 25.53, 31.18, 36.92, 45.07, 51.58, 54.02, 54.93, 57.61, 68.97, 115.01, 115.35, 127.23, 129.78, 129.97, 133.34, 134.19, 139.64, 153.27, 165.73, 167.97, 170.96, 172.81; LCMS MH = 505; $C_{28}H_{32}N_4O_5$ + 0.1 H_2O + 0.42CH_2Cl_2: C, 62.92; H, 6.14; N, 10.34; Encontrado: C, 62.85; H, 6.26; N, 10.17.

5.183 <u>4-[2-(2,6-DIOXO-PIPERIDIN-3-IL)-1-OXO-2,3-DIHIDRO-1H-ISOINDOL-4-ILOXIMETIL]-N-(3-MORFOLIN-4-IL-PROPIL)-BENZAMIDA</u>



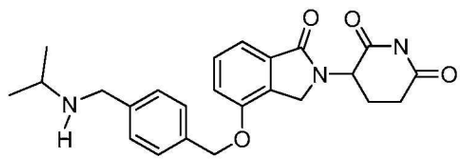
Etapa 1: Se agregó cloruro de 4-(clorometil)benzoilo (1.311 g, 6.93 mmoles) a la solución agitada de 3-morfolinopropan-1-amina (1 g, 6.93 mmoles) en acetonitrilo (20 mL) a temperatura ambiente. La solución de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y la reacción se completó. La mezcla de reacción se diluyó por EtOAc (50 mL) y la solución se extrajo con $NaHCO_3$ (ac. sat., 40 mL). La capa acuosa se extrajo de nuevo con EtOAc (2 x 20 mL). Las capas orgánicas se combinaron y se secaron por $MgSO_4$. La mezcla se filtró y se concentró para dar 4-clorometil-N-(3-morfolin-4-il-propil)-

benzamida como un líquido transparente rojo claro (2.23g, 117% de rendimiento sin purificar) la cual se puso en la siguiente etapa sin purificación adicional: LCMS MH = 297; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1.68 (quin, J = 7.1 Hz, 2H, CH_2), 2.24 - 2.41 (m, 6H, CH_2, CH_2, CH_2), 3.19 -3.39 (m, 2H, CH_2), 3.48 - 3.64 (m, 4H, CH_2, CH_2), 4.81 (s, 2H, M_{01}), 7.52 (d, J = 8.1 Hz, 2H, Ar), 7.83 (d, J = 8.3 Hz, 2H, Ar), 8.51 (t, J = 5.4 Hz, 1H, NH).

Etapa 2: Se agregó DIPEA (0.359 ml, 2.053 mmoles) a la mezcla agitada de 5-amino-4-(4-hidroxi-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (600 mg, 2.053 mmoles), 4-(clorometil)-N-(3-morfolinopropil) benzamida (640 mg, 2.155 mmoles) y K_2CO_3 (284 mg, 2.053 mmoles) en DMF (12 mL) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se hizo reaccionar a 50°C durante 8 horas y a temperatura ambiente durante 2 días antes se agregó mediante K_2CO_3 (100 mg, 0.72 mmol). La mezcla se calentó a 80°C durante 9 horas antes la reacción se detuvo para proceder. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se diluyó por diclorometano (50 mL). La solución resultante se extrajo con salmuera (15 mL). La capa acuosa se extrajo de nuevo con diclorometano (25 mL). Las capas orgánicas se combinaron y se secaron con $MgSO_4$. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ISCO para dar un sólido claro (480 mg), el cual se trituró en EtOAC (15 mL) y se filtró para dar 4-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-iloximetil]-N-(3-morfolin-4-il-propil)-benzamida como un sólido blanco (426 mg, 82% de rendimiento): HPLC: Simetría del Agua C-18, 3.9 X 150 mm, 5 µm, 1 ml/min, 240 nm, 15/85, (acetonitrilo/0.1% de H_3PO_4), 6.63 min (99.9%); pf: 160-

162°C; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1.67 (quin, J = 7.0 Hz, 2H, CH_2), 1.93 - 2.06 (m, 1H, CH_2), 2.28 - 2.38 (m, 6H, CH_2, CH_2, CH_2), 2.39 - 2.47 (m, 1H, CHH), 2.54 - 2.64 (m, 1H, CHH), 2.83 - 3.00 (m, 1H, CHH), 3.23 - 3.31 (m, 2H, CH_2), 3.56 (t, J = 4.7 Hz, 4H, CH_2, CH_2), 4.28 (d, J = 17.6 Hz, 1H, CHH), 4.45 (d, J = 17.6 Hz, 1H, CHH), 5.12 (dd, J = 5.1, 13.2 Hz, 1H, CHH), 5.32 (s, 2H, CH_2), 7.32 (dd, J = 7.6, 8.3 Hz, 2H, Ar), 7.48 (t, J = 7.7 Hz, 1H, Ar), 7.56 (d, J = 8.1 Hz, 2H, Ar), 7.85 (d, J = 8.3 Hz, 2H, Ar), 8.48 (t, J = 5.5 Hz, 1H, NH), 10.98 (s, 1H, NH); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 22.34, 25.91, 31.18, 37.71, 45.07, 51.58, 53.31, 56.02, 66.17, 68.98, 115.03, 115.35, 127.22, 127.28, 129.78, 129.97, 133.34, 134.22, 139.60, 153.27, 165.76, 167.94, 170.96, 172.81; LCMS MH = 521; Análisis Calculado para $C_{28}H_{32}N_4O_6$+ 1.0 H_2O: C, 62.44; H, 6.36; N, 10.40; Encontrado: C, 62.29 ; H, 6.41; N, 10.26.

5.184 <u>3-{4-[4-(ISOPROPILAMINO-METIL)-BENCILOXI]-1-OXO-1,3-DIHIDRO-ISOINDOL-2-IL}-PIPERIDIN-2,6-DIONA</u>

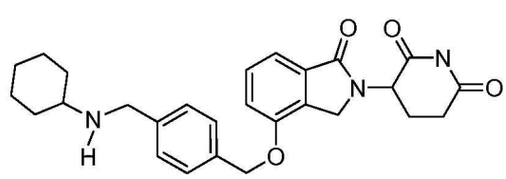


Etapa 1: A la solución de acetonitrilo de 5-amino-4-(4-(4-(clorometil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (0.5 g, 1.160 mmoles), se agregó propan-2-amina (0.593 ml, 6.96 mmoles) por goteo a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se concentró sobre un evaporador rotatorio y el aceite resultante se utilizó en la siguiente etapa directamente.

Etapa 2: A la suspensión de THF de 5-amino-4-(4-

(4-((isopropilamino)metil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (0.45 g, 0.992 mmol), se agregó ter-butóxido de potasio (0.223 g, 1.984 mmoles) a 0°C. La mezcla se agitó durante 5 minutos y se enfrió bruscamente al agregar 2 mL de HCl 1N seguida por 10 mL de $NaHCO_3$ saturado y 20 mL de CH_2Cl_2. La mezcla se extrajo y se separó. La capa orgánica se concentró sobre un evaporador rotatorio y el aceite resultante se agitó con éter (20 mL) para dar 3-{4-[4-(isopropilaminometil)-benciloxi]-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-piperidin-2,6-diona como un sólido amarillo (150 mg, 31%). pf: 165-167°C. HPLC: Simetría del Agua C-18, 3.9 X 150 mm, 5 micro, 1 ml/min, 240 nm, gradiente de acetonitrilo/0.1% de H_3PO_4 en H_2O de 5/95 a 100/0 en 5 minutos y permaneció a 100/0 durante 5 min: t_R = 4.56 min (96%). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 0.98 (d, J = 6.2 Hz, 6H, CH_3, CH_3), 1.88 - 2.05 (m, 1H, CHH), 2.35 - 2.48 (m, 1H, CHH), 2.53 - 2.62 (m, 1H, CHH), 2.63 - 2.74 (m, 1H, CH), 2.80 - 2.99 (m, 1H, CH), 3.68 (s, 2H, CH_2), 4.15 - 4.51 (m, 2H, CH_2), 5.10 (dd, J = 5.0, 13.1 Hz, 1H, NCH), 5.22 (s, 2H, CH_2), 7.24 - 7.62 (m, 7H, Ar), 11.00-11.10 (amplio, 1H, NH). ^{13}C NMR(DMSO-d_6) δ 22.37, 22.73, 31.21, 45.06, 47.08, 50.10, 51.57, 114.97, 115.16, 127.55, 127.92, 129.76, 129.94, 133.30, 134.56, 141.36, 153.46, 167.98, 171.08, 172.96. LCMS MH = 422. Análisis Calculado para $C_{24}H_{27}N_3O_4$+ 0.9 H_2O: C, 65.86; H, 6.63; N, 9.60; Encontrado: C, 66.02; H, 6.46; N, 9.25.

5.185 3-[4-(4-CICLOHEXILAMINOMETIL-BENCILOXI)-1-OXO-1,3-DIHIDRO-ISOINDOL-2-IL]-PIPERIDIN-2,6-DIONA

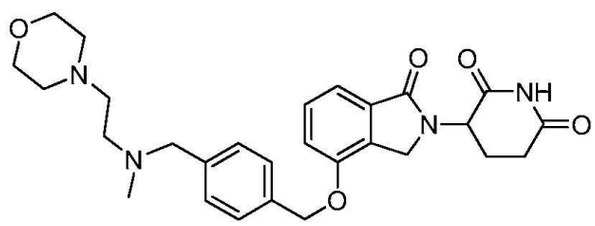


Etapa 1: A la solución de acetonitrilo (10 mL) de 5-amino-4-(4-(4-(clorometil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (0.5 g, 1.160 mmoles), se agregó ciclohexanamina (0.798 ml, 6.96 mmoles) por goteo a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche y se concentró sobre un evaporador rotatorio. La mezcla resultante se utilizó en la siguiente etapa directamente.

Etapa 2: A la solución de THF (20 mL) de 5-amino-4-(4-(4-((ciclohexilamino)metil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato (0.4 g, 0.810 mmol), se agregó 2-metilpropan-2-olato de potasio (0.136 g, 1.216 mmoles) a 0°C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos. A la mezcla se agregó 2 mL de HCl 1N seguida por 10 mL de $NaHCO_3$ saturado y 20 mL de CH_2Cl_2. La mezcla se extrajo y se separó. La capa orgánica se concentró sobre un evaporador rotatorio y el sólido resultante se agitó con éter (20 mL) para dar 3-[4-(4-ciclohexilaminometil-benciloxi)-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-piperidin-2,6-diona como un sólido blanco (250 mg, 47%). pf: 175-177°C. HPLC: Simetría del Agua C-18, 3.9 X 150 mm, 5 micro, 1 ml/min, 240 nm, gradiente de acetonitrilo/0.1% de H_3PO_4 en H_2O desde 5/95 hasta 100/0 en 5 minutos y permaneció a 100/0 durante 5 min: t_R = 4.80 min (95%). ^{1}NMR (DMSO-d_6) δ 0.94 - 1.20 (m, 4H, CH_2, CH_2,CHH), 1.42 - 1.58 (m, 1H, CHH), 1.58 - 1.73 (m, 2H, CH_2), 1.80-1.84 (m, 2H, CH_2), 1.91 - 2.06 (m, 1H, CHH), 2.27 - 2.40 (m, 1H, CH), 2.40 - 2.48 (m, 1H, CHH), 2.53 - 2.64 (m, 1H, CHH), 2.79 - 3.04 (m, 1H, CHH), 3.71 (s, 2H, CH_2), 4.10 - 4.60 (m, 2H, CH_2), 5.11 (dd, J = 5.1, 13.2 Hz, 1H, NCH), 5.22 (s, 2H, CH_2),

7.24 - 7.63 (m, 7H, Ar). ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 22.29, 24.34, 25.84, 31.14, 32.81, 45.04, 49.51, 51.53, 55.05, 69.43, 114.94, 115.12, 127.51, 127.83, 129.71, 129.90, 133.24, 134.50, 141.46, 153.43, 167.94, 170.90, 172.75 ; LCMS MH = 462. Análisis Calculado para $C_{27}H_{31}N_3O_4$ 0.4 H_2O: C, 69.18; H, 6.84; N, 8.96; Encontrado: C, 69.02; H, 7.11; N, 8.79.

5.186 3-(4-(4-((METIL(2-MORFOLINOETIL)AMINO)-METIL)BENCILOXI)-1-OXOISOINDOLIN-2-IL)PIPERIDIN-2,6-DIONA

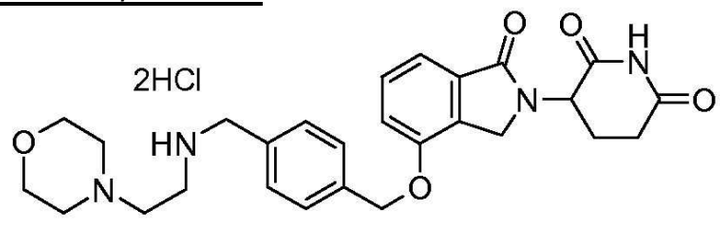


Etapa 1: A la solución de acetonitrilo (10 mL) de 5-amino-4-(4-(4-(clorometil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (0.5 g, 1.160 mmoles), se agregó N-metil-2-morfolinoetanamina (0.201 g, 1.392 mmoles) seguida por DIPEA (0.243 ml, 1.392 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró y se extrajo con CH_2Cl_2 (30 mL) y agua (30 mL). La capa orgánica se concentró sobre un evaporador rotatorio para dar metiléster del ácido 4-carbamoil-4-[4-(4-{[metil-(2-morfolin-4-il-etil)-amino]-metil}-benciloxi)-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-butírico como un sólido espumoso. Se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 2: A la solución de THF (20mL) de 5-amino-4-(4-(4-((metil(2-morfolinoetil)amino)metil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (0. 6g, 1.114

mmoles), se agregó ter-butóxido de potasio (0.150 g, 1.337 mmoles). La mezcla se agitó a 0°C durante 5 minutos. A la mezcla de reacción se agregó HCl 1N (2 mL), seguida por $NaHCO_3$ saturado (10 mL) y CH_2Cl_2 (30 mL). La mezcla se extrajo y se separó. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró. El sólido espumoso resultante se purificó sobre columna de gel de sílice y se eluyó con CH_2Cl_2/MeOH para dar 3-(4-(4-((metil(2-morfolinoetil)amino)metil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona como un sólido blanco (0.34 g, 60%). pf: 193-195°C. HPLC: Simetría del Agua C-18, 3.9 X 150 mm, 5 micro, 1 ml/min, 240 nm, gradiente de acetonitrilo/0.1% de H_3PO_4 en H_2O desde 5/95 hasta 100/0 en 5 minutos y permaneció a 100/0 durante 5 min: t_R 4.25 min (98%). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1.94 - 2.05 (m, 1H, CHH), 2.14 (s, 3H, CH_3), 2.30-2.38 (br. s., 4H, CH_2, CH_2), 2.38-2.49 (br. s., 5H, CH_2, CH_2, CHH), 2.54-2.60 (m., 1H, CHH), 2.89 (m, 1H, CHH), 3.43 - 3.63 (m, 6H, CH_2, CH_2, CH_2), 4.22 - 4.45 (m, 2H, CH_2), 5.11 (dd, J = 4.9, 13.2 Hz, 1H, NCH), 5.23 (s, 2H, CH_2), 7.31-7.51 (m, 6H, Ar), 10.97 (s, 1H, NH).^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 22.36, 31.21, 42.19, 45.10, 51.58, 53.63, 53.88, 56.11, 61.43, 66.16, 69.44, 115.01, 115.23, 127.58, 128.77, 129.79, 129.95, 133.31, 135.13, 139.01, 153.50, 168.01, 170.96, 172.83. Análisis Calculado para $C_{28}H_{34}N_4O_5$ + 0.4 H_2O: C, 65.45; H, 6.83; N, 10.90; Encontrado: C, 65.71; H, 7.11; N, 10.95.

5.187 <u>BIS CLORHIDRATO DE 3-(4-{4-[(2-MORFOLIN-4-IL-ETILAMINO)-METILl-BENCILOXI}-1-OXO-1,3-DIHIDRO-ISOINDOL-2-IL)-PIPERIDIN-2,6-DIONA</u>



Etapa 1: A una solución agitada de 5-amino-4-(4-(4-(clorometil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (1.18 g, 2.75 mmoles) en acetonitrilo (15 ml), se agregó 2-morfolinoetanamina (1.08 ml, 8.24 mmoles). La mezcla de reacción inmediatamente se convirtió en una solución verde clara. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche y luego SE evaporó para dar aceite verde claro, el cual además no se caracterizó y se utilizó en la siguiente etapa sin purificación.

Etapa 2: A una solución agitada de 5-amino-4-(4-(4-((2-morfolinoetilamino)metil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (1.44 g, 2.75 mmoles) en diclorometano (15 ml), se agregó dicarbonato de di-*ter*-butilo (1.80 g, 8.25 mmoles). El peso de la SM limitante se asumió como 1.44 g, el cual fue el rendimiento teórico de la etapa anterior. El aceite se purificó sobre columna de gel de sílice (gradiente de MeOH/CH_2Cl_2 de 1% a 9% en 50 minutos) para dar metiléster del ácido 4-[4-(4-{[ter-butoxicarbonilmetil-(2-morfolin-4-il-etil)-amino]-metil}-benciloxi)-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-4-carbamoil-butírico como un sólido oleoso (0.88 g, 51% de rendimiento durante dos etapas).

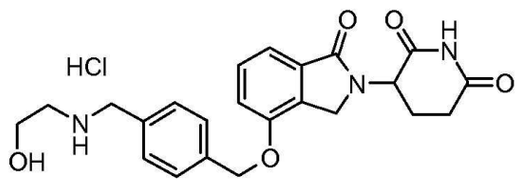
Etapa 3: A una solución agitada de 5-amino-4-(4-(4-((ter-butoxicarbonil(2-morfolinoetil)amino)metil)-benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (0.36 g, 0.58 mmol) en THF (10 ml) a 0°C, se agregó 2-metilpropan-2-olato de potasio (0.07 g, 0.58 mmol). La

mezcla de reacción se agitó durante diez minutos y se enfrió bruscamente con HCl 1N (2 mL) para dar una solución incolora clara. Se neutralizó con bicarbonato de sodio saturado (4 ml a pH = 8) para dar una mezcla turbia, la cual se extrajo con acetato de etilo (2x20mL). La fase de acetato de etilo se concentró y purificó sobre columna de gel de sílice (gradiente de MeOH/CH_2Cl_2 de 1% a 5% en 30 minutos) para dar ter-butiléster del ácido [{4-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-iloximetil]-bencil}-(2-morfolin-4-il-etil)-amino]-acético como un sólido espumoso (0.21 g, 62% de rendimiento); HPLC: Simetría del Agua C-18, 3.9 X 150 mm, 5 µm, 1 ml/min, 240 nm, gradiente desde 10/90 hasta 95/5 en 5 min, isocrático a 95/5 en 5 min (acetonitrilo/0.1% de H_3PO_4), 5.38 min (97.4%); pf: 110-112°C; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1.29 -1.49 (m, 9H, $3CH_3$), 1.92 - 2.05 (m, 1H, CHH), 2.25 - 2.39 (m, 6H, $3CH_2$), 2.44 (dd, J = 4.5, 13.0 Hz, 1H, CHH), 2.53 - 2.64 (m, 1H, CHH), 2.83 - 3.00 (m, 1H, CHH), 3.15 - 3.29 (m, 2H, CH_2), 3.52 (t, J = 4.6 Hz, 4H, $2CH_2$), 4.19 - 4.49 (m, 4H, CH_2, CH_2), 5.11 (dd, J = 5.1, 13.2 Hz, 1H, NCH), 5.23 (s, 2H, CH_2), 7.23 - 7.37 (m, 4H, Ar), 7.41 - 7.53 (m, 3H, Ar), 10.97 (s, 1H, NH); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 22.36, 28.02, 31.21, 43.30, 45.09, 49.37, 50.05, 51.58, 53.33, 55.95, 56.39, 66.17, 69.32, 78.84, 115.00, 115.23, 127.39, 127.83, 129.78, 129.97, 133.31, 135.30, 138.56, 153.43, 155.02, 168.01, 170.96, 172.83 (2 picos extra en la región de alquilo, posiblemente, a partir de dos átomos de alquilo cerca del átomo de nitrógeno de amida debido al rotámero); LCMS MH = 593; Análisis Calculado para $C_{32}H_{40}N_4O_7$ + 0.1 H_2O: C, 64.65; H, 6.82; N, 9.42. Encontrado: C, 64.31; H, 6.82; N, 9.24.

Etapa 4: A una solución agitada de 4-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-4-iloxi)metil)bencil-(2-morfolinoetil)carbamato de ter-butilo (0.27 g, 0.45 mmol) en diclorometano (3 ml) se agregó HCl 2M/éter (2.5 ml). Un precipitado blanco formado casi de manera inmediata. Se agitó a temperatura ambiente durante la noche y luego se filtró para dar 3-(4- {4-[(2-Morfolin-4-il-etilamino)-metil]-benciloxi}-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piperidin-2,6-diona dos clorhidrato como un sólido amarillo (176 mg, 74% de rendimiento); HPLC: Simetría del Agua C-18, 3.9 X 150 mm, 5 µm, 1 ml/min, 240 nm, gradiente desde 05/95 hasta 95/5 en 5 min, isocrático a 95/5 en 5 min (acetonitrilo/0.1% de H_3PO_4), 4.89 min (95.4%); pf: 258-260°C; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1.94 - 2.06 (m, 1H, CHH), 2.36 - 2.44 (m, 1H, CHH), 2.55 - 2.66 (m, 1H, CHH), 2.83 - 3.00 (m, 1H, CHH), 3.03 - 3.23 (m, 2H, CH_2), 3.47 (br. s., 6H, CH_2, CH_2, CH_2), 3.80 (br. s., 2H, CH_2), 3.92-4.10 (m, 2H, CH_2), 4.15-4.51 (m, 4H, CH_2, CH_2), 5.12 (dd, J = 5.2, 13.1 Hz, 1H, NCH), 5.30 (s, 2H, CH_2), 7.27 - 7.38 (m, 2H, Ar), 7.44 - 7.52 (m, 1H, Ar), 7.53 - 7.65 (m, 4H, ArH), 9.43 - 9.67 (br.s, 1.3H, NH o HCl), 10.97 (s, 1H, NH), 11.06-11.23 (br.s, 0.6H,NH o HCl); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 22.36, 31.22, 40.67, 45.15, 49.89, 51.62, 52.06, 54.93, 63.28, 69.03, 115.01, 115.33, 127.78, 129.81, 130.00, 130.17, 131.44, 133.35, 137.48, 153.30, 167.98, 170.96, 172.85; LCMS MH = 493; Análisis Calculado para $C_{27}H_{32}N_4O_5$.2HCl: + 1.1 H_2O, + 0.1CH_2Cl_2: C, 54.82; H, 6.18; N, 9.44; Cl, 13.13; Encontrado: C, 54.56; H, 6.04; N, 9.31; CI, 12.82.

5.188 <u>3-(4-{4-[(2-HIDROXI-ETILAMINO)-METIL]-BENZILOXI}-1-OXO-1,3-DIHIDRO-ISOINDOL-2-IL)-PIPERIDIN-2,6-</u>

DIONA

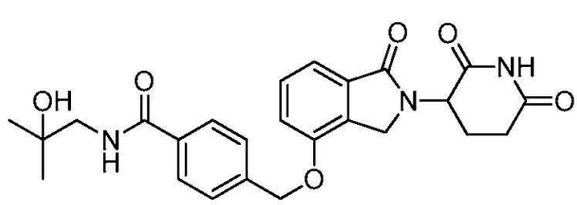


Etapa 1: A una solución agitada de 5-amino-4-(4-(4-(clorometil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (0.52 g, 1.21 mmoles) en acetonitrilo (10 ml) a temperatura ambiente, se agregaron 2-aminoetanol (0.15 ml, 2.41 mmoles) y N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (0.60 ml, 3.62 mmoles). La mezcla de reacción se calentó a 40°C durante la noche y se evaporó al vacío para dar un aceite, el cual se mezcló con cloruro de metileno (40mL), lavado con agua (3x20mL) y se evaporó en un aceite claro (0.61 g, 111% de rendimiento sin purificar). Se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 2: A una mezcla agitada de 5-amino-4-(4-(4-((2-hidroxietilamino)metil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (0.61 g, 1.34 mmoles) en THF (15 ml) en un baño con hielo, se agregó 2-metilpropan-2-olato de potasio (0.65 g, 4.91 mmoles), y la mezcla se agitó durante diez minutos. La mezcla de manera rápida se enfrió bruscamente con HCl 1N (~3mL) y se neutralizó con bicarbonato de sodio saturado (6 ml a pH = 7), y luego se extrajo con cloruro de metileno (3x30mL). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (20mL) y se concentraron en un sólido espumoso blanquecino (0.31g, 54% de rendimiento). Se agitó en agua (15mL) y se extrajo con cloruro de metileno (4x20mL). La fase acuosa rápidamente se congeló por mezcla de acetona/hielo seco y

se liofilizó durante la noche. El peso de del sólido blanco espumoso después de la liofilización fue de 83 mg. Se mezcló con cloruro de metileno (2 mL, disuelto parcialmente), se agregó HCl 2M/éter (1.2 mL, 6 eq) y se agitó durante la noche. La suspensión se filtró y se enjuagó con dietiléter. El filtrado sólido blanquecino se secó en un horno al vacío para dar 3-(4-{4-[(2-hidroxi-etilamino)-metil]-benciloxi}-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piperidin-2,6-diona (57 mg, 10% de rendimiento durante dos etapas); HPLC: Simetría del Agua C-18, 3.9 X 150 mm, 5 µm, 1 ml/min, 240 nm, gradiente desde 10/90 hasta 95/5 en 5 min, isocrático a 95/5 en 5 min (acetonitrilo/0.1% de H_3PO_4), 5.13 min (92.2%); pf: 251-253°C; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1.92 -2.06 (m, 1H, CHH), 2.37 - 2.47 (m, 1H, CHH), 2.54 - 2.65 (m, 1H, CHH), 2.83 - 3.00 (m, 3H, CH_2, CHH), 3.68 (t, J = 5.4 Hz, 2H, CH_2), 4.11 - 4.20 (m, 2H, CH_2), 4.23 - 4.50 (m, 2H, CH_2), 5.11 (dd, J = 5.1, 13.2 Hz, 1H, NCH), 5.29 (s, 2H, CH_2), 7.29 - 7.37 (m, 2H, Ar), 7.43 - 7.64 (m, 5H, Ar), 9.18 - 9.41 (m, 2H, HClNH), 10.97 (s, 1H, NH); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 22.36, 31.21, 45.13, 48.40, 49.49, 51.62, 56.30, 69.07, 115.01, 115.32, 127.74, 129.81, 130.00, 130.33, 131.65, 133.35, 137.30, 153.34, 167.98, 170.98, 172.85; LCMS MH = 424; Análisis Calculado para $C_{23}H_{25}N_3O_5$. HCl: C, 60.06; H, 5.70; N, 9.14; Cl, 7.71. Encontrado: C, 48.95; H, 5.00; N, 7.28; Cl, 14.92.

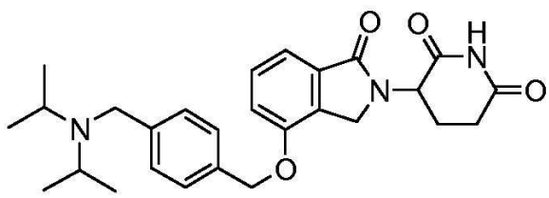
5.189 4-((2-(2,6-DIOXOPIPERIDIN-3-IL)-1-OXOISOINDOLIN-4-ILOXI)METIL)-N-(2-HIDROXI-2-METILPROPIL)BENZAMIDA



A una solución de 4-(clorometil)-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)benzamida (0.73 g, 3.02 mmoles) y 5-amino-4-(4-hidroxi-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (0.839 g, 2.87 mmoles) en DMF (10 mL), se agregó DIEA (0.527 ml, 3.02 mmoles) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La solución se calentó a 40°C. A la mezcla se agregó K_2CO_3 (0.417 g, 3.02 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 días. La mezcla de reacción se calentó a 35°C durante 1 día. La mezcla se calentó a 80°C durante la noche. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente. La suspensión se filtró y se lavó con acetonitrilo (15 mL). El filtrado se acidificó con HCOOH (2 mL). La solución se purificó con HPLC preparativo, (Xbridge C18, 10 µm, 50 x 250 mm, 143 ml/min, 240 nM, 2/98/2 min, gradiente a 95/5 acetonitrilo 0.1 % de FA/H2O 0.1% de ácido fórmico en 30 minutos) para dar 4-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-4-iloxi)metil)-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)benzamida como un sólido blanco (0.18 g, 12.8% de rendimiento): HPLC: (Simetría del Agua C18, 5 µm, 3.9 x 150 mm, 1 ml/min, 240 nm, 25/75 acetonitrilo/0.1% de H_3PO_4) 4.72 (95.2%); pf: 165-167°C; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1.10 (s, 6H, CH3, CH3), 1.87-2.11 (m, 1H, CHH), 2.36 - 2.47 (m, 1H, CHH), 2.53 - 2.64 (m, 1H, CHH), 2.77 - 3.04 (m, 1H, CHH), 3.25 (d, J = 6.0 Hz, 2H, CH_2), 4.31 (s, 1H, CHH), 4.42 (s, 1H, CHH), 4.55 (s, 1H, OH), 5.00 - 5.20 (m, 1H, NCH), 5.33 (s, 2H, CH_2), 7.33 (dd, J = 5.7, 7.0 Hz, 2H, Ar), 7.48 (t, J = 7.7 Hz, 1H, Ar), 7.57 (d, J = 8.3 Hz, 2H, Ar), 7.88 (d, J = 8.3 Hz, 2H, Ar), 8.24 (t, J = 6.1 Hz, 1H, NH), 10.98 (s, 1H, NH); 13C NMR (DMSO-d6) δ 22.27, 27.28, 31.11,

45.01, 50.12, 51.52, 68.92, 69.72, 114.96, 115.28, 127.15, 127.40, 129.73, 129.92, 133.28, 134.27, 139.59, 153.21, 166.30, 167.87, 170.89, 172.74; LCMS MH = 466; Análisis Calculado para C25H27N3O6 + 1 H2O: C, 62.10; H, 6.05; N, 8.69; Encontrado: C, 62.00; H, 5.74; N, 8.65.

5.190 3-(4-{4-[(DIISOPROPILAMINO)-METIL]-BENZILOXI}-1-OXO-1,3-DIHIDRO-ISOINDOL-2-IL)-PIPERIDIN-2,6-DIONA



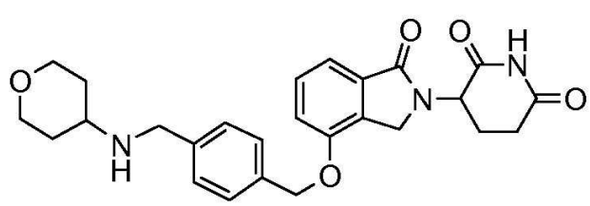
Etapa 1: A una solución incolora agitada de 5-amino-4-(4-(4-(clorometil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (1.00 g, 2.32 mmoles) en acetonitrilo (10 ml) a temperatura ambiente, se agregó diisopropilamina (2.95 ml, 20.88 mmoles). La mezcla se agitó a 100°C durante dos días. La reacción puede no completarse y la mezcla se utilizó en la siguiente etapa por un intercambio de solvente a DMF sin ninguna purificación.

Etapa 2: Una mezcla de 5-amino-4-(4-(4-((diisopropilamino)metil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (1.15 g, 2.32 mmoles) y carbonato de potasio (0.32 g, 2.32 mmoles) en DMF (15 ml) se calentó a 80°C durante la noche. La suspensión se filtró y se enjuagó con DMF para dar un filtrado café y sólido blanquecino.

El filtrado se evaporó en un aceite y se purificó en columna de gel de sílice ($MeOH/CH_2Cl_2$ gradiente de 1% a

9% en 50 minutos) para dar 3-(4-{4-[(Diisopropilamino)-metil]-benciloxi}-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piperidin-2,6-diona como un sólido blanco (38 mg, 7% de rendimiento); HPLC: Simetría del Agua C-18, 3.9 X 150 mm, 5 µm, 1 ml/min, 240 nm, gradiente desde 10/90 hasta 95/5 en 5 min, isocrático a 95/5 en 5 min (acetonitrilo/0.1% de H_3PO_4), 5.35 min (95.8%); pf: 201-203°C; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 0.98 (d, J = 6.6 Hz, 12H, $4CH_3$), 1.90 - 2.05 (m, 1H, CHH), 2.35 - 2.46 (m, 1H, CHH), 2.53 - 2.65 (m, 2H, CHH, CHH), 2.82 - 3.05 (m, 2H, CHH, CHH), 3.61 (s, 2H, CH_2), 4.18 - 4.49 (m, 2H, CH_2), 5.11 (dd, J = 5.1, 13.2 Hz, 1H, NCH), 5.20 (s, 2H, CH_2), 7.26 - 7.55 (m, 7H, Ar), 10.96 (s, 1H, NH); ^{13}C NMR(DMSO-d_6) δ 20.60, 22.35, 31.21, 45.10, 47.35, 48.03, 51.58, 69.52, 114.95, 115.19, 127.56, 127.64, 129.81, 129.95, 133.29, 134.39, 142.81, 153.56, 168.02, 170.96, 172.83; LCMS MH = 464; Análisis Calculado para $C_{27}H_{33}N_3O_4$ + 1.1 H_2O: C, 67.09; H, 7.34; N, 8.69. Encontrado: C, 66.73; H, 6.99; N, 8.56.

5.191 <u>3-(1-OXO-4-{4-[(TETRAHIDRO-PIRAN-4-ILAMINO)-METIL]-BENCILOXI}-1,3-DIHIDRO-ISOINDOL-2-IL)-PIPERIDIN-2,6-DIONA</u>



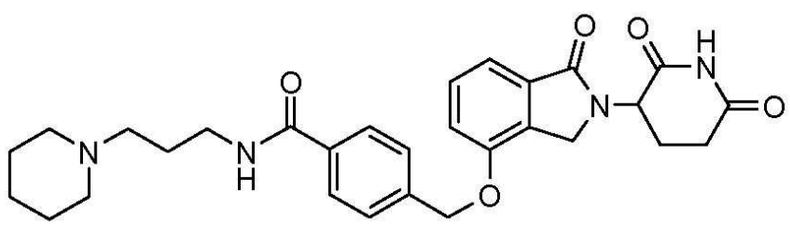
Etapa 1: A una solución de 5-amino-4-(4-(4-(clorometil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (0.5 g, 1.16 mmoles) en THF (10 mL), se agregó tetrahidro-2H-piran-4-amina (0.29 g, 2.90 mmoles) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a

temperatura ambiente durante la noche y luego se calentó a 45°C durante tres horas. La mezcla de reacción se filtró para deshacerse del sólido. El filtrado se concentró y se extrajo con agua y diclorometano. La capa orgánica se concentró para dar un sólido espumoso amarillo (0.50 g, 87% de rendimiento), el cual se purificó sobre gel de sílice (gradiente de MeOH/CH_2Cl_2 de 1% a 10% en 30 minutos) para dar metiléster del ácido 4-carbamoil-4-(1-oxo-4-{4-[(tetrahidro-piran-4-ilamino)-metil]-benciloxi}-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-butírico como un aceite (0.40 g, 70% de rendimiento). Se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 2: A una solución agitada de 5-amino-5-oxo-4-(1-oxo-4-(4-((tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)metil)-benciloxi)isoindolin-2-il)pentanoato de metilo (0.40 g, 0.81 mmol) en THF (15 ml) en un baño con hielo, se agregó 2-metilpropan-2-olato de potasio (0.10 g, 0.90 mmol). La mezcla se agitó durante diez minutos y luego se enfrió bruscamente con HCl 1N (2 ml) y se neutralizó con bicarbonato de sodio saturado (3ml a pH = 7). La mezcla se agitó con acetato de etilo (30ml) y se separó. La fase orgánica se lavó con salmuera (20ml) y se concentró en un sólido blanquecino, el cual se purificó sobre columna de gel de sílice (gradiente de MeOH/CH_2Cl_2 de 1% a 10% en 30 minutos) para dar 3-(1-oxo-4-{4-[(tetrahidro-piran-4-ilamino)-metil]-benciloxi}-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piperidin-2,6-diona como un sólido blanco (80.8 mg, 22% de rendimiento); HPLC: Simetría del Agua C-18, 3.9 X 150 mm, 5 µm, 1 ml/min, 240 nm, gradiente desde 10/90 hasta 95/5 en 5 min, isocrático a 95/5 en 5 min (acetonitrilo/0.1% de H_3PO_4), 4.89 min (98.7%); pf: 231-233°C; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ

1.19-1.32(m, 3H, NH, CH_2), 1.74-1.79(m, 2H, CH_2), 1.96-2.00 (m, 1H, CHH), 2.37-2.47 (m, 1H, CHH), 2.51-2.60 (m, 2H, 2CH), 2.85-2.97 (m, 1H, CHH), 3.20-3.28 (m, 2H,CH_2), 3.73 (s, 2H, CH_2), 3.78-3.84 (m, 2H, CH_2), 4.22 - 4.44 (m, 2H, CH_2), 5.11 (dd, J = 5.1, 13.2 Hz, 1H, NCH), 5.22 (s, 2H, CH_2), 7.31 - 7.51 (m, 7H, Ar), 10.97 (s, 1H, NH); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 22.32, 31.17, 33.10, 45.08, 49.08, 51.56, 52.36, 65.76, 69.45, 115.00, 115.18, 127.57, 127.94, 129.77, 129.95, 133.28, 134.64, 141.20, 153.46, 167.99, 170.95, 172.81; LCMS MH = 464; Análisis Calculado para $C_{26}H_{29}N_3O_5$ (0.5 H_2O): C, 66.09; H, 6.40; N, 8.89. Encontrado: C, 65.90; H, 6.21; N, 8.62.

5.192 4-[2-(2,6-DIOXO-PIPERIDIN-3-IL)-1-OXO-2,3-DIHIDRO-1H-ISOINDOL-4-ILOXIMETILl-N-(3-PIPERIDIN-1-IL-PROPIL-BENZAMIDA



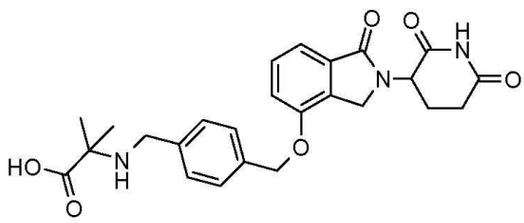
Etapa 1: Se agregó 3-(Piperidin-1-il)propan-1-amina (411 mg, 2.89 mmoles) a una solución agitada de cloruro de 4-(clorometil)benzoilo (546 mg, 2.89 mmoles) en acetonitrilo (10 mL) a través de una jeringa. Después de la adición la solución se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos y la reacción se completó. La mezcla de reacción se agregó mediante $NaHCO_3$ (ac. sat., 20mL). La solución clara se extrajo de nuevo con EtOAc (3 x 25 mL). Las capas orgánicas se combinaron y se secaron por $MgSO_4$. La mezcla se filtró y se concentró bajo vacío para dar 4-clorometil-N-(3-piperidin-1-il-propil)-benzamida como un aceite café

claro (700mg, 82%). El compuesto se utilizó en la siguiente etapa como es: ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1.37 (d, J = 5.1 Hz, 2H, CH_2), 1.42 - 1.54 (m, 4H, CH_2, CH_2), 1.66 (t, J = 7.0 Hz, 2H, CH_2), 2.23 - 2.39 (m, 6H, CH_2, CH_2, CH_2), 3.19 - 3.31 (m, 2H, CH_2), 4.80 (s, 2H, CH_2), 7.51 (d, J = 8.1 Hz, 2H, Ar), 7.83 (d, J = 8.1 Hz, 2H, Ar), 8.53 (t, J = 5.4 Hz, 1H, NH); LCMS MH = 295.

Etapa 2: A la mezcla de 5-amino-4-(4-hidroxi-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (694 mg, 2.374 mmoles), 4-(clorometil)-N-(3-(piperidin-1-il)propil)benzamida (700mg, 2.374 mmoles) y se agregó K_2CO_3 (328 mg, 2.374 mmoles), DMF (10 mL). La mezcla de reacción se agitó a 50°C durante la noche y se agregó K_2CO_3 (150mg, 1.08 mmoles). La mezcla resultante se calentó a 80°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se acidificó por HCl (1N, ac. 8mL) seguida por la adición de $NaHCO_3$ (ac. sat. 8mL) y salmuera (10 mL). La capa acuosa se extrajo de nuevo con diclorometano (3 x 35mL). Las capas orgánicas se combinaron y se secaron por $MgSO_4$. La mezcla se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ISCO para dar un sólido blanco. El sólido se trituró en diclorometano (1 mL) y éter (15mL) para dar 4-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-iloximetil]-N-(3-piperidin-1-il-propil)-benzamida como un sólido blanco (84 mg, 6.8% de rendimiento): HPLC: Simetría del Agua C-18, 3.9 X 150 mm, 5 µm, 1 ml/min, 240 nm, 18/82, (acetonitrilo/0.1% de H_3PO_4), 4.54min (98.5%); pf: 183-185°C; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1.37 (d, J = 5.1 Hz, 2H, CH_2), 1.43 - 1.54 (m, 4H, CH_2, CH_2), 1.67 (quin, J = 7.0 Hz, 2H, CH_2), 1.93 - 2.07 (m, 1H, CHH), 2.31 (d, J = 5.7 Hz, 5H, CH_2, CH_2), 2.40 - 2.47 (m, 1H, CHH), 2.53 - 2.66 (m, 1H,

CHH), 2.83 - 3.01 (m, 1H, CHH), 3.21 - 3.37 (m, 3H, CH_2, CHH), 4.28 (d, J = 17.6 Hz, 1H, CHH), 4.45 (d, J = 17.4 Hz, 1H, CHH), 5.12 (dd, J = 5.0, 13.1 Hz, 1H, CHH), 5.32 (s, 2H, CH_2), 7.32 (dd, J = 7.6, 8.3 Hz, 2H, Ar), 7.48 (t, J = 7.7 Hz, 1H, Ar), 7.56 (d, J = 8.3 Hz, 2H, Ar), 7.84 (d, J = 8.1 Hz, 2H, Ar), 8.50 (t, J = 5.4 Hz, 1H, NH), 10.98 (s, 1H, NH); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 22.34, 24.05, 25.52, 26.19, 31.18, 37.97, 45.07, 51.59, 54.01, 56.43, 68.98, 115.03, 115.35, 127.25, 127.21, 129.78, 129.97, 133.34, 134.29, 139.58, 153.29, 165.73, 167.91, 170.96, 172.81; LCMS MH = 519; Análisis Calculado para $C_{29}H_{34}N_4O_5$ + 0.4 H_2O: C, 66.24; H, 6.67; N, 10.66; Encontrado: C, 66.17; H, 6.43; N, 10.53.

5.193 <u>ÁCIDO 2-{4-[2-(2,6-DIOXO-PIPERIDIN-3-IL)-1-OXO-2,3-DIHIDRO-1H-ISOINDOL-4-ILOXIMETIL]-BENCILAMINO}-2-METIL-PROPIÓNICO</u>



Etapa 1: Metiléster del ácido 4-(4-{4-[(1-ter-Butoxicarbonil-1-metil-etilamino)-metil]-benciloxi}-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-4-carbamoil-butírico a la solución agitada de 5-amino-4-(4-(4-(bromometil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (600mg, 1.262 mmoles) en Acetonitrilo (10 mL) a temperatura ambiente se agregó mediante clorhidrato de 2-amino-2-metilpropanoato de ter-butilo (272 mg, 1.389 mmoles) y DIPEA (0.551 ml, 3.16 mmoles). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche durante 5 días y se agregó por EtOAc (50 mL), $NaHCO_3$ (ac, sat, 5 mL) y salmuera

(15 mL). La mezcla se extrajo y la capa orgánica se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ISCO para dar metiléster del ácido 4-(4-{4-[(1-ter-Butoxicarbonil-1-metil-etilamino)-metil]-benciloxi}-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-4-carbamoil-butírico como un sólido pegajoso claro (470mg, 67% de rendimiento); LCMS MH = 554; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1.21 (s, 6H, CH_3, CH_3), 1.44 (s, 9H, CH_3, CH_3, CH_3), 1.97 - 2.32 (m, 4H, CH_2, CH_2, CH), 3.50 (s, 3H, CH_3), 3.58 (d, *J*= 5.7 Hz, 2H, CH_2), 4.39 (d, *J*= 17.6 Hz, 1H, CHH), 4.52 (d, *J*= 17.6 Hz, 1H, CHH), 4.72 (dd, *J*= 4.6, 10.1 Hz, 1H, CHH), 5.22 (s, 2H, CH_2), 7.18 (s, 1H, NHH), 7.25 - 7.32 (m, 2H, Ar), 7.32 - 7.39 (m, 2H, Ar), 7.40 - 7.49 (m, 3H, Ar), 7.58 (s, 1H, NHH).

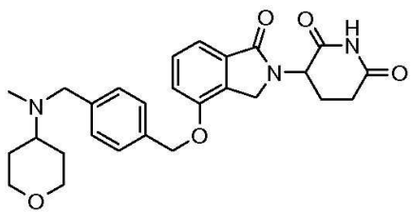
Etapa 2: Se agregó ter-butiléster del ácido 2-{4-[2-(2,6-Dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-iloximetil]-bencilamino}-2-metil-propiónico a la solución agitada de 5-amino-4-(4-(4-((1-ter-butoxi-2-metil-1-oxopropan-2-ilamino)metil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (470 mg, 0.849 mmol) en Tetrahidrofurano (Volumen: 10 ml) a 0°C mediante ter-butóxido de potasio (95 mg, 0.849 mmol) en una porción. La mezcla se agitó a 0°C durante 15 minutos. La mezcla de reacción se diluyó por EtOAc (50 mL) y se enfrió bruscamente por HCl (ac, 1N, 3 mL) seguido por la adición de $NaHCO_3$ (ac, sat., 3 mL) y salmuera (15 mL). La mezcla se extrajo y la capa orgánica se secó mediante $MgSO_4$. La mezcla se filtró y se concentró al vacío para dar ter-butiléster del ácido 2-{4-[2-(2,6-Dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-iloximetil]-bencilamino}-2-metil-propiónico como un sólido blanco (460mg, 104% de

rendimiento sin purificar). El compuesto se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional; LCMS MH = 522.

Etapa 3: Se agregó ácido 2-{4-[2-(2,6-Dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-iloximetil]-bencilamino}-2-metil-propiónico a la suspensión de 2-(4-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-4-iloxi)metil)bencilamino)-2-metilpropanoato de ter-butilo (360mg, 0.690 mmol) en DCM (2 mL) cloruro de hidrógeno, 2M en éter (8ml, 16.00 mmoles). La suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante 5 días antes se concentró bajo vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativo para dar ácido 2-{4-[2-(2,6-Dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-iloximetil]-bencilamino}-2-metil-propiónico como un sólido blanco (125mg, 39%); HPLC: Simetría del Agua C-18, 3.9 X 150 mm, 5 µm, 1 ml/min, 240 nm, 5-95% en 10 min, (CH_3CN/0.1% de H_3PO_4), 5.96min (98.4%); pf: 271-272°C; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1.32 (s, 6H, CH_3, CH_3), 1.93 - 2.05 (m, 1H, CHH), 2.35 - 2.48 (m, 1H, CHH), 2.54 - 2.64 (m, 1H, CHH), 2.88 (d, *J*= 18.5 Hz, 1H, CHH), 3.89 (s, 2H, CH_2), 4.25 (d, *J* = 17.6 Hz, 1H, CHH), 4.42 *(d,J*= 17.6 Hz, 1H, CHH), 5.11 (dd, *J=5.0,* 13.1 Hz, 1H, CHH), 5.27 (s, 2H, CH_2), 7.26 - 7.37 (m, 2H, Ar), 7.40 - 7.58 (m, 5H, Ar), 10.98 (s, 1H, NH); ^{13}C NMR(DMSO-d_6) δ 22.33, 23.26, 23.33, 31.18, 45.07, 46.38, 51.58, 61.65, 69.26, 115.16, 115.29, 127.66, 129.41, 129.77, 130.03, 133.30, 135.37, 136.33, 153.33, 167.97, 170.99, 172.81, 173.07; LCMS MH = 466; Análisis Calculado para $C_{25}H_{27}N_3O_6$ + 1.9 H_2O : C, 60.09; H, 6.21; N, 8.41; Encontrado: C, 60.01; H, 5.98; N, 8.23.

5.194 <u>FORMIATO DE 3-(4-(4-((METIL(TETRAHIDRO-2H-</u>

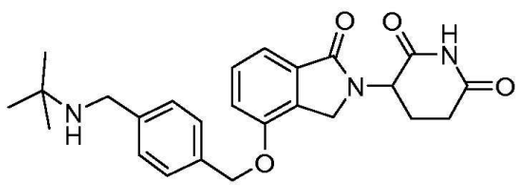
PIRAN-4-IL)AMINO)METIL)BENCILOXI)-1-OXOISOINDOLIN-2-IL)PIPERIDIN-2,6-DIONA



Se sometió a suspensión (3-(4-(4-(Bromometil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona (150 mg, 0.338 mmol)) en MeCN (5 mL). N-metiltetrahidro-2H-piran-4-amina (136 mg, 1.184 mmoles) se agregó a la mezcla y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante ~15 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (100 mL) y $NaHCO_3$ 1N (30 mL). La capa orgánica nebulosa se concentró al vacío y el resto del residuo se trituró con agua (100 mL) y Et_2O (~100 mL). El sólido se recolectó por filtración y se secó por succión sobre un embudo fritado y luego se colocó en un horno al vacío a 40°C durante la noche para dar 125 mg de sólido blanco. El sólido se disolvió en DMF/HCl 1N (12 mL/1 mL) y se purificó por inyección en una columna de HPLC preparatoria de C-18. El producto se eluyó con un gradiente de acetonitrilo/agua (0.1% de ácido fórmico en ambas fases móviles, 5% a 50% de MeCN durante 20 minutos) y las fracciones se recolectaron por la activación de masas. Las fracciones deseadas se combinaron y se concentraron al vacío para dar formiato de 3-(4-(4-((metil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)metil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona como un sólido blanco (25 mg, 15% de rendimiento) como un sólido blanco: HPLC: Simetría del Agua C_{18}, 5 µm, 3.9 x 150 mm, 1 ml/min, 240 nm, 17/83 CH_3CN/0.1% de H_3PO_4, 4.48 min (98.1%); ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 1.43 - 1.59

(m, 2H, CHH, CHH), 1.62 - 1.76 (m, 2H, CHH, CHH), 1.92 - 2.04 (m, 1H, CHH), 2.09 (s, 3H, CH_3), 2.35 - 2.48 (m, 1H, CHH), 2.52 - 2.71 (m, 2H, CHH, CH), 2.82 - 2.99 (m, 1H, CHH), 3.18 - 3.32 (m, 2H, CHH, CHH), 3.55 (s, 2H, CH_2), 3.90 (dd, *J* = 3.8, 11.1 Hz, 2H, CHH, CHH), 4.25 (d, *J =11.6 Hz*, 1H, CHH), 4.42 *(d,J= 11.4 Hz*, 1H, CHH), 5.11 (dd, *J = 5.2,* 13.1 Hz, 1H, CH), 5.22 (s, 2H, CH_2), 7.26 - 7.37 (m, 4H, Ar), 7.37 - 7.55 (m, 3H, Ar), 10.96 (s, 1H, NH); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 22.33, 28.89, 31.18, 37.14, 45.07, 51.55, 56.77, 59.08, 66.61, 69.45, 114.99, 115.19, 127.60, 128.47, 129.78, 129.95, 133.28, 134.92, 139.93, 153.49, 167.99, 170.96, 172.81; LC/MS M+H = 478.

5.195 3-{4-[4-(TER-BUTILAMINO-METIL)-BENCILOXI]-1-OXO-1,3-DIHIDRO-ISOINDOL-2-IL}-PIPERIDIN-2,6-DIONA



Etapa 1: Preparación de metiléster del ácido 4-{4-[4-(ter-Butilamino-metil)-benciloxi]-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-4-carbamoil-butírico

A una solución agitada de 5-amino-4-(4-(4-(bromometil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (0.611 g, 1.285 mmoles) en acetonitrilo (15 ml) se agregó 2-metilpropan-2-amina (0.406 ml, 3.86 mmoles). La mezcla se agitó durante seis horas y luego el solvente se evaporó para dar un aceite, el cual se agitó en agua (20 ml) y cloruro de metileno (30 ml). La suspensión blanca resultante se filtró para dar metiléster del ácido 4-{4-[4-ter-Butilamino-metil)-benciloxi]-1-oxo-

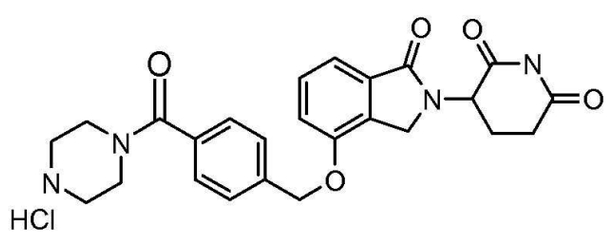
1,3-dihidro-isoindol-2-il}-4-carbamoil-butírico como un sólido blanco (0.523 g, 87% de rendimiento); ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1.37 (s, 9H, 3CH_3), 1.97 - 2.34 (m, 4H, CH_2, CH_2), 3.50 (s, 3H, CH_3), 4.06 - 4.22 (m, 2H, CH_2), 4.35 - 4.61 (m, 2H, CH_2), 4.74 (dd, *J*= 5.0, 10.3 Hz, 1H, NCH), 5.24 - 5.37 (m, 2H, CH_2), 7.19 (br. s., 1H, NHH), 7.25 - 7.35 (m, 2H, Ar), 7.41 - 7.50 (m, 1H, Ar), 7.52 - 7.70 (m, 5H, NHH, Ar), 8.61 (br. s., 2H, NHHCl); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 24.96, 25.17, 30.36, 44.32, 44.77, 51.30, 53.40, 56.96, 69.01, 114.72, 115.24, 127.99, 129.59, 130.26, 132.17, 133.48, 137.55, 153.22, 167.80, 171.75, 172.51. Se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 2: Preparación de 3-{4-[4-(ter-Butilamino-metil)-benciloxi]-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-piperidin-2,6-diona

A una solución agitada de 5-amino-4-(4-(4-((ter-butilamino)metil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (0.5 g, 1.069 mmoles) en THF (20 ml) en un baño con hielo se agregó 2-metilpropan-2-olato de potasio (0.240 g, 2.14 mmoles). La mezcla se agitó durante diez minutos y se agregó HCl 1N (3ml) y se neutralizó mediante bicarbonato de sodio saturado (6 ml) a pH=7. Se agregó acetato de etilo (50 ml) a la mezcla y se agitó durante 5 minutos. La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera (10 ml) y se evaporó en un sólido espumoso blanco (0.38 g). Se agitó en éter (20 ml) durante una hora luego se filtró para dar 3-{4-[4-(ter-Butilamino-metil)-benciloxi]-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-piperidin-2,6-diona como un sólido blanco (0.279 g, 60% de rendimiento); pf 194-196°C; HPLC: Simetría del Agua C-18, 3.9 X 150 mm, 5 µm, 1 ml/min, 240 nm, gradiente desde 10/90 hasta 95/5 en 5

min, isocrático a 95/5 en 5 min (CH_3CN/0.1% de H_3PO_4), 4.42 min (95.4%); ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 1.04 - 1.21 (m, 9H, $3CH_3$), 1.92 - 2.06 (m, 1H, CHH), 2.36 - 2.48 (m, 1H, CHH), 2.53 - 2.65 (m, 1H, CHH), 2.83 - 2.99 (m, 1H, CHH), 3.68 (br. s., 2H, CH_2), 4.18 - 4.47 (m, 2H, CH_2), 5.11 (dd, *J* = 5.1, 13.2 Hz, 1H, NCH), 5.22 (s, 2H, CH_2), 7.27 - 7.53 (m, 7H, Ar), 10.88 - 11.20 (débil, OH, NH); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 22.36, 28.62, 31.21, 45.10, 45.88, 51.59, 69.45, 115.04, 115.19, 127.55, 128.19, 129.78, 129.97, 133.31, 134.69, 153.46, 168.01, 170.96, 172.82; LC/MS $(M+1)^+$ = 436; Análisis Calculado para $C_{25}H_{29}N_3O_4$ +0.2 H_2O: C, 68.38; H, 6.75; N, 9.57. Encontrado: C, 68.16; H, 6.62; N, 9.52.

5.196 <u>CLORHIDRATO DE 3-{1-OXO-4-[4-(PIPERAZIN-1-CARBONIL)-BENCILOXI]-1,3-DIHIDRO-ISOINDOL-2-IL}-PIPERIDIN-2,6-DIONA</u>



Etapa 1: A una solución agitada de cloruro de 4-(clorometil)benzoilo (1.890 g, 10 mmoles) en MeCN (30 mL) a temperatura ambiente, se agregó piperazin-1-carboxilato de ter-butilo (1.9 g, 10.20 mmoles) y N-metilmorfolina (1.1 ml, 10.01 mmoles). La mezcla se agitó durante 5 minutos. La mezcla de reacción se almacenó a -20°C durante la noche durante la cual un sólido se formó. La mezcla se diluyó con volumen igual de agua (alrededor de 30 mL) y el sólido se recolectó mediante filtración por succión y se lavó con otra porción de agua (alrededor de 20 mL). El sólido restante sobre el filtrado se secó en un horno al vacío

para dar un sólido blanco (1.93 g). Un segundo cultivo de sólido formado en el filtrado combinado/se lavó y se recolectó por filtración y se secó para dar ter-butiléster del ácido 4-(4-clorometil-benzoil)-piperazin-1-carboxílico como un sólido blanco (917 mg, 27% de rendimiento). El análisis de LCMS indica que el segundo cultivo fue de mayor pureza y se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional. ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1.41 (s, 9H, tBu), 3.11 - 3.72 (m, 8H, 4 x CH_2), 4.80 (s, 2H, CH_2), 7.42 (d, *J*= 8.3 Hz, 2H, Ar), 7.51 (d, *J*= 8.1 Hz, 2H, Ar); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 27.97, 43.35, 45.48, 79.15, 127.32, 128.81, 135.56, 139.00, 153.76, 168.70; LCMS: MH = 339, 341.

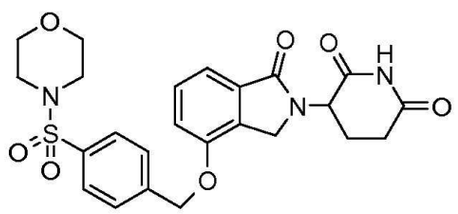
Etapa 2: A una solución de 5-amino-2-(4-hidroxi-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (0.400 g, 1.369 mmoles) en DMF (5.01 mL), se agregó DIEA (0.239 ml, 1.369 mmoles), y carbonato de potasio (0.189 g, 1.369 mmoles). Después de agitar a temperatura ambiente durante alrededor de 5 min, se agregó ter-butiléster del ácido 4-(4-clorometil-benzoil)-piperazin-1-carboxílico (0.455 g, 1.342 mmoles) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después de alrededor de 17 horas, la mezcla se calentó a 50°C durante 3 horas y luego a 60°C durante 22 hora. La mezcla se calentó además a 80°C durante alrededor de 24 horas. La mezcla sin purificar se transfirió a un vaso de precipitados con un 10% de solución de AcOH en H_2O (50 mL). Inmediatamente, un sólido blanco se formó sobre la transferencia. La suspensión se agitó vigorosamente y se sometió a sonicación durante 5 minutos luego se filtró sobre un embudo de filtro fritado de poro medio. El sólido se lavó con abundante agua (el volumen del filtrado total alrededor de 220 mL) y se secó por succión

para dar un sólido blanquecino el cual se purificó por gel de sílice de cromatografía instantánea (80 gm columna ISCO, eluída con un gradiente de MeCN en DCM) para dar ter-butiléster del ácido 4-{4-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il-oximetil]-benzoil}-piperazin-1-carboxílico como un sólido blanco (350 mg, 46% de rendimiento). LCMS: MH = 563. El sólido se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 3: A una solución agitada de ter-butilácido de 4-{4-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il-oximetil]-benzoil}-piperazin-1-carboxílico (350 mg, 0.622 mmol) en DCM (3 mL) a temperatura ambiente, se agregó HCl (2 mL, 4.00 mmol, 2 N en Et_2O). La mezcla se hizo cada vez más nebulosa con significante formación de sólido. La suspensión espesa se sometió brevemente a sonicación y luego se agitó a temperatura ambiente durante 26 horas. La suspensión se diluyó con Et_2O (~40 mL) y luego se filtró. El sólido blanco recolectado se secó por succión y luego se lavó sobre un embudo fritado con EtOAc (50 mL) seguida por MeCN (~50 mL). El sólido restante se secó por succión sobre un embudo fritado, luego se secó en un horno al vacío para dar clorhidrato de 3-{1-oxo-4-[4-(piperazin-1-carbonil)-benciloxi]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-piperidin-2,6-diona como un sólido blanco (300 mg, 97% de rendimiento): HPLC: Simetría del Agua C18, 5 µm, 3.9 x 150 mm, 1 ml/min, 240 nm, 15/85 CH_3CN/0.1% de H_3PO_4, 4.73 min (96.7%); pf: 285-287°C; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1.92 - 2.05 (m, 1H, CHH), 2.33 - 2.46 (m, 1H, CHH), 2.54 - 2.65 (m, 1H, CHH), 2.83 - 3.02 (m, 1H, CHH), 3.02 - 3.24 (m, 4H, CH_2, CH_2), 3.50 -4.03 (m, 4H, CH_2, CH_2), 4.28 (d, *J*= 17.6 Hz, 1H, CHH), 4.45 (d, *J*= 17.6 Hz, 1H, CHH), 5.13 (dd, *J*= 5.0, 13.3

Hz, 1H, CH), 5.32 (s, 2H, CH_2), 7.21 - 7.39 (m, 2H, Ar), 7.42 - 7.62 (m, 5H, Ar), 9.11 (br. s., 2H, NH_2 sal), 10.98 (s, 1H, NH); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 24.11, 32.89, 46.57, 47.35, 53.72, 70.93, 117.11, 117.41, 128.97, 129.46, 131.79, 132.02, 134.89, 137.07, 139.91, 155.13, 171.08, 172.79, 175.11, 179.00; LCMS: MH = 463; Análisis Calculado para $C_{25}H_{26}N_4O_5$ HCl + 0.6 H_2O: C, 58.90; H, 5.58; N, 10.99; Encontrado: C, 58.91; H, 5.58; N, 10.78.

5.197 <u>3-{4-[4-(MORFOLIN-4-SULFONIL)-BENCILOXI]-1-OXO-1,3-DIHIDRO-ISOINDOL-2-IL}-PIPERIDIN-2,6-DIONA</u>



Etapa 1: 4-(4-Bromometil-bencenosulfonil)-morfolina

A la solución agitada de morfolina (0.30 ml, 3.4 mmoles) y TRIETILAMINA (0.53 ml, 3.8 mmoles) en éter (5 mL) a 0°C se agregó solución de cloruro de 4-(bromometil)benceno-1-sulfonilo (0.928 g, 3.4 mmoles) en éter (5 mL) por goteo. La suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante 17.5 horas antes se disolvió en acetonitrilo (80 mL) y EtOAC (20 mL). La mezcla se lavó con salmuera (20 mL). La capa orgánica se secó por $MgSO_4$ y se concentró bajo vacío. El residuo se purificó por ISCO para dar 4-(4-Bromometil-bencenosulfonil)-morfolina como un sólido blanco (800 mg, 73%). El compuesto se puso en la siguiente etapa sin purificación adicional. ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 2.77 - 2.94 (m, 4H, CH_2, CH_2), 3.54 - 3.70 (m, 4H, CH_2, CH_2), 4.81 (s, 2H, CH_2), 7.74 (s, 4H, Ar); LCMS MH =

320, 322.

Etapa 2: Metiléster del ácido 4-Carbamoil-4-{4-[4-(morfolin-4-sulfonil)-benciloxi]-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butírico

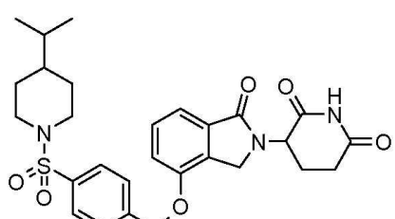
Se mezclaron 5-amino-4-(4-hidroxi-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (350 mg, 1.2 mmoles), 4-(4-(bromometil)fenilsulfonil)morfolina (498 mg, 1.6 mmoles) y K_2CO_3 (165 mg, 1.2 mmoles) en Acetonitrilo (15 mL) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a 50°C durante 16 horas y se agregó K_2CO_3 (15 mg, 0.1 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 50°C durante 3.5 horas. La mezcla de reacción se filtró y el sólido se lavó con DCM (2X20 mL). El filtrado se concentró y el residuo se purificó por ISCO para dar metiléster del ácido 4-Carbamoil-4-{4-[4-(morfolin-4-sulfonil)-benciloxi]-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butírico como un sólido blanco (560 mg, 88% de rendimiento); ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 2.01 - 2.33 (m, 4H, CH_2, CH_2), 2.82 - 2.93 (m, 4H, CH_2, CH_2), 3.50 (s, 3H, CH_3), 3.59 - 3.68 (m, 4H, CH_2, CH_2), 4.47 (d, *J*= 17.8 Hz, 1H, CHH), 4.60 (d, *J*= 17.6 Hz, 1H, CHH), 4.75 (dd, *J*= 4.7, 10.2 Hz, 1H, CHH), 5.41 (s, 2H, CH_2), 7.20 (s, 1H, NHH), 7.26 - 7.36 (m, 2H, Ar), 7.42 - 7.52 (m, 1H, Ar), 7.60 (s, 1H, NHH), 7.79 (s, 4H, Ar); LCMS MH = 532.

Etapa 3: 3-{4-[4-(morfolin-4-sulfonil)-benciloxi]-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-piperidin-2,6-diona

A la suspensión agitada de 5-amino-4-(4-(4-(morfolinosulfonil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (560mg, 1.1 mmoles) en Tetrahidrofurano (15 mL) a 0°C se agregó TER-BUTÓXIDO DE POTASIO (130 mg, 1.2 mmoles). La mezcla de reacción se

agitó durante 1 hora y se agregó TER-BUTÓXIDO DE POTASIO (30 mg, 0.28 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 15 minutos y luego se agregó por MeOH (20 mL) seguido por la adición de HCl (ac, 1N, 5 mL). La mezcla se agregó mediante salmuera (15 mL) y EtOAc (25 mL). La mezcla se filtró y el filtrado se concentró hasta que el sólido comenzó a precipitarse. La mezcla se filtró y el sólido se purificó al agitar los solventes mezclados de MeOH (5 mL), DCM (15 mL) y EtOAc (15 mL) para dar 3-{4-[4-(morfolin-4-sulfonil)-benciloxi]-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-piperidin-2,6-diona como un sólido blanco (209 mg, 39% de rendimiento). HPLC: Simetría del Agua C-18, 3.9 X 150 mm, 5 µm, 1 ml/min, 240 nm, 35/65, (CH_3CN/0.1% de H_3PO_4), 5.06min (95.4%); pf: 308-310°C; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1.93 - 2.09 (m, 1H, CHH), 2.35 - 2.47 (m, 1H, CHH), 2.54 - 2.67 (m, 1H, CHH), 2.80 - 3.03 (m, 5H, CHH, CH_2, CH_2), 3.55 - 3.69 (m, 4H, CH_2, CH_2), 4.32 *(d, J*= 17.6 Hz, 1H, CHH), 4.48 *(d,J*= 17.4 Hz, 1H, CHH), 5.13 (dd, *J* = 4.9, 13.2 Hz, 1H, CHH), 5.41 (s, 2H, CH_2), 7.34 (dd, *J*= 7.7, 10.0 Hz, 2H, Ar), 7.43 - 7.56 (m, 1H, Ar), 7.78 (s, 4H, Ar), 10.99 (s, 1H, NH); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 22.39, 31.16, 45.01, 45.85, 51.56, 65.22, 68.55, 114.97, 115.54, 127.87, 128.04, 129.87, 129.96, 133.40, 133.82, 142.44, 153.19, 167.91, 170.96, 172.83; LCMS MH = 500; Análisis Calculado para $C_{24}H_{25}N_3O_7S$ +0.5H_2O: C, 56.68; H, 5.15; N, 8.26; Encontrado: C, 56.71; H, 5.00; N, 8.16.

5.198 <u>3-{4-[4-(4-ISOPROPIL-PIPERIDIN-1-SULFONIL)-BENCILOXI]-1-OXO-1,3-DIHIDRO-ISOINDOL-2-IL}-PIPERIDIN-2,6-DIONA</u>



Etapa 1: 1-(4-Bromometil-bencenosulfonil)-4-isopropil-piperidina

A la solución agitada de 4-isopropilpiperidina (0.22 g, 1.7 mmoles) y TRIETILAMINA (0.26 ml, 1.9 mmoles) en éter (5 mL) a 0°C se agregó solución de cloruro de 4-(bromometil)bencen-1-sulfonilo (0.466 g, 1.7 mmoles) en éter (5 mL) por goteo. Después de la adición la mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 3 horas. La mezcla de reacción se lavó con agua (15 mL) y salmuera (20 mL). La capa orgánica se secó mediante $MgSO_4$ y se concentró bajo vacío para dar 1-(4-Bromometil-bencenosulfonil)-4-isopropil-piperidina como un sólido blanco (580mg, 93% de rendimiento). El compuesto se puso en la siguiente etapa sin purificación adicional. ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 0.78 (d, *J*= 6.8 Hz, 6H, CH_3, CH_3), 0.89 - 1.04 (m, 1H, CH), 1.06 - 1.25 (m, 2H, CH_2), 1.28 - 1.46 (m, 1H, CH), 1.55 - 1.73 (m, 2H, CH_2), 2.16 (td, *J*= 2.2, 11.9 Hz, 2H, CH_2), 3.68 (d, *J*= 11.7 Hz, 2H, CH_2), 4.79 (s, 2H, CH_2), 7.71 (d, *J*= 2.6 Hz, 4H, Ar); LCMS MH = 360, 362.

Etapa 2: Metiléster del ácido 4-Carbamoil-4-{4-[4-(4-isopropil-piperidin-1-sulfonil)-benciloxi]-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butírico

Se mezclaron 5-amino-4-(4-hidroxi-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (360 mg, 1.2 mmoles), 1-(4-(bromometil)fenilsulfonil)-4-isopropilpiperidina (577 mg, 1.6 mmoles) y CARBONATO DE POTASIO (187 mg, 1.4 mmoles) en Acetonitrilo (15 mL) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a 50°C

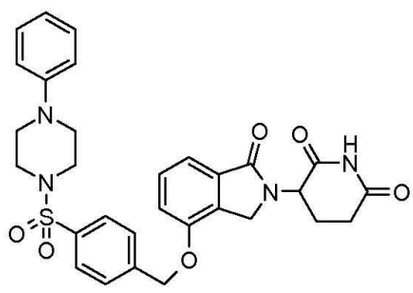
durante 8 horas y se agregó K_2CO_3 (30 mg, 0.2 mmol) a la mezcla de reacción. La mezcla resultante se calentó a 50°C durante 2 horas antes la mezcla de reacción se agregó mediante EtOAc (60 mL) y agua (20 mL). La mezcla se extrajo y la capa orgánica se lavó con salmuera (20 mL) y se secó con $MgSO_4$. La capa orgánica se concentró y el residuo se purificó por ISCO para dar metiléster del ácido 4-Carbamoil-4-{4-[4-(4-isopropil-piperidin-1-sulfonil)-benciloxi]-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butírico como un sólido blanco (700 mg, 99% de rendimiento). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 0.78 *(d, J*= 6.8 Hz, 6H, CH_3, CH_3), 0.88 - 1.04 (m, 1H, CH), 1.07 - 1.25 (m, 2H, CH_2), 1.29 - 1.43 (m, 1H, CH), 1.57 - 1.73 (m, 2H, CH_2), 2.02 - 2.32 (m, 6H, CH_2, CH_2, CH_2), 3.50 (s, 3H, CH_3), 3.69 (d, *J*= 11.7 Hz, 2H, CH_2), 4.46 (d, *J*= 17.8 Hz, 1H, CHH), 4.59 (d, *J*= 17.6 Hz, 1H, CHH), 4.75 (dd, *J*= 4.7, 10.2 Hz, 1H, CHH), 5.38 (s, 2H, CH_2), 7.20 (s, 1H, NHH), 7.26 - 7.35 (m, 2H, Ar), 7.42 - 7.52 (m, 1H, Ar), 7.60 (s, 1H, NHH), 7.71 - 7.83 (m, 4H, Ar); LCMS MH = 572.

Etapa 3: 3-{4-[4-(4-Isopropil-piperidin-1-sulfonil)-benciloxi]-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-piperidin-2,6-diona

A la solución agitada de 5-amino-4-(4-(4-(4-isopropilpiperidin-1-ilsulfonil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (700mg, 1.2 mmoles) en Tetrahidrofurano (12 mL) a 0°C se agregó TER-BUTÓXIDO DE POTASIO (151 mg, 1.3 mmoles) en una porción. La solución se agitó a 0°C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se diluyó por EtOAc (80 mL) y se agregó por HCl (ac, 1N, 3 mL). La mezcla se agregó mediante $NaHCO_3$ (ac, sat. 15mL) y se extrajo. La capa orgánica se lavó con salmuera (30 mL) y

se secó mediante $MgSO_4$. La capa orgánica se concentró y el sólido blanco resultante se purificó al agitarse en EtOAc (10 mL) y Acetonitrilo (10 mL) para dar 3-{4-[4-(4-Isopropil-piperidin-1-sulfonil)-benciloxi]-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-piperidin-2,6-diona como un sólido blanco (386 mg, 58% de rendimiento). HPLC: Simetría del Agua C-18, 3.9 X 150 mm, 5 µm, 1 ml/min, 240 nm, 55/45, (CH_3CN/0.1% de H_3PO_4), 5.76 min (96.6%); pf: 245-247°C; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 0.78 (d, *J*= 6.8 Hz, 6H, CH_3, CH_3), 0.97 (dd, *J*= 5.5, 11.7 Hz, 1H, CH), 1.06 - 1.27 (m, 2H, CH_2), 1.36 (dq, *J*= 6.5, 13.1 Hz, 1H, CH), 1.57 - 1.71 (m, 2H, CH_2), 1.93 - 2.08 (m, 1H, CHH), 2.06 - 2.24 (m, 2H, CH_2), 2.36 - 2.48 (m, 1H, CHH), 2.54 - 2.65 (m, 1H, CHH), 2.83 - 3.01 (m, 1H, CHH), 3.62 - 3.78 (m, 2H, CH_2), 4.31 (d, *J*= 17.4 Hz, 1H, CHH), 4.47 *(d,J*= 17.6 Hz, 1H, CHH), 5.13 (dd, *J*= 5.1, 13.2 Hz, 1H, CHH), 5.38 (s, 2H, CH_2), 7.25 - 7.42 (m, 2H, Ar), 7.43 - 7.58 (m, 1H, Ar), 7.68 - 7.86 (m, 4H, Ar), 10.99 (s, 1H, NH); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 19.28, 22.30, 27.75, 31.08, 31.39, 44.92, 46.29, 51.43, 68.45, 114.86, 115.44, 127.56, 127.89, 129.80, 129.86, 133.30, 134.91, 141.89, 153.10, 167.84, 170.92, 172.79; LCMS MH = 540; Análisis Calculado para $C_{28}H_{33}N_3O_6S$ +0.3H_2O : C, 61.70; H, 6.21; N, 7.71; Encontrado: C, 61.78; H, 6.00; N, 7.68.

5.199 <u>3-{1-OXO-4-[4-(4-FENIL-PIPERAZIN-1-SULFONIL)-BENCILOXI]-1,3-DIHIDRO-ISOINDOL-2-IL}-PIPERIDIN-2,6-DIONA</u>



Etapa 1: 1-(4-Bromometil-bencenosulfonil)-4-fenil-piperazina

A la solución agitada de 1-fenilpiperazina (0.51 g, 3.14 mmoles) y TRIETILAMINA (0.482 ml, 3.46 mmoles) en dietiléter (10 mL) a 0°C se agregó solución de cloruro de 4-(bromometil)benceno-1-sulfonilo (0.847 g, 3.14 mmoles) en éter (5 mL) por goteo. La suspensión resultante se agitó a 0°C durante 1.5 horas. La mezcla de reacción se agregó mediante acetonitrilo (30 mL) y EtOAC (100 mL) seguido por la adición de agua (30 mL). La mezcla se filtró para dar un sólido blanco. El filtrado se extrajo. La capa orgánica se secó mediante $MgSO_4$ y se concentró bajo vacío. El residuo combinado con el sólido blanco se purificó por ISCO para dar 1-(4-Bromometil-bencenosulfonil)-4-fenil-piperazina como un sólido blanco (760 mg, 61% de rendimiento). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 2.95 - 3.08 (m, 4H, CH_2, CH_2), 3.13 - 3.25 (m, 4H, CH_2, CH_2), 4.80 (s, 2H, CH_2), 6.75 - 6.85 (m, 1H, Ar), 6.90 (d, *J*= 7.9 Hz, 2H, Ar), 7.10 - 7.29 (m, 2H, Ar), 7.57 - 7.90 (m, 4H, Ar); LCMS MH = 395, 397.

Etapa 2: Metiléster del ácido 4-Carbamoil-4-{1-oxo-4-[4-(4-fenil-piperazin-1-sulfonil)-benciloxi]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butírico

Se mezclaron 5-amino-4-(4-hidroxi-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (360 mg, 1.2 mmoles), 1-(4-(bromometil)fenilsulfonil)-4-fenilpiperazina (584 mg, 1.5 mmoles) y CARBONATO DE POTASIO (204 mg, 1.5 mmoles) en Acetonitrilo (15 mL) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a 50°C durante 20 horas y se agregó K_2CO_3 (15mg, 0.1 mmol) a la mezcla de reacción. La mezcla resultante se agitó a 50°C durante 1.5 horas antes

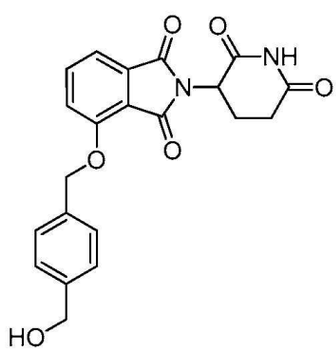
se agregó mediante EtOAc (50 mL) y agua (20 mL). La mezcla resultante se extrajo y la capa orgánica se lavó con salmuera (20 mL). La capa orgánica se concentró bajo vacío y el residuo se purificó por ISCO para dar metiléster del ácido 4-Carbamoil-4-{1-oxo-4-[4-(4-fenil-piperazin-1-sulfonil)-benciloxi]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butírico como un sólido blanco (730 mg, 98% de rendimiento); ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 2.01 - 2.33 (m, 4H, CH_2, CH_2), 2.96 - 3.09 (m, 4H, CH_2, CH_2), 3.14 - 3.26 (m, 4H, CH_2, CH_2), 3.50 (s, 3H, CH_3), 4.46 (d, *J*= 17.8 Hz, 1H, CHH), 4.59 (d, *J*= 17.8 Hz, 1H, CHH), 4.74 (dd, *J* = 4.7, 10.2 Hz, 1H, CHH), 5.40 (s, 2H, CH_2), 6.80 (*t,J*= 7.3 Hz, 1H, Ar), 6.90 (d, *J*= 7.9 Hz, 2H, Ar), 7.15 - 7.24 (m, 3H, Ar, NH), 7.25 - 7.35 (m, 2H, Ar), 7.40 - 7.51 (m, 1H, Ar), 7.59 (s, 1H, NHH), 7.74 - 7.89 (m, 4H, Ar); LCMS MH = 607.

Etapa 3: 3-{1-Oxo-4-[4-(4-fenil-piperazin-1-sulfonil)-benciloxi]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-piperidin-2,6-diona

A la solución agitada de 5-amino-5-oxo-4-(1-oxo-4-(4-(4-fenilpiperazin-1-ilsulfonil)benciloxi)isoindolin-2-il)pentanoato de metilo (730mg, 1.2 mmoles) en Tetrahidrofurano (15 mL) a 0°C se agregó ter-butóxido de potasio (127 mg, 1.3 mmoles) en una porción. La mezcla se agitó a 0°C durante 10 minutos antes se agregó mediante HCl (1N, ac, 3 mL) a 0°C seguido por la adición de DCM (50 mL) y $NaHCO_3$ (ac, sat. 15 mL). El sólido blanco se precipitó. La mezcla se filtró y el filtrado se extrajo. La capa orgánica se concentró bajo vacío. El residuo combinado con el sólido se purificó al agitarse en el solvente mezclado de THF (3 mL) y DCM (25 mL) seguida por la trituración en DMF (5 mL) a 80°C para dar 3-{1-Oxo-4-[4-(4-fenil-

piperazin-1-sulfonil)-benciloxi]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-piperidin-2,6-diona como un sólido blanco (256 mg, 37% de rendimiento). HPLC: Simetría del Agua C-18, 3.9 X 150 mm, 5 µm, 1 ml/min, 240 nm, 50/50, (CH_3CN/0.1% de H_3PO_4), 5.15 min (98.9%); pf: 302-304°C; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1.93 - 2.06 (m, 1H, CHH), 2.35 - 2.47 (m, 1H, CHH), 2.53 - 2.65 (m, 1H, CHH), 2.83 - 3.08 (m, 5H, CH_2, CH_2, CHH), 3.14 - 3.26 (m, 4H, CH_2, CH_2), 4.30 (d, *J*= 17.6 Hz, 1H, CHH), 4.47 (d, *J*= 17.6 Hz, 1H, CHH), 5.12 (dd, *J*= 5.0, 13.3 Hz, 1H, CHH), 5.40 (s, 2H, CH_2), 6.80 (t, *J*= 7.3 Hz, 1H, Ar), 6.90 (d, *J*= 7.9 Hz, 2H, Ar), 7.20 (dd, *J* = 7.3, 8.6 Hz, 2H, Ar), 7.27 - 7.40 (m, 2H, Ar), 7.44 - 7.56 (m, 1H, Ar), 7.72 - 7.85 (m, 4H, Ar), 10.98 (s, 1H, NH): ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 22.30, 31.08, 44.95, 45.70, 47.82, 51.46, 68.46, 114.87, 115.46, 116.04, 119.58, 127.79, 127.98, 128.86, 129.79, 129.88, 133.32, 133.96, 142.34, 150.22, 153.10, 167.83, 170.88, 172.74: LCMS MH = 575; Análisis Calculado para $C_{30}H_{30}N_4O_6S$ +0.3H_2O : C, 62.12; H, 5.32; N, 9.66; Encontrado: C, 62.05; H, 5.18; N, 9.63.

5.200 <u>2-(2,6-DIOXOPIPERIDIN-3-IL)-4-((4-(HIDROXIMETIL)BENCIL)OXI)ISOINDOLIN-1,3-DIONA</u>

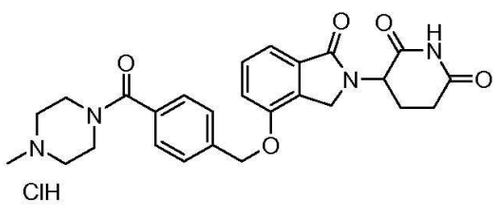


Se agregó clorhidrato de 3-Aminopiperidin-2,6-diona (0.915 g, 5.56 mmoles) a una solución de ácido 3-(4-(hidroximetil)benciloxi)ftálico (1.4 g, 4.63 mmoles) en

piridina seca (15 mL) y la mezcla se calentó a 118°C en un baño de aceite durante 16 hora. La mezcla de reacción oscura se dejó enfriar a temperatura ambiente y se acidificó con la adición lenta de HCl 1N (~25 mL). La mezcla además se diluyó con agua (~170 mL) y luego se sometió a sonicación durante ~30 minutos para ayudar a disolver los agregados sólidos. La suspensión oscura resultante se filtró en un embudo fritado de poro medio y el sólido oscuro se lavó con agua adicional (70 mL). La torta se secó por succión y luego se colocó en un horno al vacío a 60°C durante 2.5 horas para dar 1.6 g de un sólido azul oscuro. El sólido se disolvió en una mezcla de DCM, MeCN, y MeOH (~100 mL cada uno) y se trató con carbón descolorante. La mezcla se arremolinó alrededor y luego se filtró por gravedad utilizando filtro de papel. El filtrado/lavado (color ámbar oscuro) se trató una vez más con carbón decolorante y luego se filtró en un lecho de celite. El filtrado claro se concentró al vacío a sequedad para dar un sólido el cual se trituró con agua y se filtró con succión. La torta se lavó con agua adicional (~100 mL), se secó por succión, y luego se colocó en un horno al vacío a 60°C durante 4 horas para dar 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-4-((4-(hidroximetil)bencil)oxi)isoindolin-1,3-diona como un sólido blanquecino (1.2 gm, 68% de rendimiento): HPLC: Simetría del Agua C18, 5 µm, 3.9 x 150 mm, 1 ml/min, 240 nm, 15/85 CH_3CN/0.1% de H_3PO_4, 5.08 min (99.9%); pf: 250-252; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1.95 - 2.07 (m, 1H, CHH), 2.41 - 2.67 (m, 2H, CHH, CHH), 2.78 - 3.00 (m, 1H, CHH), 4.50 (d, *J*= 5.1 Hz, 2H, CH_2OH), 5.09 (dd, *J*= 5.4, 12.7 Hz, 1H, CH), 5.19 *(t,J*= 5.6 Hz, 1H, OH), 5.36 (s, 2H, CH_2O), 7.24 - 7.40 (m, 2H, Ar), 7.41 - 7.53 (m, 3H, Ar), 7.59 (d, *J*= 8.5

Hz, 1H, Ar), 7.82 (dd, *J=7.4,* 8.5 Hz, 1H, Ar), 11.11 (s, 1H, NH); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 21.88, 30.83, 48.67, 62.53, 69.91, 115.40, 116.52, 120.18, 126.44, 127.09, 133.17, 134.31, 136.86, 142.32, 155.42, 165.21, 166.68, 169.81, 172.66. LCMS: M+Na = 417; MH no se observó en modo de ionización positivo; Análisis Calculado para $C_{21}H_{18}N_2O_6$: C, 63.96; H, 4.60; N, 7.10; Encontrado: C, 63.77; H, 4.52; N, 7.32.

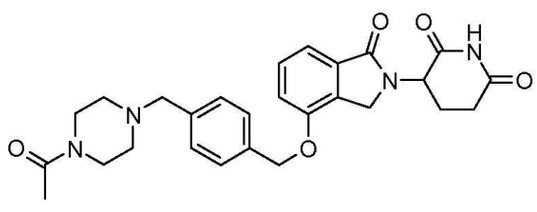
5.201 <u>CLORHIDRATO DE 3-(4-((4-(4-METILPIPERAZIN-1-CARBONIL)BENCIL)OXI)-1-OXOISOINDOLIN-2-IL)PIPERIDIN-2,6-DIONA</u>



A una suspensión agitada de clorhidrato de 3-(1-oxo-4-(4-(piperazin-1-carbonil)benciloxi)isoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona (100 mg, 0.200 mmol) en DMF (2 mL), se agregó 1 N acuoso de bicarbonato de sodio (0.441 mL, 0.441 mmol) seguida por yodometano (0.014 mL, 0.220 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente. Después de alrededor de 24 horas, un adicional de 5 µl de yodometano se cargó y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se dividió entre EtOAc (100 mL) y $NaHCO_3$ acuoso 1N (10 mL). La capa orgánica se lavó con agua adicional (40 mL) y salmuera, luego se secó sobre Na_2SO_4, y se concentró al vacío. El producto sin purificar se purificó por HPLC preparativo y el producto se eluyó con un gradiente de acetonitrilo/agua (0.1% de ácido fórmico en ambas fases móviles, 5% a 30% de MeCN durante 20 minutos) y

las fracciones se recolectaron por la activación de masas. Las fracciones deseadas se combinaron y trataron con HCl 1N (4 mL). La solución se concentró a sequedad y el residuo se trató con HCl 2 N en Et_2O (0.5 mL). Los volátiles se concentraron nuevamente a sequedad y el sólido restante se secó en un horno al vacío para dar clorhidrato de 3-(4-((4-(4-metilpiperazin-1-carbonil)bencil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona como un sólido blanquecino (41 mg, 39%): HPLC: Simetría del Agua C_{18}, 5 µm, 3.9 x 150 mm, 1 ml/min, 240 nm, 15/85 CH_3CN/0.1% de H_3PO_4, 4.88 min (95.7%): HPLC: Simetría del Agua C_{18}, 5 µm, 3.9 x 150 mm, 1 ml/min, 240 nm, 15/85 CH_3CN/0.1% de H_3PO_4, 4.88 min (95.7%); pf: 360-362°C; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1.88 - 2.09 (m, 1H, CHH), 2.33 - 2.47 (m, 1H, CHH), 2.53 - 2.67 (m, 1H, CHH), 2.67 - 2.83 (m, 3H, CH_3), 2.83 - 3.00 (m, 1H, CHH), 3.02 - 3.22 (m, 2H, CH_2), 3.23 - 3.64 (m, 4H, CH_2, CH_2), 4.28 (d, *J*= 17.6 Hz, 1H, CHH), 4.45 (d, *J*= 17.6 Hz, ^{J}H, CHH), 4.98 - 5.21 (m, 1H, CH), 5.32 (s, 2H, CH_2), 7.22 - 7.42 (m, 2H, Ar), 7.46 - 7.55 (m, 3H, Ar), 7.56 - 7.63 (m, 2H, Ar), 10.98 (s, 1H, NH), 11.31 - 11.77 (m, 1H, HCl); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 24.21, 33.00, 43.95, 47.07, 53.53, 53.79, 70.87, 73.78, 116.96, 117.34, 129.26, 129.44, 131.81, 135.14, 136.04, 140.55, 155.19, 170.00, 170.91, 172.79, 174.75; LCMS: MH = 477; Análisis Calculado para $C_26H_{28}N_4O_5$ HCl: C, 60.88; H, 5.70; N, 10.92; Encontrado: C, 37.90; H, 4.33; N, 6.65.

5.202 <u>3-{4-[4-(4-ACETIL-PIPERAZIN-1-ILMETIL)-BENCILOXI]-1-OXO-1,3-DIHIDRO-ISOINDOL-2-IL]-PIPERIDIN-2,6-DIONA</u>

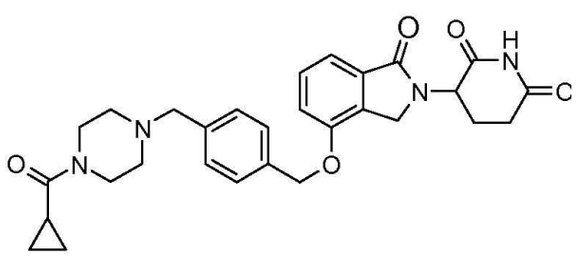


Etapa 1: A una solución agitada de metiléster del ácido 4-carbamoil-4-[4-(4-clorometil-benciloxi)-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-butírico (600 mg, 1.392 mmoles) en acetonitrilo (10 mL), se agregó 1-(piperazin-1-il)etanona (178 mg, 1.392 mmoles) y DIPEA (0.608ml, 3.48 mmoles). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas, a 40°C durante 2.5 horas y a 50°C durante 3 horas antes el procedimiento de reacción se detuvo. La mezcla de reacción se diluyó por diclorometano (40 mL) y se lavó con agua (15 mL) y salmuera (15 mL). La capa orgánica se secó mediante $MgSO_4$ y se concentró para dar metiléster del ácido 4-{4-[4-(4-Acetil-piperazin-1-ilmetil)-benciloxi]-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-4-carbamoil-butírico como un aceite claro (840mg, 115% de rendimiento sin purificar). El compuesto se puso en la siguiente etapa sin purificación adicional; LCMS MH = 523.

Etapa 2: Se agregó KO*t*Bu (156mg, 1.393 mmoles) a la solución agitada de 4-(4-(4-((4-acetilpiperazin-1-il)metil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-amino-5-oxopentanoato de metilo (728 mg, 1.393 mmoles) en tetrahidrofurano (10 mL) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 1 hora antes se agregó KO*t*Bu (30 mg, 0.27 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos y la reacción se completó. La mezcla de reacción se diluyó por diclorometano (50 mL) y se acidificó con HCl (1N ac. 4 mL). La mezcla se extrajo con $NaHCO_3$ (10 mL) y salmuera (10 mL). La capa acuosa se extrajo de nuevo con diclorometano (2x15 mL). Las capas

orgánicas se combinaron y se secaron por $MgSO_4$. La mezcla se filtró y se concentró para dar un sólido blanco. El sólido se trituró en dietiléter (30mL) y se filtró para dar 3-{4-[4-(4-acetil-piperazin-1-ilmetil)-benciloxi]-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-piperidin-2,6-diona como un sólido blanco (500mg, 67.5% de rendimiento): HPLC: Simetría del Agua C-18, 3.9 X 150 mm, 5 µm, 1 ml/min, 240 nm, 15/85, (acetonitrilo/0.1% de H_3PO_4), 4.03 min (99.4%); pf: 208-210°C; ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 1.90 - 2.05 (m, 4H, CH_3, CHH), 2.23 - 2.40 (m, 4H, CH_2, CH_2), 2.40 - 2.48 (m, 1H, CHH), 2.53 - 2.64 (m, 1H, CHH), 2.80 - 3.00 (m, 1H, CHH), 3.36 - 3.46 (m, 4H, CH_2, CH_2), 3.49 (s, 2H, CH_2), 4.26 (d, J = 17.6 Hz, 1H, CHH), 4.42 (d, J = 17.4 Hz, 1H, CHH), 5.11 (dd, J = 5.1, 13.2 Hz, 1H, CHH), 5.23 (s, 2H, CH_2), 7.33 (d, J = 7.6 Hz, 4H, Ar), 7.37 - 7.61 (m, 3H, Ar), 10.97 (s, 1H, NH); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 21.12, 22.33, 31.18, 40.77, 45.06, 45.60, 51.55, 52.19, 52.74, 61.49, 69.36, 114.96, 115.22, 127.64, 128.94, 129.80, 129.93, 133.28, 135.33, 137.70, 153.48, 167.97, 168.03, 170.96, 172.81; LCMS MH = 491; Análisis Calculado para $C_{27}H_{30}N_4O_5$ + 0.3 H_2O: C, 65.39; H, 6.22; N, 11.30; Encontrado: C, 65.31; H, 6.34; N, 11.32.

5.203 <u>3-{4-[4-(4-CICLOPROPANCARBONIL-PIPERAZIN-1-ILMETIL)-BENCILOXI]-1-OXO-1,3-DIHIDRO-ISOINDOL-2-IL}-PIPERIDIN-2,6-DIONA</u>



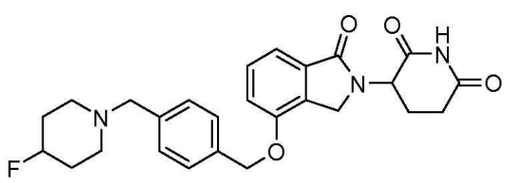
Etapa 1: A una solución agitada de 5-amino-4-(4-

(4-(clorometil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (600 mg, 1.392 mmoles) en acetonitrilo (10 mL) a temperatura ambiente, se agregó ciclopropil(piperazin-1-il)metanona (0.257 ml, 1.810 mmoles) y DIPEA (0.608 ml, 3.48 mmoles). La solución verde clara resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 días y la reacción se completó. La mezcla de reacción se diluyó por diclorometano (40 mL) y se extrajo con agua (15 mL) y salmuera (15 mL). La capa orgánica se secó mediante $MgSO_4$ La mezcla se concentró para dar metiléster del ácido 4-carbamoil-4-{4-[4-(4-ciclopropancarbonil-piperazin-1-ilmetil)-benciloxi]-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butírico como un aceite claro (900mg, 118% de rendimiento sin purificar). El compuesto se puso en la siguiente etapa sin purificación adicional: LCMS MH = 549.

Etapa 2: Se agregó KO*t*Bu (203 mg, 1.810 mmoles) a una solución agitada de metiléster del ácido metil 5-4-carbamoil-4-{4-[4-(4-ciclopropanocarbonil-piperazin-1-ilmetil)-benciloxi]-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butírico (764 mg, 1.392 mmoles) en tetrahidrofurano (10 mL) a 0°C. La solución amarilla resultante se agitó a 0°C durante 30 minutos y la reacción se completó. La reacción se diluyó por diclorometano (60mL) y se enfrió bruscamente a 0°C con HCl (ac, 1N, 3 mL) a pH = 2. La mezcla se agregó mediante $NaHCO_3$ (ac. sat., 10 mL) y salmuera (15 mL). La mezcla se extrajo y la capa acuosa se extrajo de nuevo con diclorometano (2 x 25 mL). Las capas orgánicas se combinaron y se secaron por $MgSO_4$. La mezcla se filtró y se concentró. El residuo se trituró en dietiléter (50 mL) y se filtró para dar 3-{4-[4-(4-ciclopropanocarbonil-piperazin-1-ilmetil)-benciloxi]-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-

piperidin-2,6-diona como un sólido blanco (578 mg, 80% de rendimiento): HPLC: Simetría del Agua C-18, 3.9 X 150 mm, 5 µm, 1 ml/min, 240 nm, 15/85, (acetonitrilo/0.1% de H_3PO_4), 7.29 min (99.8%); pf: 233-235°C; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 0.60 - 0.77 (m, 4H, CH_2, CH_2), 1.87 -2.08 (m, 2H, CH_2), 2.24 - 2.48 (m, 5H, CHH, CH_2, CH_2), 2.54 - 2.63 (m, 1H, CHH), 2.82 -3.00 (m, 1H, CHH), 3.39 - 3.55 (m, 4H, CH_2, CH_2), 3.57 - 3.74 (m, 2H, CH_2), 4.26 (d, J = 17.4 Hz, 1H, CHH), 4.42 (d, J= 17.6 Hz, 1H, CHH), 5.11 (dd, J = 5.1, 13.2 Hz, 1H, CHH), 5.23 (s, 2H, CH_2), 7.28 - 7.39 (m, 4H, Ar), 7.41 - 7.54 (m, 3H, Ar), 10.97 (s, 1H, NH); ^{13}C NMR(DMSO-d_6) δ 6.83, 10.05, 22.27, 31.11, 41.46, 44.70, 44.99, 51.48, 52.20, 52.87, 61.44, 69.30, 114.89, 115.15, 127.57, 128.89, 129.73, 129.86, 133.23, 135.26, 137.65, 153.41, 167.92, 170.78, 170.89, 172.74; LCMS MH = 517; Análisis Calculado para $C_{29}H_{32}N_4O_5$ + 0.2 H_2O: C, 66.96; H, 6.28; N, 10.77; Encontrado: C, 66.90; H, 6.41; N, 10.71.

5.204 <u>3-{4-[4-(4-FLUORO-PIPERIDIN-1-ILMETIL)-BENCILOXI]-1-OXO-1,3-DIHIDRO-ISOINDOL-2-IL]-PIPERIDIN-2,6-DIONA</u>



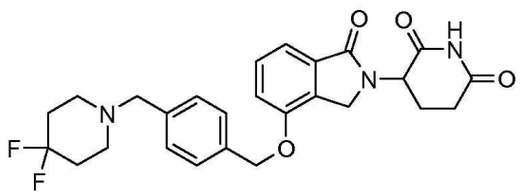
Etapa 1: A la solución agitada de 5-amino-4-(4-(4-(clorometil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (600 mg, 1.392 mmoles) y clorhidrato de 4-fluoropiperidina (233 mg, 1.671 mmoles) en acetonitrilo (10 mL) bajo una atmósfera de N_2, se agregó mediante DIPEA (0.608 ml, 3.48 mmoles). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas

y a 70°C durante 3 horas antes K_2CO_3 (192 mg, 1.392 mmoles) se agregó a la mezcla de reacción. La mezcla resultante se calentó a 50°C durante la noche. Se agregaron K_2CO_3 (40 mg, 0.29 mmol) y clorhidrato de 4-fluoropiperidina (35 mg, 0.25 mmol) a la mezcla de reacción, el cual se agitó a 60°C durante 7 horas. La mezcla de reacción se diluyó por diclorometano (50 mL) y se extrajo con salmuera (20 mL). La capa orgánica se secó mediante $MgSO_4$ y se concentró para dar metiléster del ácido 4-carbamoil-4-{4-[4-(4-fluoro-piperidin-1-ilmetil)-benciloxi]-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butírico como un aceite pegajoso verde claro (760mg, 110% de rendimiento sin purificar). El compuesto se puso en la siguiente etapa como es: LCMS MH = 498.

Etapa 2: Se agregó KO*t*Bu (203 mg, 1.810 mmoles) a la solución agitada de metiléster del ácido 4-carbamoil-4-{4-[4-(4-fluoro-piperidin-1-ilmetil)-benciloxi]-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butírico (693 mg, 1.392 mmoles) en tetrahidrofurano (10 mL) a 0°C bajo una atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 30 minutos y la reacción se completó. La mezcla de reacción se diluyó por diclorometano (50mL) y se agregó por HCl (ac, 1N, 4 mL) a PH = 1. La mezcla se extrajo con una mezcla de $NaHCO_3$ (ac, sat., 10 mL) y salmuera (15 mL). La capa acuosa se extrajo de nuevo con diclorometano (2 x 25 mL). Las capas orgánicas se combinaron y se secaron $MgSO_4$. La mezcla se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ISCO para dar 3-{4-[4-(4-fluoro-piperidin-1-ilmetil)-benciloxi]-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-piperidin-2,6-diona como un sólido blanco (215mg, 33% de rendimiento): HPLC: Simetría del Agua C-18, 3.9 X 150 mm, 5 µm, 1 ml/min, 240 nm, 18/82, acetonitrilo/0.1% de H_3PO_4), 4.02min

(98.9%); pf: 141-143°C; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1.57 - 2.06 (m, 5H, CHH, CH_2, CH_2), 2.19 - 2.34 (m, 2H, CH_2), 2.35 - 2.55 (m, 3H, CH_2, CHH), 2.54 - 2.63 (m, 1H, CHH), 2.82 -3.01 (m, 1H, CHH), 3.47 (s, 2H, CH_2), 4.25 (d, J = 17.6 Hz, 1H, CHH), 4.42 (d, J = 17.6 Hz, 1H, CHH), 4.52 - 4.82 (m, 1H, CHH), 5.11 (dd, J = 5.1, 13.2 Hz, 1H, CHH), 5.22 (s, 2H, CH_2), 7.26 - 7.37 (m, 4H, Ar), 7.40 - 7.56 (m, 3H, Ar), 10.97 (s, 1H, NH); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 22.29, 31.09 (d, J = 19.8 Hz, M_{19}), 31.10, 45.00, 48.92 (d, J_{C-F}= 6.6 Hz), 51.49, 61.43, 69.34, 88.43 (d, J = 168.4 Hz, M_{14}), 114.87, 115.15, 127.56, 28.74, 129.73, 129.87, 133.23, 135.12, 138.21, 153.44, 167.93, 170.90, 172.76; LCMS MH = 466; Análisis Calculado para $C_{26}H_{28}FN_3O_4$ + 0.2 H_2O: C, 66.57; H, 6.10; N, 8.96; Encontrado: C, 66.35; H, 6.29; N, 8.79.

5.205 <u>3-{4-[4-(4,4-DIFLUORO-PIPERIDIN-1-ILMETIL)-1-BENCILOXI]-1-OXO-1,3-DIHIDRO-ISOINDOL-2-IL]-PIPERIDIN-2,6-DIONA</u>



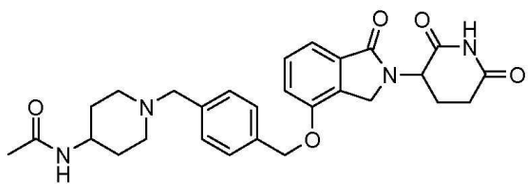
Etapa 1: A la solución agitada de 5-amino-4-(4-(4-(clorometil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (500 mg, 1.160 mmoles) y clorhidrato de 4,4-difluoropiperidina (274 mg, 1.741 mmoles) en acetonitrilo (10 mL) bajo atmósfera de N_2, se agregaron Na_2CO_3 (160 mg, 1.160 mmoles) y DIPEA (0.507 ml, 2.90 mmoles). La solución resultante se agitó a 50°C durante 8 horas y la reacción se detuvo. La mezcla de reacción se diluyó por diclorometano (50mL) y se extrajo

con salmuera (20mL). La capa orgánica se secó mediante $MgSO_4$ y se concentró bajo vacío para dar metiléster del ácido 4-carbamoil-4-{4-[4-(4,4-difluoro-piperidin-1-ilmetil)-benciloxi]-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butírico como un sólido blanquecino (630mg, 105% de rendimiento sin purificar). El producto se puso en la siguiente etapa como fue: LCMS MH = 516.

Etapa 2: A la solución agitada de metiléster del ácido 4-carbamoil-4-{4-[4-(4,4-difluoro-piperidin-1-ilmetil)-benciloxi]-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butírico (630 mg, 1.222 mmoles) en THF (10 mL) a 0°C, se agregó mediante KO*t*Bu (151 mg, 1.344 mmoles). La mezcla se agitó a 0°C durante 5 minutos y la reacción se completó. La mezcla de reacción se diluyó por diclorometano (50 mL) y se acidificó por HCl (1N, ac. 3 mL) a pH = 2. La mezcla se extrajo con la mezcla de $NaHCO_3$ (ac. sat., 5 mL) y salmuera (10 mL). La capa orgánica se secó mediante $MgSO_4$ y se concentró. El residuo se agitó en éter (50 mL) y la mezcla se filtró para dar el sólido blanco. El sólido se trituró en EtOAc (5 mL) y se filtró para dar 3-{4-[4-(4,4-difluoro-piperidin-1-ilmetil)-benciloxi]-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-piperidin-2,6-diona como un sólido blanco (215mg, 36%): HPLC: Simetría del Agua C-18, 3.9 X 150 mm, 5 µm, 1 ml/min, 240 nm, 18/82 (acetonitrilo/0.1% de H_3PO_4): t_R = 4.17 (99.4%); pf: 193-195°C; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1.84 - 2.09 (m, 5H, CH_2, CH_2, CHH), 2.34 - 2.49 (m, 5H, CHH, CH_2, CH_2), 2.54 - 2.64 (m, 1H, CHH), 2.81 - 3.02 (m, 1H, CHH), 3.55 (s, 2H, CH_2), 4.25 (d, J = 17.6 Hz, 1H, CHH), 4.42 (d, J =17.6 Hz, 1H, CHH), 5.11 (dd,J = 5.1, 13.2 Hz, 1H, CHH), 5.23 (s, 2H, CH_2), 7.33 (d, 4H, M_{01}), 7.40 - 7.54 (m, 3H, Ar), 10.97 (s, 1H, NH); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 22.29, 31.12,

33.25 (t, J_{C-F} = 20.9 Hz), 45.00, 49.12, 51.51, 60.40, 69.29, 114.89, 115.16, 122.68 (t, J_{C-F} = 239.9 Hz), 127.60, 128.84, 129.73, 129.88, 133.24, 135.32, 137.72, 153.42, 167.93, 170.91, 172.76; LCMS MH = 484; Análisis Calculado para $C_{26}H_{27}F_2N_3O_5$ + 1 H_2O: C, 62.27; H, 5.83; N, 8.39, Encontrado: C, 62.09; H, 5.73; N, 8.17.

5.206 N-(1-{4-[2-(2,6-DIOXO-PIPERIDIN-3-IL)-1-OXO-2,3-DIHIDRO-1H-ISOINDOL-4-ILOXIMETIL1-BENCIL}-PIPERIDIN-4-IL-ACETAMIDA



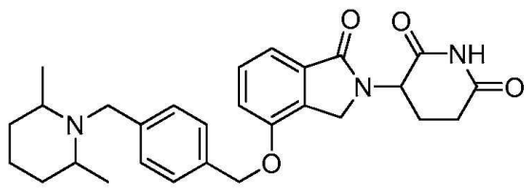
Etapa 1: A la solución agitada de 5-amino-4-(4-(4-(clorometil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (500 mg, 1.160 mmoles) en acetonitrilo (10 mL), se agregaron N-(piperidin-4-il)acetamida (215 mg, 1.509 mmoles), N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (0.405 ml, 2.321 mmoles) y K_2CO_3 (160 mg, 1.160 mmoles). La mezcla de reacción resultante se agitó a 50°C durante 2 horas y a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó por diclorometano (70 mL) y se extrajo con salmuera (20 mL). La capa orgánica se secó mediante $MgSO_4$ y se concentró para dar metiléster del ácido 4-{4-[4-(4-acetilamino-piperidin-1-ilmetil)-benciloxi]-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-4-carbamoil-butírico como un aceite pegajoso (705mg, 113%) de rendimiento sin purificar). El compuesto se utilizó como fue: LCMS MH = 537.

Etapa 2: Se agregó KO*t*Bu (130 mg, 1.160 mmoles) a la suspensión de metiléster del ácido 4-{4-[4-(4-

acetilamino-piperidin-1-ilmetil)-benciloxi]-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-4-carbamoil-butírico (622 mg, 1.16 mmoles) en tetrahidrofurano (10 mL) a 0°C. La mezcla amarilla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 7 horas y se agregó KO*t*Bu (60 mg, 0.46 mmol) a la mezcla de reacción a temperatura ambiente. La reacción se completó en 10 minutos. La mezcla de reacción se diluyó por diclorometano (30 mL) y se acidificó por HCl (1N, ac. 4 mL) y luego se neutralizó por $NaHCO_3$ (ac. sat., 5 mL). La mezcla se extrajo con salmuera (10 mL). La capa orgánica se secó mediante $MgSO_4$ y se concentró para dar el sólido blanco el cual se trituró por éter (30mL). La mezcla se filtró para dar N-(1-{4-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-iloximetil]-bencil}-piperidin-4-il)-acetamida como un sólido blanco (293mg, 50% de rendimiento): HPLC: Simetría del Agua C-18, 3.9 X 150 mm, 5 µm, 1 ml/min, 240 nm, 15/85, (acetonitrilo/0.1% de H_3PO_4), 4.85min (99.1%); pf: 270-272°C; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1.26 -1.44 (m, 2H, CH_2), 1.62 - 1.73 (m, 2H, CH_2), 1.77 (s, 3H, CH_3), 1.89 - 2.05 (m, 3H, CHH, CH_2), 2.34 - 2.47 (m, 1H, CHH), 2.54 - 2.64 (m, 1H, CHH), 2.65 - 2.79 (m, 2H, CH_2), 2.81 - 2.99 (m, 1H, CHH), 3.40 - 3.57 (m, 3H, CH_2, CHH), 4.25 (d, J = 17.6 Hz, 1H, CHH), 4.42 (d, J= 17.4 Hz, 1H, CHH), 5.11 (dd, J = 5.1, 13.2 Hz, 1H, CHH), 5.22 (s, 2H, CH_2), 7.24-7.38 (m, 4H, Ar), 7.38 - 7.56 (m, 3H, Ar), 7.74 (d, J = 7.7 Hz, 1H, NH), 10.97 (s, 1H, NH); ^{13}CNMR (DMSO-d_6) δ 22.33, 22.69, 31.18, 31.60, 45.07, 45.86, 51.55, 51.94, 61.80, 69.41, 114.94, 115.20, 127.61, 128.78, 129.80, 129.93, 133.28, 135.12, 138.50, 153.49, 167.99, 168.23, 170.96, 172.81; LCMS MH = 505; Análisis Calculado para $C_{28}H_{32}N_4O_5$ + 0.5 H_2O: C, 65.48; H, 6.48; N, 10.91;

Encontrado: C, 65.58; H, 6.40; N, 10.76.

5.207 3-(4-(4-((2,6-DIMETILPIPERIDIN-1-IL)METIL)BENCILOXI)-1-OXOISOINDOLIN-2-IL)PIPERIDIN-2,6-DIONA

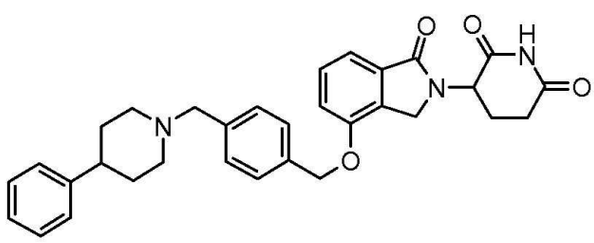


Etapa 1: A la solución de $CNCH_3$ de 5-amino-4-(4-(4-(bromometil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (0.5 g, 1.052 mmoles), se agregó Cis-2,6-dimetilpiperidina (0.354 ml, 2.63 mmoles). La mezcla se agitó a 50°C durante la noche. La mezcla de reacción se filtró. El filtrado se concentró sobre un evaporador rotatorio para dar 5-amino-4-(4-(4-((2,6-dimetilpiperidin-1-il)metil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo como un sólido (0.6g, 112%). Se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 2: A la solución de THF de 5-amino-4-(4-(4-((2,6-dimetilpiperidin-1-il)metil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (0.6 g, 1.182 mmoles) a 0°C, se agregó ter-butóxido de potasio (0.133 g, 1.182 mmoles). La mezcla se agitó a 0°C durante 10 minutos. La mezcla se enfrió bruscamente con solución de HCl 1N (2 mL) seguida por 20 mL de $NaHCO_3$ (saturada) y EtOAc (20 mL). Después de la extracción, la capa orgánica se lavó con 20 mL de agua, luego salmuera (10 mL), y se concentró para dar 3-(4-(4-((2,6-dimetilpiperidin-1-il)metil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona como un sólido

blanco (0.33g, 59%). pf: 205-207°C. HPLC: Simetría del Agua C-18, 3.9 X 150 mm, 5 micro, 1 ml/min, 240 nm, gradiente de acetonitrilo/0.1% de H_3PO_4 en H_2O desde 5/95 hasta 100/0 en 5 minutos y permaneció a 100/0 durante 5min: t_R = 4.74min (96%). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 0.94 (d, J = 6.2 Hz, 6H, CH_3, CH_3), 1.14-1.38 (m, 3H, CHH, CH_2), 1.42 - 1.74 (m, 3H, CH_2, CHH), 1.87 - 2.06 (m, 1H, CHH), 2.34 - 2.47 (m, 3H, CH_2, CHH), 2.53 - 2.65 (m, 1H, CHH), 2.81 - 3.02 (m, 1H, CHH), 3.70 (s, 2H, CH_2), 4.19-4.48 (m, 2H, CH_2), 5.11 (dd, J = 5.0, 13.1 Hz, 1H, NCH), 5.20 (s, 2H, CH_2), 7.33 (dd, J = 2.6, 7.7 Hz, 2H, Ar), 7.39 (s, 4H, Ar), 7.43 - 7.56 (m, 1H, Ar), 10.97 (s, 1H, NH). ^{13}C NMR (DMSO-d_6) 21.98, 22.31, 23.66, 31.15, 34.04, 45.03, 51.51, 53.56, 57.41, 69.50, 114.88, 115.13, 127.26, 127.41, 129.75, 129.90, 133.24, 134.00, 142.84, 153.52, 167.96, 170.91, 172.76; LCMS: 476; Análisis Calculado para $C_{28}H_{33}N_3O_4$+ 0.4 H_2O: C, 69.66; H, 7.06; N, 8.70; Encontrado: C, 69.46; H, 7.10; N, 8.41.

5.208 3-{1-OXO-4-[4-(4-FENIL-PIPERIDIN-1-ILMETIL)-BENCILOXI]-1,3-DIHIDRO-ISOINDOL-2-IL]-PIPERIDIN-2,6-DIONA



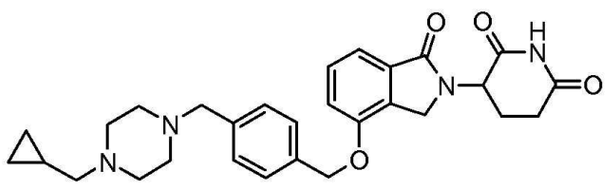
Etapa 1: A una solución agitada de 5-amino-4-(4-(4-(clorometil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (0.60 g, 1.39 mmoles) en acetonitrilo (15 ml) a temperatura ambiente, se agregó 4-fenilpiperidina (0.27 g, 1.67 mmoles) y N-etil-N-

isopropilpropan-2-amina (0.28 ml, 1.67 mmoles). La mezcla se agitó a 50°C durante un par de horas y se evaporó para dar un aceite (1.20 g, 86% de rendimiento sin purificar).

Etapa 2: A una solución agitada de 5-amino-5-oxo-4-(1-oxo-4-(4-((4-fenilpiperidin-1-il)metil)benciloxi)-isoindolin-2-il)pentanoato de metilo (0.77 g, 1.39 mmoles) en THF (15 ml) en un baño con hielo, se agregó 2-metilpropan-2-olato de potasio (0.31 g, 2.79 mmoles), y la mezcla se agitó durante diez minutos. La mezcla de manera rápida se enfrió bruscamente por HCl 1N (4ml) e inmediatamente se neutralizó mediante bicarbonato de sodio saturado (5.5 ml a pH = 7). La mezcla luego se agitó con acetato de etilo (25ml). La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera (15 ml), y se concentró en un sólido amarillo claro, el cual se purificó sobre columna de gel de sílice (gradiente de MeOH/CH_2Cl_2 de 1% a 7% en 20 minutos) para dar 3-{1-Oxo-4-[4-(4-fenil-piperidin-1-ilmetil)-benciloxi]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-piperidin-2,6-diona como un sólido blanco (0.42 g, 58% de rendimiento); HPLC: Simetría del Agua C-18, 3.9 X 150 mm, 5 µm, 1 ml/min, 240 nm, gradiente desde 10/90 hasta 95/5 en 5 min, isocrático a 95/5 en 5 min (acetonitrilo/0.1% de H_3PO_4), 4.80 min (96.3%); pf: 220-222°C; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 0.080.10 (d, 2H, CH_2), 1.64-1.72 (m, 4H, CH_2, CH_2), 1.96-2.07 (m, 3H, CH, CH_2), 2.39-2.42 (m, 1H, CHH), 2.51-2.60 (m, 1H, CHH), 2.85-2.97 (3H, CHH, CH_2), 3.52 (br. s, 2H, CH_2), 4.23 - 4.45 (m, 2H, CH_2), 5.11 (dd, J = 5.1, 13.2 Hz, 1H, NCH), 5.24 (s, 2H, CH_2), 7.15 -7.52 (m, 12H, Ar), 10.97 (s, 1H, NH); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 22.34, 31.18, 32.94, 41.69, 45.07, 51.55, 53.52, 62.05, 69.40, 114.96, 115.22, 125.97, 126.64, 127.64, 128.29, 129.00, 129.81, 129.94, 133.30, 135.21,

138.37, 146.19, 153.50, 167.99, 170.97, 172.82; LCMS MH = 524; Análisis Calculado para $C_{32}H_{33}N_3O_4$: (+ 0.50 H_2O): C, 72.16; H, 6.43; N, 7.89. Encontrado: C, 71.83; H, 6.31; N, 7.80.

5.209 3-{4-[4-(4-CICLOPROPILMETIL-PIPERAZIN-1-ILMETIL)-BENCILOXI]-1-OXO-1,3-DIHIDRO-ISOINDOL-2-IL}-PIPERIDIN-2,6-DIONA

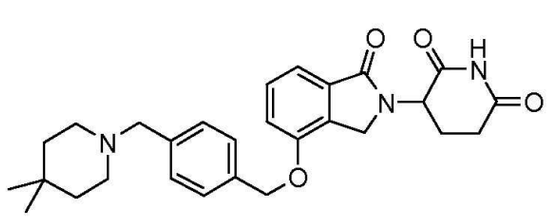


Etapa 1: A una solución de 5-amino-4-(4-(4-(bromometil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (0.50 g, 1.06 mmoles) en acetonitrilo (50 mL), se agregó 1-(ciclopropilmetil)piperazina (0.35 ml, 2.33 mmoles). La mezcla se agitó durante una hora y media y luego se concentró para dar metiléster del ácido 4-carbamoil-4-{4-[4-(4-ciclopropilmetil-piperazin-1-ilmetil)-benciloxi]-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butírico como un sólido espumoso blanco (0.83 g, 146% de rendimiento sin purificar). Se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 2: A una solución agitada de 5-amino-4-(4-(4-((4-(ciclopropilmetil)piperazin-1-il)metil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (0.57 g, 1.06 mmoles) en THF (15 ml) en un baño con hielo se agregó 2-metilpropan-2-olato de potasio (0.29 g, 2.57 mmoles). La mezcla se agitó durante 15 minutos y se enfrió bruscamente

con HCl 1N (~3ml) y se neutralizó mediante bicarbonato de sodio saturado (6 ml a pH = 7). La mezcla se agitó con acetato de etilo (20 ml), y luego La fase orgánica se lavó con salmuera (15 ml), se separó y se concentró en un sólido espumoso blanquecino. Se purificó la columna de gel de sílice (gradiente de MeOH/CH_2Cl_2 de 1% a 9% en 70 minutos) para dar 3-{4-[4-(4-ciclopropilmetil-piperazin-1-ilmetil)-benciloxi]-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-piperidin-2,6-diona como un polvo blanco (270 mg, 51% de rendimiento); pf: 176-178°C; HPLC: Simetría del Agua C-18, 3.9 X 150 mm, 5 µm, 1 ml/min, 240 nm, gradiente desde 10/90 hasta 95/5 en 5 min, isocrático a 95/5 en 5 min (acetonitrilo/0.1% de H_3PO_4), 4.05 min (97.0%); ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 0.08- 0.10 (d, 2H, CH_2), 0.45- 0.47 (d, 2H, CH_2), 0.80-0.83 (m, 1H, CHH), 1.96-2.00 (m, 1H, CHH), 2.27-2.60 (picos múltiples traslapados, 12H, CH_2, CH_2, CH_2, CH_2, CH_2, CHH, CHH), 2.85-2.97 (m, 1H, CHH), 3.48 (s, 2H, CH_2), 4.22 - 4.44 (m, 2H, CH_2), 5.11 (dd, J = 5.1, 13.2 Hz, 1H, NCH), 5.22 (s, 2H, CH_2), 7.30 - 7.34 (m, 4H, Ar), 7.45 - 7.51 (m, 3H, Ar), 10.97 (s, 1H, NH); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 3.69, 7.75, 22.34, 31.18, 45.07, 51.55, 52.03, 52.37, 61.54, 62.36, 69.40, 114.96, 115.22, 127.63, 128.89, 129.80, 129.93, 133.29, 135.24, 137.92, 153.49, 167.99, 170.96, 172.82; LCMS MH = 503; Análisis Calculado para $C_{29}H_{34}N_4O_4$: (+ 1.0 H_2O): C, 66.90; H, 6.97; N, 10.76. Encontrado: C, 66.67; H, 6.63; N, 10.42.

5.210 <u>3-{4-[4-(4,4-DIMETIL-PIPERIDIN-1-ILMETIL)-BENCILOXI]-1-OXO-1,3-DIHIDRO-ISOINDOL-2-IL]-PIPERIDIN-2,6-DIONA</u>

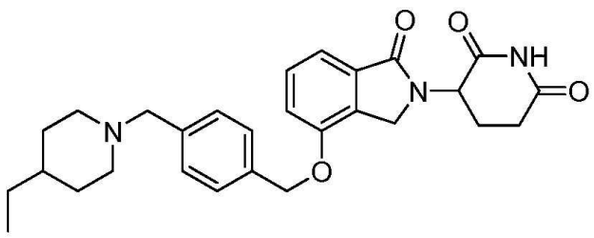


Etapa 1: A una solución agitada de 5-amino-4-(4-(4-(clorometil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (0.55 g, 1.28 mmoles) en acetonitrilo (15 ml) a temperatura ambiente, se agregaron clorhidrato de 4,4-dimetilpiperidina (0.23 g, 1.53 mmoles) y N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (0.46 ml, 2.81 mmoles). La mezcla se agitó durante la noche y luego se concentró para dar un aceite, el cual se purificó sobre columna de gel de sílice (gradiente de MeOH/CH_2Cl_2 de 1% a 9% en 60 minutos) para dar metiléster del ácido 4-carbamoil-4-{4-[4-(4,4-dimetil-piperidin-1-ilmetil)-benciloxi]-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butírico como un sólido amarillo claro (0.60 g, 92% de rendimiento). Se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 2: A una solución agitada de 5-amino-4-(4-(4-((4,4-dimetilpiperidin-1-il)metil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (0.5 9 g, 1.16 mmoles) en THF (15 ml) en un baño con hielo, se agregó 2-metilpropan-2-olato de potasio (0.33 g, 2.94 mmoles). La mezcla se agitó durante diez minutos y de manera rápida se enfrió bruscamente por HCl 1N (4ml) e inmediatamente se neutralizó mediante bicarbonato de sodio saturado (5.5 ml a pH = 7). La mezcla luego se agitó con acetato de etilo (25 ml). La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera (15 ml), y se concentró en un sólido blanquecino, el cual se purificó sobre columna de gel de sílice (gradiente de MeOH/CH_2Cl_2 de 1% a 9% en 40 minutos) para dar 3-{4-[4-(4,4-dimetil-piperidin-1-ilmetil)-benciloxi]-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-piperidin-2,6-diona como un polvo

blanco fino (150 mg, 27% de rendimiento); HPLC: Simetría del Agua C-18, 3.9 X 150 mm, 5 µm, 1 ml/min, 240 nm, gradiente desde 10/90 hasta 95/5 en 5 min, isocrático a 95/5 en 5 min (acetonitrilo/0.1% de H_3PO_4), 4.64 min (96.2%); pf: 168-170°C; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 0.95(s, 6H, $2CH_3$), 1.49 (br. s, 4H, CH_2, CH_2), 1.96-2.00 (m, 1H, CHH), 2.37-2.43 (m, 1H, CHH), 2.51-2.60 (m, 1H, CHH), 2.86-2.98 (3H, CHH, CH_2), 3.50 (br. s, 2H, CH_2), 4.23 - 4.45 (m, 2H, CH_2), 5.11 (dd, J = 5.1, 13.2 Hz, 1H, NCH), 5.25 (s, 2H, CH_2), 7.31 - 7.51 (m, 7H, Ar), 10.97 (s, 1H, NH); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 22.35, 27.94, 31.18, 37.16, 45.06, 48.91, 51.56, 69.28, 114.97, 115.26, 127.69, 129.80, 129.94, 133.31, 153.44, 167.98, 170.97, 172.82; LCMS MH = 476; Análisis Calculado para $C_{28}H_{33}N_3C_4$: C, 70.71; H, 6.99; N, 8.84. Encontrado: C, 66.15; H, 6.50; N, 8.02.

5.211 <u>3-(4-(4-((4-ETILPIPERIDIN-1-IL)METIL)BENCILOXI)-1-OXOISOINDOLIN-2-IL)PIPERIDIN-2,6-DIONA</u>



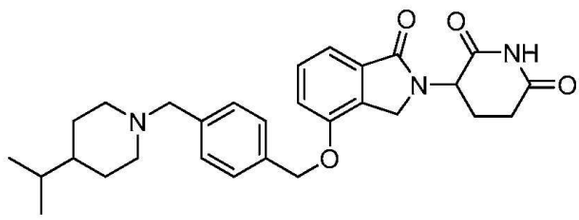
Etapa 1: A la solución de acetonitrilo de 5-amino-4-(4-(4-(bromometil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (0.64 g, 1.346 mmoles), se agregó 4-etilpiperidina (0.34 g, 3.00 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche y se concentró sobre un evaporador rotatorio. El sólido resultante se extrajo con CH_2Cl_2 (25 mL) y agua (25 mL). La capa orgánica se lavó con agua (10 mL) luego salmuera (10 mL), se secó

sobre Na_2SO_4, y se concentró para dar 5-amino-4-(4-(4-((4-etilpiperidin-1-il)metil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo en un sólido espumoso blanquecino (0.67g, 98%). El sólido se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 2: A la solución de THF de 5-amino-4-(4-(4-((4-etilpiperidin-1-il)metil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (0.67g, 1.320 mmoles) se agregó 2-metilpropan-2-olato de potasio (0.148 g, 1.320 mmoles) a 0°C. La reacción se enfrió bruscamente al agregar $NaHCO_3$ saturado (5 mL) después de agitar a 0°C durante 1.5 horas. La mezcla se diluyó con EtOAc (20 mL) y 10 mL de agua, se extrajo, se lavó con salmuera. La capa orgánica se concentró sobre un evaporador rotatorio para dar un sólido amarillo. El sólido se disolvió parcialmente en CH_2Cl_2 (10 mL), y se agregó éter (5 mL). La mezcla se agitó y se filtró para dar 3-(4-(4-((4-etilpiperidin-1-il)metil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona como un sólido (250 mg, 40%). pf: 180-182°C. HPLC: Simetría del Agua C-18, 3.9 X 150 mm, 5 micro, 1 ml/min, 240 nm, gradiente de acetonitrilo/ 0.1% H_3PO_4 en H_2O desde 5/95 hasta 100/0 en 5 minutos y permaneció a 100/0 durante 5 min: t_R = 4.85 min (96%). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 0.66 - 0.94 (m, 3H, CH_3), 0.99 - 1.14 (m, 3H, CH, CH_2), 1.15 - 1.29 (m, 2H, CH_2), 1.47-1.71 (m, 2H, CH_2), 1.78 - 1.92 (m, 2H, CH_2), 1.93 - 2.06 (m, 1H, CH), 2.36 - 2.48 (m, 1H, CHH), 2.53 - 2.65 (m, 1H, CHH), 2.77 (d, J = 10.8 Hz, 2H, CH_2), 2.83 - 3.03 (m, 1H, CHH), 3.43 (s, 2H, CH_2), 4.13 - 4.50 (m, 2H, CH_2), 5.11 (dd, J = 4.9, 13.2 Hz, 1H, NCH), 5.22 (s, 2H, CH_2), 7.21 - 7.38 (m, 4H, Ar), 7.39 - 7.55 (m, 3H, Ar), 10.97 (s, 1H, NH). ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 11.18, 22.36, 28.76,

31.21, 31.65, 36.97, 45.09, 51.58, 53.37, 62.19, 69.47, 114.97, 115.21, 127.61, 128.79, 129.81, 129.95, 133.31, 135.06, 138.66, 153.53, 168.01, 170.96, 172.82; LCMS: 476; Análisis Calculado para $C_{28}H_{38}N_3O_4$ + 0.8 H_2O: C, 68.63; H, 7.12; N, 8.58; Encontrado: C, 68.66; H, 6.83; N, 8.44.

5.212 3-(4-(4-((4-ISOPROPILPIPERIDIN-1-IL)METIL)BENCILOXI)-1-OXOISOINDOLIN-2-IL)PIPERIDIN-2,6-DIONA

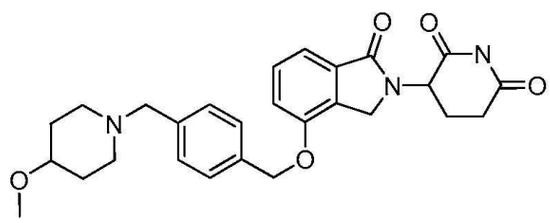


Etapa 1: A la solución de acetonitrilo de 5-amino-4-(4-(4-(bromometil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (0.5 g, 1.052 mmoles), se agregó 4-isopropilpiperidina (0.294 g, 2.314 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró sobre un evaporador rotatorio. El aceite resultante se recogió en EtOAc (15 mL) y se extrajo con agua (20 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera (10 mL), se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró para dar 5-amino-4-(4-(4-((4-isopropilpiperidin-1-il)metil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo como un aceite. La mezcla se utilizó sin purificación adicional en la siguiente etapa.

Etapa 2: A la solución de THF de 5-amino-4-(4-(4-((4-isopropilpiperidin-1-il)metil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (0.548 g, 1.05 mmoles), se agregó 2-metilpropan-2-olato de potasio (0.12 g, 1.069 mmoles) a 0°C. La mezcla se agitó a 0°C durante 30 minutos. La reacción se enfrió bruscamente al agregar 2 mL de HCl (1N) y 5 mL de $NaHCO_3$ (saturada)

seguida por 20 mL de EtOAc y 10 mL de agua. La mezcla se extrajo y la capa orgánica se lavó con agua (10 mL) y salmuera (10 mL), y se concentró. El sólido resultante se purificó sobre columna de ISCO para dar 3-(4-(4-((4-isopropilpiperidin-1-il)metil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona como un sólido blanco (65 mg, 13%). pf: 124-126°C. HPLC: Simetría del Agua C-18, 3.9 X 150 mm, 5 micro, 1 ml/min, 240 nm, gradiente de acetonitrilo/0.1% de H_3PO_4 en H_2O desde 5/95 hasta 100/0 en 5 minutos y permaneció a 100/0 durante 5 min: t_R = 4.98min (96.2%). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 0.83 (d, J = 6.8 Hz, 6H, CH_3,CH_3), 0.90 - 1.06 (m, 1H, CH), 1.07 - 1.25 (m, 2H, CH_2), 1.31-1.47 (m, 1H, CH), 1.51-1.63 (m, 2H, CH_2), 1.76 -1.92 (m, 2H, CH_2), 1.93 - 2.04 (m, 1H, CHH), 2.36 - 2.47 (m, 1H, CHH), 2.53 - 2.63 (m, 1H, CHH), 2.74 - 2.88 (m, 2H, CH_2), 2.88 - 3.00 (m, 1H, CHH), 3.40-3.46 (br. s., 2H, CH_2), 4.19-4.47 (m, 2H, CH_2), 5.11 (dd, J = 5.1, 13.2 Hz, 1H, NCH), 5.22 (s, 2H, CH_2), 7.25 -7.37 (m, 4H, Ar), 7.38 - 7.54 (m, 3H, Ar), 10.97 (s, 1H, NH). ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 19.66, 22.36, 28.88, 31.21, 31.94, 41.84, 45.09, 51.58, 53.63, 62.13, 69.45, 114.97, 115.21, 127.61, 128.80, 129.81, 129.95, 133.31, 135.04, 153.51, 168.01, 170.96, 172.82; LCMS: 490; Análisis Calculado para $C_{29}H_{35}N_3O_4$+ 0.4 H_2O: C, 70.11; H, 7.26; N, 8.46; Encontrado: C, 70.10; H, 7.37; N, 8.36.

5.213 <u>3-{4-[4-(4-METOXI-PIPERIDIN-1-ILMETIL)-BENCILOXI]-1-OXO-1,3-DIHIDRO-ISOINDOL-2-IL]-PIPERIDIN-2,6-DIONA</u>



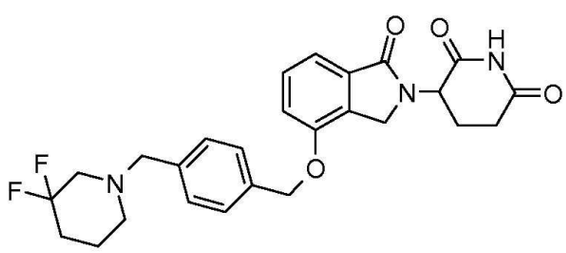
Etapa 1: A la solución de acetonitrilo de 5-

amino-4-(4-(4-(bromometil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (0.5 g, 1.052 mmoles), se agregaron 4-metoxipiperidina (0.133 g, 1.157 mmoles) y DIPEA (0.276 ml, 1.578 mmoles). Después de agitar a temperatura ambiente durante la noche, la mezcla de reacción se concentró sobre un evaporador rotatorio, dando metiléster del ácido 4-carbamoil-4-{4-[4-(4-metoxi-piperidin-1-ilmetil)-benciloxi]-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butírico como un aceite. Se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 2: A la solución de THF de 5-amino-4-(4-(4-((4-metoxipiperidin-1-il)metil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (0.5 3 6 g, 1.052 mmoles), se agregó 2-metilpropan-2-olato de potasio (0.236 g, 2.104 mmoles) a 0°C. La mezcla se agitó a esta temperatura durante 15 minutos. La reacción se enfrió bruscamente al agregar 10 mL de HCl 1N seguida por 25 mL de $NaHCO_3$ (sat). La mezcla se extrajo con EtOAc (30 mL). La capa orgánica se concentró para dar un sólido amarillento. El sólido se agitó con éter durante la noche. La suspensión resultante se filtró para dar 3-{4-[4-(4-metoxi-piperidin-1-ilmetil)-benciloxi]-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-piperidin-2,6-diona como un sólido blanco (0.34g, 71%). pf: 149-151°C. HPLC: Simetría del Agua C_{18}, 5 µm, 3.9 x 150 mm, 1 ml/min, 240 nm, gradiente a 95/5 acetonitrilo/0.1% H_3PO_4 en 5 min: t_R = 4.60 min (96%); ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 1.28 - 1.51 (m, 2H, CH_2), 1.70 - 1.87 (m, 2H, CH_2), 1.90 - 2.15 (m, 3H, CHH, CH_2), 2.34 - 2.45 (m, 1H, CHH), 2.56 - 2.69 (m, 3H, CHH, CH_2), 2.80 - 3.01 (m, 1H, CHH), 3.08 - 3.19 (m, 1H, CH), 3.21 (s, 3H, OCH_3), 3.44 (s, 2H, CH_2), 4.18 - 4.53 (m, 2H, CH_2), 5.03 - 5.16 (m, 1H, NCH), 5.22 (s, 2H, CH_2), 7.23 -

7.38 (m, 4H, Ar), 7.39 - 7.57 (m, 3H, Ar), 10.97 (s, 1H, NH); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 22.36, 30.63, 31.21, 50.48, 51.58, 54.77, 61.72, 69.44, 75.68, 114.95, 115.21, 127.62, 128.79, 128.83, 129.81, 129.95, 133.31, 135.12, 138.51, 153.51, 168.01, 170.96, 172.83; LCMS: 478; Análisis Calculado para $C_{27}H_{31}N_3O_5$ + 0.1 H_2O: C, 67.40; H, 6.58; N, 8.73; Encontrado: C, 67.32; H, 6.39; N, 8.52.

5.214 <u>3-{4-[4-(3,3-DIFLUORO-PIPERIDIN-1-ILMETIL)-BENCILOXI]-1-OXO-1,3-DIHIDRO-ISOINDOL-2-IL}-PIPERIDIN-2,6-DIONA</u>

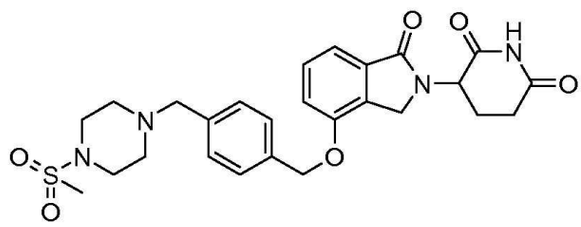


Etapa 1: A la solución agitada de 5-amino-4-(4-(4-(bromometil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (600 mg, 1.262 mmoles) en acetonitrilo (10 mL), se agregaron clorhidrato de 3,3-difluoropiperidina (199 mg, 1.262 mmoles) y DIPEA (0.441 ml, 2.52 mmoles). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante dos días. La mezcla se concentró y disolvió en diclorometano (30 mL) y se extrajo de nuevo con $NaHCO_3$ (ac, sat. 15 mL). La capa orgánica se concentró para dar metiléster del ácido 4-carbamoil-4-{4-[4-(3,3-difluoro-piperidin-1-ilmetil)-benciloxi]-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butírico como un sólido blanquecino (651 mg, 100%) de rendimiento sin purificar). El sólido se puso en la siguiente etapa sin purificación adicional: LCMS MH = 516.

Etapa 2: Se agregó KO*t*Bu (142 mg, 1.262 mmoles) a una solución agitada de metiléster del ácido 4-carbamoil-4-{4-[4-(3,3-difluoro-piperidin-1-ilmetil)-benciloxi]-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butírico (651 mg, 1.262 mmoles) en tetrahidrofurano (10 mL) a 0°C. La mezcla de reacción resultante se agitó a 0°C durante 30 minutos antes se diluyó con diclorometano (20mL). La mezcla se acidificó con HCl (1N, 2 mL, ac.) y se neutralizó con $NaHCO_3$ (ac. sat. 2 mL) seguido por la adición de salmuera (8mL) y diclorometano (30 mL). La mezcla se extrajo y la capa acuosa se extrajo de nuevo con diclorometano (2 x 40 mL). Las capas orgánicas se combinaron y se secaron con $MgSO_4$ La mezcla se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se trituró en dietiléter (50 mL) y se filtró para dar 3-{4-[4-(3,3-difluoro-piperidin-1-ilmetil)-benciloxi]-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-piperidin-2,6-diona como un sólido blanco (540 mg, 77% de rendimiento): HPLC: Simetría del Agua C-18, 3.9 X 150 mm, 5 µm, 1 ml/min, 240 nm, 18/82, (acetonitrilo/0.1% de H_3PO_4), 4.44min (99.9%); pf: 140-142°C; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1.57 - 1.71 (m, 2H, CH_2), 1.76 - 2.08 (m, 3H, CH_2, CHH), 2.34 - 2.45 (m, 2H, CH_2), 2.45 - 2.47 (m, 1H, CHH), 2.53 - 2.68 (m, 3H, CH_2, CHH), 2.81 - 3.01 (m, 1H, CHH), 3.57 (s, 2H, CH_2), 4.20 - 4.32 (m, J = 17.6 Hz, 1H, CHH), 4.42 (d, J = 17.4 Hz, 1H, CHH), 5.11 (dd, J = 5.1, 13.2 Hz, 1H, CHH), 5.23 (s, 2H, CH_2), 7.28 - 7.38 (m, 4H, Ar), 7.41 - 7.54 (m, 3H, Ar), 10.97 (s, 1H, NH); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 21.38 - 21.71, 22.33, 31.18, 31.61 (t, J_{C-F} = 23.1 Hz), 45.07, 51.12, 51.55, 57.48 (t, J_{C-F} = 27.5 Hz), 60.56, 69.38, 114.94, 115.22, 121.05 (t, J_{C-F} = 241.0 Hz), 127.67, 128.82, 129.78, 129.93, 133.30, 135.40, 137.34, 153.49, 167.99, 170.96, 172.81 ; LCMS MH = 484;

Análisis Calculado para $C_{26}H_{27}F_2N_3O_4$ + 1.3 H_2O: C, 61.6; H, 5.89; N, 8.29; Encontrado: C, 61.39; H, 5.61; N, 8.00.

5.215 3-(4-(4-((4-(METILSULFONIL)PIPERAZIN-1-IL)METIL)BENCILOXI)-1-OXOISOINDOLIN-2-IL)PIPERIDIN-2,6-DIONA

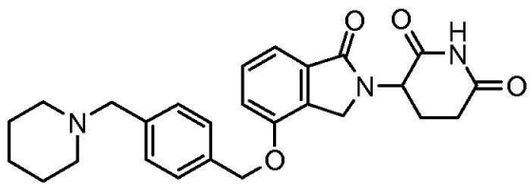


A una solución agitada de 5-amino-4-(4-(4-(clorometil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (0.455 g, 1.056 mmoles) en acetonitrilo (10 ml), se agregaron 1-(metilsulfonil)piperazina (0.225 g, 1.373 mmoles) y DIPEA (0.436 ml, 2.64 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5.5 días. La mezcla de reacción se diluyó por diclorometano (40 mL) y se lavó con agua (20 mL) y salmuera (20 mL). La capa orgánica luego se secó ($MgSO_4$) y después de la filtración del agente de secado, el solvente se concentró para dar 5-amino-4-(4-(4-((4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo. El producto sin purificar se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Se agregó ter-butóxido de potasio (0.154 g, 1.373 mmoles) a la solución agitada de 5-amino-4-(4-(4-((4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (0.590 g, 1.056 mmoles) en THF (20 mL) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 1 hora. La mezcla de reacción luego

se diluyó por diclorometano (50 mL) y se acidificó con HCl (1N ac. 4 mL). La mezcla se lavó con $NaHCO_3$ (20 mL) y salmuera (20 mL). La capa acuosa se extrajo de nuevo con diclorometano (2 X 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron con $MgSO_4$. Después de la filtración del agente de secado, el solvente se evaporó. El residuo se agitó en una mezcla de metanol/diclorometano: 50/50. El filtrado se purificó por Isco instantáneo (carga seca, gradiente, Metanol/diclorometano: 0/100 a 5/95 en 30 minutos), elución del producto a 5/95. El solvente luego se evaporó y el residuo se agitó en éter. El sólido se filtró y se secó para dar 3-(4-(4-((4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona (0.32 g, 2 etapas 58% de rendimiento); HPLC: Simetría del Agua C-18, 3.9 X 150 mm, 5 µm, 1 ml/min, 240 nm, acetonitrilo/0.1% de H_3PO_4: gradiente 10/90 a 90/10 en 15 min; 5 minutos a 90/10: 6.23 min (97.27%), 8.02 min (2.25%); pf: 158-160°C; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1.87 - 2.08 (m, 1H, CHH), 2.31 - 2.48 (m, 5H, CH_2, CH_2, CHH), 2.53 - 2.69 (m, 1H, CHH), 2.86 (s, 3H, CH3), 2.89 - 3.02 (m, 1H, CHH), 3.02 - 3.20 (m, 4H, CH_2, CH_2), 3.53 (s, 2H, CH_2), 4.16 - 4.33 (m, 1H, CHH), 4.34 - 4.53 (m, 1H, CHH), 5.11 (dd, J = 5.1, 13.2 Hz, 1H, CH), 5.23 (s, 2H, CH_2), 7.25 - 7.40 (m, 4H, Ar), 7.40 - 7.55 (m, 3H, Ar), 10.97 (s, 1H, NH); 13C NMR (DMSO-d6) 8 22.34, 31.18, 33.55, 45.06, 45.41, 51.55, 51.71, 61.14, 69.35, 114.96, 115.22, 127.66, 128.90, 129.80, 129.93, 133.28, 135.38, 137.69, 153.46, 167.97, 170.96, 172.81; Análisis Calculado para $C_{26}H_{30}N_4O_6S$ + 0.2 H_2O: C, 58.90, H, 5.78, N, 10.57; Encontrado: C, 58.62, H, 5.51, N, 10.40.

5.216 3-[1-OXO-4-(4-PIPERIDIN-1-ILMETIL-BENCILOXI)-1,3-DIHIDRO-ISOINDOL-2-IL]-PIPERIDIN-2,6-DIONA

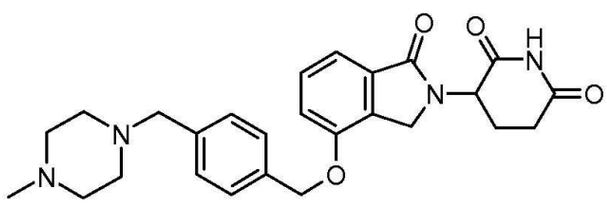


Etapa 1: Se agregó trifenilfosfeno soportado por polímero (1-1.5 mmol/g, 2.10 g, 2.63 mmoles) a una solución agitada de metiléster del ácido 4-carbamoil-4-(4-hidroxi-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-butírico en THF (20 mL) a 0°C, seguida por la adición de azodicarboxilato de diisopropilo (0.52 mL, 2.63 mmoles). Después de agitar durante 15 min, se agregó (4-piperidin-1-ilmetil-fenil)-metanol (0.49 g, 2.39 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche y luego se filtró. El filtrado se evaporó y purificó por columna de gel de sílice para dar metiléster del ácido 4-carbamoil-4-[1-oxo-4-(4-piperidin-1-ilmetil-benciloxi)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-butírico como un aceite (0.51 g, 88% de rendimiento).

Etapa 2: Se agregó ter-butóxido de potasio (0.12 g, 1.06 mmoles) a una solución agitada de metiléster del ácido 4-carbamoil-4-[1-oxo-4-(4-piperidin-1-ilmetil-benciloxi)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-butírico (0.51 g, 1.06 mmoles) en THF (8 mL) a 0°C durante 10 minutos. La mezcla se enfrió bruscamente con HCl 1N (2 ml) y se neutralizó con bicarbonato de sodio saturado (4 ml a pH = 8). La mezcla se lavó con acetato de etilo (3 x 20 mL). Las fases de acetato de etilo combinadas se evaporaron y se purificaron por HPLC PREPARATIVO para dar 3-[1-oxo-4-(4-piperidin-1-ilmetil-benciloxi)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-piperidin-2,6-diona como un sólido blanco (0.07 g, 15% de

rendimiento); HPLC: Simetría del Agua C18, 5 µm, 3.9 x 150 mm, 1 ml/min, 240 nm, 17/83 acetonitrilo/0.1% de H_3PO_4, 4.88 min (98.8%); pf: 186-188°C; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) d, 1.30 - 1.60 (m, 6H, $3CH_2$), 1.91 - 2.05 (m, 1H, CHH), 2.22 - 2.36 (m, 4H, $2CH_2$), 2.37 - 2.47 (m, 1H, CHH), 2.53 - 2.63 (m, 1H, CHH), 2.83 - 2.99 (m, 1H, CHH), 3.41 (s, 2H, CH_2), 4.19 - 4.48 (m, 2H, $ArCH_2$), 5.11 (dd, J = 5.1, 13.2 Hz, 1H, NCH), 5.22 (s, 2H, CH_2), 7.26 - 7.37 (m, 4H, Ar), 7.39 - 7.53 (m, 3H, Ar), 10.97 (s, 1H, NH); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) d 22.36, 23.99, 25.55, 31.21, 45.10, 51.58, 53.88, 62.54, 69.45, 114.97, 115.21, 127.59, 128.80, 129.81, 129.95, 133.31, 135.03, 138.58, 153.51, 168.01, 170.96, 172.83; LCMS MH = 448; Análisis Calculado para $C_{26}H_{29}N_3O_4$.: C, 69.78; H, 6.53; N, 9.39. Encontrado: C, 66.86; H, 6.15; N, 8.99.

5.217 3-{4-[4-(4-METIL-PIPERAZIN-1-ILMETIL-BENCILOXI]-1-OXO-1,3-DIHIDRO-ISOINDOL-2-IL]-PIPERIDIN-2,6-DIONA



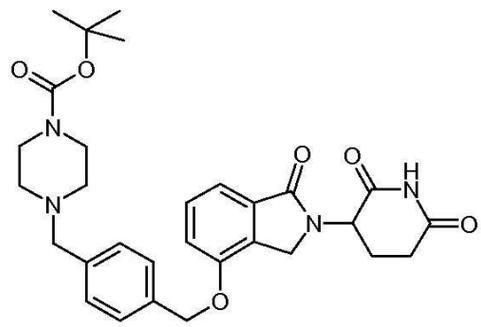
Etapa 1: Se agregó trifenilfosfeno soportado por polímero (1.6 mmol/g, 1.36 g, 1.85 mmoles) a una solución agitada de metiléster del ácido 4-carbamoil-4-(4-hidroxi-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-butírico (0.45 g, 1.54 mmoles) en THF (20mL) a 0°C, seguida por la adición de diazen-1,2-dicarboxilato de diisopropilo (0.37 ml, 1.88 mmoles). Después de agitar durante 30 min, se agregó [4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-metanol (0.41 g, 1.85 mmoles). La mezcla se agitó durante tres horas luego se

filtró, se lavó con metanol (3x10 mL) y cloruro de metileno (3x10 mL). El filtrado combinado se evaporó al vacío para dar un aceite, el cual se purificó sobre columna de gel de sílice (columna de amina, gradiente de MeOH/CH_2Cl_2 de 0% a 2% en 60 minutos) para dar metiléster del ácido 4-carbamoil-4-{4-[4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-benciloxi]-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butírico como un aceite claro (0.50 g, 66% de rendimiento).

Etapa 2: Se agregó ter-butóxido de potasio (0.11 g, 1.01 mmoles) a una solución agitada de metiléster del ácido 4-carbamoil-4-{4-[4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-benciloxi]-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butírico (0.50 g, 1.01 mmoles) en THF (15 mL) a 0°C. La mezcla se agitó durante diez minutos y se enfrió bruscamente con HCl 1N (3 mL), se neutralizó mediante bicarbonato de sodio saturado (4 mL a pH = 7), y se extrajo rápidamente por acetato de etilo (2x30 mL). Las fases de acetato de etilo combinadas se evaporaron para dar un sólido blanquecino, el cual se agitó en acetato de etilo (10 mL) durante una hora. La suspensión se filtró para dar 3-{4-[4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-benciloxi]-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-piperidin-2,6-diona como un sólido blanquecino (0.12 g, 26% de rendimiento): HPLC: Simetría del Agua C-18, 3.9 X 150 mm, 5 µm, 1 ml/min, 240 nm, isocrático a 10/90 en 15 min (acetonitrilo/0.1% de H_3PO_4), 9.82 min (99.7%); pf: 188-190°C; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1.90 - 2.04 (m, 1H, CHH), 2.14 (s, 3H, CH_3), 2.20 - 2.46 (m, 9H, CHH, CH_2CH_2, CH_2CH_2), 2.55 - 2.66 (m, 1H, CHH), 2.80 - 3.05 (m, 1H, CHH), 3.45 (s, 2H, CH_2), 4.17 -4.50 (m, 2H, CH_2), 5.11 (dd, J = 5.2, 13.1 Hz, 1H, NCH), 5.22 (s, 2H, CH_2), 7.23 - 7.56 (m, 7H, Ar), 10.97 (s, 1H, NH); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 22.36, 31.21, 45.09, 45.72,

51.58, 52.52, 54.71, 61.74, 69.44, 114.98, 115.23, 127.62, 128.88, 129.81, 129.95, 133.31, 135.17, 138.18, 153.51, 168.01, 170.96, 172.82; LCMS MH = 463; Análisis Calculado para $C_{26}H_{30}N_4O_4$: C, 67.51; H, 6.54; N, 12.11; Encontrado: C, 67.23; H, 6.67; N, 11.78.

5.218 TER-BUTILÉSTER DEL ÁCIDO 4-{4-[2-f2,6-DlOXO-PIPERIDIN-3-IL)-1-OXO-2,3-DIHIDRO-1H-ISOINDOL-4-ILOXIMETIL]-BENCIL}-PIPERAZIN-1-CARBOXÍLICO



Etapa 1: A la solución de acetonitrilo de metiléster del ácido 4-carbamoil-4-[4-(4-clorometil-benciloxi)-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-butírico (0.8 g, 1.8 mmoles), se agregó t-butil-piperazin-carboxilato (0.86 g, 4.6 mmoles) y DIPEA (0.62 mL, 4.6 mmoles). Después de agitar a temperatura ambiente durante la noche, la mezcla se concentró y se extrajo con EtOAc (30 mL) y Na_2CO_3 (20 mL). La capa orgánica se lavó con agua (20 mL) y salmuera (20 mL), se concentró para dar ter-butiléster del ácido 4-{4-[2-(1-carbamoil-3-metoxicarbonil-propil)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-iloximetil]-bencil}-piperazin-1-carboxílico como un aceite, el cual se utilizó en la siguiente etapa sin purificación.

Etapa 2: A la solución de THF (20 mL) de ter-butiléster del ácido 4-{4-[2-(1-carbamoil-3-metoxicarbonil-propil)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-iloximetil]-

bencil}-piperazin-1-carboxílico (1.04 g, 1.8 mmoles), se agregó t-butóxido de potasio (0.3 g, 2.7 mmoles) a 0°C. La mezcla se agitó durante 15 minutos a 0°C y se enfrió bruscamente con 5 mL de solución HCl 1N seguida por 15 mL de solución $NaHCO_3$ saturado. La mezcla se extrajo con EtOAc (20 mL). La capa orgánica se concentró al vacío. El aceite resultante se purificó sobre columna de gel de sílice eluída con CH_2Cl_2 y metanol para dar ter-butiléster del ácido 4-{4-[2-(2,6-Dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-iloximetil]-bencil}-piperazin-1-carboxílico como un aceite (170 mg, 18%). pf: 180-182°C. HPLC: Simetría del Agua C-18, 3.9 X 150 mm, 5 micro, 1 ml/min, 240 nm, gradiente de acetonitrilo/0.1% de H_3PO_4 en H_2O desde 5/95 hasta 100/0 en 5 minutos y permaneció a 100/0 durante 5min: t_R = 5.03 min (94%); LCMS MH = 549. ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 1.38 (s, 9H, CH_3, CH_3,CH_3), 1.87 - 2.13 (m, 1H, CHH), 2.30 (t, J = 4.8 Hz, 4H, CH_2,CH_2), 2.40 - 2.48 (m, 1H, CHH), 2.53 - 2.64 (m, 1H, CHH), 2.81 - 3.00 (m, 1H, CHH), 3.30 (br. s., 4H, CH_2, CH_2), 3.48 (s, 2H, CH_2), 4.14 - 4.57 (m, 2H, CH_2), 5.00 - 5.17 (m, 1H, NCH), 5.23 (s, 2H, CH_2), 7.33 (d, J = 7.7 Hz, 4H, Ar), 7.45 (d, J = 8.7 Hz, 3H, Ar), 10.97 (s, 1H, NH); ^{13}C NMR(DMSO-d_6) δ 22.29, 27.96, 31.13, 45.02, 51.51, 52.28, 61.55, 69.33, 78.64, 114.91, 115.18, 127.58, 128.90, 129.76, 129.89, 133.25, 135.25, 137.70, 153.43, 153.71, 167.92, 170.91, 172.76; Análisis Calculado para $C_{30}H_{36}N_4O_6$+ 0.2H_2O: C, 65.25; H, 6.64; N, 10.15; Encontrado: C, 64.96; H, 6.51; N, 10.11.

5.219 3-[1-OXO-4-(4-PIPERAZIN-1-ILMETIL-BENCILOXI)-1,3-DIHIDRO-ISOINDOL-2-IL]-PIPERIDIN-2,6-DIONA



Etapa 1: A la solución de acetonitrilo de metiléster del ácido 4-carbamoil-4-[4-(4-clorometil-benciloxi)-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-butírico (0.8 g, 1.8 mmoles), se agregaron t-butil-piperazin-carboxilato (0.86 g, 4.6 mmoles) y DIPEA (0.62 mL, 4.6 mmoles). Después de agitarse a temperatura ambiente durante la noche, la mezcla se concentró y se extrajo con EtOAc (30 mL) y Na_2CO_3 (20 mL). La capa orgánica se lavó con agua (20 mL) y salmuera (20 mL), y se concentró para dar ter-butiléster del ácido 4-{4-[2-(1-Carbamoil-3-metoxicarbonil-propil)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-iloximetil]-bencil}-piperazin-1-carboxílico como un aceite, el cual se utilizó en la siguiente etapa sin purificación.

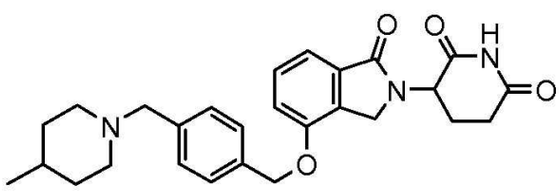
Etapa 3: A la solución de THF (20 mL) de ter-butiléster del ácido 4-{4-[2-(1-carbamoil-3-metoxicarbonil-propil)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-iloximetil]-bencil}-piperazin-1-carboxílico (1.04g, 1.8 mmoles), se agregó t-butóxido de potasio (0.3 g, 2.7 mmoles) a 0°C. La mezcla se agitó durante 15 minutos a 0°C y se enfrió bruscamente con 5 mL de solución de HCl 1N seguida por 15 mL de solución $NaHCO_3$ saturada. La mezcla se extrajo con EtOAc (20 mL). La capa orgánica se concentró al vacío. El aceite resultante se purificó sobre columna de gel de sílice eluída con CH_2Cl_2 y metanol para dar ter-butiléster del ácido 4-{4-[2-(2,6-Dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-iloximetil]-bencil}-piperazin-1-carboxílico como un aceite (170 mg, 18%). pf: 180-182°C.

HPLC: Simetría del Agua C-18, 3.9 X 150 mm, 5 micro, l ml/min, 240 nm, gradiente de acetonitrilo/ 0.1% de H_3PO_4 en H_2O desde 5/95 hasta 100/0 en 5 minutos y permaneció a 100/0 durante 5min: t_R = 5.03 min (94%); LCMS MH = 549. ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 1.38 (s, 9H, CH_3, CH_3,CH_3), 1.87 - 2.13 (m, 1H, CHH), 2.30 (t, J = 4.8 Hz, 4H, CH_2,CH_2), 2.40 - 2.48 (m, 1H, CHH), 2.53 - 2.64 (m, 1H, CHH), 2.81 - 3.00 (m, 1H, CHH), 3.30 (br. s., 4H, CH_2, CH_2), 3.48 (s, 2H, CH_2), 4.14 - 4.57 (m, 2H, CH_2), 5.00 - 5.17 (m, 1H, NCH), 5.23 (s, 2H, CH_2), 7.33 (d, J = 7.7 Hz, 4H, Ar), 7.45 (d, J = 8.7 Hz, 3H, Ar), 10.97 (s, 1H, NH); ^{13}C NMR(DMSO-d_6) δ 22.29, 27.96, 31.13, 45.02, 51.51, 52.28, 61.55, 69.33, 78.64, 114.91, 115.18, 127.58, 128.90, 129.76, 129.89, 133.25, 135.25, 137.70, 153.43, 153.71, 167.92, 170.91, 172.76. Análisis Calculado para $C_{30}H_{36}N_4O_6$+ 0.2 H_2O: C, 65.25; H, 6.64; N, 10.15; Encontrado: C, 64.96; H, 6.51; N, 10.11.

Etapa 4: A la solución de CH_2Cl_2 (10 mL) de ter-butiléster del ácido 4-{4-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-iloximetil]-bencil}-piperazin-1-carboxílico (0.37g, 0.675 mmol), se agregó cloruro de hidrógeno en solución de éter (2.0 M, 1.6 mL, 8 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se filtró. El sólido resultante se agitó con éter para dar 3-[1-oxo-4-(4-piperazin-1-ilmetil-benciloxi)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-piperidin-2,6-diona como un sólido blanco (240 mg, 69%). pf: 196-198°C; HPLC: Simetría del Agua C-18, 3.9 X 150 mm, 5 micro, 1 ml/min, 240 nm, gradiente de acetonitrilo/0.1% de H_3PO_4 en H_2O desde 5/95 hasta 100/0 en 5 minutos y permaneció a 100/0 durante 5 min: t_R = 5.10 min (96%); ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 1.90 - 2.07 (m, 1H, CHH), 2.35 - 2.45 (m, 1H, CHH), 2.59 (d, J = 15.7

Hz, 1H, CHH), 2.84 - 3.02 (m, 1H, CHH), 3.09 - 3.32 (b, 2H, CH_2), 3.41-3.51 (b, 4H, CH_2,CH_2), 4.22 - 4.53 (m, 4H, CH_2, CH_2), 5.12 (dd, J = 5.1, 13.2 Hz, 1H, NCH), 5.29 (s, 7H, CH_2), 7.28 - 7.38 (m, 7H, Ar), 7.43 - 7.54 (m, 4H, Ar), 7.55 - 7.71 (m, 14H, Ar), 10.98 (s, 1H, NH); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 15.05, 22.32, 31.13, 45.02, 47.29, 51.52, 68.94, 114.90, 115.31, 127.79, 129.78, 129.90, 131.44, 133.30, 153.30, 167.89, 170.91, 172.76; LCMS MH = 449. Análisis Calculado para $C_{25}H_{28}N_4O_4$ 2.1 HCl+ 1 H_2O: C, 55.29; H, 5.96; N, 10.32; Cl, 13.71%. Encontrado: C, 55.39; H, 6.13; N, 10.19; Cl: 13.61.

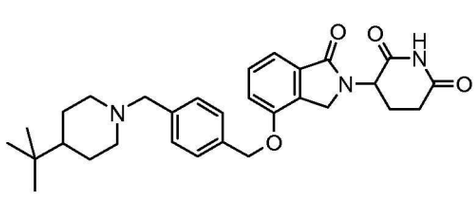
5.220 3-{4-[4-(4-METIL-PIPERIDIN-1-ILMETIL)-BENCILOXI]-1-OXO-1,3-DIHIDRO-ISOINDOL-2-IL]-PIPERIDIN-2,6-DIONA



Se agregó 4-Metilpiperidina (0.49 g, 4.94 mmoles) a una solución agitada de 5-amino-4-(4-(4-(clorometil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (0.71 g, 1.65 mmoles) en DMF (15 mL) a 50°C durante la noche. A la mezcla se agregó carbonato de potasio (0.23 g, 1.65 mmoles), y la mezcla se calentó a 90°C durante la noche. La mezcla se concentró para dar un aceite, el cual se agitó en acetato de etilo (10 mL) durante la noche. La suspensión se filtró para dar un filtrado café, el cual se evaporó y purificó en columna de gel de sílice con MeOH(solvente B)/diclorometano(solvente A) como eluyentes para dar 3-{4-

[4-(4-Metil-piperidin-1-ilmetil)-benciloxi]-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-piperidin-2,6-diona como un sólido blanco (0.22 g, 30% de rendimiento durante 3 etapas); HPLC: Simetría del Agua C-18, 3.9 X 150 mm, 5 µm, 1 ml/min, 240 nm, gradiente desde 10/90 hasta 95/5 en 5 min, isocrático a 95/5 en 5 min (acetonitrilo/0.1% de H_3PO_4), 5.16 min (98.1%); pf: 189-191°C; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 0.88 (d, J = 6.4 Hz, 3H, CH3), 1.04 - 1.20 (m, 2H, CHH), 1.23 - 1.41 (m, 1H, CHH), 1.49 - 1.63 (m, 2H, CH_2), 1.81 - 2.04 (m, 3H, CH, CH_2), 2.36 -2.48 (m, 1H, CHH), 2.53 - 2.63 (m, 1H, CHH), 2.69 - 2.82 (m, 2H, CH_2), 2.83 - 2.99 (m, 1H, CHH), 3.38 - 3.52 (m, 2H, CH_2), 4.19 - 4.47 (m, 2H, CH_2), 5.11 (dd, J = 5.1, 13.2 Hz, 1H, NCH), 5.22 (s, 2H, CH_2), 7.26 - 7.37 (m, 4H, Ar), 7.39 - 7.53 (m, 3H, Ar), 10.97 (s, 1H, NH); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 21.79, 22.36, 30.23, 31.21, 33.89, 45.10, 51.58, 53.22, 62.10, 69.44, 114.97, 115.23, 127.61, 128.86, 129.81, 129.94, 133.31, 135.12, 153.51, 168.01, 170.96, 172.83; LCMS MH = 462; Análisis Calculado para $C_{27}H_{31}N_3O_4$ + 0.1 H_2O: C, 69.99; H, 6.79; N, 9.07. Encontrado: C, 69.84; H, 6.81; N, 9.12.

5.221 <u>3-{4-[4-(4-TER-BUTIL-PIPERIDIN-1-ILMETIL)-BENCILOXI]-1-OXO-1,3-DIHIDRO-ISOINDOL-2-IL]-PIPERIDIN-2,6-DIONA</u>



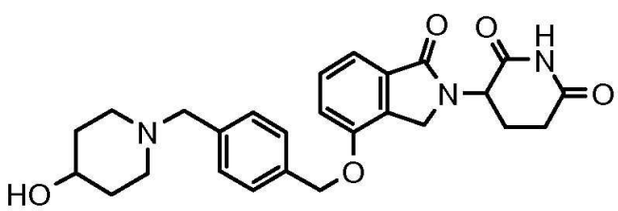
Etapa 1: Se agregó metiléster del ácido 4-Carbamoil-4-[4-(4-clorometil-benciloxi)-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-butírico (0.63 g, 1.46 mmoles) a una solución agitada de clorhidrato de 4-ter-butilpiperidina

(0.78 g, 4.37 mmoles) y diisopropiletilamina (0.96 mL, 5.83 mmoles) en DMF (15 mL) a 70°C. La mezcla se calentó durante 5 horas y luego se evaporó y se purificó en columna de gel de sílice (gradiente de MeOH/CH_2Cl_2 de 1% a 9% en 50 minutos) para dar metiléster del ácido 4-{4-[4-(4-*ter*-Butil-piperidin-1-ilmetil)-benciloxi]-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-4-carbamoil-butírico como un sólido oleoso café claro (1.23 g), el cual se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 2: A una solución agitada de metiléster del ácido 4-{4-[4-(4-*ter*-Butil-piperidin-1-ilmetil)-benciloxi]-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-4-carbamoil-butírico en THF (15 ml) a temperatura ambiente se agregó ter-butóxido de potasio (0.33 g, 2.90 mmoles). La mezcla se agitó durante 30 minutos o hasta que LCMS no mostró material de partida. La mezcla se enfrió bruscamente con HCl 1N (2 ml) para dar una solución café clara y luego se neutralizó con bicarbonato de sodio saturado (4 ml a pH = 7). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (2x30 mL), se lavó con salmuera y se concentró a un sólido café. Se purificó sobre columna de gel de sílice (gradiente de MeOH/CH_2Cl_2 de 1% a 9% en 50 minutos) para dar 3-{4-[4-(4-*ter*-Butil-piperidin-1-ilmetil)-benciloxi]-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-piperidin-2,6-diona como un sólido café claro (0.56 g, 76% de rendimiento); HPLC: Simetría del Agua C-18, 3.9 X 150 mm, 5 µm, 1 ml/min, 240 nm, gradiente desde 10/90 hasta 95/5 en 5 min, isocrático a 95/5 en 5 min (acetonitrilo/0.1% de H_3PO_4), 5.62 min (96.6%); pf: 208-210°C; ^{1}H NMR(DMSO-d_6) δ 0.82 (s, 9H, $3CH_3$), 0.88 - 1.05 (m, 1H, CHH), 1.09-1.31 (m, 2H, CH_2), 1.49 - 1.65 (m, 2H, CH_2), 1.83 (t, J = 11.5 Hz, 2H, CH_2), 1.92 - 2.06 (m, 1H, CHH),

2.34 - 2.47 (m, 1H, CHH), 2.54 - 2.65 (m, 1H, CHH), 2.79 - 3.00 (m, 3H, CH, CH_2), 3.38 -3.47 (m, 2H, CH_2), 4.20 - 4.47 (m, 2H, CH_2), 5.11 (dd, J = 5.1, 13.2 Hz, 1H, NCH), 5.22 (s, 2H, CH_2), 7.25 - 7.37 (m, 4H, Ar), 7.39 - 7.55 (m, 3H, Ar), 10.97 (s, 1H, NH); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 22.36, 26.44, 27.19, 31.21, 31.84, 45.09, 45.94, 51.58, 53.98, 62.09, 69.45, 114.97, 115.21, 127.61, 128.77, 129.81, 129.94, 133.31, 135.04, 138.64, 153.51, 168.01, 170.96, 172.82; LCMS MH = 504; Análisis Calculado para $C_{30}H_{37}N_3O_4$ + 0.1 H_2O: C, 71.29; H, 7.42; N, 8.31. Encontrado: C, 70.96; H, 7.63; N, 8.32.

5.222 <u>3-{4-[4-(4-HIDROXI-PIPERIDIN-1-ILMETIL)-BENZILOXI]-1-OXO-1,3-DIHIDRO-ISOINDOL-2-IL}-PIPERIDIN-2,6-DIONA</u>



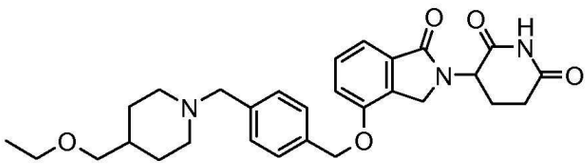
Etapa 1: A una solución incolora agitada de 5-amino-4-(4-(4-(clorometil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (0.51 g, 1.19 mmoles) en acetonitrilo (15 ml) se agregó clorhidrato de piperidin-4-ol (0.16 g, 1.19 mmoles) y N- etil-N-isopropilpropan-2-amina (0.49 ml, 2.98 mmoles). Se agitó a temperatura ambiente durante la noche. A la mezcla se agregó clorhidrato de piperidin-4-ol (0.09 g) y DIPEA (0.4 mL) y se calentó a 50°C durante la noche. La mezcla se purificó sobre columna de gel de sílice (gradiente de MeOH/CH_2Cl_2 de 1% a 9% en 50 minutos) para dar metiléster del ácido 4-carbamoil-4-{4-[4-(4-hidroxi-piperidin-1-ilmetil)-

benciloxi]-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butírico como un sólido blanquecino (0.75 g, 78% de rendimiento).

Etapa 2: A una solución agitada de 5-amino-4-(4-(4-((4-hidroxipiperidin-1-il)metil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (0.67 g, 1.35 mmoles) en THF (30 ml) a temperatura ambiente, se agregó 2-metilpropan-2-olato de potasio (0.61 g, 5.41 mmoles). Se agitó durante diez minutos y luego se enfrió bruscamente con HCl 1N (2 ml), y se neutralizó mediante bicarbonato de sodio saturado (4 ml a pH = 7). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (2 x 20 mL). Las fases de acetato de etilo combinadas se purificaron en columna de gel de sílice (gradiente de MeOH/CH_2Cl_2 de 1% a 9% en 50 minutos) para dar 3-{4-[4-(4-Hidroxi-piperidin-1-ilmetil)-benciloxi]-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-piperidin-2,6-diona como un sólido blanco (0.24 g, 38% de rendimiento); HPLC: Simetría del Agua C-18, 3.9 X 150 mm, 5 µm, 1 ml/min, 240 nm, gradiente desde 10/90 hasta 95/5 en 5 min, isocrático a 95/5 en 5 min (acetonitrilo/0.1% de H_3PO_4), 5.16 min (97.3%); pf: 204-206°C; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1.28 - 1.48 (m, 2H, CH_2), 1.58 - 1.79 (m, 2H, CH_2), 1.89 - 2.15 (m, 3H, CHH, CH_2), 2.37 -2.47 (m, 1H, CHH), 2.53 - 2.71 (m, 4H, CH_2, CHH, CHH), 2.83 - 2.99 (m, 1H, CHH), 3.39 - 3.49 (m, 3H, CH_2, CHH), 4.21 - 4.47 (m, 2H, CH_2), 4.53 (d, J = 4.2 Hz, 1H, OH), 5.11 (dd, J = 5.0, 13.1 Hz, 1H, NCH), 5.22 (s, 2H, CH_2), 7.26 - 7.37 (m, 4H, Ar), 7.39 - 7.53 (m, 3H, Ar), 10.97 (s, 1H, NH); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 22.36, 31.21, 34.37, 45.10, 50.82, 51.58, 61.77, 66.26, 69.44, 114.97, 115.21, 127.62, 128.80, 129.81, 129.95, 133.31, 135.10, 138.58, 153.51, 168.01, 170.98, 172.83; LCMS MH = 464; Análisis Calculado para $C_{26}H_{29}N_3O_5$ + 0.5 H_2O: C, 66.09; H, 6.40; N,

8.89. Encontrado: C, 65.95; H, 6.31; N, 8.74.

5.223 3-{4-[4-(4-ETOXIMETIL-PIPERIDIN-1-ILMETIL)-BENCILOXI]-1-OXO-1,3-DIHIDRO-ISOINDOL-2-IL]-PIPERIDIN-2,6-DIONA

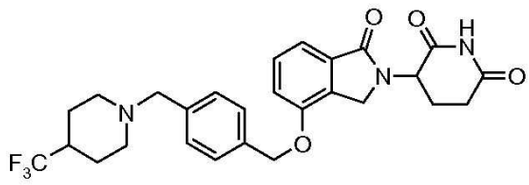


Etapa 1: A una solución agitada de 5-amino-4-(4-(4-(clorometil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (0.67 g, 1.54 mmoles) en acetonitrilo (15 ml) en un baño con hielo, se agregó 4-(etoximetil)piperidina (0.44 g, 3.09 mmoles). Se agitó a temperatura ambiente durante media hora, seguida por la adición de un equivalente de DIPEA (0.26 mL), y la solución se agitó a temperatura ambiente durante la noche. A la mezcla de reacción se agregaron 0.17 g de 4-(etoximetil)piperidina y 0.30 mL de DIPE. La mezcla se calentó a 70°C durante tres horas y luego se enfrió a temperatura ambiente. La solución se evaporó en un aceite, el cual se purificó sobre columna de gel de sílice (gradiente de MeOH/CH_2Cl_2 de 1% a 9% en 50 minutos) para dar metiléster del ácido 4-carbamoil-4-{4-[4-(4-etoximetil-piperidin-1-ilmetil)-benciloxi]-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butírico como un sólido espumoso, el cual se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 2: A una solución agitada de 5-amino-4-(4-(4-((4-(etoximetil)piperidin-1-il)metil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (0.83 g, 1.54 mmoles) en THF (10 ml) en un baño con hielo, se agregó 2-metilpropan-2-olato de potasio (0.52 g, 6.18 mmoles). La

mezcla se agitó durante diez minutos y se enfrió bruscamente con HCl 1N (4 mL) para formar la solución clara luego se neutralizó con bicarbonato de sodio saturado (7 ml a pH = 8). La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (2 x 20 mL) y se purificó en columna de gel de sílice (gradiente de MeOH/CH_2Cl_2 de 1% a 9% en 50 minutos) para dar 3-{4-[4-(4-etoximetil-piperidin-1-ilmetil)-benciloxi]-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-piperidin-2,6-diona como un sólido blanco (0.45 g, 58% de rendimiento); HPLC: Simetría del Agua C-18, 3.9 X 150 mm, 5 µm, 1 ml/min, 240 nm, gradiente desde 10/90 hasta 95/5 en 5 min, isocrático a 95/5 en 5 min (acetonitrilo/0.1% de H_3PO_4), 5.38 min (96.7%); pf: 168-170°C; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1.08 (t, J = 7.0 Hz, 3H, CH_3), 1.12-1.23 (m, 2H, CH_2), 1.40 - 1.54 (m, 1H, CHH), 1.55 - 1.67 (m, 2H, CH_2), 1.81 - 2.04 (m, 3H, CHH, CH_2), 2.36 - 2.48 (m, 1H, CHH), 2.53 - 2.64 (m, 1H, CHH), 2.72 - 2.82 (m, 2H, CH_2), 2.84 - 2.99 (m, 1H, CHH), 3.19 (d, J = 6.2 Hz, 2H, CH_2), 3.34 - 3.48 (m, 4H, CH_2, CH_2), 4.19 - 4.47 (m, 2H, CH_2), 5.11 (dd, J = 5.2, 13.3 Hz, 1H, NCH), 5.22 (s, 2H, CH_2), 7.26 - 7.37 (m, 4H, Ar), 7.39 - 7.54 (m, 3H, Ar), 10.97 (s, 1H, NH); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 15.10, 22.36, 28.92,31.20,35.80, 45.10, 51.58, 52.93, 62.19, 65.44, 69.45, 74.83, 114.97, 115.23, 127.61, 128.80, 129.81, 129.95, 133.31, 135.07, 138.64, 153.53, 168.01, 170.98, 172.83; LCMS MH = 506; Análisis Calculado para $C_{29}H_{35}N_3O_5$ + 0.5 H_2O: C, 67.68; H, 7.05; N, 8.17. Encontrado: C, 67.42; H, 7.20; N, 8.05.

5.224 3-(1-OXO-4-(4-((4-(TRIFLUOROMETIL)PIPERIDIN-1-IL)METIL)BENCILOXI)ISOINDOLIN-2-IL)PIPERIDIN-2,6-DIONA



Etapa 1: 5-amino-5-oxo-2-(1-oxo-4-(4-((4-(trifluorometil)piperidin-1-il)metil)benciloxi)isoindolin-2-il)pentanoato de *ter*-Butilo

A una solución de 5-amino-2-(4-(4-(clorometil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de ter-butilo (450 mg, 0.95 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (0.42 mL, 2.38 mmoles) en MeCN (9 mL), se agregó clorhidrato de 4-(trifluorometil)piperidina (271 mg, 1.43 mmoles). La mezcla se agitó durante 5 horas a 60°C. La mezcla sin purificar se dividió entre EtOAc (150 mL) y $NaHCO_3$ 1N (30 mL). La capa acuosa básica se lavó con EtOAc adicional (~100 mL). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron (Na_2SO_4), y se concentraron al vacío para dar 5-amino-5-oxo-2-(1-oxo-4-(4-((4-(trifluorometil)piperidin-1-il)metil)benciloxi)-isoindolin-2-il)pentanoato de ter-butilo como un aceite (570 mg). LC/MS M+H = 590. El producto sin purificar se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

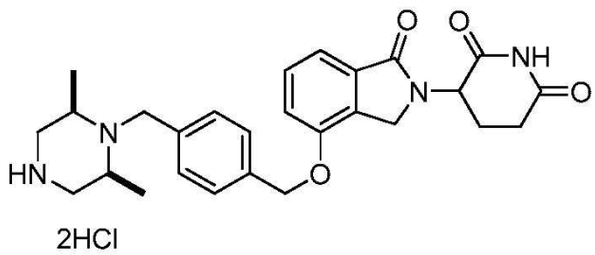
Etapa 2: 3-(1-Oxo-4-(4-((4-(trifluorometil)piperidin-1-il)metil)benciloxi)isoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona

A una solución enfriada de 5-amino-5-oxo-2-(1-oxo-4-(4-((4-(trifluorometil)piperidin-1-il)metil)benciloxi)isoindolin-2-il)pentanoato de ter-butilo (561 mg, 0.95 mmol) en THF (10 mL) en un baño con hielo, se agregó KO^tBu (128 mg, 1.14 mmoles) como un sólido en una porción. El baño con hielo se eliminó y la mezcla de

reacción se agitó durante ~2 horas a temperatura ambiente. Se agregó más KO^tBu (28 mg) y la mezcla de reacción se agitó durante ~2 horas. La mezcla de reacción se enfrió en un baño con hielo y se enfrió bruscamente con ácido acético (0.163 mL, 2.85 mmoles). La mezcla se concentró al vacío y el sólido resultante se dividió entre EtOAc (100 mL) y $NaHCO_3$ 1N (30 mL). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (50 mL), y la capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó (Na_2SO_4), y se concentró al vacío para dar un sólido blanco (~400 mg). El sólido se trituró con Et_2O (40 mL) con la ayuda de sonicación, se recolectó por filtración, y se lavó con Et_2O adicional. El sólido se secó por succión y una segunda trituración se llevó a cabo utilizando agua (120 mL). El sólido restante se secó por succión y luego se secó en un horno al vacío a 40°C durante la noche para dar 3-(1-oxo-4-(4-((4-(trifluorometil)piperidin-1-il)metil)benciloxi)isoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona como un sólido blanco (328 mg, 67% de rendimiento): HPLC: Simetría del Agua C_{18}, 5 µm, 3.9 x 150 mm, 1 ml/min, 240 nm, 20/80 CH_3CN/0.1% de H_3PO_4, 6.16 min (96.5 %); pf: 178-180°C; ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 1.34 -1.55 (m, 2H, CHH, CHH), 1.66 - 1.82 (m, 2H, CHH, CHH), 1.87 - 2.05 (m, 3H, CHH, CHH, CHH), 2.14 - 2.35 (m, 1H, CHH), 2.35 - 2.48 (m, 1H, CHH), 2.52 - 2.65 (m, 1H, CHH), 2.78 - 3.00 (m, 3H, CHH, CHH, CHH), 3.48 (s, 2H, CH_2), 4.25 (d, *J*= 17.6 Hz, 1H, CHH), 4.42 *(d,J= 17.4 H*z, 1H, CHH), 5.11 (dd, *J=5.0,* 13.3 Hz, 1H, CHH), 5.17 - 5.28 (m, 2H, CH_2), 7.21 - 7.39 (m, 4H, Ar), 7.39 - 7.55 (m, 3H, Ar), 10.97 (s, 1H, NH); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 22.33, 24.19, 31.18, 38.35, 39.07, 45.06, 51.39, 51.55, 61.59, 69.39, 114.96, 115.20, 127.64, 127.82 (q,J=278 Hz, CF3), 128.79, 129.80, 129.93, 133.30, 135.22,

138.11, 153.49, 167.99, 170.96, 172.81; Parte de cuarteto (2 señales) derivados de CF3C están enmascarados por DMSO pico alrededor de 8 40 ppm. LC/MS M+H = 516; Análisis Calculado para $C_{27}H_{28}F_3N_3O_4$ + 0.35 H_2O: C, 62.15; H, 5.54; N, 8.05; F, 10.92. Encontrado: C, 62.13; H, 5.48; N, 8.06; F, 9.84.

5.225 3-(4-(4-(((2R,6S)-2,6-DIMETILPIPERAZIN-1-IL)METIL)BENCILOXI)-1-OXOISOINDOLIN-2-IL)PIPERIDIN-2,6-DIONA



Etapa 1: A una solución de 5-amino-2-(4-(4-(clorometil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de ter-butilo (400 mg, 0.846 mmol) en acetonitrilo (10 ml) se agregaron 3,5-dimetilpiperazin-1-carboxilato de (3R,5S)-ter-butilo (236 mg, 1.099 mmol), N,N-Diisopropiletilamina (328 mg, 2.54 mmol) y yoduro de sodio (25 mg, 0.17 mmol). La mezcla formada se calentó a 70°C durante 2 días. La mezcla de reacción se concentró, el residuo se dividió entre acetato de etilo (50 ml) y bicarbonato de sodio acuoso saturado (10 ml), la capa orgánica se lavó con agua, salmuera y se secó sobre $MgSO_4$, y el solvente se evaporó bajo vacío, el residuo se purificó por ISCO (columna 40 g, gradiente de MeOH/CH_2Cl_2 de 0% a 5% en 50 minutos) para dar 4-(4-((2-(5-amino-1-ter-butoxi-1,5-dioxopentan-2-il)-1-oxoisoindolin-4-iloxi)metil)bencil)-3,5-dimetilpiperazin-1-carboxilato de (3R,5S)-ter-butilo (480 mg, 87% de rendimiento).

Etapa 2: A una mezcla de 4-(4-((2-(5-amino-1-ter-butoxi-1,5-dioxopentan-2-il)-1-oxoisoindolin-4-iloxi)metil)bencil)-3,5-dimetilpiperazin-1-carboxilato de (3R,5S)-ter-butilo (480 mg, 0.738 mmol) en THF se agregó ter-butóxido de potasio (83 mg, 0.738 mmol) a 0°C. La mezcla se agitó a 0°C durante 10 min, se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 4 horas. Se agregó ter-butóxido de potasio adicional (25 mg, 0.22 mmol) y la mezcla se agitó durante 2 horas adicionales. La reacción se enfrió bruscamente con ácido acético (0.2 ml), THF se evaporó, y el residuo se dividió entre acetato de etilo (100 ml) y bicarbonato de sodio acuoso saturado (10 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$. El solvente se removió y el residuo se purificó por ISCO (columna 40 g, gradiente de MeOH/CH_2Cl_2 de 0% a 5% en 50 minutos) para dar 4-(4-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-4-iloxi)metil)bencil)-3,5-dimetilpiperazin-1-carboxilato de (3R,5S)-ter-butilo (120 mg, 28% de rendimiento); ^{1}H NMR (DMSO- d_6) δ 0.94 *(d, J*= 6.0 Hz, 6H, CH_3, CH_3), 1.38 (s, 9H, CH_3, CH_3, CH_3), 1.84-2.11 (m, 1H, CH*H),* 2.36 - 2.49 (m, 3H, CH*H,* CH_2), 2.52 - 2.75 (m, 3H, CH*H,* CH_2), 2.81 - 3.06 (m, 1H, CH*H),* 3.62 - 3.80 (m, 4H, CH_2, CH, CH), 4.18 - 4.51 (m, 2H, CH_2), 5.06 - 5.16 (m, 1H, CH), 5.18 - 5.26 (m, 2H, CH_2), 7.29 - 7.52 (m, 7H, Ar), 10.84 - 11.10 (m, 1H, NH).

Etapa 3: A la mezcla de 4-(4-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-4-iloxi)metil)bencil)-3,5-dimetilpiperazin-1-carboxilato de (3R,5S)-ter-butilo (120mg, 0.208 mmol) en diclorometano (40 mL) se agregó solución de HCl en éter (2 N, 5 ml, 10 mmol), la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 días. El precipitado

formado se separó por filtración para dar 3-(4-(4-(((2R,6S)-2,6-dimetilpiperazin-1-il)metil)-benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona como un sólido blanco (80 mg, 75% de rendimiento); pf: 253-255°C; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1.16 - 1.40 (m, 6H, CH_3, CH_3), 1.97 (d, *J*= 5.3 Hz, 1H, CHH*),* 2.24 - 2.43 (m, 1H, CHH*),* 2.58 (d, *J*= 2.1 Hz, 1H, CHH*),* 2.71 -3.06 (m, 3H, CH_2, CHH*),* 3.07 - 3.59 (m, 4H, CH_2, CH, CH), 4.04 - 4.54 (m, 4H, CH_2, CH_2), 5.02 (dd, *J*= 5.1, 13.2 Hz, 1H, CH), 5.22 (s, 2H, CH_2), 7.21 - 7.34 (m, 2H, Ar), 7.38 -7.56 (m, 5H, Ar); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 15.82, 22.27, 31.03, 38.23, 45.25, 45.90, 50.32, 51.69, 68.96, 115.10, 115.39, 127.82, 129.70, 129.86, 129.97, 133.11, 136.86, 153.24, 168.25, 170.87, 172.94; LCMS MH-2HCl = 477; HPLC: Waters Xterra C-18, 3.9 X 150 mm, 5 µm, 1 ml/min, 240 nm, Gradiente (CH_3CN/0.1% de $HCOONH_4$) 5/95 a 95/5 en 5 min, 95/5 10 min: t_R = 4.21 (100%); Análisis Calculado para $C_{27}H_{34}N_4O_4Cl_2$ + 0.9 H_2O: C, 57.33; H, 6.38; N, 9.90; Encontrado: C, 57.36; H, 6.36; N, 9.80.

5.226 <u>3-(1-OXO-4-(4-(3-OXOPIPERAZIN-1-IL)METIL)BENCILOXI) ISOINDOLIN-2-IL)PIPERIDIN-2,6-DIONA</u>

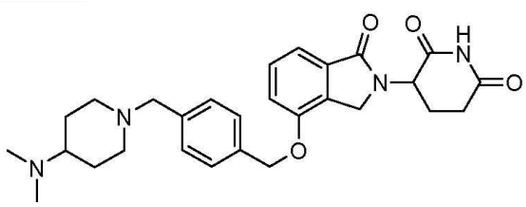


A una suspensión de 5-amino-2-(4-(4-(clorometil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de ter-butilo (450 mg, 0.951 mmol, preparación descrita en la presente) en MeCN (9 mL) se agregó piperazin-2-ona (191 mg, 1.903 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (0.249 mL, 1.427 mmol). La mezcla se

calentó a 60°C y se agitó durante ~18 horas y luego se dejó enfriar a temperatura ambiente. Un sólido formado hasta enfriamiento el cual se dispersó por la adición de DMF (3 mL) y se sometió a sonicación. La mezcla se enfrió en un baño con hielo y el sólido de KO^tBu (299 mg, 2.66 mmol) se agregó en una porción. Se agregó THF seco (2 mL) y el baño con hielo se eliminó. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se enfrió a 0°C en un baño con hielo y luego se enfrió bruscamente con ácido acético (254 µl, 4.44 mmol). La mezcla se concentró al vacío y el residuo oleoso se dividió entre EtOAc (200 mL) y $NaHCO_3$ 1N (40 mL). El producto se dividió en ambas capas acuosa y orgánica. Todas las capas se combinaron, se acidificaron con HCl, y se concentraron para dar un sólido. El sólido se trituró con abundante DMF, la mezcla se filtró, y los sólidos no disueltos se lavaron con DMF adicional (volumen de filtrado total ~150 mL). El filtrado se concentró en un residuo oleoso el cual se redisolvió en DMF/HCl 1N (6 mL/4 mL) y luego se purificó por inyección en una columna de HPLC preparatoria de C-18. El producto se eluyó con un gradiente de acetonitrilo/agua (0.1% de ácido fórmico en ambas fases móviles, 5% a 30% MeCN durante 20 minutos) y las fracciones se recolectaron por la activación de masas. Las fracciones deseadas se combinaron y se concentraron al vacío para dar 3-(1-oxo-4-(4-((3-oxopiperazin-1-il)metil)benciloxi)isoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona como un sólido blanquecino (177 mg, 43% de rendimiento): HPLC: Simetría del Agua C_{18}, 5 µm, 3.9 x 150 mm, 1 ml/min, 240 nm, 15/85 CH_3CN/0.1% de H_3PO_4, 4.58 min (98.3%); pf: 245-247°C; ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 1.91 - 2.04 (m, 1H, CHH), 2.35 -2.48 (m, 1H, CHH), 2.51 - 2.63 (m, 3H,

CHH, CH_2), 2.80 - 2.99 (m, 3H, CHH, CH_2), 3.06 -3.23 (m, 2H, CH_2), 3.54 (s, 2H, CH_2), 4.25 (d, *J*= 17.6 Hz, 1H, CHH), 4.42 (d, *J*= 17.6 Hz, 1H, CHH), 5.11 (dd, *J*= 5.1, 13.2 Hz, 1H, CH), 5.24 (s, 2H, CH_2), 7.21 - 7.39 (m, 4H, Ar), 7.41 - 7.56 (m, 3H, Ar), 7.74 (s, 1H, NH), 10.96 (br. s., 1H, NH); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 22.33, 31.16, 45.07, 48.35, 51.55, 56.62, 60.40, 69.38, 114.97, 115.22, 127.70, 128.91, 129.80, 129.95, 133.30, 135.49, 137.28, 153.48, 167.56, 167.99, 170.96, 172.81; LC/MS M+H = 463; Análisis Calculado para $C_{25}H_{26}N_4O_5$: C, 64.92; H, 5.67; N, 12.11. Encontrado: C, 61.40; H, 5.38; N, 11.45.

5.227 <u>3-{4-[4-(4-DIMETILAMINO-PIPERIDIN-1-ILMETIL)-BENCILOXI]-1-OXO-1,3-DIHIDRO-ISOINDOL-2-IL]-PIPERIDIN-2,6-DIONA</u>



Etapa 1: Preparación de metiléster del ácido 4-Carbamoil-4-{4-[4-(4-isopropil-piperazin-1-ilmetil)-benciloxi]-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butírico

A una solución de 5-amino-4-(4-(4-(bromometil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (0.674 g, 1.418 mmol) en acetonitrilo (15 ml) a temperatura ambiente se agregó N,N-dimetilpiperidin-4-amina (0.545 g, 4.25 mmol). La mezcla se agitó durante diez minutos y se evaporó para dar un aceite. Se agitó en cloruro de metileno (30ml) y agua (10ml). La fase de cloruro de metileno se separó y se evaporó para dar metiléster del ácido 4-Carbamoil-4-{4-[4-(4-isopropil-piperazin-1-ilmetil)-benciloxi]-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-

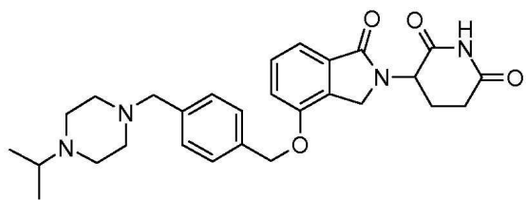
2-il}-butírico como un aceite (0.76 g, 103% de rendimiento sin purificar). Se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 2: Preparación de 3-{4-[4-(4-Dimetilamino-piperidin-1-ilmetil)-benciloxi]-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-piperidin-2,6-diona

A una solución agitada de 5-amino-4-(4-(4-((4-(dimetilamino)piperidin-1-il)metil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (0.76 g, 1.454 mmol) en THF (20 ml) en un baño con hielo se agregó 2-metilpropan-2-olato de potasio (0.32 g, 2.90 mmol). La mezcla se agitó durante diez minutos y se agregó HCl 1N (2 ml a pH = 3), luego se neutralizó mediante bicarbonato de sodio saturado (4 ml a pH = 7). La mezcla se agitó con acetato de etilo (50 ml). La fase orgánica se separó y se lavó con salmuera (20ml) y se concentró para dar un sólido blanquecino. Se agitó en acetonitrilo (4 ml) a 70°C durante media hora y se filtró para dar 3-{4-[4-(4-Dimetilamino-piperidin-1-ilmetil)-benciloxi]-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-piperidin-2,6-diona como un sólido blanco (0.18 g, 25% de rendimiento); pf 209-211°C; ^{1}H NMR(DMSO-d_6) δ 1.35 (qd, J= 3.8, 11.8 Hz, 2H, CH_2), 1.61 - 1.76 (m, 2H, CH_2), 1.82 - 2.08 (m, 4H, CH_2, CHH, CH), 2.14 (s, 6H, $_2CH_3$), 2.34 - 2.47 (m, 1H, CHH), 2.53 - 2.64 (m, 1H, CHH), 2.74 - 3.01 (m, 3H, CH_2, CHH), 3.43 (s, 2H, CH_2), 4.19 -4.49 (m, 2H, CH_2), 5.11 (dd, *J*= 5.1, 13.2 Hz, 1H, NCH), 5.22 (s, 2H, CH_2), 7.27 - 7.37 (m, 4H, Ar), 7.39 - 7.54 (m, 3H, Ar), 10.97 (s, 1H, NH); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 22.36, 28.05, 31.21, 41.49, 45.09, 51.58, 52.41, 61.61, 61.80, 69.45, 114.97, 115.21, 127.62, 128.77, 129.81, 129.95, 133.31, 135.09, 138.58, 153.51, 168.01, 170.96, 172.82. LC/MS $(M+1)^+$ = 491;

Análisis Calculado para $C_{28}H_{34}N_4O_4$ +0.2 H_2O: C, 68.05; H, 7.02; N, 11.34. Encontrado: C, 67.88; H, 6.88; N, 11.19.

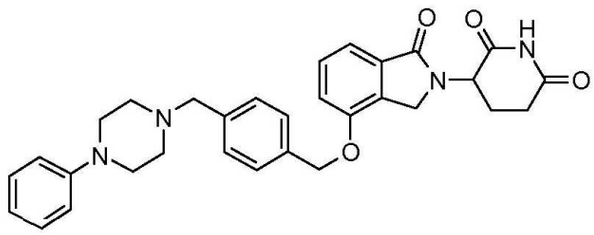
5.228 3-{4-[4-(4-ISOPROPIL-PIPERAZIN-1-ILMETIL)-BENCILOXI]-1-OXO-1,3-DIHIDRO-ISOINDOL-2-IL}-PIPERIDIN-2,6-DIONA



A la solución de acetonitrilo de la mezcla (~1:1) de 3-(4-(4-(bromometil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona (0.25 g, 0.564 mmol) y 3-(4-(4-(clorometil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona (0.225 g, 0.564 mmol) se agregó N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (0.292 g, 2.256 mmol) seguida por 1-isopropilpiperazina (0.174 g, 1.354 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla turbia se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La suspensión blanca se evaporó bajo vacío para deshacerse del acetonitrilo. El sólido blanco resultante se agitó en agua (40 ml) y cloruro de metileno (2x40 ml). La fase de cloruro de metileno combinada se lavó de nuevo con agua (50 ml) y luego se evaporó al vacío para dar un sólido oleoso blanco, el cual se agitó en dietiléter (25 ml) durante la noche. La suspensión se filtró para dar un sólido blanquecino, el cual se mezcló con acetonitrilo (4 ml) y se agitó en a 50°C en un baño de aceite durante media hora luego la suspensión se filtró para dar 3-{4-[4-(4-Isopropil-piperazin-1-ilmetil)-benciloxi]-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-piperidin-2,6-diona como un sólido blanco (0.187 g, 34% de rendimiento); HPLC: Simetría del Agua C-18, 3.9 x 150 mm, 5 µm, 1 ml/min, 240 nm, gradiente

desde 10/90 hasta 95/5 en 5 min, isocrático a 95/5 en 5 min (CH_3CN/0.1% de H_3PO_4), 3.94 min (95.8%); pf, 193-195°C; ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 0.94 *(d,J*= 6.4 Hz, 6H, $2CH_3$), 1.91 -2.04 (m, 1H, CHH), 2.21 - 2.48 (m, 9H, $4CH_2$, CH), 2.53 - 2.67 (m, 2H, CHH, CHH), 2.82 -2.99 (m, 1H, CHH), 3.44 (s, 2H, CH_2), 4.20 - 4.47 (m, 2H, CH_2), 5.11 (dd, *J*= 5.2, 13.1 Hz, 1H, NCH), 5.22 (s, 2H, CH_2), 7.26 - 7.36 (m, 4H, Ar), 7.38 - 7.54 (m, 3H, Ar), 10.97 (s, 1H, NH); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 18.22, 22.36, 31.21, 45.09, 47.95, 51.58, 53.04, 53.55, 61.81, 69.44, 114.97, 115.23, 127.62, 128.86, 129.81, 129.95, 133.31, 135.13, 138.24, 153.51, 168.01, 170.98, 172.83. Análisis Calculado para $C_{28}H_{34}N_4O_4$ +0.1H_2O: C, 68.30; H, 7.00; N, 11.38. Encontrado: C, 68.21; H, 6.61; N, 11.19.

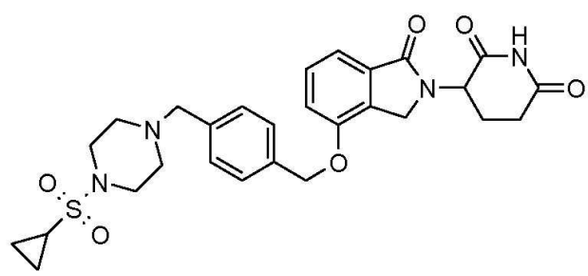
5.229 <u>3-{1-OXO-4-[4-(4-FENIL-PIPERAZIN-1-ILMETIL)-BENCILOXI]-1,3-DIHIDRO-ISOINDOL-2-IL}-PIPERIDIN-2,6-DIONA</u>



A la solución de CH_3CN (15 ml) de 3-(4-(4-(bromometil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona (0.50 g, 1.13 mmol) y se agregó N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (0.373 ml, 2.256 mmol) seguida por 1-fenilpiperazina (0.257 ml, 1.692 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla turbia se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se evaporó y el sólido blanco resultante se agitó en agua (50 ml) y se extrajo con cloruro de metileno (2 x 80 ml). Las fases de cloruro de metileno combinadas se lavaron de nuevo con agua (50 ml),

salmuera (30 ml) y se evaporaron en un sólido blanco el cual se agitó en acetonitrilo (8 ml) a 50°C durante una hora luego se filtró, se secó en un horno al vacío para dar 3-{1-Oxo-4-[4-(4-fenil-piperazin-1-ilmetil)-benciloxi]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-piperidin-2,6-diona como un sólido blanco (0.316 g, 53% de rendimiento); pf, 195-197°C. HPLC: Simetría del Agua C-18, 3.9 X 150 mm, 5 µm, 1 ml/min, 240 nm, gradiente de 10/90 a 95/5 en 5 min, isocrático a 95/5 en 5 min (CH_3CN/0.1% de H_3PO_4), 4.70 min (95.43%). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1.92 - 2.06 (m, 1H, CHH), 2.36 - 2.47 (m, 1H, CHH), 2.53 - 2.65 (m, 2H, CHH, CHH), 2.83 - 2.99 (m, 1H, CHH), 3.12 *(t, J*= 5.1 Hz, 4H, CH_2, CH_2), 3.50 - 3.62 (m, 2H, CH_2), 4.20 - 4.48 (m, 2H, CH_2), 5.11 (dd, *J*= 5.1, 13.2 Hz, 1H, NCH), 5.20 - 5.30 (m, 2H, CH_2), 6.76 *(t, J*= 7.3 Hz, 1H, Ar), 6.91 *(d,J*= 7.9 Hz, 2H, Ar), 7.15 - 7.25 (m, 2H, Ar), 7.28 - 7.41 (m, 4H, Ar), 7.42 - 7.55 (m, 3H, Ar), 10.98 (s, 1H, NH); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 22.36, 31.21, 45.09, 48.18, 51.58, 52.52, 61.71, 69.41, 114.97, 115.24, 115.35, 118.76, 127.68, 128.86, 129.01, 129.82, 129.95, 133.32, 135.30, 137.93, 150.98, 153.50, 168.01, 170.98, 172.83. LC/MS $(M+1)^+$ = 525; Análisis Calculado para $C_{31}H_{32}N_4O_4$: C, 70.97; H, 6.15; N, 10.68. Encontrado: C, 70.69; H, 6.01; N, 10.49.

5.230 <u>3-{4-[4-(4-CICLOPROPANSULFONIL-PIPERAZIN-1-ILMETIL)-BENCILOXI]-1-OXO-1,3-DIHIDRO-ISOINDOL-2-IL]-PIPERIDIN-2,6-DIONA</u>



Etapa 1: Ter-butiléster del ácido 4-Ciclopropansulfonil-piperazin-1-carboxílico

A la solución agitada de piperazin-1-carboxilato de ter-butilo (1.3 g, 6.98 mmol) en DCM anhidro (10 mL) se agregó TEA (1.167 ml, 8.38 mmol) y cloruro ciclopropansulfonilo (1.079 g, 7.68 mmol) a temperatura ambiente. El sólido blanco se formó y la mezcla se agitó durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó por DCM (40 mL) y se lavó con agua (25 mL). La capa orgánica se secó mediante $MgSO_4$ y se concentró para dar ter-butiléster del ácido 4-Ciclopropansulfonil-piperazin-1-carboxílico como un sólido blanco (2.3g, 113% de rendimiento sin purificar). El compuesto se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional. LCMS MH = 291.

Etapa 2: Clorhidrato de 1-(ciclopropilsulfonil)piperazina

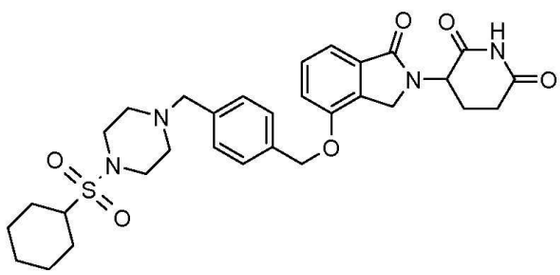
A la solución agitada de 4-(ciclopropilsulfonil)piperazin-1-carboxilato de ter-butilo (2.3 g, 7.92 mmol) en DCM (Volumen: 10 ml) a temperatura ambiente se agregó HCl en éter (11.88 ml, 23.76 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 22 horas y el sólido se formó durante la reacción. La suspensión se agregó mediante dietiléter (20 mL) y se agitó durante 10 minutos antes se filtró. El sólido blanco se lavó con dietiléter (2 x 15 mL) y se secó bajo succión para dar clorhidrato de 1-(ciclopropilsulfonil)piperazina como un sólido (1.51 g, 84% de rendimiento); LCMS MH = 191; ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 0.85 - 1.09 (m, 4H, CH_2, CH_2), 2.63 - 2.81 (m, 1H, CH), 3.06 - 3.23 (m, 4H, CH_2, CH_2), 3.33 - 3.57 (m, 4H, CH_2, CH_2), 9.54 (br. s., 2H, NH_2C_1).

Etapa 3: 3-{4-[4-(4-Ciclopropansulfonil-piperazin-1-ilmetil)-benciloxi]-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-piperidin-2,6-diona

A la suspensión agitada de 3-(4-(4-(bromometil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona (300mg, 0.677 mmol) y clorhidrato de 1-(ciclopropilsulfonil)piperazina (230 mg, 1.015 mmol) en Acetonitrilo (Volumen: 10 ml) a temperatura ambiente se agregó DIPEA (0.355 ml, 2.030 mmol). La suspensión se volvió a quedar clara y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la reacción adicional. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas antes se agregó mediante EtOAc (50 mL) y $NaHCO_3$ (ac, sat, 20 mL). La mezcla se extrajo y la capa orgánica se secó mediante $MgSO_4$. La capa orgánica se concentró y el residuo se purificó por cromatografía de gel de sílice para dar 3-{4-[4-(4-Ciclopropansulfonil-piperazin-1-ilmetil)-benciloxi]-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-piperidin-2,6-diona como un sólido blanco (227 mg, 61% de rendimiento); HPLC: Simetría del Agua C-18, 3.9 X 150 mm, 5 µm, 1 ml/min, 240 nm, 20/80, CH_3CN/0.1% de H_3PO_4), 4.09min (99.9%); p.f. 145-147°C; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 0.86 - 1.05 (m, 4H, CH_2, CH_2), 1.91 - 2.04 (m, 1H, CHH), 2.34 - 2.47 (m, 5H, CH_2, CH_2, CHH), 2.53 - 2.66 (m, 2H, CHH, CH), 2.81 - 3.01 (m, 1H, CHH), 3.11 - 3.24 (m, 4H, CH_2, CH_2), 3.52 (s, 2H, CH_2), 4.25 (d, *J*= 17.6 Hz, 1H, CHH), 4.42 (d, *J*= 17.6 Hz, 1H, CHH), 5.11 (dd, *J*= 5.1, 13.2 Hz, 1H, CHH), 5.23 (s, 2H, CH_2), 7.27 - 7.38 (m, 4H, Ar), 7.40 -7.56 (m, 3H, Ar), 10.97 (s, 1H, NH); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 3.75, 22.34, 24.46, 31.16, 45.06, 45.80, 51.55, 51.85, 61.20, 69.35, 114.94, 115.22, 127.67, 128.90, 129.80, 129.93, 133.28, 135.37, 137.69,

153.46, 167.97, 170.96, 172.81; LCMS MH = 553; Análisis Calculado para $C_{28}H_{32}N_4O_6S$ +0.5H_2O + 0.15 CH_2Cl_2: C, 58.86; H, 5.84; N, 9.75; Encontrado: C, 58.53; H, 5.47; N, 9.57.

5.231 3-{4-[4-(4-CICLOHEXANSULFONIL-PIPERAZIN-1-ILMETIL)-BENCILOXI]-1-OXO-1,3-DIHIDRO-ISOINDOL-2-IL]-PIPERIDIN-2,6-DIONA



Etapa 1: Ter-butiléster del ácido 4-ciclohexansulfonil-piperazin-1-carboxílico

A la solución agitada de piperazin-1-carboxilato de ter-butilo (450 mg, 2.416 mmol) en DCM anhidro (10 mL) se agregó cloruro de ciclohexansulfonilo (485 mg, 2.66 mmol) y trietilamina (0.370 ml, 2.66 mmol). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos y la reacción se completó. La reacción se completó. La mezcla de reacción se diluyó por DCM (40 mL) y la mezcla se lavó por agua (20 mL) y salmuera (20 mL). La mezcla se extrajo y la capa orgánica se secó mediante $MgSO_4$ y se concentró bajo vacío para dar ter-butiléster del ácido 4-Ciclohexansulfonil-piperazin-1-carboxílico como un sólido blanquecino (750 mg, 93% de rendimiento sin purificar). El compuesto se puso en la siguiente etapa sin purificación adicional; LCMS MH (sin el grupo boc) = 233.

Etapa 2: Clorhidrato de 1-Ciclohexansulfonil-piperazina

A la solución de 4-(ciclohexilsulfonil)piperazin-

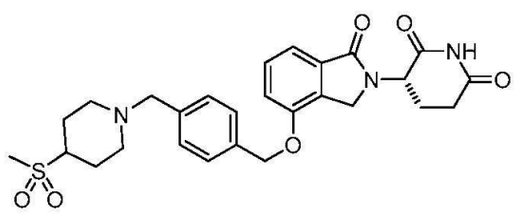
1-carboxilato de ter-butilo (750mg, 2.256 mmol) en DCM (5 mL) se agregó HCl (2M en éter, 5 mL, 10.00 mmol) y dietiléter (5.0 mL). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 días y se concentró bajo vacío. El residuo se agregó mediante HCl (2M en éter, 15 mL) y la suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche y la reacción se completó. La mezcla de reacción se filtró y el sólido se lavó con éter (2x15 mL) para dar clorhidrato de 1-Ciclohexansulfonil-piperazina como un sólido blanquecino (450 mg, 74% de rendimiento), y se probaron HNMR durante el compuesto. ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1.03 - 1.45 (m, 5H, CH_2, CH_2, CH), 1.54 - 1.69 (m, 1H, CH), 1.70 - 1.84 (m, 2H, CH_2), 1.90 - 2.05 (m, 2H, CH_2), 3.03 - 3.16 (m, 4H, CH_2, CH_2), 3.17 - 3.28 (m, 1H, CHH), 3.41 - 3.57 (m, 4H, CH_2, CH_2), 9.42 (br. s., 2H, NH_2Cl); LCMS MH = 233.

Etapa 3: 3-{4-[4-(4-Ciclohexansulfonil-piperazin-1-ilmetil)-benciloxi]-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-piperidin-2,6-diona

A la suspensión agitada de clorhidrato 1-(ciclohexilsulfonil)piperazina (273 mg, 1.01 mmol) en Acetonitrilo (8 mL) a temperatura ambiente se agregó DIPEA (0.36 ml, 2.03 mmol). La suspensión se convirtió en solución clara inmediatamente, y a la solución clara se agregó 3-(4-(4-(bromometil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona (300mg, 0.68 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas. La mezcla de reacción se agregó mediante EtOAc (50 mL) y $NaHCO_3$ (ac. sat. 20 mL). La mezcla se extrajo y la capa orgánica se secó mediante $MgSO_4$. La capa orgánica se concentró y el residuo se purificó por ISCO para dar 3-{4-

[4-(4-Ciclohexansulfonil-piperazin-1-ilmetil)-benciloxi]-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-piperidin-2,6-diona como un sólido blanco (150 mg, 37% de rendimiento); HPLC: Simetría del Agua C-18, 3.9 X 150 mm, 5 µm, 1 ml/min, 240 nm, 25/75, CH_3CN/0.1% de H_3PO_4), 5.03min (99.9%); pf: 245-247°C; ^1H NMR(DMSO-d_6) δ 1.03 - 1.21 (m, 1H, CHH), 1.21 - 1.45 (m, 4H, CH_2, CH_2), 1.59 (br. s., 1H, CHH), 1.78 (br. s., 2H, CH_2), 1.97 (d, *J*= 7.6 Hz, 3H, CHH, CH_2), 2.32 - 2.47 (m, 5H, CHH, CH_2, CH_2), 2.53 - 2.65 (m, 1H, CHH), 2.82 - 3.00 (m, 1H, CHH), 3.09 (t, *J*= 11.4 Hz, 1H, CH), 3.17 - 3.28 (m, 4H, CH_2, CH_2), 3.51 (s, 2H, CH_2), 4.18 - 4.32 (m, *J*= 17.6 Hz, 1H, CHH), 4.42 *(d,J*= 17.6 Hz, 1H, CHH), 5.11 (dd,J=5.1, 13.2 Hz, 1H, CHH), 5.23 (s, 2H, CH_2), 7.33 (d, *J*= 7.6 Hz, 4H, Ar), 7.40 - 7.56 (m, 3H, Ar), 10.97 (s, 1H, NH); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 22.34, 24.43, 24.75, 26.18, 31.16, 45.06, 45.52, 51.55, 52.54, 59.29, 61.31, 69.35, 114.96, 115.22, 127.64, 128.92, 129.80, 129.93, 133.28, 135.35, 137.64, 153.48, 167.97, 170.96, 172.81; LCMS MH = 595; Análisis Calculado para $C_{31}H_{38}N_4O_6S$: C, 62.61; H, 6.44; N, 9.42; Encontrado: C, 62.63; H, 6.21; N, 9.56.

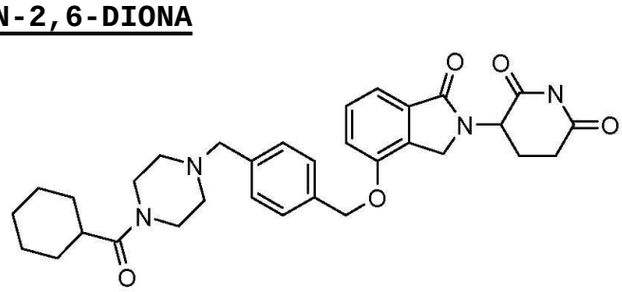
5.232 <u>3-(4-((4-((4-(METILSULFONIL)PIPERIDIN-1-IL)METIL)BENCIL)OXI)-1-OXOISOINDOLIN-2-IL)PIPERIDIN-2,6-DIONA</u>



A una solución clara de 3-(4-(4-(bromometil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona (200 mg, 0.451 mmol) en ACETONITRILO (5 mL, 96 mmol), se agregó 4-(metilsulfonil)piperidina (110 mg, 0.677 mmol)

y la suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (10 mL), se agitó durante 5 min, luego se filtró. El sólido se lavó con EtOAc (2 mL) y agua (2 mL) y se secó además en un horno al vacío a 50°C para dar 3-(4-((4-((4-(metilsulfonil)piperidin-1-il)metil)bencil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona como un sólido blanco (140 mg, 59% de rendimiento): HPLC: Simetría del Agua C18, 5 µm, 3.9 x 150 mm, 1 ml/min, 240 nm, 17/83 CH_3CN/0.1% de H_3PO_4, 3.92 min (98.2%); pf: 173-175°C; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1.47 - 1.69 (m, 2H, CHH, CHH), 1.84 - 2.07 (m, 5H, CHH, CHH, CHH, CHH, CHH), 2.35 - 2.48 (m, 1H, CHH), 2.53 - 2.63 (m, 1H, CHH), 2.83 - 2.97 (m, 6H, CHH, CHH, CHH, CH_3), 2.98 - 3.11 (m, 1H, CH), 3.49 (s, 2H, CH_2), 4.25 (d, *J*= 17.4 Hz, 1H, CHH), 4.42 (d, *J*= 17.6 Hz, 1H, CHH), 5.11 (dd, *J*= 5.0, 13.1 Hz, 1H, CH), 5.23 (s, 2H, CH_2), 7.33 (d, *J*= *7.2 H*z, 4H, Ar), 7.41 - 7.55 (m, 3H, Ar), 10.97 (s, 1H, NH); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 22.26, 24.34, 31.09, 37.25, 44.99, 51.38, 51.48, 58.64, 61.29, 69.31, 114.90, 115.15, 127.57, 128.71, 129.73, 129.86, 133.23, 135.17, 138.03, 153.41, 167.90, 170.89, 172.74; LCMS: MH = 526; Análisis Calculado para $C_{27}H_{31}N_3O_6S$ + 0.4 H_2O: C, 60.86; H, 6.02; N, 7.89; S, 6.02; Encontrado: C, 60.79; H, 5.77; N, 7.78; S, 5.82.

5.233 <u>3-{4-[4-(4-CICLOHEXANCARBONIL-PIPERAZIN-1-ILMETIL)-BENCILOXI]-1-OXO-1,3-DIHIDRO-ISOINDOL-2-IL]-PIPERIDIN-2,6-DIONA</u>



Etapa 1: Ter-butiléster del ácido 4-Ciclohexancarbonil-piperazin-1-carboxílico

A la solución agitada de piperazin-1-carboxilato de ter-butilo (1.207 g, 6.48 mmol) en DCM (Volumen: 15 ml) se agregó cloruro de ciclohexancarbonilo (1 g, 6.82 mmol) y DIPEA (1.187 ml, 6.82 mmol). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1.5 horas antes se diluyó por DCM (20 mL). La mezcla se lavó con agua (20 mL) y salmuera (20 mL) respectivamente. La capa orgánica se secó mediante $MgSO_4$ y se concentró bajo vacío para dar 4-Ciclohexancarbonil-piperazin-1-carboxílico ter-butiléster del ácido como un sólido blanco (1.92 g, 95% de rendimiento sin purificar); LCMS MH = 296.

Etapa 2: Clorhidrato de ciclohexil(piperazin-1-il)metanona

La suspensión de 4-(ciclohexancarbonil)piperazin-1-carboxilato de ter-butilo (1.92 g, 6.48 mmol) en HCl (2M en éter, 25 mL) se agitó a temperatura ambiente durante el fin de semana y se filtró. El sólido blanco se lavó con dietiléter (15 mL x2) y se secó bajo succión para dar clorhidrato de ciclohexil(piperazin-1-il)metanona (1.5 g, 99% rendimiento sin purificar). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 0.99 - 1.46 (m, 5H, CH_2, CH_2, CHH), 1.52 - 1.82 (m, 5H, CH_2, CH_2, CHH), 2.54 - 2.68 (m, 1H, CHH), 2.85 - 3.19 (m, 4H, CH_2, CH_2), 3.53 - 3.94 (m, 4H, CH_2, CH_2), 9.52 (br. s., 2H, NHHCl); LCMS MH = 197.

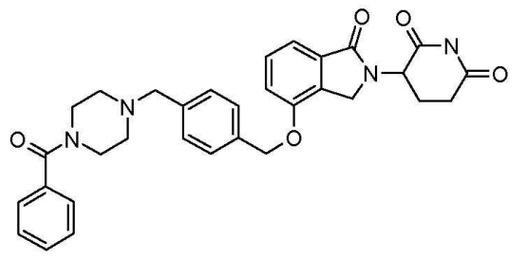
Etapa 3: 3-{4-[4-(4-Ciclohexancarbonil-piperazin-1-ilmetil)-benciloxi]-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-piperidin-2,6-diona

A la mezcla agitada de clorhidrato de

ciclohexil(piperazin-1-il)metanona (239 mg, 1.03 mmol) en Acetonitrilo (10 mL) se agregó DIPEA (0.345 ml, 1.97 mmol) seguida por la adición de 3-(4-(4-(bromometil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona (350mg, 0.79 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó por EtOAc (70 mL) y se lavó con $NaHCO_3$ (ac, sat. 25 mL) y salmuera (15 mL). La capa orgánica se secó mediante $MgSO_4$ y se filtró. El filtrado se concentró bajo vacío y el residuo se purificó por cromatografía ISCO para dar 3-{4-[4-(4-Ciclohexancarbonil-piperazin-1-ilmetil)-benciloxi]-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-piperidin-2,6-diona como un sólido blanco (271 mg, 61% de rendimiento); HPLC: Simetría del Agua C-18, 3.9 X 150 mm, 5 µm, 1 ml/min, 240 nm, 25/75, (CH_3CN/0.1% de H_3PO_4), 3.18 min (98.9%); pf: 215-217°C ; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1.05 - 1.41 (m, 5H, CH_2, CH_2, CHH), 1.52 - 1.76 (m, 5H, CH_2, CH_2, CHH), 1.91 - 2.05 (m, 1H, CHH), 2.21 - 2.40 (m, 5H, CHH, CH_2, CH_2), 2.60 (br. s., 2H, CHH, CHH), 2.82 - 3.01 (m, 1H, CHH), 3.37 - 3.54 (m, 6H, CH_2, CH_2, CH_2),4.26 (d, *J*= 17.4 Hz, 1H, CHH), 4.42 (d, *J*= 17.6 Hz, 1H, CHH), 5.11 (dd, *J*=5.1, 13.2 Hz, 1H, CHH), 5.23 (s, 2H, CH_2), 7.33 (d, *J*= 7.4 Hz, 4H, Ar), 7.38 - 7.55 (m, 3H, Ar), 10.97 (s, 1H, NH); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 22.34, 25.10, 25.52, 29.08, 31.18, 44.74, 45.06, 51.55, 52.36, 53.18, 61.50, 69.36, 114.94, 115.20, 127.63, 128.97, 129.78, 129.93, 133.28, 135.31, 137.70, 153.46, 167.97, 170.96, 172.81, 173.22; LCMS MH = 559; Análisis Calculado para $C_{32}H_{38}N_4O_5$+0.2H_2O: C, 68.36; H, 6.88; N, 9.96; Encontrado: C, 68.39; H, 6.75; N, 9.89.

5.234 <u>3-{4-[4-(4-BENZOIL-PIPERAZIN-1-ILMETIL)-BENCILOXI]-1-OXO-1,3-DIHIDRO-ISOINDOL-2-IL}-PIPERIDIN-2,6-</u>

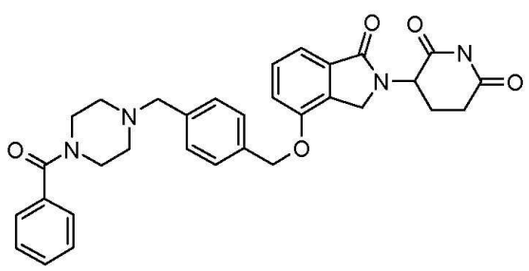
DIONA



A una solución agitada de 3-(4-(4-(bromometil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona (0.422 g, 0.952 mmol) en acetonitrilo (10 ml) a temperatura ambiente se agregó clorhidrato de fenil(piperazin-1-il)metanona (0.324 g, 1.428 mmol) y N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (0.472 ml, 2.86 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se evaporó y el sólido resultante se agitó en agua (30 ml) y cloruro de metileno (50 ml). La fase orgánica se lavó con bicarbonato de sodio saturado (2 x 20 ml), salmuera (20 ml), se secó y se concentró en un sólido espumoso amarillo claro (0.55 g) y se agitó en dietiléter (15 ml) a temperatura ambiente durante la noche. La suspensión de éter se filtró y se agitó en acetonitrilo (8 ml) a 55°C durante una hora luego se enfrió y se filtró para dar 3-{4-[4-(4-Benzoil-piperazin-1-ilmetil)-benciloxi]-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-piperidin-2,6-diona como un sólido blanco (0.258 g, 49% de rendimiento); pf, 194-196°C. HPLC: Simetría del Agua C-18, 3.9 X 150 mm, 5 µm, 1 ml/min, 240 nm, gradiente desde 10/90 hasta 95/5 en 5 min, isocrático a 95/5 en 5 min (CH_3CN/0.1% de H_3PO_4), 4.67 min (95.3%). ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 1.90 - 2.05 (m, 1H, CHH), 2.23 - 2.48 (m, 5H, $_2CH_2$, CHH), 2.57 *(d, J*= 14.9 Hz, 1H, CHH), 2.81 - 3.01 (m, 1H, CHH), 3.18 - 3.44 (m, 3H, CH_2, CH), 3.55 -3.77 (m, 1H, CH), 4.18 - 4.48 (m, 2H, CH_2), 5.11 (dd, *J=5.2,* 13.3 Hz, 1H, NCH), 5.17 - 5.28 (m, 2H,

CH_2), 7.25 - 7.54 (m, 12H, Ar), 10.97 (s, 1H, NH). ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 22.36, 31.20, 45.09, 41.53, 47.14, 51.58, 52.58, 61.51, 69.38, 114.97, 115.23, 126.85, 127.68, 127.90, 128.38, 128.98, 129.44, 129.81, 129.94, 133.31, 135.36, 135.89, 137.68, 153.50, 167.99, 168.87, 170.87, 170.98, 172.73, 172.83. LC/MS $(M+1)^+$ = 553; Análisis Calculado para $C_{32}H_{32}N_4O_5$ +0.6 H_2O: C, 68.22; H, 5.94; N, 9.94. Encontrado: C, 67.95; H, 5.68; N, 9.84.

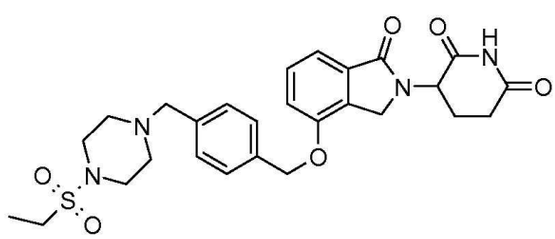
5.235 <u>3-{4-[4-(4-BENCIL-PIPERIDIN-1-ILMETIL)-BENCILOXI]-1-OXO-1,3-DIHIDRO-ISOINDOL-2-IL}-PIPERIDIN-2,6-DIONA</u>



A una solución agitada de 3-(4-(4-(bromometil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona (0.44 g, 0.993 mmol) en acetonitrilo (10 ml) a temperatura ambiente se agregó 4-bencilpiperidina (0.230 ml, 1.290 mmol) y N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (0.328 ml, 1.985 mmol). La mezcla se volvió turbia en un par de minutos. Se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se evaporó para dar un sólido blanco, el cual se agitó en agua (30 ml) y cloruro de metileno (50 ml). La fase orgánica se lavó con bicarbonato de sodio saturado (2 x 20 ml), salmuera (20 ml), se secó y se concentró en un sólido amarillo claro (0.5 g). El sólido se agitó en acetonitrilo (8 ml) a 55°C durante una hora luego se filtró para dar 3-{4-[4-(4-Bencil-piperidin-1-ilmetil)-benciloxi]-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-piperidin-2,6-diona como

un sólido blanquecino (0.245 g, 46% de rendimiento); pf, 169-171°C. HPLC: Simetría del Agua C-18, 3.9 X 150 mm, 5 µm, 1 ml/min, 240 nm, gradiente desde 10/90 hasta 95/5 en 5 min, isocrático a 95/5 en 5 min (CH_3CN/0.1% de H_3PO_4), 5.15 min (94.1%). ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 1.08 - 1.29 (m, 2H, CH_2), 1.38 - 1.62 (m, 3H, CH_2, CH), 1.77 - 1.91 (m, 2H, CH_2), 1.92 - 2.05 (m, 1H, CHH), 2.35 - 2.48 (m, 2H, CHH, CH), 2.57 (dd, J= 1.3, 11.7 Hz, 1H, CHH), 2.69 - 2.81 (m, 2H, CH_2), 2.83 - 3.01 (m, 1H, CHH), 3.41 (s, 2H, CH_2), 4.19-4.49 (m, 2H, CH_2), 5.11 (dd, J=5.1, 13.2 Hz, 1H, NCH), 5.21 (s, 2H, CH_2), 7.10 - 7.20 (m, 3H, Ar), 7.21 - 7.37 (m, 7H, Ar), 7.38 - 7.53 (m, 3H, Ar), 10.97 (s, 1H, NH). ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 22.36, 31.21, 31.72, 37.32, 42.36, 45.09, 51.56, 53.18, 62.09, 69.45, 114.97, 115.21, 125.68, 127.62, 128.07, 128.73, 128.93, 129.81, 129.94, 133.31, 135.03, 138.66, 140.32, 153.51, 168.01, 170.98, 172.83. LC/MS $(M+1)^+$ = 538; Análisis Calculado para $C_{33}H_{35}N_3O_4$: C, 73.72; H, 6.56; N, 7.82. Encontrado: C, 72.17; H, 6.08; N, 7.53.

5.236 <u>3-{4-[4-(4-ETANSULFONIL-PIPERAZIN-1-ILMETIL-BENCILOXI]-1-OXO-1,3-DIHIDRO-ISOINDOL-2-IL]-PIPERIDIN-2,6-DIONA</u>



Etapa 1: Ter-butiléster del ácido 4-Etansulfonil-piperazin-1-carboxílico

A la solución agitada de piperazin-1-carboxilato de ter-butilo (1.0 g, 5.37 mmol) en DCM anhidro (10 mL) a temperatura ambiente se agregó cloruro de etansulfonilo

(0.56 ml, 5.91 mmol) y TEA (0.898 ml, 6.44 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 22.5 horas antes se diluyó por DCM (40 mL). La mezcla se lavó con agua (20 mL) y salmuera (20 mL). La capa orgánica se concentró bajo vacío para dar ter-butiléster del ácido 4-etansulfonil-piperazin-1-carboxílico como un aceite amarillo claro (1.7 g, 114% de rendimiento sin purificar). LCMS MH (sin boc) = 179.

Etapa 2: Clorhidrato de 1-(Etilsulfonil)piperazina

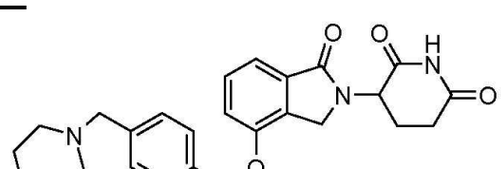
A la solución agitada de 4-(etilsulfonil)piperazin-1-carboxilato de ter-butilo (1.7 g, 6.11 mmol) en DCM (5 mL) se agregó HCl (2M en dietiléter, 30 ml, 60.0 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 22.5 horas y se filtró. El sólido blanco se lavó con dietiléter (2x15 mL) y se secó bajo succión para dar clorhidrato de 1-(etilsulfonil)piperazina como un sólido blanco (1.03g , 79% de rendimiento). El producto se puso en la siguiente etapa sin purificación adicional. Espectro de datos de HNMR ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1.21 *(t, J*= 7.4 Hz, 3H, CH_3), 3.04 - 3.25 (m, 6H, CH_2, CH_2, CH_2), 3.33 - 3.54 (m, 4H, CH_2, CH_2), 9.50 (br. s., 2H, NHHCl); LCMS MH = 179

Etapa 3: 3-{4-[4-(4-Etansulfonil-piperazin-1-ilmetil)-benciloxi]-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-piperidin-2,6-diona

A la suspensión agitada de clorhidrato de 1-(etilsulfonil)piperazina (203 mg, 0.947 mmol) en Acetonitrilo (10 mL) se agregó DIPEA (0.414 ml, 2.369 mmol) seguida por la adición de 3-(4-(4-(bromometil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona (350 mg, 0.790

mmol). La solución clara resultante se agitó a temperatura ambiente durante la reacción adicional. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas antes se diluyó por EtOAc (70 mL) y $NaHCO_3$ (ac. sat.,, 20 mL). Algunos sólidos se formaron en la mezcla. La mezcla se filtró y el filtrado se extrajo. La capa orgánica se secó mediante $MgSO_4$ y se filtró. El filtrado combinado con el sólido se concentró y el residuo se purificó por cromatografía ISCO para dar 3-{4-[4-(4-Etansulfonil-piperazin-1-ilmetil)-benciloxi]-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-piperidin-2,6-diona como un sólido blanco (240 mg, 56% de rendimiento). HPLC: Simetría del Agua C-18, 3.9 X 150 mm, 5 µm, 1 ml/min, 240 nm, 20/80, (CH_3CN/0.1% de H_3PO_4), 3.82 min (99.9%); pf: 135-137°C; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1.20 (t, *J*= 7.4 Hz, 3H, CH_3), 1.90 - 2.06 (m, 1H, CHH), 2.32 - 2.48 (m, 5H, CHH, CH_2, CH_2), 2.60 (br. s., 1H, CHH), 2.82 - 2.99 (m, 1H, CHH), 3.04 *(q, J*= 7.4 Hz, 2H, CH_2), 3.11 - 3.21 (m, 4H, CH_2, CH_2), 3.52 (s, 2H, CH_2), 4.25 *(d,J*= 17.4 Hz, 1H, CHH), 4.42 *(d, J*= 17.6 Hz, 1H, CHH), 5.11 (dd,J=5.1, 13.2 Hz, 1H, CHH), 5.23 (s, 2H, CH_2), 7.26 - 7.38 (m, 4H, Ar), 7.40 - 7.55 (m, 3H, Ar), 10.97 (s, 1H, NH); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 7.40, 22.34, 31.16, 42.16, 45.06, 45.22, 51.55, 52.07, 61.23, 69.35, 114.96, 115.22, 127.66, 128.92, 129.80, 129.93, 133.30, 135.37, 137.64, 153.48, 167.97, 170.96, 172.81; LCMS MH = 541; Análisis Calculado para $C_{27}H_{32}N_4O_6S$: C, 59.98; H, 5.97; N, 10.36; Encontrado: C, 59.67; H, 5.93; N, 10.21.

5.237 <u>3-(1-OXO-4-{4-[4-(PROPAN-2-SULFONIL)-PIPERAZIN-1-ILMETILl-BENCILOXI}-1,3-DIHIDRO-ISOINDOL-2-IL)-PIPERIDIN-2,6-DIONA</u>



Etapa 1: Ter-butiléster del ácido 4-(Propan-2-sulfonil)-piperazin-1-carboxílico

A la solución agitada de piperazin-1-carboxilato de ter-butilo (1.0 g, 5.4 mmol) en DCM anhidro (10 mL) a temperatura ambiente se agregó cloruro de propan-2-sulfonilo (0.7 ml, 5.9 mmol) y TEA (0.89 ml, 6.44 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas antes se diluyó por DCM (40 mL), el cual se lavó con agua (20 mL) y salmuera (20 mL). La capa orgánica se concentró bajo vacío para dar ter-butiléster del ácido 4-(Propan-2-sulfonil)-piperazin-1-carboxílico como un sólido café claro (1.63g, 104% de rendimiento sin purificar). El producto sin purificar se puso en la siguiente etapa sin purificación adicional; LCMS MH = 293.

Etapa 2: Clorhidrato de 1-(Isopropilsulfonil)piperazina

A la solución agitada de 4-(isopropilsulfonil)piperazin-1-carboxilato de ter-butilo (1.63 g, 5.6 mmol) en DCM (5 mL) se agregó HCl (2M en dietiléter, 30 ml, 60.0 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 21 horas antes se filtró. El sólido blanco se lavó con dietiléter (2x15 mL) y se secó bajo succión para dar clorhidrato de 1-(isopropilsulfonil)piperazina como un sólido blanco (0.84g, 66% rendimiento sin purificar). El producto se puso en la siguiente etapa sin purificación adicional; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1.23 *(d, J*= 6.8 Hz, 6H, CH_3, CH_3), 2.99 - 3.21 (m, 4H,

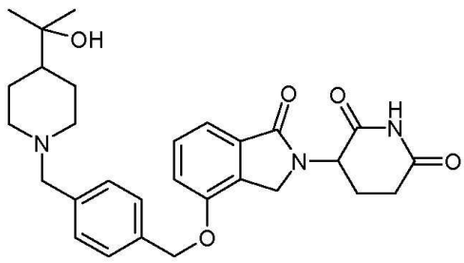
CH_2, CH_2), 3.28 - 3.57 (m, 5H, CH, CH_2, CH_2), 9.35 - 9.66 (m, 2H, NHHCl); LCMS MH = 179.

Etapa 3: 3-(1-Oxo-4-{4-[4-(propan-2-sulfonil)-piperazin-1-ilmetil]-benciloxi}-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piperidin-2,6-diona

A la suspensión agitada de clorhidrato de 1-(isopropilsulfonil)piperazina (217 mg, 0.9 mmol) en Acetonitrilo (10 mL) se agregó DIPEA (0.4 ml, 2.4 mmol) seguido por la adición de 3-(4-(4-(bromometil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona (350 mg, 0.8 mmol). La solución clara resultante se agitó a temperatura ambiente durante 17 horas antes se agregó mediante EtOAc (70 mL) y $NaHCO_3$ (ac., sat., 20 mL). Algunos sólidos se formaron en la mezcla. La mezcla se filtró y el filtrado se extrajo. La capa orgánica se secó mediante $MgSO_4$ y se filtró. El filtrado combinado con el sólido se concentró y el residuo se purificó por ISCO para dar 3-(1-Oxo-4-{4-[4-(propan-2-sulfonil)-piperazin-1-ilmetil]-benciloxi}-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piperidin-2,6-diona como un sólido blanco (249mg, 57% de rendimiento). HPLC: Simetría del Agua C-18, 3.9 X 150 mm, 5 µm, 1 ml/min, 240 nm, 20/80, (CH_3CN/0.1% de H_3PO_4), 5.03 min (99.2%); pf: 233-235°C; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1.21 (d, J=6.8Hz, 6H, CH_3, CH_3), 1.91 - 2.06 (m, 1H, CHH), 2.34 - 2.48 (m, 5H, CHH, CH_2, CH_2), 2.54 (br. s., 1H, CHH), 2.82 - 3.00 (m, 1H, CHH), 3.17 -3.28 (m, 4H, CH_2, CH_2), 3.28 - 3.37 (m, 1H, CH), 3.52 (s, 2H, CH_2), 4.25 (d, *J*= 17.6 Hz, 1H, CHH), 4.42 *(d, J*= 17.6 Hz, 1H, CHH), 5.11 (dd, J=5.1, 13.2 Hz, 1H, CHH), 5.23 (s, 2H, CH_2), 7.33 (d, *J*= 7.6 Hz, 4H, Ar), 7.39 - 7.54 (m, 3H, Ar), 10.97 (s, 1H, NH); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 16.41, 22.34, 31.16, 45.06, 45.60, 51.55, 51.62, 52.52, 61.33, 69.35, 114.94, 115.22,

127.64, 128.94, 129.80, 129.93, 133.28, 135.37, 137.60, 153.48, 167.97, 170.96, 172.81; LCMS MH = 555; Análisis Calculado para $C_{28}H_{34}N_4O_6S$: C, 60.63; H, 6.18; N, 10.10; Encontrado: C, 60.41; H, 6.03; N, 9.94.

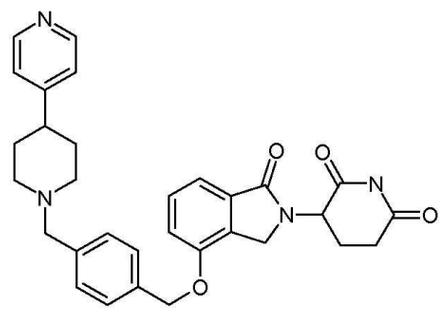
5.238 3-(4-{4-[4-(1-HIDROXI-1-METIL-ETIL)-PIPERIDIN-1-ILMETILl-BENCILOXI}-1-OXO-1,3-DIHIDRO-ISOINDOL-2-IL)-PIPERIDIN-2,6-DIONA



A la solución de CH_3CN de la mezcla 3-(4-(4-(bromometil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona (0.50 g, 1.12 mmol) se agregó DIPEA (0.394 ml, 2.256 mmol) seguida por 2-(piperidin-4-il)propan-2-ol (0.194 g, 1.354 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró luego se extrajo utilizando agua (20 mL) y DCM (20 mL). La capa orgánica se concentró y el sólido resultante se recristalizó a partir de 2 mL de CH_3CN para dar 3-(4-{4-[4-(1-Hidroxi-1-metil-etil)-piperidin-1-ilmetil]-benciloxi}-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piperidin-2,6-diona (240 mg ,42%). p.f.: 160-162°C. LC_MS m/e= 506. HPLC Simetría del Agua C-18, 3.9 X 150 mm, 5 micro, 1 ml/min, 240 nm, gradiente 5/95 a 5/95 CH_3CN/ 0.1% de H_3PO_4 en H_2O durante 5 minutos y permaneció en 95/5 durante 5 min: 4.78 min (95.2%). ^{1}NMR (DMSO-d_6) δ 0.94 - 1.06 (m, 6H, CH_3, CH_3), 1.07 - 1.33 (m, 3H, CH, CH_2), 1.62 (d, *J*= 10.8 Hz, 2H, CH_2), 1.82 (*t*,*J*= 10.9 Hz, 2H, CH_2),

1.91 -2.07 (m, 1H, CHH), 2.35 - 2.47 (m, 1H, CHH), 2.57 (d, *J*= 18.3 Hz, 1H, CHH), 2.84 *(d,J*= 11.7 Hz, 2H, CH_2), 2.89 - 2.99 (m, 1H, CHH), 3.42 (s, 2H, CH_2), 4.02 (s, 1H, OH), 4.18 - 4.47 (m, 2H, CH_2), 5.11 (dd, *J*= 5.0, 13.1 Hz, 1H, NCH), 5.22 (s, 2H, CH_2), 7.23 - 7.38 (m, 4H, Ar), 7.39 - 7.58 (m, 3H, Ar), 10.96 (s, 1H, Ar) ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 22.33, 26.54, 26.86, 31.18, 45.07, 46.94, 51.55, 53.82, 62.10, 69.44, 70.19, 114.96, 115.19, 127.58, 128.75, 129.78, 129.93, 133.28, 135.00, 138.71, 153.51, 167.99, 170.96, 172.81; Análisis Calculado para $C_{29}H_{35}N_3O_5$+0.2 H_2O C%: 68.40; H%: 7.01; N%: 8.25; Encontrado: C%: 68.20; H%: 7.05; N%: 8.12.

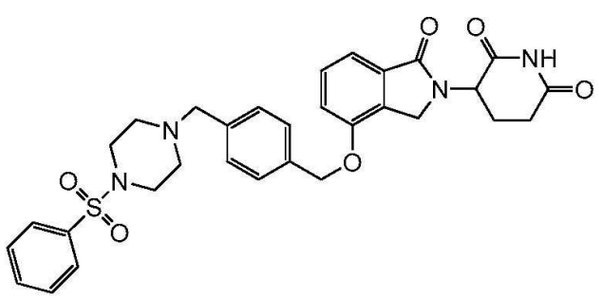
5.239 3-{1-OXO-4-[4-(3,4,5,6-TETRAHIDRO-2H-[4,4’]BIPIRIDINIL-1-ILMETIL)-BENCILOXI]-1,3-DIHIDRO-ISOINDOL-2-IL}-PIPERIDIN-2,6-DIONA



A la solución de CH_3CN de la mezcla de 3-(4-(4-(bromometil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona (0.36g, 0.82 mmol) se agregó N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (0.284 ml, 1.624 mmol) y 4-(piperidin-4-il)piridina (0.158 g, 0.975 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche luego se concentró sobre un evaporador rotatorio. Al sólido resultante se agregó agua 30 mL y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La suspensión se filtró luego se

recristalizó a partir de CH_3CN (3 mL) para dar 3-{1-Oxo-4-[4-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[4,4']bipiridinil-1-ilmetil)-benciloxi]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-piperidin-2,6-diona como un sólido blanco, p.f.: 198-200°C. LC-MS m/e= 525. HPLC Simetría del Agua C-18, 3.9 X 150 mm, 5 micro, 1 ml/min, 240 nm, gradiente 5/95 a 5/95 CH_3CN/ 0.1% de H_3PO_4 en H_2O durante 5 minutos y permaneció en 95/5 durante 5 min: 4.36 min (96%). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1.48 - 1.86 (m, 4H, CH_2, CH_2), 1.90-2.17 (m, 3H, CH_2, CHH), 2.32 - 2.44 (m, OH, CHH), 2.51 - 2.65 (m, 2H, CHH, CH), 2.80 - 3.08 (m, 3H, CHH, CH_2), 3.41-3.63 (m, 2H, CH_2), 4.15 - 4.57 (m, 2H, CH_2), 5.11 (dd, *J*= 5.0, 13.1 Hz, 1H, NCH), 5.23 (s, 2H, CH_2), 7.12 - 7.70 (m, 9H, Ar), 8.45 (dd, *J*= 1.5, 4.5 Hz, 2H, Ar), 10.97 (s, 1H, NH); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 22.36, 31.20, 31.98, 40.86, 45.09, 51.58, 53.21, 69.42, 114.98, 115.23, 122.31, 127.65, 129.01, 129.82, 129.95, 133.32, 135.25, 149.56, 153.51, 168.01, 170.98, 172.83; Análisis Calculado para $C_{31}H_{32}N_4O_4$+0.3 H_2O C%: 70.25; H%: 6.20; N%: 10.57; Encontrado C%: 70.05; H%: 5.92; N%: 10.25.

5.240 <u>3-{4-[4-(4-BENCENSULFONIL-PIPERAZIN-1-ILMETID-BENCILOXI]-1-OXO-1,3-DIHIDRO-ISOINDOL-2-IL]-PIPERIDIN-2,6-DIONA</u>



Etapa 1: Ter-butiléster del ácido 4-Bencensulfonil-piperazin-1-carboxílico

A la solución agitada de piperazin-1-carboxilato

de ter-butilo (1.0 g, 5.4 mmol) en DCM anhidro (10 mL) a temperatura ambiente se agregó cloruro de bencensulfonilo (0.75 ml, 5.9 mmol) y TEA (0.90 ml, 6.4 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas antes se diluyó por EtOAc (40 mL) y $NaHCO_3$ (ac, sat, 15 mL). La mezcla se extrajo y la capa orgánica se lavó con salmuera (20 mL) y se secó mediante $MgSO_4$. La capa orgánica se concentró bajo vacío para dar ter-butiléster del ácido 4-Bencensulfonil-piperazin-1-carboxílico como un sólido blanco (2.0 g, 114% de rendimiento sin purificar). Se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional; LCMS MH (226, pérdida del grupo BOC durante LCMS).

Etapa 2: Clorhidrato 1-(Fenilsulfonil)piperazina

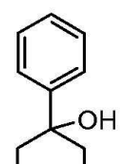
A la solución agitada de 4-(fenilsulfonil)piperazin-1-carboxilato de ter-butilo (sin purificar) (1.75 g, 5.4 mmol) en DCM (4 5 mL) se agregó HCl (2M en dietiléter) (20 ml, 40.0 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 días antes se filtró y el sólido blanco se lavó con éter (2x 30 mL) y se secó bajo succión para dar clorhidrato de 1-(fenilsulfonil)piperazina como un sólido blanco (1.4 g, 100% de rendimiento sin purificar). El compuesto se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional. ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 3.16 (s, 8H, CH_2, CH_2, CH_2, CH_2), 7.61 - 7.84 (m, 5H, Ar), 9.42 (br. s., 2H, NHHCl); LCMS MH = 227.

Etapa 3: 3-{4-[4-(4-Bencensulfonil-piperazin-1-ilmetil)-benciloxi]-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-piperidin-2,6-diona

A la suspensión agitada de 3-(4-(4-(bromometil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona (360 mg, 0.8 mmol) en Acetonitrilo (10 mL) se agregó

DIPEA (0.43 ml, 2.4 mmol) y clorhidrato de 1-(fenilsulfonil)piperazina (256 mg, 0.98 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 21 horas antes se agregó mediante EtOAc (50 mL) y $NaHCO_3$ (ac., sat., 20 mL). La mezcla se extrajo y capa orgánica se secó mediante $MgSO_4$. La capa orgánica se concentró y el residuo se purificó por ISCO. El producto sólido se purificó además al agitarse en DCM (5 mL) y dietiléter (30 mL) para dar 3-{4-[4-(4-Bencensulfonil-piperazin-1-ilmetil)-benciloxi]-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-piperidin-2,6-diona como un sólido blanco (392mg, 82% de rendimiento). HPLC: Simetría del Agua C-18, 3.9 X 150 mm, 5 µm, 1 ml/min, 240 nm, 25/75, (CH_3CN/0.1% de H_3PO_4), 3.79 min (99.0%); pf: 220-222°C; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1.90 - 2.04 (m, 1H, CHH), 2.33 - 2.47 (m, 5H, CHH, CH_2, CH_2), 2.54 - 2.63 (m, 1H, CHH), 2.80 - 2.94 (m, 5H, CH_2, CH_2, CHH), 3.46 (s, 2H, CH_2), 4.23 (d, *J*= 17.6 Hz, 1H, CHH), 4.40 *(d,J*= 17.6 Hz, 1H, CHH), 5.11 (dd, *J=5.0,* 13.3 Hz, 1H, CHH), 5.20 (s, 2H, CH_2), 7.14 - 7.54 (m, 7H, Ar), 7.56 - 7.86 (m, 5H, Ar), 10.97 (s, 1H, NH); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 22.33, 31.16, 45.04, 45.92, 51.37, 51.53, 60.98, 69.32, 114.93, 115.20, 127.51, 127.63, 128.78, 129.36, 129.78, 129.90, 133.23, 133.28, 134.68, 135.33, 137.53, 153.45, 167.97, 170.95, 172.81; LCMS MH = 589; Análisis Calculado para $C_{31}H_{32}N_4O_6S$ +0.4H_2O : C, 62.49; H, 5.55; N, 9.40; Encontrado: C, 62.59; H, 5.40; N, 9.33.

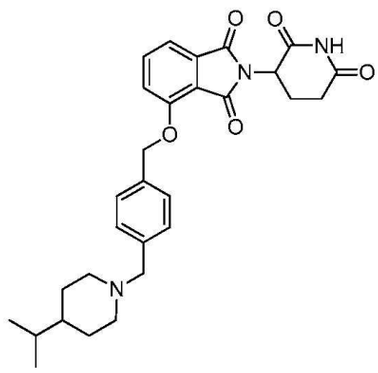
5.241 <u>3-{4-[4-(4-HIDROXI-4-FENIL-PIPERIDIN-1-ILMETIL)-BENCILOXI]-1-OXO-1,3-DIHIDRO-ISOINDOL-2-IL]-PIPERIDIN-2,6-DIONA</u>



A la solución de CH_3CN (10 mL) 3-(4-(4-(bromometil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona (0.28 g, 0.62 mmol) se agregó N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (0.22 ml, 1.24 mmol) seguida por 4-fenilpiperidin-4-ol (0.13 g, 0.76 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró sobre un evaporador rotatorio y el sólido resultante se extrajo utilizando CH_2Cl_2 y agua. La capa orgánica se concentró para dar un sólido el cual se recristalizó a partir de CH_3CN (3 mL) para dar 3-{4-[4-(4-Hidroxi-4-fenil-piperidin-1-ilmetil)-benciloxi]-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-piperidin-2,6-diona como un sólido blanco (154 mg, 44%). Punto de fusión: 140-142°C. LC-MS m/e=540. HPLC Simetría del Agua C-18, 3.9 X 150 mm, 5 micro, 1 ml/min, 240 nm, gradiente 5/95 a 5/95 CH_3CN/ 0.1% de H_3PO_4 en H_2O durante 5 minutos y permaneció en 95/5 durante 5 min: 5.02 min (95%). ^{1}NMR (DMSO-d_6) δ 1.58 (d, *J*= 13.0 Hz, 2H, CH_2), 1.80 - 2.10 (m, 3H, CH_2, CHH), 2.32 - 2.43 (m, 3H, CHH, CH_2), 2.60 (br. s., 3H, CHH, CH_2), 2.79 - 3.06 (m, 1H, CHH), 3.57 (br. s., 2H, CH_2), 4.04 - 4.56 (m, 2H, CHH), 4.80 (br. s., 1H, OH), 5.11 (d, J=8.1 Hz, 1H, NCH), 5.24 (s, 2H, CH_2), 7.06 - 7.66 (m, 12H, Ar), 10.97 (s, 1H, NH). ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 22.33, 31.18, 31.25, 45.06, 48.89, 51.55, 69.41, 114.94, 115.20, 124.71, 126.13, 127.63, 127.77, 129.80, 129.93, 133.28, 153.49, 161.07, 167.99, 170.96. 172.81. Análisis Calculado para

$C_{32}H_{33}N_3O_5$+0.6H_2O C%: 69.64; H%: 5.70; N%: 7.27; Encontrado C%: 69.83; H%: 6.26; N%: 7.63.

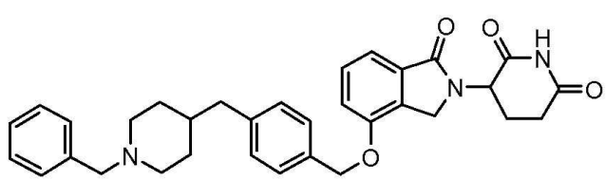
5.242 2-(2,6-DIOXOPIPERIDIN-3-IL)-4-((4-((4-ISOPROPILPIPERIDIN-1-IL)METIL)BENCIL)OXI)ISOINDOLIN-1,3-DIONA



Se sometió a suspensión 4-(4-(Bromometil)benciloxi)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolin-1,3-diona (250 mg, 0.547 mmol) en MeCN seco (10 mL). A la suspensión, se agregó 4-isopropilpiperidina (139 mg, 1.093 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente en una solución clara dentro de varios minutos. Después de ~1 hora, se formó un precipitado espeso. Los volátiles se removieron al vacío y el residuo se dividió entre $NaHCO_3$ acuoso 1N (40 mL) y EtOAc (~100 mL). La capa acuosa se saturó con sólido Na_2CO_3 y luego se extrajo una vez más con EtOAc (~50 mL). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó (Na_2SO_4), y se concentró al vacío para dar un sólido amarillento. El sólido se trituró con agua, se filtró, y luego se lavó con agua adicional (~200 mL, total). El sólido restante se lavó con hexano (~1500 L, total), se secó por succión, y luego se secó además en un horno al vacío a 60°C para dar 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-4-((4-((4-isopropilpiperidin-1-il)metil)bencil)-oxi)isoindolin-1,3-diona como un sólido

amarillo pálido (220 mg, 80%): HPLC: Simetría del Agua C18, 5 µm, 3.9 x 150 mm, 1 ml/min, 240 nm, 25/75 CH_3CN/0.1% de H_3PO_4, 6.86 min (96.4%). pf: 220-222°C; ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 0.82 (s, 3H, CH_3), 0.85 (s, 3H, CH_3), 0.89 - 1.06 (m, 1H, CHH), 1.08 -1.26 (m, 2H, CHH, CHH, CHH), 1.31-1.46 (m, 1H, CHH), 1.48 - 1.66 (m, 2H, CH_2), 1.85 (t, *J*= 10.7 Hz, 2H, CH_2), 1.95 - 2.13 (m, 1H, CHH), 2.52 - 2.66 (m, 2H, CHH, CHH), 2.72 - 3.00 (m, 3H, CHH, CHH, CHH), 3.42 (s, 2H, CH_2), 5.09 (dd, *J*= 5.5, 12.8 Hz, 1H, CH), 5.35 (s, 2H, CH_2), 7.25 - 7.38 (m, 2H, Ar), 7.40 - 7.52 (m, 3H, Ar), 7.60 (d, *J*= 8.5 Hz, 1H, Ar), 7.74 - 7.92 (m, 1H, Ar), 11.09 (br. s., 1H, NH); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 19.64, 21.93, 28.86, 30.90, 31.92, 41.84, 48.73, 53.65, 62.15, 69.98, 115.48, 116.56, 120.21, 127.20, 128.78, 133.26, 134.52, 136.97, 138.65, 155.53, 165.29, 166.75, 169.87, 172.71; LCMS: MH = 504; Análisis Calculado para $C_{29}H_{33}N_3O_5$ + 0.16 H_2O; C, 68.77; H, 6.63; N, 8.30; Encontrado: C, 68.77; H, 6.88; N, 8.22.

5.243 <u>3-{4-[4-(1-BENCIL-PIPERIDIN-4-ILMETIL)-BENCILOXI]-1-OXO-1,3-DIHIDRO-ISOINDOL-2-IL}-PIPERIDIN-2,6-DIONA</u>



Etapa 1: Preparación de ter-butiléster del ácido 4-{4-[2-(1-Carbamoil-3-metoxicarbonil-propil)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-iloximetil]-bencil}-piperidin-1-carboxílico

Se agregó trifenilfosfeno (soportado en polímero, 1.6 mmol/g, 3.3 g) a una suspensión blanca agitada de 5-amino-4-(4-hidroxi-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de

metilo (2.444 g, 8.36 mmol) en THF (100 ml) a 0°C. Después de diez minutos, se agregó diazen-1,2-dicarboxilato de diisopropilo (2.470 ml, 12.54 mmol) y se agitó durante 40 minutos y luego se agregó 4-(4-(hidroximetil)bencil)piperidin-1-carboxilato de ter-butilo (3.32 g, 10.87 mmol) en THF (20 ml). La mezcla se agitó a 0°C y se calentó a temperatura ambiente durante la noche. La suspensión se filtró, se enjuagó con MeOH (2 x 20 ml), CH_2Cl_2(2x30 ml), y el filtrado se evaporó para dar un aceite, el cual se disolvió en CH_2Cl_2 (80 ml), se lavó con $NaHCO_3$ Sat (50 ml), se concentró y luego se purificó por columna de gel de sílice para dar ter-butiléster del ácido 4-{4-[2-(1-Carbamoil-3-metoxicarbonil-propil)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-iloximetil]-bencil}-piperidin-1-carboxílico como un aceite espumoso (2.2 g, 45% de rendimiento). Se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 2: Preparación de metiléster del ácido 4-Carbamoil-4-[1-oxo-4-(4-piperidin-4-ilmetil-benciloxi)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-butírico

A una solución agitada de 4-(4-((2-(1-amino-5-metoxi-1,5-dioxopentan-2-il)-1-oxoisoindolin-4-iloxi)metil)bencil)piperidin-1-carboxilato de ter-butilo (2.2 g, 3.80 mmol) en CH_2Cl_2 (10 ml) a temperatura ambiente se agregó cloruro de hidrógeno (2 M en éter) (10 ml, 38.0 mmol). Después de cuatro horas, la suspensión se filtró, se enjuagó con éter y el sólido amarillo resultante se secó para dar 2.02 g, 111% de rendimiento sin purificar (sal de HCl). El producto se utilizó después en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 3: Preparación de metiléster del ácido 4-

{4-[4-(1-Bencil-piperidin-4-ilmetil)-benciloxi]-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-4-carbamoil-butírico

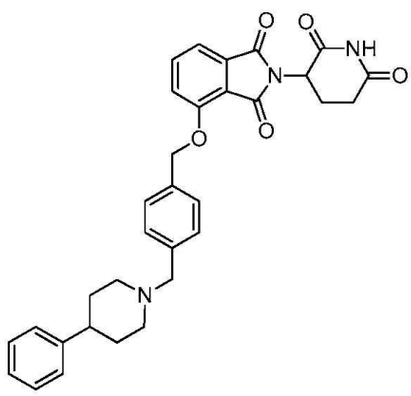
A una mezcla agitada de clorhidrato 5-amino-5-oxo-4-(1-oxo-4-(4-(piperidin-4-ilmetil)benciloxi)-isoindolin-2-il)pentanoato de metilo (0.321 g, 0.622 mmol) y N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (0.411 ml, 2.488 mmol) en acetonitrilo (10 ml) se agregó (bromometil) benceno (0.074 ml, 0.622 mmol). Después de 15 min, el solvente se evaporó para dar un aceite, el cual se agitó en agua (20 ml), $NaHCO_3$ sat (10 ml), y acetato de etilo (30 ml). La fase orgánica se secó y se evaporó para dar un aceite (0.33 g, 93% de rendimiento). Se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 4: Preparación de 3-{4-[4-(1-Bencil-piperidin-4-ilmetil)-benciloxi]-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-piperidin-2,6-diona

A una solución agitada de 5-amino-4-(4-(4-((1-bencilpiperidin-4-il)metil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (0.33 g, 0.579 mmol) en THF (8 ml) en un baño de agua con hielo se agregó 2-metilpropan-2-olato de potasio (0.065 g, 0.579 mmol). Después de diez minutos, la mezcla se enfrió bruscamente con HCl 1N (a pH=1~2), se neutralizó con $NaHCO_3$ Sat (a pH=7~8), y se agitó en agua (10ml) y CH_2Cl_2 (30 ml). La fase orgánica se lavó con agua (20 ml), salmuera (20 ml), se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró en un aceite, el cual se purificó sobre columna de gel de sílice para dar 3-{4-[4-(1-Bencil-piperidin-4-ilmetil)-benciloxi]-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-piperidin-2,6-diona como un sólido blanquecino (121 mg, 39% de rendimiento); pf, 110-112°C HPLC: Simetría del Agua C-18, 3.9 X 150 mm, 5 µm, 1 ml/min,

240 nm, isocrático a 27/73 en 10 minutos (CH_3CN/0.1% de H_3PO_4): 5.48 min (96.8%). ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 1.10 - 1.30 (m, 2H, CH_2), 1.39 - 1.60 (m, 3H, CH_2, CHH), 1.84 (t, *J*= 11.4 Hz, 2H, CH_2), 1.92 - 2.03 (m, 1H, CHH), 2.35 - 2.47 (m, 1H, CHH), 2.57 (d, *J*= 10.8 Hz, 1H, CHH), 2.69 - 2.81 (m, 2H, CH_2), 2.82 - 3.00 (m, 1H, CHH), 3.40 (s, 2H, CH_2), 4.18 - 4.46 (m, 2H, CH_2), 5.11 (dd, *J*= 5.1, 13.2 Hz, 1H, NCH), 5.19 (s, 2H, CH_2), 7.13 - 7.35 (m, 9H, Ar), 7.38 (d, *J*= 8.1 Hz, 2H, Ar), 7.44 - 7.52 (m, 1H, Ar), 10.96 (s, 1H, NH). ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 22.36, 31.20, 31.72, 37.30, 42.04, 45.09, 51.56, 53.17, 62.39, 69.49, 114.95, 115.19, 126.72, 127.68, 128.06, 128.61, 129.06, 129.81, 129.94, 133.29, 133.95, 138.72, 140.26, 153.54, 168.01, 170.96, 172.82. LC/MS m/e=538. Análisis Calculado para $C_{33}H_{35}N_3O_4$ (+0.6 H_2O): C, 72.27; H, 6.65; N, 7.66. Encontrado: C, 72.10; H, 6.38; N, 7.49.

5.244 2-(2,6-DIOXOPIPERIDIN-3-IL)-4-((4-((4-FENILPIPERIDIN-1-IL)METIL)BENCIL)OXI)ISOINDOLIN-1,3-DIONA

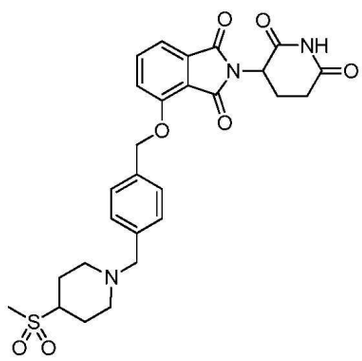


A una mezcla de 4-(4-(bromometil)benciloxi)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolin-1,3-diona (250 mg, 0.547 mmol) y 4-fenilpiperidina (93 mg, 0.574 mmol) en MeCN seco (10 mL), se agregó DIEA (0.143 mL, 0.820 mmol) y la suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente.

Después de ~20 horas se agregó más 4-fenilpiperidina (10 mg, 0.06 mmol) y la agitación fue continua durante 1 día. Para empujar la reacción hasta su finalización, se agregó más DIEA (100 µL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción sin purificar se trató con DIEA adicional (0.143 mL) y luego se calentó a 80°C durante ~1 hora. La mezcla se dejó enfriar lentamente con agitación suave. Después de 2 horas, la suspensión se filtró en un embudo fritado medio con succión. El residuo sólido del frasco de reacción se enjuagó sobre un embudo con mínimo de MeCN (~1 mL). La torta sólida sobre el embudo se lavó con agua (3X10 mL). El sólido restante se secó por succión, luego sequedad adicional en un horno al vacío a 60°C durante 4 horas para dar 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-4-((4-((4-fenilpiperidin-1-il)metil)bencil)-oxi)isoindolin-1,3-diona como un sólido blanco (254 mg, 86%): HPLC: Simetría del Agua C18, 5 µm, 3.9 x 150 mm, 1 ml/min, 240 nm, 30/70 CH_3CN/0.1% de H_3PO_4, 3.34 min (99.6%); pf: 142-144°C; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1.52 - 1.83 (m, 4H, CHH, CHH, CHH, CHH), 1.93-2.17 (m, 3H, CHH, CHH, CHH), 2.39 - 2.68 (m, 3H, CHH, CHH, CHH), 2.77 - 3.02 (m, 3H, CHH, CHH, CHH), 3.51 (s, 2H, CH_2N), 5.09 (dd, *J*= 5.4, 12.7 Hz, 1H, CH), 5.36 (s, 2H, CH_2), 7.08 -7.33 (m, 5H, Ar), 7.33 - 7.42 (m, 2H, Ar), 7.47 (d, *J*= 7.9 Hz, 3H, Ar), 7.61 (d, *J*= 8.5 Hz, lH, Ar), 7.83 (dd, *J* = 7.4, 8.5 Hz, 1H, Ar), 11.11 (s, 1H, NH); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 21.95, 30.90, 33.06, 41.81, 48.73, 53.60, 62.10, 69.98, 115.48, 116.56, 120.21, 125.92, 126.66, 127.23, 128.25, 128.92, 133.26, 134.63, 136.99, 138.45, 146.23, 155.55, 165.29, 166.75, 169.87, 172.72; LCMS: MH = 538; Análisis Calculado para $C_{32}H_{31}N_3O_5$ + 0.5 H_2O: C, 70.31; H, 5.90; N, 7.69;

Encontrado: C, 70.39; H, 5.71; N, 7.65.

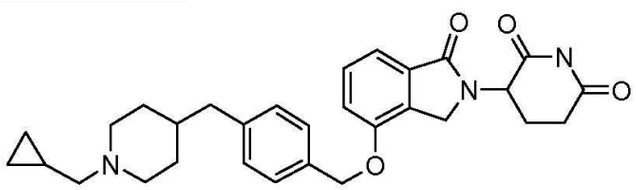
5.245 2-(2,6-DIOXOPIPERIDIN-3-IL)-4-((4-((4-(METILSULFONIL)PIPERIDIN-1-ILMETIL)BENCIL)OXI)ISOINDOLIN-1,3-DIONA



A una mezcla de 4-(4-(bromometil)benciloxi)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolin-1,3-diona (250 mg, 0.547 mmol) y 4-(metilsulfonil)piperidina (98 mg, 0.601 mmol) en MeCN (10 mL, 191 mmol) se agregó DIEA (0.143 mL, 0.820 mmol) y la mezcla resultante (suspensión blanca) se agitó a temperatura ambiente. A la mezcla de reacción se agregó DIEA (0.143 mL, 0.820 mmol) y la suspensión se calentó a 80°C y se mantuvo a esa temperatura durante ~1 hora, luego se dejó enfriar a temperatura ambiente lentamente con agitación suave. Después de 2 horas, la suspensión se filtró. La torta sólida sobre el embudo se lavó con agua (3X10 mL). El sólido restante se secó por succión, luego sequedad adicional en un horno al vacío a 60°C durante 4 hora. para dar 2-(2,6-Dioxopiperidin-3-il)-4-((4-((4-(metilsulfonil)piperidin-1-il)metil)bencil)oxi)-isoindolin-1,3-diona como un sólido blanco (270 mg, 92% de rendimiento): HPLC: Simetría del Agua C_{18}, 5 µm, 3.9 x 150 mm, 1 ml/min, 240 nm, 18/82 CH_3CN/0.1% de H_3PO_4, 4.85 min (98.9%); pf: 204-206; °C ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1.60 (qd, *J*= 4.0, 12.6 Hz, 2H, CHH, CHH), 1.88 - 2.12 (m, 4H, CHH, CHH, CHH, CHH), 2.41 - 2.66 (m, 3H, CHH, CHH, CHH), 2.81 - 2.97

(m, 6H, CH_3, CHH, CHH, CHH), 2.98 - 3.13 (m, 1H, CH), 3.49 (s, 2H, CH_2), 5.09 (dd, *J*= 5.4, 12.7 Hz, 1H, CH), 5.35 (s, 2H, CH_2), 7.34 (d, *J*= 8.1 Hz, 2H, Ar), 7.47 (dd, *J*= 2.0, 7.6 Hz, 3H, Ar), 7.60 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H, Ar), 7.83 (dd, *J* =7.4, 8.3 Hz, 1H, Ar), 11.11 (s, 1H, NH). ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 21.95, 24.43, 30.90, 37.30, 48.73, 51.43, 58.73, 61.36, 69.95, 115.50, 116.56, 120.19, 127.29, 128.82, 133.26, 134.76, 136.97, 138.07, 155.53, 165.29, 166.75, 169.87, 172.72; LCMS: MH = 540; Análisis Calculado para $C_{27}H_{29}N_3O_7S$ + 0.6 H_2O + 0.3 MeCN: C, 58.91; H, 5.57; N, 8.21; S, 5.70; Encontrado: C, 58.93; H, 5.41; N, 8.11; S, 5.61.

5.246 3-{4-[4-(1-CICLOPROPILMETIL-PIPERIDIN-4-ILMETIL)-BENCILOXI]-1-OXO-1,3-DIHIDRO-ISOINDOL-2-IL]-PIPERIDIN-2,6-DIONA



Etapa 1: Preparación de ter-butiléster del ácido 4-{4-[2-(1-Carbamoil-3-metoxicarbonil-propil)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-iloximetil]-bencil}-piperidin-1-carboxílico

Se agregó trifenilfosfeno (soportado en polímero, 1.6 mmol/g, 3.3 g) a una suspensión blanca agitada de 5-amino-4-(4-hidroxi-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (2.444 g, 8.36 mmol) en THF (100 ml) a 0°C. Después de diez minutos, se agregó diazen-1,2-dicarboxilato de diisopropilo (2.470 ml, 12.54 mmol) y se agitó durante 40 minutos y luego se agregó 4-(4-(hidroximetil)bencil)piperidin-1-carboxilato de ter-butilo

(3.32 g, 10.87 mmol) en THF (20 ml). La mezcla se agitó a 0°C y se calentó a temperatura ambiente durante la noche. La suspensión se filtró, se enjuagó con MeOH (2 x 20 ml), CH_2Cl_2 (2x30 ml), y el filtrado se evaporó para dar un aceite, el cual se disolvió en CH_2Cl_2 (80 ml), se lavó con $NaHCO_3$ Sat (50 ml), se concentró y luego se purificó por columna de gel de sílice para dar ter-butiléster del ácido 4-{4-[2-(1-Carbamoil-3-metoxicarbonil-propil)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-iloximetil]-bencil}-piperidin-1-carboxílico como un aceite espumoso (2.2 g, 45% de rendimiento). Se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 2: Preparación de metiléster del ácido 4-Carbamoil-4-[1-oxo-4-(4-piperidin-4-ilmetil-benciloxi)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-butírico

A una solución agitada de 4-(4-((2-(1-amino-5-metoxi-1,5-dioxopentan-2-il)-1-oxoisoindolin-4-iloxi)metil)bencil)piperidin-1-carboxilato de ter-butilo (2.2 g, 3.80 mmol) en CH_2Cl_2 (10 ml) a temperatura ambiente se agregó cloruro de hidrógeno (2 M en éter) (10 ml, 38.0 mmol). Después de cuatro horas, la suspensión se filtró, se enjuagó con éter y el sólido amarillo resultante se secó para dar 2.02 g, 111% de rendimiento sin purificar (sal de HCl). El producto se utilizó después en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 3: Preparación de metiléster del ácido 4-Carbamoil-4-{4-[4-(1-ciclopropilmetil-piperidin-4-ilmetil)-benciloxi]-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butírico

A una mezcla agitada de clorhidrato de 5-amino-5-oxo-4-(1-oxo-4-(4-(piperidin-4-ilmetil)benciloxi)-isoindolin-2-il)pentanoato de metilo (0.325 g, 0.630 mmol))

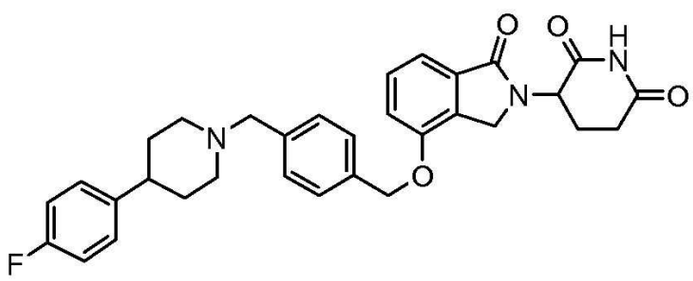
y N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (0.416 ml, 2.52 mmol) en acetonitrilo (10 ml) se agregó (bromometil)ciclopropano (0.061 ml, 0.630 mmol)). La mezcla se calentó a 55°C durante 5 horas y luego a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se evaporó para dar un aceite, el cual se agitó en agua (20 ml), $NaHCO_3$ sat (10 ml), y acetato de etilo (40 ml). La fase orgánica se lavó con agua (20 ml), salmuera (20 ml), se secó y se evaporó para dar metiléster del ácido 4-Carbamoil-4-{4-[4-(1-ciclopropilmetil-piperidin-4-ilmetil)-benciloxi]-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butírico como un aceite (0.28 g, 83% de rendimiento). Se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 4: Preparación de 3-{4-[4-(1-Ciclopropilmetil-piperidin-4-ilmetil)-benciloxi]-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-piperidin-2,6-diona

A una solución agitada de 5-amino-4-(4-(4-((1-(ciclopropilmetil)piperidin-4-il)metil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (0.28 g, 0.525 mmol) en THF (10 ml) en un baño de agua con hielo se agregó 2-metilpropan-2-olato de potasio (0.059 g, 0.525 mmol) y se agitó durante 10 minutos. A la mezcla se agregó HCl 1N (a pH=l) luego se neutralizó con $NaHCO_3$ Sat (a pH=7). Se agregó agua (10 ml) y CH_2Cl_2 (20 ml) y la mezcla se lavó con agua (15 ml), salmuera (10 ml), se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró ten un aceite café, el cual se purificó por columna de gel de sílice para dar 3-{4-[4-(1-Ciclopropilmetil-piperidin-4-ilmetil)-benciloxi]-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-piperidin-2,6-diona como un sólido espumoso (20 mg, 8% de rendimiento); pf, N/A. HPLC: Simetría del Agua C-18, 3.9 X 150 mm, 5 µm, 1 ml/min, 240

nm, gradiente desde 10/90 hasta 95/5 en 5 min, isocrático a 95/5 en 5 min (CH_3CN/0.1% de H_3PO_4), 4.62 min (98.7%). HPLC: Simetría del Agua C-18, 3.9 X 150 mm, 5 µm, 1 ml/min, 240 nm, isocrático a 27/73 en 10 min (CH_3CN/0.1% de H_3PO_4): 4.58 min (95.4%). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 0.05 - 0.14 (m, 2H, CH_2), 0.44 - 0.57 (m, 2H, CH_2), 0.78 - 0.96 (m, 1H, CH), 1.28 - 1.46 (m, 2H, CH_2), 1.47 - 1.58 (m, 1H, CH), 1.59 - 1.72 (m, 2H, CH_2), 1.86 - 2.01 (m, 2H, CH_2), 2.12 - 2.43 (m, 4H, CH_2CH_2), 2.57 (d, *J*= 6.6 Hz, 2H, CH_2), 2.73 - 2.96 (m, 2H, CH_2), 3.09 (dt, *J*= 3.1, 11.8 Hz, 2H, CH_2), 4.21 - 4.55 (m, 2H, CH_2), 5.10 (s, 2H, CH_2), 5.21 (dd, *J*= 5.3, 13.2 Hz, 1H, NCH), 7.06 - 7.21 (m, 3H, Ar), 7.31 (d, *J*= 7.9 Hz, 2H, Ar), 7.38 - 7.56 (m, 2H, Ar).(El protón de NH a penas se ve). ^{13}C NMR (CLOROFORM-d) δ 0.03, 4.05, 8.18, 23.49, 31.64, 31.72, 37.75, 42.79, 45.15, 51.86, 53.75, 63.90, 70.30, 114.61, 116.40, 127.58, 129.55, 129.90, 130.12, 133.17, 133.68, 140.88, 153.91, 169.39, 169.74, 171.41. LC/MS m/e=502.

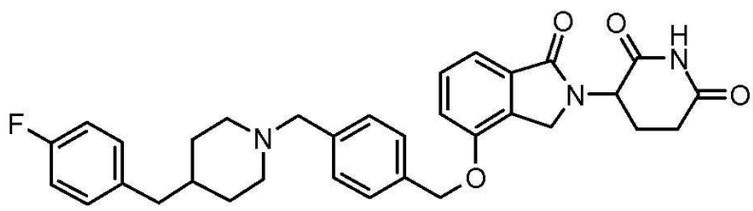
5.247 <u>3-(4-{4-[4-(4-FLUORO-FENIL)-PIPERIDIN-1-ILMETILl-BENCILOXI}-1-OXO-1,3-DIHIDRO-ISOINDOL-2-IL)-PIPERIDIN-2,6-DIONA</u>



A la solución de CH_3CN (10 ml) de 3-(4-(4-(bromometil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona (0.513 g, 1.157 mmol) se agregó clorhidrato de 4-(4-fluorofenil)piperidina (0.311 g, 1.736 mmol) y N-etil-N-

isopropilpropan-2-amina (0.574 ml, 3.47 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla turbia se agitó a temperatura ambiente empezando durante dos horas. El solvente CH_3CN se evaporó, y al residuo se agregó agua (20 ml) y cloruro de metileno (40 ml). Se lavó con bicarbonato de sodio saturado (2x15 ml), agua (20 ml), salmuera (20 ml), se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró en un aceite, el cual se purificó por columna de gel de sílice (MeOH/EtOAc) para dar 3-(4-{4-[4-(4-Fluoro-fenil)-piperidin-1-ilmetil]-benciloxi}-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piperidin-2,6-dionacomo un sólido blanco (0.315 g, 50% de rendimiento); pf, 180-182°C. HPLC: Simetría del Agua C-18, 3.9 X 150 mm, 5 µm, 1 ml/min, 240 nm, gradiente de 10/90 a 95/5 en 5 min, isocrático a 95/5 en 5 min (CH_3CN/0.1% de H_3PO_4), 4.79 min (95.7%). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1.51 - 1.80 (m, 4H, CH_2CH_2), 1.89 - 2.12 (m, 3H, CH, CH_2), 2.35 - 2.47 (m, 1H, CHH), 2.53 - 2.63 (m, 2H, CH, CHH), 2.83 - 2.99 (m, 3H, CHH, CH_2), 3.50 (s, 2H, CH_2), 4.19-4.48 (m, 2H, CH_2), 5.11 (dd, *J* =52, 13.3 Hz, 1H, NCH), 5.23 (s, 2H, CH_2), 7.04 - 7.15 (m, 2H, Ar), 7.22 - 7.39 (m, 6H, Ar), 7.41 - 7.53 (m, 3H, Ar), 10.97 (s, 1H, NH). ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 22.36, 31.21, 33.16, 41.02, 45.09, 51.58, 53.55, 62.10, 69.45, 114.75, 115.03, 115.23, 127.62, 128.35, 128.45, 128.92, 129.82, 129.95, 133.31, 135.14, 138.44, 142.35, 153.51, 159.00, 162.19, 168.01, 170.98, 172.83. LC/MS m/e^+ = 542. Análisis Calculado para $C_{32}H_{32}N_3O_4F$: C, 70.96; H, 5.96; N, 7.76; F, 3.51. Encontrado: C, 70.68; H, 5.90; N, 7.64; F, 3.54.

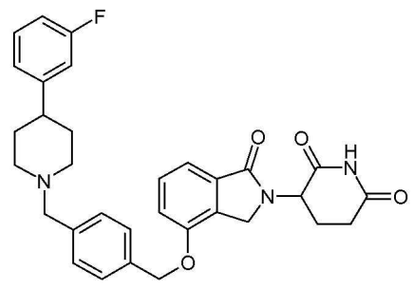
5.248 3-(4-{4-[4-(4-FLUORO-BENCIL)-PIPERIDIN-1-ILMETILl-BENCILOXI}-1-OXO-1,3-DIHIDRO-ISOINDOL-2-IL)-PIPERIDIN-2,6-DIONA



A la solución de CH_3CN (10 ml) de 3-(4-(4-(bromometil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona (0.528 g, 1.191 mmol) se agregó 4-(4-fluorobencil)piperidina (0.345 g, 1.787 mmol) y N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (0.394 ml, 2.382 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla turbia se agitó a temperatura ambiente empezando durante dos horas. El solvente CH_3CN se evaporó, y el residuo se agitó en una mezcla de agua (20 ml), bicarbonato de sodio saturado (10 ml) y cloruro de metileno (50 ml). La mezcla se lavó con agua (2 x 20 ml), salmuera (10 ml), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró en un sólido blanco, el cual se purificó por columna de gel de sílice ($MeOH/CH_2Cl_2$) para dar 3-(4-{4-[4-(4-Fluoro-bencil)-piperidin-1-ilmetil]-benciloxi}-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piperidin-2,6-diona como un sólido espumoso blanco (0.224 g, 34% de rendimiento); pf, 148-150°C. HPLC: Simetría del Agua C-18, 3.9 X 150 mm, 5 µm, 1 ml/min, 240 nm, gradiente desde 10/90 hasta 90/10 en 5 min, isocrático a 90/10 en 5 min (CH_3CN/0.1% de H_3PO_4), 4.86 min (95.8%). ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 1.08 - 1.27 (m, 2H, CH_2), 1.36 - 1.59 (m, 3H, CHH, CH_2), 1.77 - 1.91 (m, 2H, CH_2), 1.93 - 2.04 (m, 1H, CHH), 2.35 - 2.48 (m, 2H, CHH, CHH), 2.53 - 2.63 (m, 1H, CHH), 2.70 - 2.81 (m, 2H, CH_2), 2.83 - 3.00 (m, 1H, CHH), 3.41 (s, 2H, CH_2), 4.18 - 4.47 (m, 2H, CH_2), 5.11 (dd, *J* =5.1, 13.2 Hz, 1H, NCH), 5.21 (s, 2H, CH_2), 7.02 - 7.12 (m, 2H, Ar), 7.13 - 7.22 (m, 2H, Ar), 7.25 - 7.36 (m, 4H, Ar), 7.38 - 7.53

(m, 3H, Ar), 10.97 (s, 1H, NH). ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 22.36, 31.21, 31.60, 37.32, 41.37, 45.09, 51.58, 53.15, 62.07, 69.45, 114.57, 114.85, 114.97, 115.21, 127.61, 128.73, 129.81, 129.94, 130.55, 130.65, 133.31, 135.04, 136.46, 138.66, 153.51, 158.98, 162.17, 168.01, 170.98, 172.83. LC/MS m/e$^+$= 556. Análisis Calculado para $C_{33}H_{34}N_3O_4F$: C, 71.33; H, 6.17; N, 7.56. Encontrado: C, 71.02; H, 5.84; N, 7.47.

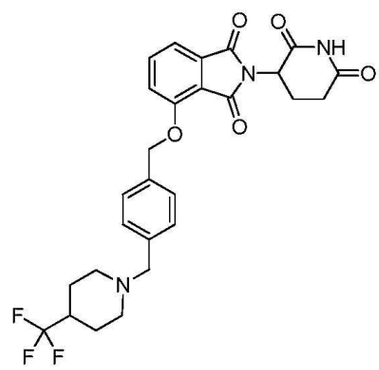
5.249 3-(4-{4-[4-(3-FLUORO-FENIL)-PIPERIDIN-1-ILMETIL]-BENCILOX}-1-OXO-1,3-DIHIDRO-ISOINDOL-2-IL)-PIPERIDIN-2,6-DIONA



A la solución de CH_2Cl_2 de 3-(4-(4-(bromometil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona (0.5 g, 1.128 mmol) se agregó 4-(3-fluorofenil)piperidina (0.101 g, 0.564 mmol) y DIPEA (0.146 g, 1.13 mmol). La solución que resulta se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. A la mezcla se agregó agua (15 mL) y se extrajo. La capa orgánica se concentró y purificó sobre columna de gel de sílice eluída con CH_2Cl_2 y MeOH. El sólido resultante se recristalizó a partir de CH_3CN (5 mL) para dar 3-(4-{4-[4-(3-fluoro-fenil)-piperidin-1-ilmetil]-benciloxi}-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piperidin-2,6-diona (430 mg, 70%). Punto de Fusión: 200-202°C. LC-MS m/e= 542. HPLC Simetría del Agua C-18, 3.9 X 150 mm, 5 micro, 1 ml/min, 240 nm, gradiente 5/95 a 5/95

CH_3CN/ 0.1% de H_3PO_4 en H_2O durante 5 minutos y permaneció en 95/5 durante 5 min: 6.95 min (94.75%). ^1H NMR (DMSO-d_6) 8 1.38 - 1.80 (m, 4H, CH_2, CH_2), 1.86 - 2.15 (m, 3H, CHH, CH_2), 2.30 - 2.45 (m, *J*= 4.2 Hz, 1H, CHH), 2.55 - 2.68 (m, 1H, CHH), 2.76 - 3.05 (m, 3H, CHH, CH_2), 3.50 (s, 2H, CH_2), 4.09 - 4.53 (m, 2H, CH_2), 5.11 (dd, *J*= 5.1, 13.2 Hz, 1H, NCH), 5.23 (s, 2H, CH_2), 6.79 - 7.19 (m, 3H, Ar), 7.24 - 7.60 (m, 8H, Ar), 10.97 (s, 1H, NH); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 22.38, 31.21, 32.80, 41.50, 45.09, 51.58, 53.46, 62.07, 69.45, 112.53, 112.81, 113.30, 113.58, 114.97, 115.23, 122.84, 127.62, 128.93, 129.82, 129.95, 130.06, 130.16, 133.32, 135.16, 138.41, 149.26, 149.34, 153.51, 160.69, 163.89, 168.01, 170.98, 172.83. Análisis Calculado para $C_{32}H_{32}FN_3O_4$, C, 70.96%; H, 5.96%; N, 7.76%. Encontrado: C, 70.57%; H, 6.01%; N, 7.67%.

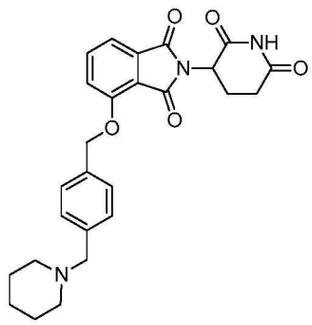
5.250 2-(2,6-DIOXOPIPERIDIN-3-IL)-4-((4-((4-(TRIFLUOROMETIL)PIPERIDIN-1-IL)METIL)BENCIL)-OXI)ISOINDOLIN-1,3-DIONA



A una mezcla de 4-(4-(bromometil)benciloxi)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolin-1,3-diona (250 mg, 0.547 mmol) y clorhidrato de 4-(trifluorometil)piperidina (114 mg, 0.601 mmol) en MeCN (10 mL), se agregó DIEA (0.334 mL, 1.914 mmol) y la suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante ~15 horas. La tapa del frasco

de reacción se removió y la mezcla se calentó a 80°C durante ~4.5 horas. La mezcla de reacción concentrada (~5 mL) se dividió entre EtOAc (~150 mL) y agua (~30 mL). La capa orgánica se lavó con $NaHCO_3$ 1N (2 x 30 mL), y salmuera, se secó (Na_2SO_4), y se concentró al vacío para dar un residuo sólido. Se agregaron MeCN (~3 mL) y agua (~25 mL) y el sólido se sometió a sonicación a temperatura ambiente con agitación hasta que se obtuvo una suspensión finalmente dispersada. El sólido se recolectó en un embudo fritado medio y se secó en un horno al vacío a 60°C para dar 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-4-((4-((4-(trifluorometil)piperidin-1-il)metil)bencil)-oxi)isoindolin-1,3-diona como un sólido blanquecino (243 mg, 84% de rendimiento): HPLC: Simetría del Agua C18, 5 µm, 3.9 x 150 mm, 1 ml/min, 240 nm, 25/75 CH_3CN/0.1% de H_3PO_4, 3.53 min (99.2%); pf: 190-192°C; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1.36 - 1.55 (m, 2H, CHH, CHH), 1.66 - 1.83 (m, 2H, CHH, CHH), 1.87 - 2.14 (m, 3H, CHH, CHH, CHH), 2.15 - 2.38 (m, 1H, CH), 2.40 - 2.68 (m, 2H, CHH, CHH), 2.77 - 3.00 (m, 3H, CHH, CHH, CHH), 3.48 (s, 2H, CH_2N), 5.09 (dd, *J*= 5.5, 12.8 Hz, 1H, CH), 5.35 (s, 2H, CH_2O), 7.25 - 7.40 (m, 2H, Ar), 7.44 - 7.53 (m, 3H, Ar), 7.60 (d, *J*= 8.5 Hz, 1H, Ar), 7.83 (dd, *J*= 7.4, 8.5 Hz, 1H, Ar), 11.11 (s, 1H, NH); residual EtOAc (~0.07 eq); ^{13}C NMR(DMSO-d_6) δ 21.95, 24.19, 30.90, 39.07, 48.73, 51.39, 61.61, 69.95, 115.50, 116.56, 120.19, 127.29, 128.84, 133.26, 134.73, 136.99, 138.12, 155.53, 165.29, 166.75, 169.87, 172.72; señal para CF3 y CCF3 esta parcialmente enmascarada por DMSO-d_6; ^{19}F NMR (DMSO-d_6) δ -72.35; LCMS: MH = 530; Análisis Calculado para $C_{27}H_{26}F_3N_3O_5$ + 0.1 H_2O + 0.07 EtOAc: C, 60.96; H, 5.02; N, 7.82; F, 10.60: Encontrado: C, 61.17; H, 4.98; N, 7.46; F, 10.24.

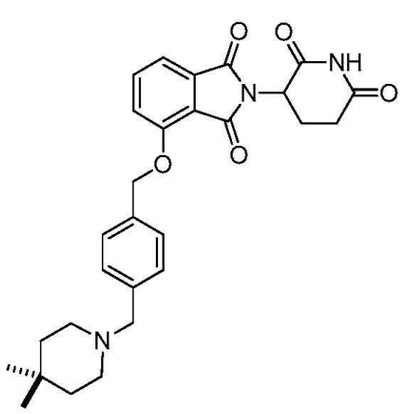
5.251 2-(2,6-DIOXOPIPERIDIN-3-IL)-4-((4-(PIPERIDIN-1-ILMETIL)BENCIL)OXI)ISOINDOLIN-1,3-DIONA



A una suspensión de 4-(4-(bromometil)benciloxi)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolin-1,3-diona (230 mg, 0.503 mmol) y piperidina (0.055 mL, 0.553 mmol) en MeCN seco (15 mL, 287 mmol), se agregó DIEA (0.307 mL, 1.760 mmol) y la suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2.5 hora. La mezcla de reacción se concentró al vacío en un sólido cristalino. La trituración del sólido con a solución de ~1:1 MeCN/ Et_2O (~10 mL) produjo una suspensión bien dispersada. El sólido se filtró y se lavó con Et_2O adicional (40 mL). El restante se dividió entre EtOAc (~150 mL) y Na_2CO_3 1 N (~30 mL). La capa orgánica se lavó con Na_2CO_3 1 N adicional (~30 mL) y salmuera, luego se secó (Na_2SO_4) y se concentró al vacío en un sólido cristalino. El sólido se trituró con amplia sonicación en una solución de MeCN (~2 mL) y Et_2O (~20 mL) hasta que se formó un sólido finalmente dispersado. El sólido se recolectó en un embudo fritado medio con succión, luego se lavó con Et_2O adicional (~20 mL). La torta se secó en un horno al vacío durante la noche a 50°C dio 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-4-((4-(piperidin-1-ilmetil)bencil)oxi)isoindolin-1,3-diona como un sólido naranja (110 mg, 47%): HPLC: Simetría del Agua C_{18}, 5 µm,

3.9 x 150 mm, 1 ml/min, 240 nm, 20/80 CH_3CN/0.1% de H_3PO_4, 4.47 min (98.9%); pf: 153-155°C; ^{1}HNMR(DMSO-d_6) δ 1.38 (d, J=4.7Hz, 2H, CH_2), 1.43 - (m, 4H, CH_2, CH_2), 1.94 - 2.13 (m, 1H, CHH), 2.19 - 2.40 (m, 4H, CH_2, CH_2), 2.42 -2.67 (m, 2H, CHH, CHH), 2.77 - 2.99 (m, 1H, CHH), 3.42 (s, 2H, CH_2N), 5.09 (dd, *J*= 5.4, 12.9 Hz, 1H, CH), 5.35 (s, 2H, CH_2O), 7.26 - 7.37 (m, 2H, Ar), 7.40 - 7.53 (m, 3H, Ar), 7.60 (d, J=8.5Hz, 1H, Ar), 7.82 (dd, *J*= 7.4, 8.3 Hz, 1H, Ar), 11.11 (s, 1H, NH); ^{13}C NMR(DMSO-d_6) δ 21.95, 23.96, 25.51, 30.90, 48.73, 53.85, 62.50, 69.98, 115.47, 116.56, 120.19, 127.19, 128.82, 133.24, 134.54, 136.97, 138.52, 155.53, 165.27, 166.75, 169.87, 172.71; LCMS: MH = 462; Análisis Calculado para $C_{26}H_{27}N_3O_5$ + 0.18 H_2O: C, 67.19; H, 5.93; N, 9.04; Encontrado: C, 67.18; H, 5.78; N, 8.84.

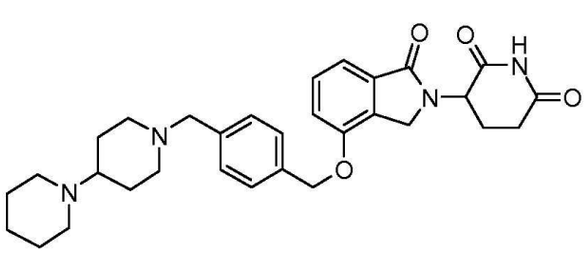
5.252 4-((4-((4,4-DIMETILPIPERIDIN-1-IL)METIL)BENCIL)OXI)-2-(2,6-DIOXOPIPERIDIN-3-IL)ISOINDOLIN-1,3-DIONA



A una mezcla de 4-(4-(bromometil)benciloxi)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolin-1,3-diona (250 mg, 0.547 mmol) y clorhidrato 4,4-dimetilpiperidina (90 mg, 0.601 mmol) en MeCN seco (10 mL), se agregó DIEA (0.334 mL, 1.914 mmol). La suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante 17 horas luego la tapa del frasco se removió y la mezcla se calentó hasta 75°C.

Después de ~2.5 horas, ~1/2 el volumen se mantuvo como una suspensión espesa. La mezcla se enfrió con agitación suave y luego se dejó madurar a 4°C durante la noche. A la mezcla se agregó DIEA (250 µL) con agitación durante 30 minutos. La suspensión se filtró en un embudo fritado medio con succión y la torta se lavó con agua (~30 mL). El sólido recolectado se secó por succión y luego se secó además en un horno al vacío a 50°C durante 6 horas para dar 4-((4-((4,4-dimetilpiperidin-1-il)metil)bencil)oxi)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolin-1,3-diona como un sólido blanquecino (230 mg, 86%): HPLC: Simetría del Agua C_{18}, 5 µm, 3.9 x 150 mm, 1 ml/min, 240 nm, 25/75 CH_3CN/0.1% de H_3PO_4, 3.88 min (97.8%); pf: 208-210°C: ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 0.89 (s, 6H, CH_3, CH_3), 1.19 -1.41 (m, 4H, CH_2, CH_2), 1.95 - 2.15 (m, 1H, CHH), 2.20 - 2.42 (m, 4H, CH_2, CH_2), 2.42 - 2.66 (m, 2H, CHH, CHH), 2.79 - 2.98 (m, 1H, CHH), 3.46 (s, 2H, CH_2), 5.09 (dd, *J*= 5.5, 12.8 Hz, 1H, CH), 5.34 (s, 2H, CH_{20}), 7.28 - 7.39 (m, 2H, Ar), 7.39 - 7.52 (m, 3H, Ar), 7.60 (d, J=8.5Hz, 1H, Ar), 7.82 (dd, *J*= 7.4, 8.5 Hz, 1H, Ar), 11.11 (s, 1H, NH); ^{13}C NMR(DMSO-d_6) δ 21.95, 28.04, 28.14, 30.90, 38.25, 48.73, 49.32, 62.03, 69.98, 115.48, 116.56, 120.19, 127.20, 128.81, 133.24, 134.57, 136.97, 138.68, 155.53, 165.27, 166.75, 169.87, 172.72; LCMS: MH = 490; Análisis Calculado para $C_{28}H_{31}N_3O_5$ + 0.3 H_2O: C, 67.94; H, 6.43; N, 8.49; Encontrado: C, 67.91; H, 6.42; N, 8.60.

5.253 <u>3-[4-(4-BROMOMETIL-BENCILOXI)-1-OXO-1,3-DIHIDRO-ISOINDOL-2-IL]-PIPERIDIN-2,6-DIONA</u>

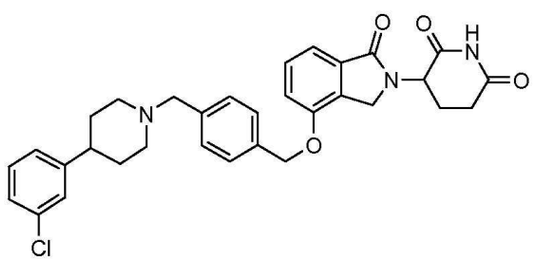


A la solución de CH_3CN (10 ml) de 3-(4-(4-(bromometil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona (0.486 g, 1.096 mmol) se agregó diclorhidrato 1,4'-bipiperidina (0.397 g, 1.645 mmol) y N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (0.725 ml, 4.39 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla turbia se agitó a temperatura ambiente durante dos horas.

El solvente se evaporó para dar un sólido blanco, el cual se agitó en agua (20 ml) y cloruro de metileno (40 ml). Se lavó con bicarbonato de sodio saturado (2x80 ml), salmuera (50 ml), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró en un sólido espumoso blanco (0.5 g), el cual se purificó por HPLC preparativo(acetonitrilo/agua en 0.1% de ácido fórmico) para dar 3-[4-(4-Bromometil-benciloxi)-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-piperidin-2,6-diona como un sólido blanquecino (0.25 g, 43% de rendimiento); pf, 202-204°C. HPLC: Simetría del Agua C-18, 3.9 X 150 mm, 5 µm, 1 ml/min, 240 nm, gradiente de 10/90 a 70/30 en 5 min, isocrático a 70/30 en 5 min (CH_3CN/0.1% de H_3PO_4), 3.64 min (98.5%). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1.29 - 1.40 (m, 3H, CH_2, CH), 1.41 - 1.51 (m, 5H, CH_2, CH_2, CH), 1.63 (dd, *J*= 3.3, 12.0 Hz, 2H, CH_2), 1.81 - 1.93 (m, 2H, CH_2), 1.94 - 2.04 (m, 1H, CHH), 2.08 - 2.21 (m, 1H, CH), 2.35 - 2.48 (m, 5H, CHH, CH_2, CH_2), 2.53 - 2.63 (m, 1H, CHH), 2.75 - 2.99 (m, 3H, CHH, CH_2), 3.42 (s, 2H, CH_2), 4.19 - 4.48 (m, 2H, CH_2), 5.11 (dd, *J*= 5.1, 13.2 Hz, 1H, NCH), 5.22 (s, 2H, CH_2), 7.26 - 7.36 (m, 3H, Ar), 7.39 - 7.53 (m, 3H, Ar), 10.97 (s, 1H, NH). ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 22.36, 24.58, 26.08, 27.54, 31.21, 45.09, 49.70, 51.56, 52.85, 61.84, 61.99, 69.44, 114.95,

115.21, 127.61, 128.82, 129.81, 129.94, 133.31, 135.09, 138.56, 153.51, 168.01, 170.98, 172.83. LC/MS m/e=531. Análisis Calculado para $C_{31}H_{38}N_4O_4$ (+0.7 H_2O): C, 68.54; H, 7.31; N, 10.31. Encontrado: C, 68.29; H, 7.49; N, 10.16.

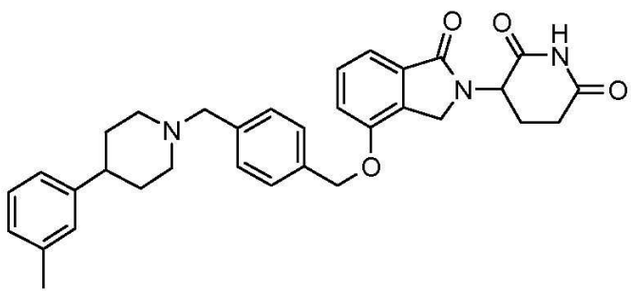
5.254 3-(4-{4-[4-(3-CLORO-FENIL)-PIPERIDIN-1-ILMETIL]-BENCILOXI}-1-OXO-1,3-DIHIDRO-ISOINDOL-2-IL)-PIPERIDIN-2,6-DIONA



A la solución de CH_3CN (10 ml) de 3-(4-(4-(bromometil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona (0.354 g, 0.799 mmol) se agregó clorhidrato de 4-(3-clorofenil)piperidina (0.278 g, 1.198 mmol) y N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (0.396 ml, 2.396 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla turbia se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se evaporó y el residuo se agitó en cloruro de metileno (120 ml), se lavó con bicarbonato de sodio saturado (2x50 ml), salmuera (50 ml), se secó sobre sulfato de sodio, se concentró y se purificó por Columna de Gel de Sílice ($MeOH/CH_2Cl_2$) para dar 3-(4-{4-[4-(3-cloro-fenil)-piperidin-1-ilmetil]-benciloxi}-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piperidin-2,6-diona como un sólido blanco (0.246 g, 55% de rendimiento); pf, 218-220°C. HPLC: Simetría del Agua C-18, 3.9 X 150 mm, 5 µm, 1 ml/min, 240 nm, gradiente de 10/90 a 70/30 en 5 min, isocrático a 70/30 en 5 min (CH_3CN/0.1% de H_3PO_4), 5.63 min (95.9%). ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 1.54 - 1.80 (m, 4H, CH_2, CH_2), 1.92-2.11 (m, 3H, CHH, CH_2),

2.36 - 2.48 (m, 1H, CHH), 2.53 - 2.64 (m, 1H, CHH), 2.83 - 2.99 (m, 3H, CHH, CH_2), 3.50 (s, 2H, CH_2), 4.21 - 4.49 (m, 2H, CH_2), 5.11 (dd, *J*= 5.1, 13.2 Hz, 1H, NCH), 5.23 (s, 2H, CH_2), 7.18 - 7.26 (m, 2H, Ar), 7.27 - 7.39 (m, 6H, Ar), 7.42 - 7.54 (m, 3H, Ar), 10.96 (s, 1H, NH). ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 22.38, 31.21, 32.78, 41.44, 45.10, 51.59, 53.43, 62.03, 69.45, 114.98, 115.23, 125.43, 125.96, 126.70, 127.62, 128.93, 129.82, 129.95, 130.16, 132.97, 133.32, 135.16, 138.41, 148.83, 153.53, 168.01, 170.96, 172.82. LC/MS m/e =558, 560. Análisis Calculado para $C_{32}H_{32}N_3O_4Cl$ (+0.3 H_2O): C, 68.21; H, 5.83; N, 7.46. Encontrado: C, 67.93; H, 5.64; N, 7.29.

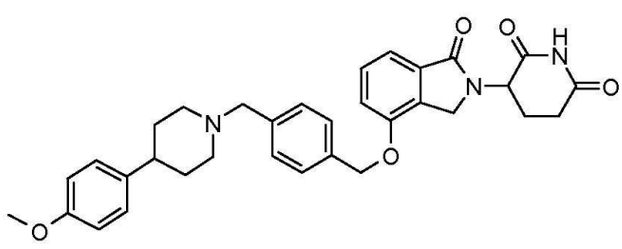
5.255 3-{1-OXO-4-[4-(4-M-TOLIL-PIPERIDIN-1-ILMETIL)-BENCILOXI]-1,3-DIHIDRO-ISOINDOL-2-IL}-PIPERIDIN-2,6-DIONA



A la solución de CH_3CN (10 ml) de 3-(4-(4-(bromometil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona (0.352 g, 0.794 mmol) se agregó 4-m-tolilpiperidina (0.209 g, 1.191 mmol) y N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (0.394 ml, 2.382 mmol) a temperatura ambiente. La solución se volvió turbia en ~5 minutos y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se evaporó para dar un sólido blanquecino, el cual se agitó en cloruro de metileno (120 ml), se lavó con bicarbonato de sodio saturado (2x50 ml), salmuera (50 ml), se secó y se

concentró en un sólido blanquecino. Se purificó por columna de gel de sílice ($MeOH/CH_2Cl_2$) para dar 3-{1-Oxo-4-[4-(4-m-tolil-piperidin-1-ilmetil)-benciloxi]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-piperidin-2,6-diona como un sólido blanco (0.272 g, 63% de rendimiento); pf, 227-229°C. HPLC: Simetría del Agua C-18, 3.9 X 150 mm, 5 µm, 1 ml/min, 240 nm, gradiente de 10/90 a 70/30 en 5 min, isocrático a 70/30 durante 5 min (CH_3CN/0.1% de H_3PO_4), 5.45 min (98.6%). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1.54 - 1.78 (m, 4H, CH_2, CH_2), 1.92-2.11 (m, 3H, CHH, CH_2), 2.27 (s, 3H, CH_3), 2.36 - 2.48 (m, 2H, CHH, CH), 2.53 - 2.63 (m, 1H, CHH), 2.83 - 2.99 (m, 3H, CHH, CH_2), 3.50 (s, 2H, CH_2), 4.20 - 4.47 (m, 2H, CH_2), 5.11 (dd, *J*= 5.1, 13.2 Hz, 1H, NCH), 5.23 (s, 2H, CH_2), 6.95 - 7.07 (m, 3H, Ar), 7.12 - 7.20 (m, 1H, Ar), 7.29 - 7.39 (m, 4H, Ar), 7.41 - 7.54 (m, 3H, Ar), 10.96 (s, 1H, NH). ^{13}C NMR(DMSO-d_6) δ 21.06, 22.36, 31.21, 33.12, 41.79, 45.10, 51.59, 53.65, 62.12, 69.47, 114.98, 115.23, 123.69, 126.59, 127.40, 127.64, 128.18, 128.90, 129.82, 129.95, 133.32, 135.13, 137.23, 138.53, 146.17, 153.53, 168.01, 170.96, 172.82. LC/MS m/e = 538. Análisis Calculado para $C_{33}H_{35}N_3O_4$: C, 73.72; H, 6.56; N, 7.82. Encontrado: C, 73.37; H, 5.53; N, 7.52.

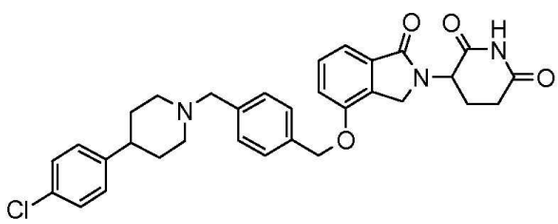
5.256 <u>3-{1-OXO-4-[4-(4-M-TOLIL-PIPERIDIN-1-ILMETIL)-BENCILOXI]-1,3-DIHIDRO-ISOINDOL-2-IL}-PIPERIDIN-2,6-DIONA</u>



A la solución de CH_3CN (10 ml) de 3-(4-(4-

(bromometil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona (0.354 g, 0.799 mmol) se agregó 4-(4-metoxifenil)piperidina (0.229 g, 1.198 mmol) y N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (0.396 ml, 2.396 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se evaporó y el sólido blanquecino resultante se agitó en cloruro de metileno (100 ml), se lavó con bicarbonato de sodio saturado (2 x 80 ml), salmuera (50 ml), se secó y se concentró en un sólido blanquecino, el cual se purificó por columna de gel de sílice (MeOH/CH_2Cl_2) para dar 3-{1-Oxo-4-[4-(4-m-tolil-piperidin-1-ilmetil)-benciloxi]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-piperidin-2,6-diona como un sólido blanco (0.34 g, 77% de rendimiento); pf, 189-191°C. HPLC: Simetría del Agua C-18, 3.9 X 150 mm, 5 µm, 1 ml/min, 240 nm, gradiente de 10/90 a 70/30 en 5 min, isocrático a 70/30 durante 5 min (CH_3CN/0.1% de H_3PO_4), 5.42 min (98.2%). ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 1.51 - 1.77 (m, 4H, CH_2, CH_2), 1.92 - 2.11 (m, 3H, CHH, CH_2), 2.34 - 2.48 (m, 2H, CHH, CH), 2.53 - 2.64 (m, 1H, CHH), 2.82 - 3.01 (m, 3H, CHH, CH_2), 3.44 - 3.55 (m, 2H, CH_2), 3.71 (s, 3H, CH_3), 4.20 - 4.49 (m, 2H, CH_2), 5.11 (dd, *J* = 5.1, 13.2 Hz, 1H, NCH), 5.23 (s, 2H, CH_2), 6.78 - 6.90 (m, 2H, Ar), 7.09 - 7.19 (m, 2H, Ar), 7.28 - 7.39 (m, 4H, Ar), 7.41 - 7.55 (m, 3H, Ar), 10.97 (s, 1H, NH). ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 22.36, 31.21, 33.34, 40.93, 45.10, 51.59, 53.68, 54.96, 62.15, 69.47, 113.68, 114.97, 115.23, 127.52, 127.62, 128.90, 129.82, 129.95, 133.32, 135.13, 138.24, 138.51, 153.53, 157.49, 168.01, 170.96, 172.82. LC/MS m/e=554. Análisis Calculado para $C_{33}H_{35}N_3O_5$: C, 71.59; H, 6.37; N, 7.59. Encontrado: C, 71.29; H, 6.30; N, 7.57.

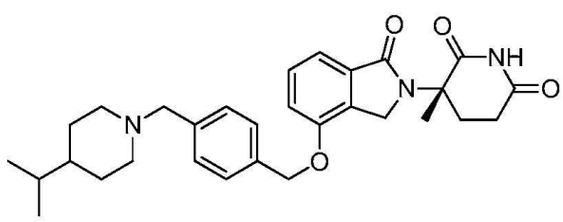
5.257 3-(4-{4-[4-(4-CLORO-FENIL)-PIPERIDIN-1-ILMETIL]-BENCILOXI}-1-OXO-1,3-DIHIDRO-ISOINDOL-2-IL)-PIPERIDIN-2,6-DIONA



A la solución de CH_3CN (10 ml) de 3-(4-(4-(bromometil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona (0.354 g, 0.799 mmol) se agregó clorhidrato de 4-(4-clorofenil)piperidina (0.278 g, 1.198 mmol) y N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (0.396 ml, 2.396 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se evaporó en un sólido blanquecino, el cual se agitó en cloruro de metileno (100 ml), se lavó con bicarbonato de sodio saturado (2 x 80 ml), salmuera (80 ml), se secó y se concentró en un sólido blanquecino, el cual se purificó por columna de gel de sílice ($MeOH/CH_2Cl_2$) para dar 3-(4-{4-[4-(4-cloro-fenil)-piperidin-1-ilmetil]-benciloxi}-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piperidin-2,6-diona como un sólido blanco (0.286 g, 52% de rendimiento); pf, 198-200°C. HPLC: Simetría del Agua C-18, 3.9 X 150 mm, 5 µm, 1 ml/min, 240 nm, gradiente de 10/90 a 70/30 en 5 min, isocrático a 70/30 durante 5 min (CH_3CN/0.1% de H_3PO_4), 5.63 min (98.9%). ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 1.52 - 1.78 (m, 4H, CH_2, CH_2), 1.92-2.11 (m, 3H, CHH, CH_2), 2.36 - 2.48 (m, 1H, CHH), 2.53 - 2.64 (m, 1H, CHH), 2.82 - 3.00 (m, 3H, CHH, CH_2), 3.50 (s, 2H, CH_2), 4.20 - 4.49 (m, 2H, CH_2), 5.11 (dd, *J*= 5.1, 13.2 Hz, 1H, NCH), 5.23 (s, 2H, CH_2), 7.22 - 7.39 (m, 8H, Ar), 7.41 - 7.54 (m, 3H, Ar), 10.97 (s, 1H, NH). ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 22.38, 31.21, 32.93,

41.12, 45.10, 51.58, 53.47, 62.07, 69.45, 114.98, 115.23, 127.62, 128.19, 128.60, 128.90, 129.82, 129.95, 130.45, 133.32, 135.14, 138.44, 145.20, 153.53, 168.01, 170.96, 172.82. LC/MS m/e=558, 560. Análisis Calculado para $C_{32}H_{32}N_3O_4Cl$ (+0.1 H_2O): C, 68.65; H, 5.80; N, 7.51. Encontrado: C, 68.44; H, 5.73; N, 7.41.

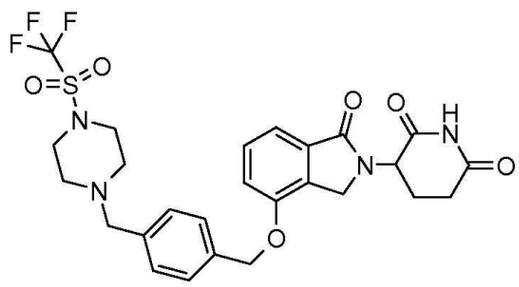
5.258 (S)-3-(4-((4-((4-ISOPROPILPIPERIDIN-1-IL)METIL)BENCIL)OXI)-1-OXOISOINDOLIN-2-IL)-3-METILPIPERIDIN-2,6-DIONA



Se disolvió (S)-3-(4-(4-(bromometil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-3-metilpiperidin-2,6-diona (500 mg, 0.765 mmol) en acetonitrilo (5 mL), y se agregaron 4-isopropilpiperidina (107 mg, 0.842 mmol) y DIEA (0.160 ml, 0.918 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Luego, la mezcla se dividió entre agua (75 mL) y EtOAc (75 mL), y la fase orgánica se lavó con agua (75 mL) y se extrajo con HCl 1N (2 x 75 mL). Los extractos acuosos combinados se lavaron con EtOAc (2 x 75 mL), se hicieron básicos (sólido Na_2CO_3) y luego se extrajeron en EtOAc (2 x 75 mL). Los extractos combinados se lavaron con agua (75 mL), se secaron ($MgSO_4$), proporcionado el producto como un sólido blanco, 230 mg (60% de rendimiento); pf 160-162°C. HPLC: Simetría del Agua C-18, 3.9 X 150 mm, 5 µm, 1 ml/min, 240 nm, 10/90 gradiente

a 90/10 CH_3CN/0.1% de H_3PO_4 en 10 min: 6.05 (96.32%). ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 0.84 *(d, J*= 6.6 Hz, 6H), 0.91 - 1.07 (m, 1H), 1.13 - 1.26 (m, 2H), 1.31-1.46 (m, 1H), 1.49 - 1.63 (m, 2H), 1.68 (s, 3H), 1.76 - 1.97 (m, 3H), 2.52 - 2.91 (m, 5H), 3.43 (s, 2H), 4.55 (d, *J*= 17.6 Hz, 1H), 4.67 (d, *J*= 17.6 Hz, 1H), 5.24 (s, 2H), 7.22 (d, *J*= 7.4 Hz, 1H), 7.26 - 7.37 (m, 3H), 7.39 - 7.52 (m, 3H), 10.84 (s, 1H). ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 19.66, 20.70, 27.77, 28.86, 29.01, 31.94, 41.82, 45.59, 53.65, 57.18, 62.13, 69.45, 114.79, 127.67, 128.82, 129.74, 129.97, 133.91, 135.06, 138.6, 138.7, 153.38, 167.00, 172.41, 173.49. Análisis Calculado para $C_{30}H_{37}N_3O_4$: C, 71.54%; H, 7.40%; N, 8.34%; Encontrado: C, 71.23%; H, 7.61%; N, 8.12%.

5.259 <u>3-{1-OXO-4-[4-(4-TRIFLUOROMETANSULFONIL-PIPERAZIN-1-ILMETIL)-BENCILOXI]-1,3-DIHIDRO-ISOINDOL-2-IL]-PIPERIDIN-2,6-DIONA</u>



Etapa 1: Ter-butiléster de ácido 4-Trifluorometansulfonil-piperazin-1-carboxílico

A la solución agitada de piperazin-1-carboxilato de ter-butilo (4.6 g, 24.7 mmol) y trietilamina (4.1 ml, 29.6 mmol) en THF (50 mL) se agregó trifluorocloruro de metansulfonilo (3.1 ml, 29.6 mmol) a 0°C a través de una jeringa. La suspensión resultante se agitó a 0°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó por EtOAc (100 mL) y se lavó con agua (50 mL), HCl (ac, 1N, 50 mL), $NaHCO_3$ (ac.

sat., 50 mL) y salmuera (50 mL). La capa orgánica se secó mediante $MgSO_4$ y se concentró bajo vacío para dar ter-butiléster del ácido 4-Trifluorometansulfonil-piperazin-1-carboxílico como un aceite claro (5.9 g, 87% de rendimiento sin purificar). El compuesto se puso en la siguiente etapa sin purificación adicional; LCMS MH = 319.

Etapa 2: 1-Trifluorometansulfonil-piperazi

A la solución agitada de 4-(trifluorometilsulfonil)piperazin-1-carboxilato de ter-butilo (5.9 g, 18.54 mmol) en DCM (20 ml) se agregó TFA (10.00 ml, 130 mmol) a temperatura ambiente. Las burbujas se desarrollaron de inmediato y la mezcla de reacción se enfrió en un baño de agua/hielo. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 17 horas y la mezcla de reacción se agregó mediante dietiléter (100 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La suspensión se filtró y el sólido blanco se lavó con dietiléter (2 x 25 mL). El sólido (5.5 g) se agregó mediante $NaHCO_3$ (ac, sat, 35 mL) y EtOAC (80 mL). La mezcla se extrajo y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (80 mL). Las capas orgánicas se combinaron y se secaron mediante $MgSO_4$. La capa orgánica se concentró bajo vacío para dar 1-Trifluoro metansulfonil-piperazi como un aceite café claro (1.9 g, 47% de rendimiento). ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 2.76 (t, *J*= 5.0 Hz, 4H, CH_2, CH_2), 3.36 (br. s., 4H, CH_2, CH_2); LCMS MH = 219.

Etapa 3: 3-{1-Oxo-4-[4-(4-trifluorometansulfonil-piperazin-1-ilmetil)-benciloxi]-1,3-dihidro-isoindol-2-il} -piperidin-2,6-diona

A la solución agitada de 3-(4-(4-

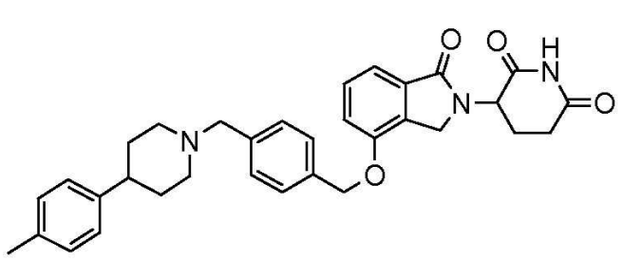
(bromometil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona (1 g, 2.2 mmol) en DCM (10 mL) en un baño de agua/hielo se agregó solución de 1-(trifluorometilsulfonil)piperazina (0.640 g, 2.9 mmol) en DCM (10 mL) seguido por la adición de DIPEA (0.79 ml, 4.5 mmol). La solución resultante se mantuvo en refrigerador durante dos días y la mezcla de reacción se agregó mediante DCM (80 mL) y agua (30 mL). La mezcla se extrajo y la capa orgánica se secó mediante $MgSO_4$ y se concentró bajo vacío. El residuo se purificó por ISCO para dar un sólido blanco. El sólido se purificó al agitarse en dietiléter (20 mL) para dar 3-{1-Oxo-4-[4-(4-trifluorometansulfonil-piperazin-1-ilmetil)-benciloxi]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-piperidin-2,6-diona como un sólido blanco (700 mg, 53% de rendimiento), pf: 135-137°C; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1.91 - 2.04 (m, 1H, CHH), 2.34 - 2.48 (m, 5H, CH_2, CH_2, CHH), 2.54 - 2.64 (m, 1H, CHH), 2.82 - 3.01 (m, 1H, CHH), 3.40 - 3.52 (m, 4H, CH_2, CH_2), 3.55 (s, 2H, CH_2), 4.25 (d, *J*= 17.6 Hz, 1H, CHH), 4.42 (d, J=17.4 Hz, 1H, CHH), 5.11 (dd, J=5.1, 13.2 Hz, 1H, CHH), 5.23 (s, 2H, CH_2), 7.27 - 7.41 (m, 4H, Ar), 7.41 - 7.56 (m, 3H, Ar), 10.97 (s, 1H, NH); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 22.29, 31.11, 45.00, 46.33, 51.51, 51.80, 60.95, 69.28, 118.06 (q, *J*= 324.6 Hz, CF_3), 114.90, 115.22, 127.62, 128.90, 129.73, 129.88, 133.24, 135.45, 137.25, 153.41, 167.92, 170.89, 172.74; LCMS MH = 581.

Etapa 4: Clorhidrato de 3-(1-oxo-4-((4-((4-((trifluorometil)sulfonil)piperazin-1-il)metil)bencil)oxi)-isoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona

A la mezcla agitada de 3-(1-oxo-4-(4-((4-(trifluorometilsulfonil)piperazin-1-il)metil)benciloxi)-isoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona (680mg, 1.17 mmol) en

Acetonitrilo (10 mL) se agregó HCl en dietiléter (2 M, 1.7 ml, 3.5 mmol). La suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante 7 horas y la mezcla se filtró. El sólido blanco se lavó con acetonitrilo (2x10 mL) y se secó en un horno bajo vacío para dar clorhidrato de 3-(1-oxo-4-((4-((4-((trifluorometil)sulfonil)piperazin-1-il)metil)bencil)oxi)-isoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona como un sólido blanco (650 mg, 90% de rendimiento); HPLC: Simetría del Agua C-18, 3.9 X 150 mm, 5 µm, 1 ml/min, 240 nm, 25/75, (CH_3CN/0.1% de H_3PO_4), 6.53 min (99.9%); pf: 228-230°C; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1.93 - 2.05 (m, 1H, CHH), 2.41 - 2.47 (m, 1H, CHH), 2.54 - 2.65 (m, 1H, CHH), 2.82 - 3.02 (m, 1H, CHH), 3.12 - 3.42 (m, 4H, CH_2, CH_2), 3.67 - 4.09 (m, 4H, CH_2, CH_2), 4.22 - 4.50 (m, 4H, CHH, CHH, CH_2), 5.12 (dd, *J*= 5.1, 13.2 Hz, 1H, CHH), 5.29 (s, 2H, CH_2), 7.34 (d, *J*= 7.6 Hz, 2H, Ar), 7.50 (*t, J* = 7.9 Hz, 1H, Ar), 7.58 (d, *J*= 7.9 Hz, 2H, Ar), 7.66 (d, *J*= 8.1 Hz, 2H, Ar), 10.98 (s, 1H, CHH), 11.83 (s, br, 1H, HCl): ^{13}CNMR (DMSO-d_6) δ 22.30, 31.11, 43.11, 45.00, 49.90, 51.52,58.21,68.90, 114.86, 115.29, 119.34(q, *J* = 321 Hz, CF_3), 127.82, 128.95, 129.77, 129.89, 131.43, 133.27, 138.00, 153.28, 167.90, 170.90, 172.77; LCMS MH = 581; Análisis Calculado para $C_{26}H_{27}F_3N_4O_6S$ + HCl +2H_2O :C, 47.82; H, 4.94; N, 8.58; Cl, 5.43; Encontrado: C, 47.51; H, 5.01; N, 8.37; Cl, 5.24.

5.260 <u>3-{1-OXO-4-[4-(4-P-TOLIL-PIPERIDIN-1-ILMETIL)-BENCILOXI]-1,3-DIHIDRO-ISOINDOL-2-IL}-PIPERIDIN-2,6-DIONA</u>

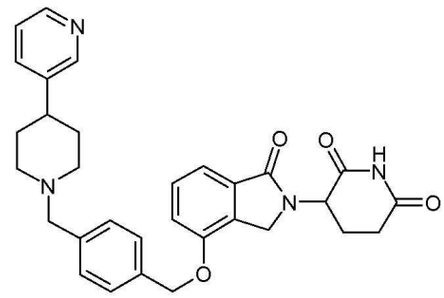


A la solución de CH_3CN (10 ml) de 3-(4-(4-(bromometil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona (0.352 g, 0.794 mmol) se agregó 4-p-tolilpiperidina (0.209 g, 1.191 mmol) y N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (0.394 ml, 2.382 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche.

El solvente se evaporó y el sólido blanquecino resultante se agitó en cloruro de metileno (100 ml), se lavó con bicarbonato de sodio saturado (2 x 80 ml), salmuera (50 ml), se secó y se concentró en un sólido blanquecino, el cual se purificó por columna de gel de sílice ($MeOH/CH_2Cl_2$) para dar 3-{1-Oxo-4-[4-(4-p-tolil-piperidin-1-ilmetil)-benciloxi]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-piperidin-2,6-diona como un sólido blanco (0.144 g, 33% de rendimiento); pf, 208-210°C. HPLC: Simetría del Agua C-18, 3.9 X 150 mm, 5 µm, 1 ml/min, 240 nm, gradiente de 10/90 a 70/30 en 5 min, isocrático a 70/30 durante 5 min (CH_3CN/0.1% de H_3PO_4), 5.60 min (96.6%). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1.52 - 1.77 (m, 4H, CH_2CH_2), 1.91 - 2.10 (m, 3H, CHH, CH_2), 2.25 (s, 3H, CH_3), 2.36 - 2.48 (m, 2H, CHH, CH), 2.53 - 2.63 (m, 1H, CHH), 2.82 - 3.00 (m, 3H, CHH, CH_2), 3.49 (s, 2H, CH_2), 4.20 - 4.48 (m, 2H, CH_2), 5.11 (dd, *J*= 5.1, 13.2 Hz, 1H, NCH), 5.23 (s, 2H, CH_2), 7.04 - 7.15 (m, 4H, Ar), 7.30 - 7.39 (m, 4H, Ar), 7.41 - 7.54 (m, 3H, Ar), 10.97 (s, 1H, NH). ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 20.57, 22.36, 31.21, 33.18, 41.39, 45.10, 51.58, 53.65, 62.13, 69.47, 114.98, 115.23, 126.50, 127.64, 128.83, 128.90, 129.82, 129.95, 133.32, 134.81, 135.13, 138.51, 143.19, 153.53, 168.01, 170.98, 172.82. LC/MS m/e=538. Análisis Calculado para $C_{33}H_{35}N_3O_4$

(+0.2 H_2O): C, 73.23; H, 6.59; N, 7.76. Encontrado: C, 73.01; H, 6.38; N, 7.54.

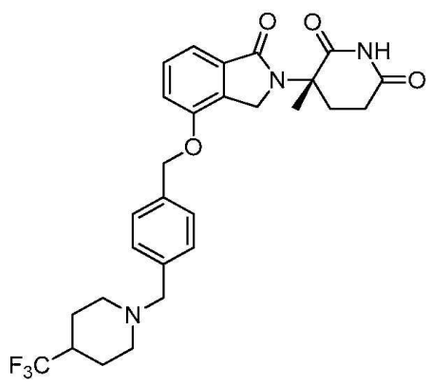
5.261 S-{1-OXO-4-[4-3',4',5',6'-TETRAHIDRO-2'H-[3,4']BIPIRIDINIL-1'-ILMETIL)-BENCILOXI]-1,3-DIHIDRO-ISOINDOL-2-IL}-PIPERIDIN-2,6-DIONA



A la solución de CH_2Cl_2 de 3-(4-(4-(bromometil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona (0.5 g, 1.128 mmol) se agregó 3-(piperidin-4-il)piridina (0.192 g, 1.184 mmol) seguida por DIPEA (0.591 ml, 3.38 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas luego se agregó agua (15 mL) después de la extracción, la capa orgánica se concentró para dar un sólido amarillo. El sólido se recristalizó a partir de CH_3CN (5 mL) para dar 3-{1-Oxo-4-[4-(3',4',5',6'-tetrahidro-2'H-[3,4']bipiridinil-1-ilmetil)-benciloxi]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-piperidin-2,6-diona como un sólido (200 mg, 34%). p.f: 161-163°C. LC-MS m/e= 525. HPLC Simetría del Agua C-18, 3.9 X 150 mm, 5 micro, 1 ml/min, 240 nm, gradiente 5/95 a 5/95 CH_3CN/0.1% de H_3PO_4 en H_2O durante 5 minutos y permaneció en 95/5 durante 5 min: 5.11 min (94%).^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1.57 - 1.80 (m, 5H, CH_2, CH_2, CH), 1.89 - 2.15 (m, 3H, CH_2, CHH), 2.43-2.50 (m., 1H, CHH), 2.55 - 2.65 (m, 1H, CHH), 2.80 - 3.04 (m, 3H, CHH, CH_2), 3.51 (s, 2H, CH_2), 4.12 - 4.48 (m, 2H, CH_2), 5.11 (dd,

J= 5.1, 13.2 Hz, 1H, NCH), 5.23 (s, 2H, CH_2), 7.23 - 7.39 (m, 5H, Ar), 7.40 - 7.54 (m, 3H, Ar), 7.67 (dt, *J*= 1.9, 7.7 Hz, 1H, Ar), 8.40 (dd, *J*= 1.5, 4.7 Hz, 1H, Ar), 8.47 *(d,J* = 1.9 Hz, 1H, Ar), 10.97 (s, 1H, NH). ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 14.09, 21.30, 30.15, 31.60, 44.03, 50.52, 52.38, 61.01, 68.38, 113.93, 114.17, 122.41, 126.58, 127.89, 128.77, 128.90, 132.27, 133.06, 134.12, 137.34, 140.29, 146.32, 147.48, 152.46, 166.96, 169.93, 171.78. Análisis Calculado para $C_{31}H_{32}N_4O_4$: C% 70.97 H% 6.15 N% 10.68. Encontrado, C% 68.36 H% 5.89 N% 10.08.

5.262 <u>(S)-3-METIL-3-(1-OXO-4-((4-((4-(TRIFLUOROMETIL)PIPERIDIN-1-IL)METIL)BENCIL)OXI)ISOINDOLIN-2-IL)PIPERIDIN-2,6-DIONA</u>



Etapa 1: (S)-3-(4-((4-(hidroximetil)bencil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-3-metilpiperidin-2,6-diona

Una mezcla de (S)-3-(4-hidroxi-1-oxoisoindolin-2-il)-3-metilpiperidin-2,6-diona (1.9 g, 6.93 mmol), (4-(clorometil)fenil)metanol (1.085 g, 6.93 mmol), yoduro de potasio (0.115 g, 0.693 mmol) y carbonato de potasio (1.053 g, 7.62 mmol) en DMF (50 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 9 días. La mezcla se evaporó bajo vacío. Al residuo se agregó agua (150 mL) y EtOAc (150 mL), y la suspensión resultante se agitó durante 16 horas. La suspensión se filtró, y el filtrado se enjuagó con agua (50 mL) y EtOAc (2 x 50 mL). La fase orgánica se lavó con 10%

solución de carbonato de sodio acuosa (2 x 75 mL), HCl 1N (100 mL), y salmuera (100 mL), se secó ($MgSO_4$) y se evaporó. El residuo se combinó con el sólido precipitado que ha sido filtrado, para producir un total de 2.09 g de un producto sin purificar.

Etapa 2: Metansulfonato de (S)-4-(((2-(3-metil-2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-4-il)oxi)metil)-bencilo

El residuo se suspendió en 50 mL de acetonitrilo y la mezcla se enfrió a 0°C. Se agregaron cloruro de metansulfonilo (0.538 mL, 6.93 mmol) y DIEA (1.448 ml, 8.31 mmol), y la mezcla se agitó a 0°C durante 30 minutos. Luego, la mezcla se enfrió bruscamente por la adición de AcOH (0.5 mL) y luego agua (5 mL), y se evaporó. El residuo se dividió entre EtOAc (125 mL) y salmuera (125 mL). Un sólido que no se disolvió en cualquiera de las fases se filtró, y las fases se separaron. El sólido se combinó con la capa orgánica y se evaporó. El residuo se sometió a cromatografía utilizando un gradiente de cloruro de metileno-acetonitrilo. El producto eluído en ~40% ACN. El rendimiento después del secado fue 1.3 g (40% durante las dos etapas); ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1.69 (s, 3H), 1.82 - 1.95 (m, 1H), 2.52 - 2.83 (m, 3H), 3.24 (s, 3H), 5.27 (s, 2H), 5.30 (s, 2H), 7.17 - 7.35 (m, 2H), 7.39 -7.62 (m, 5H), 10.85 (s, 1H).

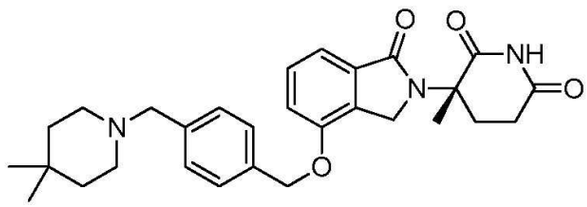
Etapa 3: (S)-3-metil-3-(1-oxo-4-((4-((4-(trifluorometil)piperidin-1-il)metil)bencil)oxi)isoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona

Una mezcla de metansulfonato de (S)-4-((2-(3-metil-2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-4-iloxi)metil)bencilo (0.40 g, 0.847 mmol) y clorhidrato de

4-(trifluorometil)piperidina (0.161 g, 0.847 mmol) se enfrió a 0°C, y luego se agregó DIEA (0.310 ml, 1.778 mmol). Después de 6 horas, la rxn se evaporó bajo vacío, y el residuo se disolvió se dividió entre EtOAc (50 mL) y agua (50 mL), y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (50 mL). Las fracciones orgánicas combinadas se extrajeron con HCl 1N (2 x 50 mL). Los extractos acuosos combinados se lavaron con EtOAc (50 mL), y luego se hicieron básicos utilizando 10% de carbonato de sodio acuoso. Esta mezcla luego se extrajo con EtOAc (2x50 mL), y los extractos combinado se lavaron con salmuera (100 mL), se secaron ($MgSO_4$), y evaporaron bajo vacío, proporcionado 0.39 g como un sólido blanco, en 87% de rendimiento; pf 168-170°C. HPLC: Waters X-Terra, 3.9 X 150 mm, 5 µm, 1 ml/min, 240 nm, 5/95 a 95/5 CH_3CN-0.1% $NH_4(HCO_2)$ durante 5 minutos luego 10 min 95/5 CH_3CN-0.1% $NH_4(HCO_2)$: 5.73 (100%). ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 1.33 - 1.54 (m, 2H), 1.68 (s, 3H), 1.73 - 1.81 (m, 2H), 1.83 - 2.04 (m, 3H), 2.16 - 2.35 (m, 1H), 2.51 - 2.80 (m, 3H), 2.81 - 2.95 (m, 2H), 3.48 (s, 2H), 4.56 (d, *J*= 17.6 Hz, 1H), 4.68 (d, *J*= 17.6 Hz, 1H), 5.24 (s, 2H), 7.23 (d, *J*= 7.4 Hz, 1H), 7.27 - 7.37 (m, 3H), 7.40 - 7.52 (m, 3H), 10.85 (s, 1H). ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 20.68, 24.24, 27.77, 28.99, 38.93, (q, *J* = 38.9 Hz), 45.59, 51.43,57.18,61.62, 69.41, 114.79, 114.81, 127.71, 127.87 (q, *J* = 278 Hz), 128.82, 129.74, 129.97, 133.91, 135.22, 138.18, 153.38, 167.00, 172.39, 173.47. Análisis Calculado para $C_{28}H_{30}F_3N_3O_4$ +0-3 H_2O: C, 62.87%; H, 5.77%; N, 7.85%; Encontrado: C, 62.87%; H, 5.67%; N, 7.86%.

5.263 (S)-3-(4-((4-((4,4-DIMETILPIPERIDIN-1-IL)METIL)BENZIOXI)-1-OXOISOINDOLIN-2-IL)-3-METILPIPERIDIN-

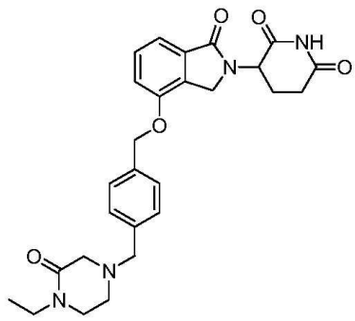
2,6-DIONA



Una mezcla de metansulfonato de (S)-4-((2-(3-metil-2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-4-iloxi)metil)bencilo (0.33 g, 0.698 mmol) y clorhidrato de 4,4-dimetilpiperidina (0.105 g, 0.698 mmol) se enfrió a 0°C, y luego se agregó DIEA (0.255 ml, 1.467 mmol). Después de 16 horas, la mezcla se evaporó bajo vacío. El residuo se dividió entre EtOAc (100 mL) y agua (100 mL), y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (100 mL). Las fases orgánicas combinadas se extrajeron con HCl 1N (2 x 75 mL), y los extractos combinados se lavaron con EtOAc (100 mL) y luego se hicieron básicos utilizando carbonato de sodio sólido. La mezcla acuosa luego se extrajo con EtOAc (2 x 75 mL), y los extractos combinados se lavaron con agua (100 mL), se secaron ($MgSO_4$), y se evaporaron, proporcionado el producto como un sólido blanco, 250 mg, en 73% de rendimiento; pf 158-160°C. HPLC: Simetría del Agua C-18, 3.9 X 150 mm, 5 µm, 1 ml/min, 240 nm, 10/90 gradiente a 90/10 CH_3CN/0.1% de H_3PO_4 en 10 minutos luego 90/10 CH_3CN/0.1% de H_3PO_4 durante 5 min: 5.79(95.52%). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 0.89 (s, 6H), 1.20 - 1.38 (m, 4H), 1.68 (s, 3H), 1.81 - 1.94 (m, 1H), 2.22 - 2.41 (m, 4H), 2.53 - 2.83 (m, 3H), 3.46 (s, 2H), 4.56 (d, *J*= 17.6 Hz, 1H), 4.61 - 4.75 (m, *J*= 17.8 Hz, 1H), 5.23 (s, 2H), 7.22 (d, *J*= 7.4 Hz, 1H), 7.26 - 7.37 (m, 3H), 7.38 - 7.50 (m, 3H), 10.85 (s, 1H). ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 20.68, 27.77, 28.04, 28.18, 28.99, 38.32, 45.59, 49.38, 57.18, 62.09, 69.45, 114.78, 114.79, 127.67, 128.79, 129.72,

129.97, 133.89, 135.03, 138.76, 153.38, 167.00, 172.39, 173.47. Análisis Calculado para $C_{29}H_{35}N_3O_4$ + 0.3 H_2O: C, 70.36%; H, 7.25%; N, 8.49%; Encontrado: C, 70.41%; H, 7.18%; N, 8.41%.

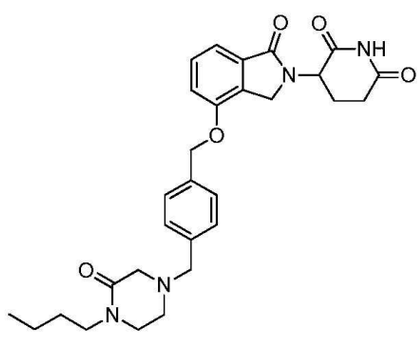
5.264 3-(4-((4-((4-ETIL-3-OXOPIPERAZIN-1-IL)METIL)BENCIL)OXI)-1-OXOISOINDOLIN-2-IL)PIPERIDIN-2,6-DIONA



Una solución de clorhidrato de 1-etilpiperazin-2-ona (83 mg, 0.496 mmol) y DIEA (0.276 mL, 1.579 mmol) en MeCN seco (5 mL, 96 mmol) se agregó a 3-(4-(4-(bromometil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona (200 mg, 0.451 mmol). La solución resultante (ámbar pálida) se agitó a 40°C durante 1 hora. La mezcla se extrajo con acetato de etilo y $NaHCO_3$ 1N. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó (Na_2SO_4), se filtró, y se concentró al vacío para dar 3-(4-((4-((4-etil-3-oxopiperazin-1-il)metil)bencil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona como un sólido blanco (169 mg, 76% de rendimiento): HPLC: Simetría del Agua C18, 5 µm, 3.9 x 150 mm, 1 ml/min, 240 nm, 15/85 CH_3CN/0.1% de H_3PO_4, 7.41 min (99.5%); pf: 163-165°C; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1.01 (t, *J*= 12 Hz, 3H, CH_3), 1.87 - 2.08 (m, 1H, CHH), 2.34 - 2.48 (m, 1H, CHH), 2.52 - 2.68 (m, 3H, CH_2, CHH), 2.81 - 3.02 (m, 1H, CHH), 2.94 (s, 2H, CH_2), 3.17 - 3.31 (m, 4H, CH_2, CH_2), 3.53 (s, 2H, CH_2), 4.25 (d, *J*= 17.4 Hz, 1H, CHH), 4.42 (d,

J= 17.6 Hz, 1H, CHH), 5.11 (dd, *J*= 5.1, 13.2 Hz, 1H, CH), 5.24 (s, 2H, CH_2), 7.24 - 7.40 (m, 4H, Ar), 7.41 - 7.61 (m, 3H, Ar), 10.96 (s, 1H, NH). ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 11.89, 22.33, 31.16, 45.07, 45.17, 48.86, 51.56, 56.81, 60.27, 69.36, 114.97, 115.22, 127.70, 128.95, 129.78, 129.93, 133.28, 135.52, 137.15, 153.48, 165.23, 167.97, 170.93, 172.78; Una señal de carbono es traslapada con DMSO; LCMS: MH = 491; Análisis Calculado para $C_{27}H_{30}N_4O_5$ + 0.35 H_2O: C, 65.27; H, 6.23; N, 11.28; Encontrado: C, 65.27; H, 6.25; N, 11.06.

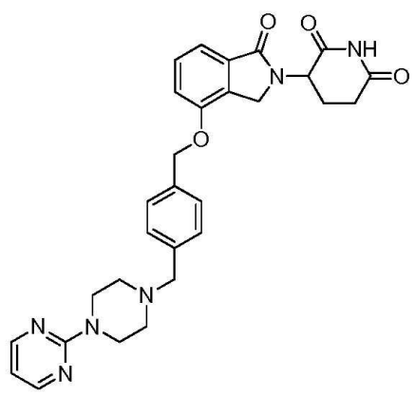
5.265 3-(4-((4-((4-BUTIL-3-OXOPIPERAZIN-1-IL)METIL)BENCIL)OXI)-1-OXOISOINDOLIN-2-IL)PIPERIDIN-2,6-DIONA



A una solución de 3-(4-(4-(bromometil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona (200 mg, 0.451 mmol) en MeCN seco (5 mL, 96 mmol), se agregó 1-butilpiperazin-2-ona (82 mg, 0.496 mmol) y DIEA (0.158 mL, 0.902 mmol). La solución clara amarillenta se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla sin purificar en acetato de etilo se extrajo con $NaHCO_3$ 1N, luego salmuera. La capa orgánica se secó (Na_2SO_4), se filtró, y se concentró al vacío para dar 3-(4-((4-((4-butil-3-oxopiperazin-1-il)metil)bencil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona como un sólido

blanco (160 mg, 68% de rendimiento): HPLC: Simetría del Agua C18, 5 µm, 3.9 x 150 mm, 1 ml/min, 240 nm, 20/80 CH_3CN/0.1% de H_3PO_4, 6.52 min (99.5%); pf: 138-140°C; ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 0.88 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, CH_3), 1.14-1.33 (m, 2H, CH_2), 1.36 - 1.55 (m, 2H, CH_2), 1.88 - 2.05 (m, 1H, CHH), 2.34 - 2.47 (m, 1H, CHH), 2.52 - 2.68 (m, 3H, CH_2, CHH), 2.80 - 3.01 (m, 3H, CH_2, CHH), 3.17 - 3.29 (m, 4H, CH_2, CH_2), 3.53 (s, 2H, CH_2), 4.25 (d, *J*= 17.6 Hz, 1H, CHH), 4.42 *(d, J*= 17.6 Hz, 1H, CHH), 5.11 (dd, *J*= 5.1, 13.2 Hz, 1H, CH), 5.24 (s, 2H, CH_2), 7.25 - 7.41 (m, 4H, Ar), 7.42 - 7.57 (m, 3H, Ar), 10.96 (s, 1H, NH); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 13.64, 19.44, 22.33, 28.41, 31.16, 44.85, 45.07, 45.73, 48.88, 51.56, 56.81, 60.27, 69.36, 114.97, 115.22, 127.70, 128.95, 129.78, 129.95, 133.30, 135.53, 137.13, 153.48, 165.48, 167.97, 170.95, 172.80; LCMS: MH = 519; Análisis Calculado para $C_{27}H_{30}N_4O_5$ + 0.6 H_2O: C, 65.79; H, 6.70; N, 10.58; Encontrado: C, 65.76; H, 6.59; N, 10.56.

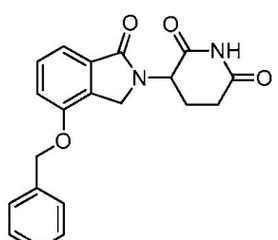
5.266 3-(1-OXO-4-((4-((4-(PIRIMIDIN-2-IL)PIPERAZIN-1-IL)METIL)BENCIL)OXI)ISOINDOLIN-2-IL)PIPERIDIN-2,6-DIONA



Una mezcla de 3-(4-(4-(bromometil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona (205 mg, 0.462 mmol) en MeCN (8 mL) se agitó a temperatura ambiente. A la

solución se agregó 2-(piperazin-1-il)pirimidina (81 mg, 0.495 mmol), seguida por DIEA (0.145 mL, 0.832 mmol). La mezcla se mantuvo a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla rxn sin purificar se diluyó con EtOAc. La capa orgánica se lavó con $NaHCO_3$ 1N (2 x 25 mL), salmuera y se secó sobre Na_2SO_4. El solvente se removió al vacío para dar 3-(1-oxo-4-((4-((4-(pirimidin-2-il)piperazin-1-il)metil)bencil)oxi)isoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona como un sólido blanco (244 mg, 100% de rendimiento): HPLC: Simetría del Agua C_{18}, 5 µm, 3.9 x 150 mm, 1 ml/min, 240 nm, 20/80 CH_3CN/0.1% de H_3PO_4, 4.26 min (97.3%), pf: 142-144°C; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1.89 - 2.06 (m, 1H, CHH), 2.41 (t, J=4.9Hz, 4H, CH_2, CH_2), 2.47 (br. s., 1H, CHH), 2.53 - 2.63 (m, 1H, CHH), 2.83 - 2.99 (m, 1H, CHH), 3.52 (s, 2H, CH_2), 3.72 (t, *J*= 4.7 Hz, 4H, CH_2, CH_2), 4.26 (d, *J*= 17.6 Hz, 1H, CHH), 4.43 *(d,J*= 17.6 Hz, 1H, CHH), 5.11 (dd, *J=5.2,* 13.1 Hz, 1H, CH), 5.24 (s, 2H, CH_2), 6.61 (t, *J* = 4.7 Hz, 1H, Pyr), 7.27 - 7.39 (m, 4H, Ar), 7.42 - 7.55 (m, 3H, Ar), 8.34 (d, *J*= 4.7 Hz, 2H, Pyr), 10.97 (s, 1H, NH). Véase ~0.15 eq. de EtOAc en H-NMR. ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 22.33, 31.16, 43.26, 45.07, 51.56, 52.35, 61.72, 69.39, 110.01, 114.96, 115.20, 127.64, 128.94, 129.78, 129.93, 133.30, 135.30, 137.89, 153.49, 157.82, 161.16, 167.97, 170.95, 172.80; LCMS: MH = 527; Análisis Calculado para $C_{29}H_{30}N_6O_4$ + 0.49 H_2O + 0.15 EtOAc: C, 64.80; H, 5.91; N, 15.32; Encontrado: C, 64.80; H, 5.75; N, 15.32.

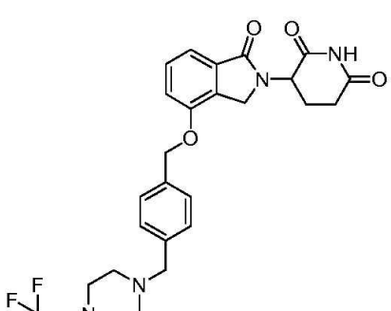
5.267 3-(1-OXO-4-((4-((3-OXO-4-(PIRIDIN-2-IL)PIPERAZIN-1-IL)METIL)BENCIL)OXI)ISOINDOLIN-2-IL)PIPERIDIN-2,6-DIONA



A una suspensión de (S)-(4-(4-(bromometil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona (200 mg, 0.451 mmol) y diclorhidrato de 1-(piridin-2-il)piperazin-2-ona (124 mg, 0.496 mmol) en MeCN seco (5 mL), se agregó DIEA (0.276 mL, 1.579 mmol). Los sólidos se disolvieron con agitación para dar una solución amarilla la cual se calentó hasta 40°C durante 3 días. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (~150 mL) y se lavó con $NaHCO_3$ 1 N (2 x 30 mL) y salmuera. La capa orgánica clara se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, y se concentró al vacío para dar un residuo cristalino. El residuo se trató con agua (30 mL) y la mezcla se sometió a sonicación extensiva para dar un sólido bien dispersado que se recolectó por filtración y se lavó con agua adicional (~45 mL). La torta se sometió a suspensión en Et_2O, se trituró con ayuda de una espátula, y luego se filtró. Los procesos se repitieron 4 veces (total volumen filtrado de Et_2O ~125 mL). La torta se secó por succión y luego se secó en un horno al vacío para dar un sólido blanquecino (143 mg). El sólido se disolvió en DMF (10 mL) y se purificó utilizando HPLC preparativo de fase inversa. El producto se eluyó con un gradiente de acetonitrilo/agua (0.1% de ácido fórmico en ambas fases móviles, 5% a 80% de MeCN durante 20 minutos) y las fracciones se recolectaron por la activación de masas. Las fracciones deseadas se combinaron y se concentraron al vacío y el residuo se trató con agua y se sometió a

sonicación para dar una suspensión blanca. El sólido se filtró y luego se secó en un horno al vacío a 50°C durante la noche para dar 3-(1-oxo-4-((4-((3-oxo-4-(piridin-2-il)piperazin-1-il)metil)bencil)oxi)isoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona como un sólido blanco (72mg, 30% de rendimiento): HPLC: Simetría del Agua C_{18}, 5 µm, 3.9 x 150 mm, 1 ml/min, 240 nm, 20/80 CH_3CN/O.P/0 H_3PO_4, 4.98 min (97.9%); pf: 224-226°C; ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 1.85 -2.05 (m, 1H, CHH), 2.35 - 2.48 (m, 1H, CHH), 2.57 (d, *J*= 18.3 Hz, 1H, CHH), 2.80 (*t, J* = 5.0 Hz, 2H, CH_2), 2.84 - 3.00 (m, 1H, CHH), 3.23 (s, 2H, CH_2), 3.64 (s, 2H, CH_2), 3.87 (t, *J* = 5.4 Hz, 2H, CH_2), 4.26 (d, *J*= 17.6 Hz, 1H, CHH), 4.43 (d, *J*= 17.6 Hz, 1H, CHH), 5.11 (dd, *J*= 5.2, 13.1 Hz, 1H, CH), 5.25 (s, 2H, CH_2), 7.22 (ddd, *J*= 2.3, 4.9, 6.0 Hz, 1H, Ar), 7.33 (dd, *J*= 1.6, 7.8 Hz, 2H, Ar), 7.37 - 7.44 (m, 2H, Ar), 7.44 - 7.55 (m, 3H, Ar), 7.74 -7.88 (m, 2H, Ar), 8.44 (dt, *J*= 1.4, 4.7 Hz, 1H, Ar), 10.96 (s, 1H, NH); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 22.33, 31.16, 45.07, 46.11, 48.89, 51.56, 57.64, 60.09, 69.38, 114.99, 115.23, 119.62, 120.83, 127.74, 129.01, 129.80, 129.95, 133.30, 135.62, 136.99, 137.31, 147.70, 153.07, 153.48, 166.92, 167.97, 170.95, 172.80.; LCMS: MH = 540; Análisis Calculado para $C_{30}H_{29}N_5O$ + 0.49 H_2O + 0.15 EtOAc: C, 64.80; H, 5.91; N, 15.31; Encontrado: C, 64.80; H, 5.75; N, 15.32.

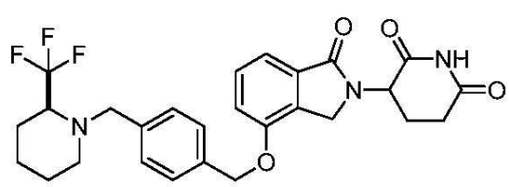
5.268 3-(1-OXO-4-((4-((4-(2,2,2-TRIFLUOROETIL)PIPERAZIN-1-IL)METIL)BENCIL)OXI)ISOINDOLIN-2-IL)PIPERIDIN-2,6-DIONA



A frasco de reacción de 20-mL se cargó con (S)-3-(4-(4-(bromometil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona (307 mg, 0.693 mmol), 1-(2,2,2-trifluoroetil)piperazina (170 mg, 0.706 mmol), y bromuro catalítico de tetrabutilamonio (22.33 mg, 0.069 mmol). A la mezcla se agregó MeCN seco (5 mL) seguida por DIEA (0.423 mL, 2.424 mmol). La agitación resultó en una solución amarilla clara que se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla sin purificar se dividió entre EtoAc (~150 mL) y $NaHCO_3$ 1N (~50 mL). La capa orgánica se lavó dos veces más con $NaHCO_3$ 1 N (2 x 35 mL) y salmuera, se secó (Na_2SO_4), y se concentró al vacío para dar un sólido vítreo. Et_2O (~30 mL) se agregó y la mezcla se sometió a sonicación extensivamente hasta que se obtuvo una suspensión bien dispersada. A la mezcla, se agregaron n-hexanos (~30 mL) con sonicación intermitente para disolver más el resto de los agregados sólidos. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche y luego se filtró en un embudo fritado medio con succión. El residuo sólido en el matraz se transfirió al embudo con más n-hexanos (~30 mL). El sólido se secó por succión y luego se trituró con H_2O (20 mL). El sólido restante se recolectó sobre un embudo de filtro y la torta se lavó con agua (~250 mL), secada por succión, y luego se secó además en un horno al vacío a 50°C para dar 3-(1-oxo-4-((4-((4-(2,2,2-trifluoroetil)piperazin-1-il)metil)bencil)oxi)isoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona como un sólido amarillo pálido (262 mg, 71% de rendimiento): HPLC: Simetría del Agua C18, 5 µm,

3.9 x 150 mm, 1 ml/min, 240 nm, 22/78 CH_3CN/0.1% de H_3PO_4, 4.49 min (94.7%); pf: 133- 413 - 135°C; ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 1.88 - 2.05 (m, 1H, CHH), 2.22 - 2.48 (m, 5H, CH_2, CH_2, CHH), 2.52 - 2.71 (m, 5H, CH_2, CH_2, CHH), 2.82 - 3.02 (m, 1H, CHH), 3.13 *(q, J* = 10.3 Hz, 2H, CH_2CF_3), 3.46 (s, 2H, CH_2N), 4.25 (d, *J*= 17.4 Hz, 1H, lactama CHH), 4.42 (d, *J* = 17.6 Hz, 1H, lactama CHH), 5.11 (dd, *J=4.9,* 13.2 Hz, 1H, alfa-CH), 5.22 (s, 2H, CH_2O), 7.26 - 7.39 (m, 4H, Ar), 7.40 - 7.56 (m, 3H, Ar), 10.97 (s, 1H, NH); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 22.33, 31.16, 45.06, 51.55, 52.42, 53.06, 56.81 *(q,J*= 29.7 Hz, CCF_3), 61.56, 69.39, 114.96, 115.20, 125.90 (q, *J*= 280.6 Hz, CF_3), 127.58, 128.85, 129.78, 129.93, 133.28, 135.21, 137.95, 153.49, 167.97, 170.95, 172.80. Las señales externas de cuarteto en 125.90 son demasiado débiles para observarse. LCMS: MH = 531; Análisis Calculado para $C_27H_{29}F_3N_4O4$-+ 0.24 H_2O: C, 60.63; H, 5.56; N, 10.47; F, 10.66; Encontrado: C, 60.64; H, 5.49; N, 10.20; F, 9.56.

5.269 <u>3-(1-OXO-4-((4-(((S)-2-(TRIFLUOROMETIL)PIPERIDIN-1-IL)METIL)BENCIL)OXI)ISOINDOLIN-2-IL)PIPERIDIN-2,6-DIONA</u>

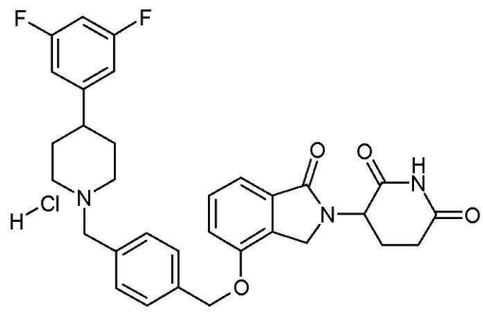


En un frasco de reacción de 20-mL, (S)-3-(4-(4-(bromometil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona (350 mg, 0.790 mmol) se disolvió en MeCN seco (5 m). A la solución se agregó (S)-2-(trifluorometil)piperidina (140 mg, 0.916 mmol) seguida por DIEA (0.345 mL, 1.974 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15

horas y luego a 70°C durante 8 horas durante la noche. La mezcla de reacción se dividió entre EtOAc (~100 mL) y agua (~25 mL). La capa orgánica se lavó con $NaHCO_3$ 1 N (~75 mL) y salmuera, se secó (Na_2SO_4), y se concentró al vacío para dar un sólido blanco. El sólido se disolvió en DMF (8 mL), pasa a través de un filtro de jeringa, y el filtrado se inyectó en un HPLC preparativo de fase inversa. El producto se eluyó con un gradiente de acetonitrilo/agua (0.1% de ácido fórmico en ambas fases móviles, 5% a 95% de MeCN durante 20 minutos) y las fracciones se recolectaron por la activación de masas. Las fracciones deseadas se combinaron y se concentraron al vacío para remover todo el MeCN y más del agua, produciendo una suspensión blanca (~20 mL). El sólido se recolectó por filtración, la torta se secó por succión, y luego se secó en un horno al vacío a 50°C durante 5 horas para dar 3-(1-oxo-4-((4-(((S)-2-(trifluorometil)piperidin-1-il)metil)bencil)oxi)isoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona como un sólido blanco (506 mg, 51% de rendimiento): HPLC: Simetría del Agua C18, 5 µm, 3.9 x 150 mm, 1 ml/min, 240 nm, 45/55 CH_3CN/0.1% de H_3PO_4, 3.46 min (97.6%); pf: 120-122; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1.38 - 1.63 (m, 4H, CH_2, CH_2), 1.67 - 1.90 (m, 2H, CH_2), 1.91 - 2.05 (m, 1H, CHH), 2.36 - 2.48 (m, 2H, CHH, CHH), 2.53 - 2.62 (m, 1H, CHH), 2.64 - 2.78 (m, 1H, CHH), 2.82 - 2.99 (m, 1H, CHH), 3.46 (qt, *J*= 4.9, 9.5 Hz, 1H, $CHCF_3$), 3.84 (s, 2H, CH_2), 4.25 (d, *J= 17.4 H*z, 1H, CHH), 4.42 *(d, J= 17.4 H*z, 1H, CHH), 5.11 (dd, *J=5.2,* 13.1 Hz, 1H, CH), 5.23 (s, 2H, CH_2), 7.29 - 7.39 (m, 4H, Ar), 7.41 - 7.54 (m, 3H, Ar), 10.97 (s, 1H, NH); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 19.64, 22.31, 22.94, 31.16, 45.06, 46.15, 51.55, 58.03 *(q, J*= 24.2 Hz, CCF_3), 57.84, 69.39, 114.94, 115.20, 126.02, 127.70, 128.14,

129.78, 129.87, 129.95, 133.28, 135.25, 139.12, 153.49, 167.97, 170.95, 172.80. CF_3 el cuarteto no esta asignado. Una señal de carbón en la región alifática no se observó; posiblemente se traslapó con otra señal; LCMS: MH = 516; Análisis Calculado para $C_{27}H_{28}F_3N_3O_4$.+ 0.5 H_2O: C, 61.83; H, 5.57; N, 8.01; F, 10.87; Encontrado: C, 61.92; H, 5.48; N, 7.94; F, 10.08.

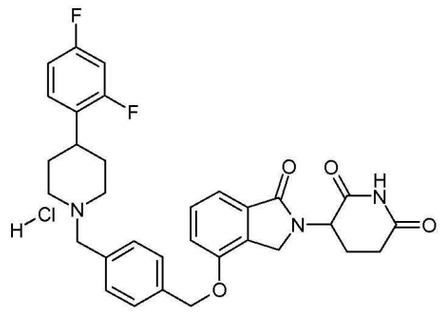
5.270 CLORHIDRATO DE 3-(4-{4-[4-(3,5-DIFLUORO-FENIL)-PIPERIDIN-1-ILMETIL]-BENCILOXI}-1-OXO-1,3-DIHIDRO-ISOINDOL-2-IL)-PIPERIDIN-2,6-DIONA,



A la solución DE CH_2Cl_2 de 3-(4-(4-(bromometil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona (350 mg, 0.790 mmol) se agregó DIPEA (0.414 ml, 2.369 mmol) y 4-(3,5-difluorofenil)piperidina (156 mg, 0.790 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche, se agregó agua (20 mL) y se extrajo. La capa orgánica se concentró y el sólido resultante se purificó sobre columna de gel de sílice eluída con CH_2Cl_2/MeOH para dar un sólido blanco. El sólido se disolvió en CH_2Cl_2 (20 mL) y se agregó 3 mL de HCl (2.0M en éter). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La suspensión resultante se filtró para dar clorhidrato de 3-(4-{4-[4-(3,5-difluoro-fenil)-piperidin-1-ilmetil]-benciloxi}-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-

piperidin-2,6-diona, como un sólido blanco (0.27g, 61%). Punto de fusión: 281-283°C. LC-MS m/e= 560. HPLC Simetría del Agua C-18, 3.9 X 150 mm, 5 micro, 1 ml/min, 240 nm, gradiente 5/95 a 5/95 CH_3CN/0.1% de H_3PO_4 en H_2O durante 5 minutos y permaneció en 95/5 durante 5 min: 7.05 min (98.6%). ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 1.89 - 2.14 (m, 5H, CH_2, CH_2, CHH), 2.36 - 2.45 (m, 1H, CHH), 2.55 - 2.64 (m, 1H, CHH), 2.79 - 2.95 (m, 2H, CHH), 2.95 - 3.10 (m, *J*= 18.5 Hz, 2H, CH_2), 3.42 (d, *J*= 11.9 Hz, 2H, CH_2), 4.22 - 4.50 (m, 4H, CH_2, CH_2), 5.12 (dd, *J=5.1,* 13.2 Hz, 1H, NCH), 5.31 (s, 2H, CH_2), 6.96 (dd, *J=2.1,* 8.9 Hz, 2H, Ar), 7.04 - 7.16 (m, 1H, Ar), 7.29 - 7.38 (m, 2H, Ar), 7.43 - 7.54 (m, 1H, Ar), 7.55 - 7.69 (m, 4H, Ar), 10.66 (br. s., 1H, HCl), 10.97 (s, 1H, NH). ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 22.40, 29.02, 31.21, 38.24, 45.09, 51.30, 51.61, 58.65, 69.03, 101.73, 102.06, 102.40, 109.69, 109.79, 109.91, 110.01, 115.00, 115.39, 127.85, 128.03, 129.36, 129.85, 129.98, 131.09, 131.63, 133.38, 138.07, 148.79, 148.91, 153.37, 160.92, 164.00, 164.17, 167.96, 170.98, 172.83; Análisis Calculado para $C_{32}H_{31}F_2N_3O_4$ HCl+1.3 H_2O, C: 62.04; H: 5.63%; N: 6.78%; Encontrado: C: 61.73; H: 5.56%; N: 6.72%.

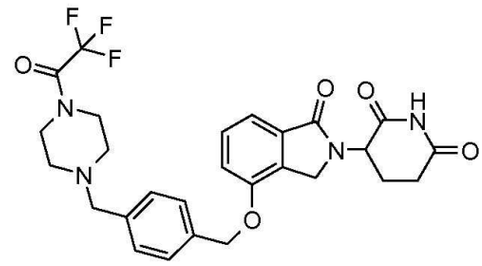
5.271 <u>CLORHIDRATO DE 3-(4-{4-[4-(2,4-DIFLUORO-FENIL)-PIPERIDIN-1-ILMETIL]-BENCILOXI}-1-OXO-1,3-DIHIDRO-ISOINDOL-2-IL)-PIPERIDIN-2,6-DIONA</u>



A la solución de CH_2Cl_2 DE 3-(4-(4-(bromometil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona (350 mg, 0.790 mmol) y 4-(2,4-difluorofenil)piperidina (171 mg, 0.869 mmol) se agregó N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (0.422 ml, 2.369 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Se agregó agua (15 mL) a la mezcla de reacción y se extrajo. La capa orgánica se concentró y el sólido se disolvió en CH_2Cl_2. La solución se agregó HCl (2 mL, 2.0 M en éter) y se agitó durante 1 hora. La suspensión se filtró para dar clorhidrato de 3-(4-{4-[4-(2,4-Difluoro-fenil)-piperidin-1-ilmetil]-benciloxi}-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piperidin-2,6-diona como un sólido blanco (0.18 g, 40%). Punto de fusión: 274-276°C. LC-MS m/e= 560. HPLC Simetría del Agua C-18, 3.9 X 150 mm, 5 micro, 1 ml/min, 240 nm, gradiente 5/95 a 5/95 CH_3CN/ 0.1% de H_3PO_4 en H_2O durante 5 minutos y permaneció en 95/5 durante 5 min: 7.03 min (94%). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1.81 - 2.21 (m, 5H, CH_2, CH_2, CH), 2.35 - 2.48 (m, 1H, CHH), 2.53 - 2.66 (m, 1H, CHH), 2.82 - 2.99 (m, 1H, CHH), 3.09 *(d, J* = 10.0 Hz, 3H, CH_2, CHH), 3.42 (d, *J*= 11.7 Hz, 2H, CH_2), 4.22 - 4.50 (m, 4H, CH_2,CH_2), 5.12 *(dd, J*= 4.9, 13.2 Hz, 1H, CHN), 5.31 (s, 2H, CH_2), 7.04 - 7.15 (m, 1H, Ar), 7.16-7.27 (m, 1H, Ar), 7.27 - 7.37 (m, 2H, Ar), 7.44 - 7.54 (m, 1H, Ar), 7.56 - 7.67 (m, 3H, Ar), 10.52 (br. s., 1H, HCl), 10.97 (s, 1H, NH); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 22.40, 28.37, 31.21, 32.04, 45.09, 51.48, 51.61, 58.84, 69.03, 103.60, 103.95, 104.30, 111.58, 111.83, 115.00, 115.39, 127.85, 128.73, 128.85, 128.93, 129.36, 129.85, 129.98, 131.62, 133.38, 138.09, 153.37, 161.62, 167.96, 170.98, 172.83; Análisis Calculado para $C_{32}H_{31}F_2N_3O_4$ HCl+0.8 H_2O; C: 62.96%; H: 5.55%; N: 6.88%; Encontrado: C:

62.83%, H: 5.38%; N: 6.87%.

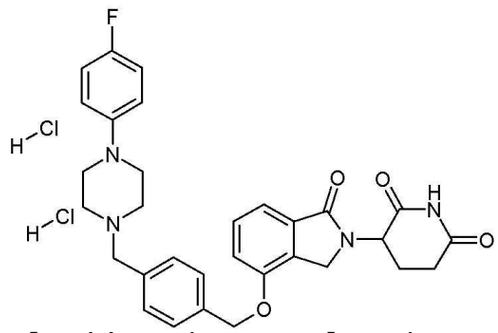
5.272 3-(1-OXO-4-{4-[4-(2,2,2-TRIFLUORO-ACETIL)-PIPERAZIN-1-ILMETIL]-BENCILOXI}-1,3-DIHIDRO-ISOINDOL-2-IL)-PIPERIDIN-2,6-DIONA



A la solución agitada de 3-(4-(4-(bromometil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona (300 mg, 0.68 mmol) en DCM (7 mL) a temperatura ambiente se agregó la solución de 2,2,2-trifluoro-1-(piperazin-1-il)etanona (185 mg, 1.0 mmol) en DCM (1 mL) seguido por la adición de DIPEA (0.236 ml, 1.4 mmol). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 7.5 horas y la reacción en su mayoría se completó. La mezcla de reacción se agregó mediante DCM (30 mL) y agua (20 mL). La mezcla se extrajo. La capa orgánica se secó mediante $MgSO_4$ y se concentró bajo vacío. El residuo se purificó por ISCO para dar un sólido blanco el cual además se purificó al agitarse en EtOAc (3 mL) para dar 3-(1-Oxo-4-{4-[4-(2,2,2-trifluoro-acetil)-piperazin-1-ilmetil]-benciloxi}-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piperidin-2,6-diona como un sólido blanco (180 mg, 49% de rendimiento). HPLC: Simetría del Agua C-18, 3.9 **X** 150 mm, 5 µm, 1 ml/min, 240 nm, 20/80, (CH_3CN/0.1% de H_3PO_4), 5.21 min (99.9%); pf: 125-127°C; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1.91 - 2.05 (m, 1H, CHH), 2.38 - 2.48 (m, 5H, CHH, CH_2, CH_2), 2.53 - 2.65 (m, 1H, CHH), 2.85 - 3.01 (m, 1H, CHH), 3.47 - 3.70 (m, 6H, CH_2, CH_2, CH_2),

4.17 - 4.55 (m, 2H, CHH, CHH), 5.11 (dd, *J*= 5.1, 13.2 Hz, 1H, CHH), 5.23 (s, 2H, CH_2), 7.33 (dd, *J*= 4.1, 7.8 Hz, 4H, Ar), 7.40 - 7.56 (m, 3H, Ar), 10.97 (s, 1H, NH); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 21.82, 30.65, 42.42, 44.54, 44.81, 51.02, 51.14, 51.81, 60.57, 68.81, 114.43, 114.70, 127.15, 128.45, 129.28, 129.41, 132.78, 134.93, 136.90, 152.96, 167.46, 170.44, 172.29; LCMS MH = 545; Análisis Calculado para $C_{27}H_{27}F_3N_4O_5$+0.3 H_2O: C, 58.97; H, 5.06; N, 10.19; Encontrado: C, 58.85; H, 4.82; N, 10.03.

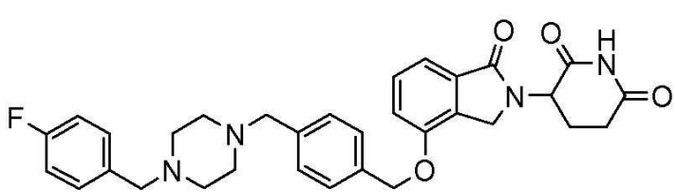
5.273 <u>DICLORHIDRATO DE 3-(4-{4-[4-(4-FLUORO-FHENIL)-PIPERAZIN-1-ILMETIL]-BENCILOXI]-1-OXO-1,3-DIHIDRO-ISOINDOL-2-IL)-PIPERIDIN-2,6-DIONA,</u>



A la solución de CH_2Cl_2 de 3-(4-(4-((4-(4-fiuorofenil)piperazin-1-il)metil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona (0.23 g, 0.424 mmol) y 1-(4-fluorofenil)piperazina (142 mg, 0.790 mmol) se agregó N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (422 µl, 2.369 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se agregó agua (15 mL) y se extrajo. La capa orgánica se concentró y el sólido resultante se disolvió en CH_2Cl_2 (35 mL) y se agregó por goteo HCl 2M en éter. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La suspensión se filtró para dar diclorhidrato de 3-(4-{4-[4-(4-fluoro-fenil)-piperazin-1-ilmetil]-benciloxi}-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-

piperidin-2,6-diona, como un sólido blanco (230 mg, 54%). Punto de fusión: 191-193°C. LC-MS m/e= 543. HPLC Simetría del Agua C-18, 3.9 X 150 mm, 5 micro, 1 ml/min, 240 nm, gradiente 5/95 a 5/95 CH_3CN/0.1% de H_3PO_4 en H_2O durante 5 minutos y permaneció en 95/5 durante 5 min: 6.67 min (96%). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1.80 -2.09 (m, 1H, CHH), 2.36 - 2.45 (m, *J* =4.3 Hz, 1H, CHH), 2.58 (d, *J* = 18.5 Hz, 1H, CHH), 2.81 - 3.00 (m, 1H, CHH), 3.16 (d, *J*= 8.9 Hz, 4H, CH_2, CH_2), 3.34 (d, *J*= 8.1 Hz, 2H, CH_2), 3.63 - 3.80 (m, 2H, CH_2), 4.15 - 4.62 (m, 4H, CH_2, CH_2), 5.12 (dd, *J* = 5.1, 13.2 Hz, 1H, CHN), 5.30 (s, 2H, CH_2), 6.89 - 7.06 (m, 2H, Ar), 7.04 - 7.16 (m, 2H, Ar), 7.26 - 7.42 (m, 2H, Ar), 7.42 - 7.55 (m, 1H, Ar), 7.54 - 7.64 (m, 2H, Ar), 7.64 - 7.79 (m, 2H, Ar), 10.97 (s, 1H, nh), 11.46 (br. s., 1H, HCl); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 22.39, 31.21, 45.10, 45.91, 50.16, 51.61, 58.05, 69.03, 114.98, 115.36, 115.65, 117.78, 117.88, 127.85, 129.24, 129.85, 130.00, 131.69, 133.37, 138.06, 146.34, 153.37, 154.99, 158.12, 167.98, 170.96, 172.83; Análisis Calculado para $C_{31}H_{31}FN_4O_4$ +1.8 HCl + 2H_2O: C: 57.79%; H: 5.76%; N: 8.70%; Cl: 9.90%; Encontrado: C: 57.61%, H: 5.64%; N: 8.60%, Cl: 9.54%.

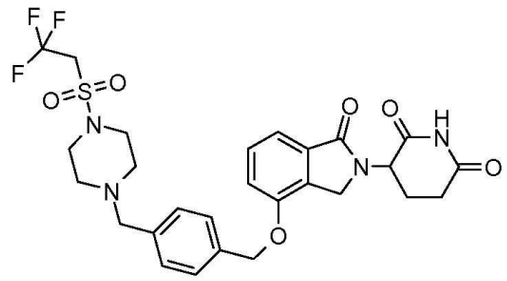
5.274 <u>3-(4-{4-[4-(4-FLUORO-BENCIL)-PIPERAZIN-1-ILMETIL]-BENCILOXI}-1-OXO-1,3-DIHIDRO-ISOINDOL-2-IL)-PIPERIDIN-2,6-DIONA</u>



A la solución de CH_3CN (10 ml) de 3-(4-(4-(bromometil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-

diona (0.40 g, 0.902 mmol) se agregó 1-(4-fluorobencil)piperazina (0.193 g, 0.993 mmol) y N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (0.298 ml, 1.805 mmol). La solución se agitó a temperatura ambiente durante dos horas. Se agregó agua (20 ml) a la solución de reacción y se extrajo con cloruro de metileno (2x30 ml), se lavó con salmuera, se evaporó y el sólido blanquecino se purificó por columna de gel de sílice ($MeOH/CH_2Cl_2$) para dar 3-(4-{4-[4-(4-Fluoro-bencil)-piperazin-1-ilmetil]-benciloxi}-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piperidin-2,6-diona como un sólido blanco (0.336 g, 66.9% de rendimiento); pf, 222-224°C. HPLC: Simetría del Agua C-18, 3.9 X 150 mm, 5 µm, 1 ml/min, 240 nm, gradiente desde 10/90 hasta 95/05 en 5 min, isocrático a 95/05 durante 5 min (CH_3CN/0.1% de H_3PO_4), 4.67 min (97.01%). ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 1.92 - 2.04 (m, 1H, CHH), 2.20 - 2.47 (m, 8H, 2CHH, $3CH_2$), 2.55 - 2.66 (m, 1H, CHH), 2.82 - 3.01 (m, 1H, CHH), 3.30 - 3.35 (m, 2H, CH_2), 3.45 (s, 2H, CH_2), 4.19 - 4.47 (m, 2H, CH_2), 5.11 (dd, *J* =***5.1,*** 13.2 Hz, 1H, NCH), 5.22 (s, 2H, CH_2), 7.07 - 7.17 (m, 2H, Ar), 7.26 - 7.37 (m, 6H, Ar), 7.40 - 7.53 (m, 3H, Ar), 10.97 (s, 1H, NH). ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 22.36, 31.21, 45.10, 51.59, 52.48, 52.58, 61.08, 61.71, 69.44, 114.68, 114.95, 115.23, 127.62, 128.86, 129.81, 129.95, 130.55 (d, J_{C-F}=10), 133.31, 134.37, 135.19, 138.12, 153.51, 161.17 (d, J_{C-F}=250), 168.01, 170.96, 172.82. LC/MS m/e=557. Análisis Calculado para $C_{32}H_{33}N_4O_4F$: C, 69.05; H, 5.98; N, 10.07. Encontrado: C, 68.93; H, 5.99; N, 10.01.

5.275 3-(1-OXO-4-{4-[4-(2,2,2-TRIFLUORO-ETANSULFONIL)-PIPERAZIN-1-ILMETIL]-BENCILOXI}-1,3-DIHIDRO-ISOINDOL-2-IL)-PIPERIDIN-2,6-DIONA



Etapa 1: Ter-butiléster del ácido 4-(2,2,2-Trifluoro-etansulfonil)-piperazin-1-carboxílico

A la solución agitada de piperazin-1-carboxilato de ter-butilo (0.850 g, 4.56 mmol) y TEA (0.76 ml, 5.48 mmol) en THF (10 mL) a 0°C se agregó cloruro de 2,2,2-trifluoroetansulfonilo (1.0 g, 5.48 mmol) en THF (0.5 mL). La suspensión resultante se agitó a 0°C durante 1.5 horas y la mezcla de reacción se diluyó por EtOAC (30 mL). La mezcla se lavó con agua (15 mL), HCl (1N, ac, 15 mL) y $NaHCO_3$ (15 mL) y salmuera (20 mL). La capa orgánica se secó mediante $MgSO_4$ y se concentró bajo vacío para dar ter-butiléster del ácido 4-(2,2,2-Trifluoro-etansulfonil)-piperazin-1-carboxílico como un sólido blanco (1.3 g, 86% de rendimiento). El compuesto se puso en la siguiente etapa sin purificación adicional. ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 1.41 (s, 9H, tButilo), 3.12 - 3.26 (m, 4H, CH_2, CH_2), 3.36 - 3.48 (m, 4H, CH_2, CH_2), 4.52 (q, *J*= 10.1 Hz, 2H, CH_2); LCMS MH (sin boc) = 233.

Etapa 2: 1-(2,2,2-Trifluoro-etansulfonil)-piperazina

A la solución agitada de 4-(2,2,2-trifluoroetilsulfonil)piperazin-1-carboxilato de ter-butilo (1.3 g, 3.9 mmol) en DCM (20 mL) a temperatura ambiente se agregó TFA (3.0 mL, 39.1 mmol). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente 15 horas y la mezcla de reacción se diluyó por DCM (30 mL) y se agregó por $NaHCO_3$

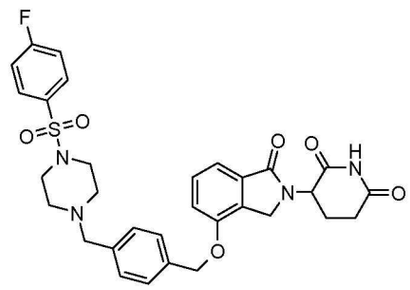
(ac, sat., 15 mL) lentamente para controlar la emisión de gas. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos y se dividió. La capa orgánica se lavó con $NaHCO_3$ (ac, sat., 5 mL) y salmuera (20 mL). La capa acuosa combinado se extrajo con DCM (4x 40 mL). Las capas combinadas se secaron mediante $MgSO_4$ y se concentraron bajo vacío para dar 1-(2,2,2-Trifluoro-etansulfonil)-piperazina como un sólido blanco (930 mg, 102% de rendimiento sin purificar). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 2.41 (br. s., 1H, NH), 2.64 - 2.85 (m, 4H, CH_2, CH_2), 3.02 - 3.20 (m, 4H, CH_2, CH_2), 4.46 (q, *J*= 10.2 Hz, 2H, CH_2); LCMS MH = 233.

Etapa 3: 3-(1-Oxo-4-{4-[4-(2,2,2-trifluoro-etansulfonil)-piperazin-1-ilmetil]-benciloxi}-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piperidin-2,6-diona

A la mezcla agitada de 3-(4-(4-(bromometil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona (350 mg, 0.79 mmol) y 1-(2,2,2-trifluoroetilsulfonil) piperazina (183 mg, 0.79 mmol) en DCM (10 mL) se agregó DIPEA (0.28 ml, 1.56 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. La mezcla de reacción se diluyó por DCM (30 mL) y la solución se lavó con agua (20 mL) y salmuera (20 mL). La capa orgánica se secó mediante $MgSO_4$ y se concentró bajo vacío. El residuo se purificó por ISCO para dar un sólido similar a vidrio. El sólido se purificó además al agitarse en acetonitrilo (2 mL) y dietiléter (30 mL) para dar 3-(1-Oxo-4-{4-[4-(2,2,2-trifluoro-etansulfonil)-piperazin-1-ilmetil]-benciloxi}-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piperidin-2,6-diona como un sólido blanco (277 mg, 59% de rendimiento). HPLC: Simetría del Agua C-18, 3.9 X 150 mm, 5 µm, 1 ml/min, 240 nm, 25/75, (CH_3CN/0.1% de H_3PO_4), 3.10 min (99.2%); 213-215°C (en

casa); ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1.91 - 2.05 (m, 1H, CHH), 2.45 (d, *J*= 8.7 Hz, 5H, CH_2, CH_2, CHH), 2.53 - 2.63 (m, 1H, CHH), 2.83 - 2.99 (m, 1H, CHH), 3.17 - 3.27 (m, 4H, CH_2, CH_2), 3.53 (s, 2H, CH_2), 4.25 (d, *J*= *17.4 H*z, 1H, CHH), 4.36 - 4.58 (m, 3H, CH_2, CHH), 5.11 (dd, *J*= 5.0, 13.1 Hz, 1H, CHH), 5.23 (s, 2H, CH_2), 7.33 (d, *J*= 7.6 Hz, 4H, Ar), 7.39 - 7.53 (m, 3H, Ar), 10.97 (s, 1H, NH); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 22.34, 31.18, 45.06, 45.15, 50.02 (q, *J* = 29.2 Hz, CF_3), 51.56, 51.81, 61.10, 69.36, 114.97, 115.22, 123.22 (q, *J* = 275.2 Hz, CF_3), 127.67, 128.91, 129.80, 129.93, 133.30, 135.43, 137.57, 153.48, 167.97, 170.96, 172.81; LCMS MH = 595; Análisis Calculado para $C_{27}H_{29}F_3N_4O_6S$ +0.5H_2O: C, 53.73; H, 5.01; N, 9.28; Encontrado: C, 53.67; H, 5.03; N, 9.17.

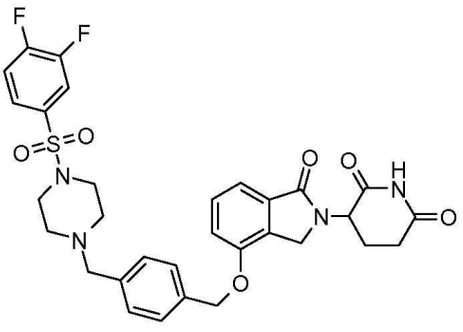
5.276 3-(4-{4-[4(4-FLUORO-BENCENSULFONIL)-PIPERAZIN-1-ILMETIL]-BENCILOXI}-1-OXO-1,3-DIHIDRO-ISOINDOL-2-IL)-PIPERIDIN-2,6-DIONA



A la solución agitada de 3-(4-(4-(bromometil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona (330mg, 0.7 mmol) en DCM (10 mL) se agregó 1-(4-fluorofenilsulfonil)piperazina (236 mg, 0.97 mmol) y DIPEA (0.26 mL, 1.5 mmol). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas y luego se agregaron DCM (20 mL) y agua (20 mL). La mezcla se extrajo y la capa orgánica se lavó con salmuera (20 mL). La capa orgánica se

secó mediante $MgSO_4$ y se concentró bajo vacío. El residuo se purificó por ISCO para dar un sólido blanco. El sólido se purificó además al agitarse en acetonitrilo y dietiléter para dar 3-(4-{4-[4-(4-Fluoro-bencensulfonil)-piperazin-1-ilmetil]-benciloxi}-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piperidin-2,6-diona como un sólido blanco (245 mg, 54% de rendimiento). HPLC: Simetría del Agua C-18, 3.9 X 150 mm, 5 µm, 1 ml/min, 240 nm, 25/75, (CH_3CN/0.1% de H_3PO_4), 4.70 min (98.9%); pf: 192-194°C; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1.91 - 2.04 (m, 1H, CHH), 2.34 - 2.47 (m, 5H, CH_2, CH_2, CHH), 2.53 -2.63 (m, 1H, CHH), 2.82 - 3.01 (m, 5H, CHH, CH_2, CH_2), 3.47 (s, 2H, CH_2), 4.24 (d, *J* = 17.6 Hz, 1H, CHH), 4.40 (d, *J*= 17.6 Hz, 1H, CHH), 5.08 (dd, *J*= 4.9, 8.1 Hz, 1H, CHH), 5.21 (s, 2H, CH_2), 7.25 (d, 2H, Ar), 7.29 - 7.34 (m, 2H, Ar), 7.40 (d, *J*= 7.9 Hz, 2H, Ar), 7.44 - 7.56 (m, 3H, Ar), 7.73 - 7.87 (m, 2H, Ar), 10.96 (s, 1H, NH); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 22.33, 31.16, 45.04, 45.90, 51.33, 51.53, 60.95, 69.31, 114.93, 115.20, 116.60 (d, *J* = 23.25 Hz, Ar), 127.63, 128.79, 129.78, 129.90, 130.60 (d, *J* = 9.75 Hz, Ar), 131.17, 133.27, 135.34, 137.51, 153.45, 162.62 (d, *J* = 249.75 Hz, Ar) , 167.97, 170.96, 172.81; LCMS MH = 607; Análisis Calculado para $C_{31}H_{31}FN_4O_6S$ +0.6H_2O :C, 60.30; H, 5.26; N, 9.07; Encontrado: C, 60.18; H, 5.18; N, 9.09.

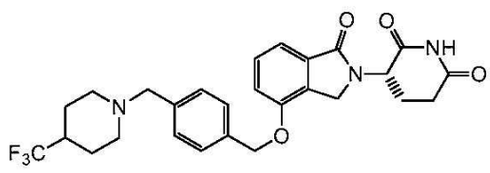
5.277 <u>3-(4-{4-[4-(3,4-DIFLUORO-BENCENSULFONIL)-PIPERAZIN-1-ILMETIL]-BENCILOXI}-1-OXO-1,3-DIHIDRO-ISOINDOL-2-IL)-PIPERIDIN-2,6-DIONA</u>



A la mezcla agitada de 3-(4-(4-(bromometil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona (350 mg, 0.79 mmol) y 1-(3,4-difluorofenilsulfonil)piperazina (269 mg, 1.0 mmol) en DCM (10 mL) se agregó DIPEA (0.25 ml, 1.6 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. La mezcla de reacción se diluyó por DCM (30 mL) y la solución se lavó con agua (20 mL), salmuera (2x20 mL). La capa orgánica se secó mediante $MgSO_4$ y se filtró. El filtrado se concentró bajo vacío, y el residuo se purificó por ISCO para dar un sólido blanco. El sólido se purificó además al agitarse en acetonitrilo y dietiléter para dar 3-(4-{4-[4-(3,4-Difluoro-bencensulfonil)-piperazin-1-ilmetilj-benciloxi}-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piperidin-2,6-diona como un sólido blanco (296 mg, 60% de rendimiento). HPLC: Simetría del Agua C-18, 3.9 X 150 mm, 5 µm, 1 ml/min, 240 nm, 25/75, (CH_3CN/0.1% de H_3PO_4), 6.70 min (99.9%); pf: 225-227°C; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1.91 - 2.04 (m, 1H, CHH), 2.35 - 2.47 (m, 5H, CHH, CH_2, CH_2), 2.53 - 2.63 (m, 1H, CHH), 2.82 - 3.02 (m, 5H, CHH, CH_2, CH_2), 3.48 (s, 2H, CH_2),4.24 (d, *J*= *17.4 H*z, 1H, CHH), 4.40 *(d, J*= 17.6 Hz, 1H, CHH), 5.11 (dd, *J* = 5.1, 13.2 Hz, 1H, CHH), 5.21 (s, 2H, CH_2), 7.26 (d, *J*= 7.9 Hz, 2H, Ar), 7.30 (d, *J*= 3.0 Hz, 1H, Ar), 7.33 (d, .7=2.1 Hz, 1H, Ar), 7.41 (d, .7=8.1 Hz, 2H, Ar), 7.48 (t, *J*= *7.7 H*z, 1H, Ar), 7.62 (dd, J= 2.0, 4.1 Hz, 1H, Ar), 7.73 (dd, J=7.7, 10.2 Hz, 1H, Ar), 7.84 (ddd, *J* = 2.1,7.5,9.7 Hz, 1H, Ar), 10.97 (s, 1H, NH); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 22.34, 31.16, 45.03, 45.90,51.30,51.53,60.92, 69.31, 114.93, 115.20, 17.45 (d, *J* = 19.5, CF), 118.84(d, *J* = 17.2, CF), 125.43, 127.63,

128.81, 129.78, 129.90, 132.11, 133.28, 135.35, 137.50, 149.25 (dd, J=228.0 Hz, J=12.0 Hz), 152.60(dd, *J* = 230.2 Hz, *J* = 13.5 Hz), 153.43, 167.97, 170.96, 172.83; LCMS MH = 625; Análisis Calculado para $C_{31}H_{30}F_2N_4O_6S$: C, 59.61; H, 4.84; N, 8.97; Encontrado: C, 59.34; H, 4.72; N, 8.88.

5.278 (S)-3-(1-OXO-4-((4-((4-(TRIFLUOROMETIL)PIPERIDIN-1-IL)METIL)BENCIL)OXI)ISOINDOLIN-2-IL)PIPERIDIN-2,6-DIONA



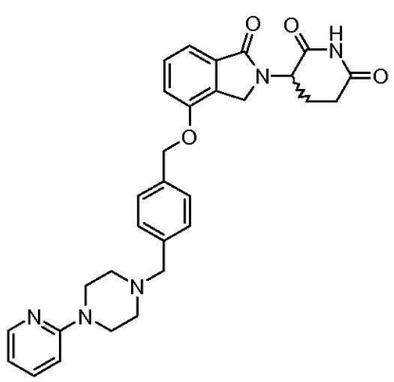
A una suspensión de (S)-3-(4-(4-(bromometil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona (1 g, 2.256 mmol) en MeCN (20 mL) a 0°C, se agregó clorhidrato de 4-(trifluorometil)piperidina (0.470 g, 2.481 mmol). DIEA (0.788 mL, 4.51 mmol) se agregó inmediatamente y la mezcla resultante se agitó a 0°C durante 3 horas. Se agregó bromuro de tetrabutilamonio (0.036 g, 0.113 mmol) a la mezcla de reacción y la agitación fue continua durante 1 hora a 0°C luego a temperatura ambiente durante ~18 horas. La suspensión de la reacción se concentró a sequedad bajo vacío para dar ~1.2 g de un sólido amarillo. Estos sólidos se dividieron entre EtOAc (~250 mL) y $NaHCO_3$ ac, 1N (~100 mL). La capa orgánica se lavó con otros 100 mL de $NaHCO_3$ 1N, agua (~25 mL), y Salmuera (~50 mL). La solución se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, y se concentró sobre un evaporador rotatorio a un volumen mínimo de EtOAc (~5-7 mL) a 40°C en la primera señal de turbidez. El matraz se removió desde el evaporador rotatorio y se dejó reposar a temperatura

ambiente. Más sólidos formados en la permanencia.

Un volumen igual de MTBE (5-7 mL) se agregó a la suspensión. La mezcla se arremolinó y luego se filtró en un embudo fritado fino de 30-mL con succión. Se utilizó MTBE adicional para lavar la torta y transferir los sólidos residuales desde el matraz (~25 mL). La torta se secó por succión y luego se colocó en un horno al vacío durante la noche a 50°C para dar 850 mg (73% de rendimiento) de un sólido color blanco a crema claro. Para remover los solventes residuales no deseados (EtOAc y MTBE), una segunda recristalización se llevó a cabo a partir de calentar MeCN/agua. El sólido se recolectó sobre un embudo fritado fino, lavado con agua (~25 mL), y la torta se secó en un horno al vacío a 60°C durante la noche para dar (S)-3-(1-oxo-4-((4-((4-(trifluorometil)piperidin-1-il)metil)bencil)oxi)isoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona como un sólido blanco (485 mg, 61% de recuperación): HPLC: Simetría del Agua C18, 5 µm, 3.9 x 150 mm, 1 ml/min, 240 nm, 20/80 CH_3CN/0.1% de H_3PO_4, 6.33 min (99.0 %); HPLC quiral: Tecnologías Quirales, Columna analítica de AGP, 99% ee por comparación con una muestra racémica previamente sintetizada; pf: 158-160; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1.33 - 1.56 (m, 2H, CHH, CHH), 1.67 - 1.84 (m, 2H, CHH, CHH), 1.86 - 2.09 (m, 3H, CHH, CH_2), 2.14 - 2.34 (m, 1H, CH), 2.35 - 2.48 (m, 1H, CHH), 2.53 - 2.64 (m, 1H, CHH), 2.78 - 3.00 (m, 3H, CH_2, CHH), 3.48 (br. s., 2H, CH_2), 4.25 (d, *J*= *17.4 H*z, 1H, CHH), 4.42 (d, *J*= 17.6 Hz, 1H, CHH), 5.11 (dd, *J*= 5.0, 13.3 Hz, 1H, CH), 5.23 (s, 2H, CH_2), 7.25 - 7.39 (m, 4H, Ar), 7.40 - 7.55 (m, 3H, Ar), 10.97 (s, 1H, NH); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 22.34, 24.21, 31.18, 45.06, 51.37,51.56,61.59, 69.38, 114.96, 115.22, 127.72 (q, *J*=

280.6 Hz, CF_3), 127.64, 128.81, 129.78, 129.93, 133.30, 135.22, 138.12, 153.48, 167.97, 170.95, 172.80. $CF_3\underline{C}$ es traslapado con DMSO y no se observó; LCMS: MH = 516; Análisis Calculado para $C_{27}H_{28}F_3N_3O_4$ + 0.5 H_2O: C, 61.83; H, 5.57; N, 8.01; F, 10.87; Encontrado: C, 61.81; H, 5.40; N, 8.06; F, 10.51.

5.279 <u>3-{1-OXO-4-[4-(4-PIRIDIN-2-IL-PIPERAZIN-1-ILMETIL)-BENCILOXI]-1,3-DIHIDRO-ISOINDOL-2-IL}-PIPERIDIN-2,6-DIONA</u>

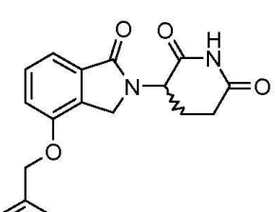


A una suspensión de 3-(4-(4-(bromometil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona (300 mg, 0.677 mmol) en MeCN seco (10 mL), se agregó 1-(piridin-2-il)piperazina (116 mg, 0.711 mmol) seguida por DIEA (0.236 mL, 1.354 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La suspensión espesa luego se calentó a 50°C, resultando en una solución amarilla clara. Después de ~7 horas a 50°C, el calor se eliminó y la solución se agitó lentamente durante alrededor de 1 hora y luego se dejó reposar a temperatura ambiente durante la noche. La suspensión resultante se agitó lentamente y luego se filtró sobre un embudo fritado medio de 30-mL con succión. El residuo sólido restante se transfirió en un frasco de reacción en un embudo con MeCN adicional (~2 mL). La torta se lavó con varias porciones de

Et_2O (volumen total ~70 mL) y luego se suspendió en agua y luego lo succionado se secó.

El sólido se lavó con pequeñas porciones de agua (volumen total ~50 mL). El sólido blanco restante se volvió a suspender en agua sobre el embudo y luego lo succionado se secó. El sólido se lavó con agua adicional (volumen total ~50 mL) y luego se colocó en un horno al vacío a 60°C durante la noche para dar 3-{1-oxo-4-[4-(4-piridin-2-il-piperazin-1-ilmetil)-benciloxi]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-piperidin-2,6-diona como un sólido blanco (260 mg, 73% de rendimiento): HPLC: Simetría del Agua C_{18}, 5 µm, 3.9 x 150 mm, 1 ml/min, 240 nm, 13/87 CH_3CN/0.1% de H_3PO_4, 5.11 min (99.2%); pf: 165-167°C; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1.89 - 2.07 (m, 1H, CHH), 2.34 -424 - 2.49 (m, 5H, CHH, CH_2, CH_2), 2.57 (d, *J*= 18.7 Hz, 1H, CHH), 2.81 - 3.03 (m, 1H, CHH), 3.38 - 3.51 (m, 4H, CH_2, CH_2), 3.53 (br. s., 2H, CH_2), 4.26 (d, *J= 17.4 Hz*, 1H, CHH), 4.43 *(d, J*= 17.6 Hz, 1H, CHH), 5.11 (dd, J=5.0, 13.1 Hz, 1H, CH), 5.24 (s, 2H, CH_2), 6.63 (dd, *J*= 5.1, 6.8 Hz, 1H, Ar), 6.79 (d, *J*= 8.7 Hz, 1H, Ar), 7.25 - 7.42 (m, 4H, Ar), 7.42 - 7.66 (m, 4H, Ar), 8.09 (dd, *J*= 1.4, 4.8 Hz, 1H, Pyr), 10.97 (s, 1H, NH); ^{13}C NMR(DMSO-d_6) δ 22.34, 31.18, 44.53, 45.07, 51.55, 52.29, 61.69, 69.36, 107.01, 112.94, 114.96, 115.22, 127.66, 129.03, 129.80, 129.93, 133.30, 135.33, 137.44, 137.86, 147.49, 153.48, 158.95, 167.99, 170.96, 172.83; LCMS: MH = 526; Análisis Calculado para $C_{30}H_{31}N_5O_4$ + 1.2 H_2O: C, 65.87; H, 6.15; N, 12.80; Encontrado: C, 65.87; H, 5.93; N, 12.68.

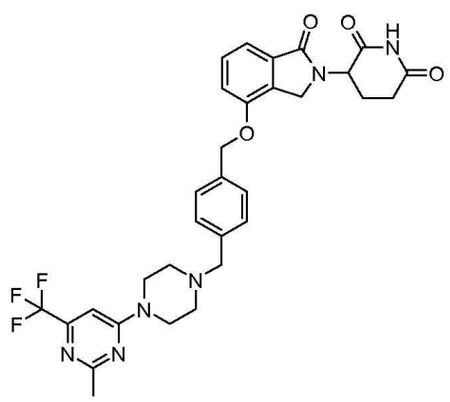
5.280 <u>3-(1-OXO-4-{4-[4-(5-TRIFLUOROMETIL-[1,3,4]TIADIAZOL-2-IL)-PIPERAZIN-1-ILMETIL]-BENCILOXI}-1,3-DIHIDRO-ISOINDOL-2-IL)-PIPERIDIN-2,6-DIONA</u>



A una suspensión de 3-(4-(4-(bromometil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona (300 mg, 0.677 mmol) en MeCN seco (10 mL), se agregó 2-(piperazin-1-il)-5-(trifluorometil)-1,3,4-tiadiazol (169 mg, 0.711 mmol) seguida por DIEA (0.236 mL, 1.354 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla se calentó a 50°C durante 8 horas y luego a 80°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se dejó reposar durante la noche a temperatura ambiente luego se removió suavemente para volver a suspender los sólidos en el fondo del frasco. El sólido se recolectó sobre un embudo fritado medio de 30-mL con succión. El residuo sólido se transfirió en el frasco sobre un embudo con MeCN adicional (~1 mL). La torta blanca se lavó con varias porciones de Et_2O (volumen total ~30 mL). El sólido blanco restante se volvió a suspender en agua sobre el embudo y luego lo succionado se secó. El sólido se lavó con agua adicional (volumen total ~50 mL) y luego se colocó en un horno al vacío a 60°C durante la noche para dar 3-(1-oxo-4-{4-[4-(5-trifluorometil-[l,3,4]tiadiazol-2-il)-piperazin-1-ilmetilj-benciloxi}-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piperidin-2,6-diona como un sólido blanco (332 mg, 82% de rendimiento): HPLC: Simetría del Agua C18, 5 µm, 3.9 x 150 mm, 1 ml/min, 240 nm, 22/78 CH_3CN/0.1% de H_3PO_4, 7.89 min (99.9%); pf: 160-

162°C; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1.90 - 2.08 (m, 1H, CHH), 2.36 - 2.47 (m, 1H, CHH), 2.50 - 2.63 (m, 5H, CHH, pip CH_2, CH_2), 2.82 - 3.04 (m, 1H, CHH), 3.44 - 3.70 (m, 6H, CH_2, pip CH_2, CH_2), 4.26 (d, *J*= 17.6 Hz, 1H, CHH), 4.42 *(d, J*= 17.4 Hz, 1H, CHH), 5.11 (dd, *J*= 5.0, 13.1 Hz, 1H, CH), 5.24 (s, 2H, CH_2), 7.35 *(t, J*= 8.3 Hz, 4H, Ar), 7.43 - 7.54 (m, 3H, Ar), 10.97 (s, 1H, NH); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 22.34, 31.18, 45.06, 49.58, 51.27, 51.55, 61.29, 69.35, 114.97, 115.23, 121.36, 127.69, 129.00, 129.80, 129.95, 133.30, 135.47, 137.48, 153.48, 167.99, 170.96, 172.81, 173.95. Una señal de carbono se pierde, posiblemente CF_3 debido a la división; LCMS: MH = 601; Análisis Calculado para $C_{28}H_{27}F_3N_6O_4S$ + 0.9 H_2O: C, 54.52; H, 4.71; N, 13.62; F, 9.24; Encontrado: C, 54.50; H, 4.57; N, 13.52; F, 9.24.

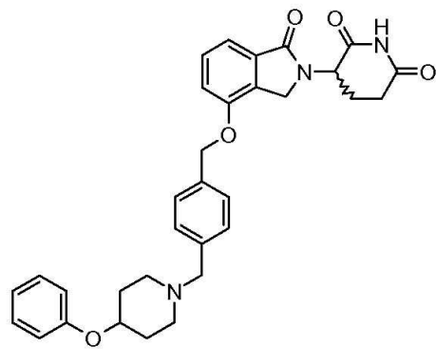
5.281 3-(4-((4-((4-(2-METIL-6-(TRIFLUOROMETIL)PIRIMIDIN-4-IL)PIPERAZIN-1-IL)METIL)BENCIL)OXI)-1-OXOISOINDOLIN-2-IL)PIPERIDIN-2,6-DIONA



A una suspensión de 3-(4-(4-(bromometil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona (300 mg, 0.677 mmol) en MeCN seco (10 mL), se agregó 2-metil-4-(piperazin-1-il)-6-(trifluorometil)pirimidina (175 mg, 0.711 mmol) seguida por DIEA (0.236 mL, 1.354 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente

durante 16 horas. La mezcla se calentó a 50°C hasta que se convirtió una solución clara y luego se dejó enfriar a temperatura ambiente con agitación suave durante la noche. Un sólido blanco formado al reposar. La mezcla se agitó y el sólido se recolectó sobre un embudo fritado fino de 15-mL con succión. El sólido se lavó con mínimo de MeCN (~1 mL) y varias porciones de Et_2O (volumen total ~35 mL). El sólido blanco se secó por succión y luego se colocó en un horno al vacío a 60°C durante la noche para dar 3-(4-((4-((4-(2-metil-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il)piperazin-1-il)metil)bencil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona como un sólido blanco (276 mg, 67% de rendimiento): HPLC: Simetría del Agua C18, 5 µm, 3.9 x 150 mm, 1 ml/min, 240 nm, 22/78 CH_3CN/0.1% de H_3PO_4, 7.59 min (99.7%); pf: 165-167°C; ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 1.89 - 2.07 (m, 1H, CHH), 2.38 - 2.48 (m, 8H, CH_2, CH_2, CHH. CH_3), 2.53 - 2.65 (m, 1H, CHH), 2.79 - 2.99 (m, 1H, CHH), 3.53 (s, 2H, CH_2), 3.59 - 3.91 (m, 4H, CH_2, CH_2), 4.26 (d, *J= 17.4 Hz*, 1H, CHH), 4.43 (d, *J*= 17.6 Hz, 1H, CHH), 5.11 (dd, *J*= 5.1, 13.2 Hz, 1H, CH), 5.24 (s, 2H, CH_2), 7.05 (s, 1H, Pyr), 7.28 - 7.40 (m, 4H, Ar), 7.42 - 7.55 (m, 3H, Ar), 10.97 (s, 1H, NH); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 22.34, 25.65, 31.18, 43.53, 45.07, 51.56, 52.06, 61.43, 69.38, 96.73 *(q,J*= 3.3 Hz, $CCCF_3$), 114.97, 115.22, 121.18 (q, J= 275.1 Hz, CF_3), 127.66, 128.97, 129.78, 129.95, 133.30, 135.38, 137.66, 153.26 (q, J=34.1 Hz, CCF_3), 153.49, 161.75, 167.64, 167.99, 170.96, 172.81. CF_3 cuarteto en 121.18 ppm se observó como un doblete (señales exteriores se perdieron); LCMS: MH = 609; Análisis Calculado para $C_{31}H_{31}F_3N_6O_4$ + 0.4 H_2O: C, 60.46; H, 5.20; N, 13.65; F, 9.25; Encontrado: C, 60.51; H, 5.13; N, 13.61; F, 8.97.

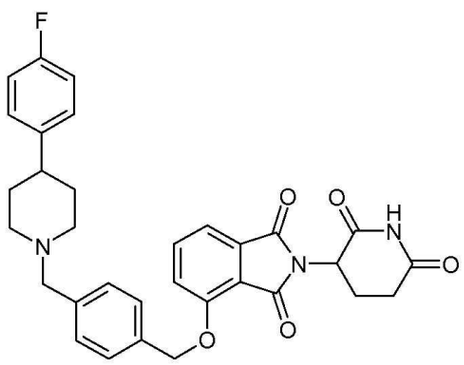
5.282 3-{1-OXO-4-[4-(4-FENOXI-PIPERIDIN-1-ILMETIL)-BENCILOXI]-1,3-DIHIDRO-ISOINDOL-2-IL}-PPERIDIN-2,6-DIONA



A un frasco de reacción de 20-mL cargado con 3-(4-((4-(bromometil)bencil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona (300 mg, 0.677 mmol) y 4-fenoxipiperidina (126 mg, 0.711 mmol), se agregó MeCN seco (10 mL) seguido por DIEA (0.236 mL, 1.35 mmol). La suspensión resultante se calentó a 50°C para dar una solución clara. Después de ~30 min, la temperatura se elevó más de 70°C y la mezcla de reacción se agitó durante ~16 horas a 70°C. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y luego se colocó a 4°C durante la noche formando un sólido blanco. La suspensión se agitó lentamente y el sólido se recolectó sobre un embudo fritado medio de 15-mL con succión. La torta se lavó con Et_2O (~50 mL) y secada por succión para dar un sólido naranja. El sólido se trituró y se lavó con agua (~50 mL), secada por succión, y luego se secó además en un horno al vacío a 50°C para dar 3-{1-oxo-4-[4-(4-fenoxi-piperidin-1-ilmetil)-benciloxi]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-piperidin-2,6-diona como un sólido naranja claro (254 mg, 70% de rendimiento): HPLC: Simetría del Agua C18, 5 µm, 3.9 x 150 mm, 1 ml/min, 240 nm, 27/73 CH_3CN/0.1% de H_3PO_4, 4.54 min (99.0%); pf: 180-

182°C; ^{1}HNMR(DMSO-d_6) δ 1.49- 1.71 (m, 2H, CH_2), 1.82 -2.07 (m, 3H, CHH, CH_2), 2.15 - 2.31 (m, 2H, CH_2), 2.36 - 2.49 (m, 1H, CHH), 2.52 - 2.62 (m, 1H, CHH), 2.63 - 2.75 (m, 2H, CH_2), 2.81 - 3.00 (m, 1H, CHH), 3.49 (s, 2H, CH_2), 4.25 (d, *J*= 17.4 Hz, 1H, CHH), 4.32 - 4.49 (m, 2H, CHH, CHO), 5.11 (dd, *J*= 5.1, 13.2 Hz, 1H, CH), 5.23 (s, 2H, CH_2), 6.78 - 7.04 (m, 3H, Ar), 7.19 - 7.30 (m, 2H, Ar), 7.33 (dd, *J*= 1.7, 7.7 Hz, 4H, Ar), 7.42 - 7.62 (m, 3H, Ar), 10.97 (s, 1H, NH); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 22.33, 30.62, 31.16, 45.07, 50.10, 51.55, 61.64, 69.41, 72.13, 114.96, 115.20, 115.76, 120.42, 127.61, 128.81, 129.46, 129.78, 129.93, 133.28, 135.15, 138.40, 153.49, 157.04, 167.97, 170.95, 172.80; LCMS: MH = 540; Análisis Calculado para $C_{32}H_{33}N_3O_5$ + 0.5 H_2O: C, 70.06; H, 6.25; N, 7.66; Encontrado: C, 70.11; H, 5.97; N, 7.62.

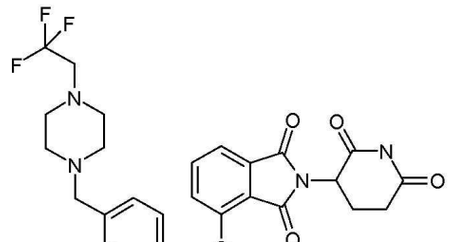
5.283 2-(2,6-DIOXO-PIPERIDIN-3-IL)-4-{4-[4-(4-FLUORO-FENIL)-PIPERIDIN-1-ILMETILl-BENCILOXI}-ISOINDOL-1,3-DIONA



A la suspensión de CH_2Cl_2 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-4-(4-((4-(4-fluorofenil)piperidin-1-il)metil)-benciloxi)isoindolin-1,3-diona (170 mg, 0.306 mmol, 56.0 %

de rendimiento) se agregó clorhidrato de 4-(4-fluorofenil)piperidina (130 mg, 0.601 mmol) y N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (0.292 ml, 1.640 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. A la mezcla se agregó CH_2Cl_2 y agua y se extrajo. La capa orgánica se concentró. El sólido resultante se agitó en CH_2Cl_2 (5 mL) y la suspensión se filtró para dar un sólido blanco (170 mg, 56%). Punto de fusión: 155-157°C. LCMS m/e=556. HPLC Simetría del Agua C-18, 3.9 X 150 mm, 5 micro, 1 ml/min, 240 nm, isocrático 25/75 CH_3CN/ 0.1% de H_3PO_4 en H_2O :t_R = 4.06 min (98.5%); ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1.53 - 1.76 (m, 4H, CH_2, CH_2), 2.03 (t, *J*= 11.3 Hz, 3H, CHH, CH_2), 2.41 - 2.46 (m, 1H, CHH), 2.54 - 2.65 (m, 2H, CHH. CH), 2.80 - 2.99 (m, 4H, CHH, CH_2), 3.50 (s, 2H, CH_2), 5.09 (dd, *J*= 4.2, 13.4 Hz, 1H, CNH), 5.35 (s, 2H, CH_2), 7.03 - 7.16 (m, 2H, Ar), 7.22 -7.31 (m, 2H, Ar), 7.32 - 7.40 (m, 2H, Ar), 7.43 - 7.50 (m, 3H, Ar), 7.54 - 7.68 (m, 1H, Ar), 7.81 (d,J=7.2Hz, 1H, Ar), 11.10 (br.s., 1H, NH). ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 21.95, 30.90, 33.13, 38.66, 41.00, 48.73, 53.51, 62.06, 69.99, 114.71, 114.99, 115.48, 116.58, 120.19, 127.23, 128.33, 128.43, 128.92, 133.26, 134.63, 136.97, 138.42, 142.34, 155.53, 158.96, 162.17, 165.27, 166.75, 169.85, 172.71; Análisis Calculado para $C_{32}H_{30}FN_3O_5$ + 0.6 CH_2Cl_2: C: 64.55%; H: 5.10%; N: 6.93%. Encontrado: C: 64.49%; H: 4.89%; N: 7.03%.

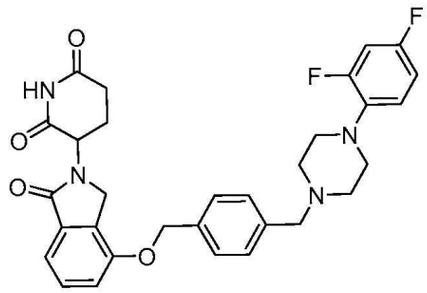
5.284 2-(2,6-DIOXO-PIPERIDIN-3-IL)-4-{4-[4-(2,2,2-TRIFLUORO-ETIL)-PIPERAZIN-1-ILMETIL]-BENZILOXI}-ISOINDOL-1,3-DIONA



A la solución de CH_2Cl_2 4-(4-(bromometil)benciloxi)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolin-1,3-diona (250 mg, 0.547 mmol) se agregó clorhidrato de 1-(2,2,2-trifluoroetil)piperazina (123 mg, 0.601 mmol) y N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (292 µl, 1.640 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. A la mezcla de reacción se agregó CH_2Cl_2 (15 mL) y agua (10 mL), y se extrajo. La capa orgánica se concentró y purificó sobre columna de gel de sílice eluída con MeOH y CH_2Cl_2 para dar 2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-4-{4-[4-(2,2,2-trifluoro-etil)-piperazin-1-ilmetil]-benciloxi}-isoindol-1,3-diona como un sólido blanco (170 mg, 57%). Punto de fusión: 163-165°C. LC-MS m/e= 545. HPLC Simetría del Agua C-18, 3.9 X 150 mm, 5 micro, 1 ml/min, 240 nm, isocrático 25/75 CH_3CN/ 0.1% de H_3PO_4 en H_2O: t_R = 5.40 min (99%); ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 1.96 - 2.10 (m, 1H, CHH), 2.37 (br. s., 4H, CH_2, CH_2), 2.43 - 2.47 (m, OH, CHH), 2.52 - 2.66 (m, *J*= 4.5 Hz, 6H, CH_2,CH_2,CH_2,CH), 2.79 - 2.97 (m, 1H, CHH), 3.14 (d, *J*= 10.2 Hz, 2H, CH_2), 3.46 (s, 2H, CH_2), 5.09 (dd, *J*= 5.4, 12.7 Hz, 1H, NCH), 5.35 (s, 2H, CH_2), 7.33 (d, *J*= 8.1 Hz, 2H, Ar), 7.46 (dd, *J*= 4.1, 7.6 Hz, 3H, Ar), 7.60 (d, J= 8.5 Hz, 1H, Ar), 7.83 (dd, J= 7.4, 8.5 Hz, 1H, Ar), 11.11 (s, 1H, NH). ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 21.93, 30.90, 48.73, 52.45, 53.06, 56.23, 56.62, 57.39, 57.01, 61.58, 69.95, 115.48, 116.58, 120.19, 127.23, 127.80, 128.87, 133.26, 134.71, 136.96, 137.98, 155.52, 165.27, 166.75, 169.85, 172.71. Análisis Calculado para $C_{27}H_{27}F_3N_4O_5$, C: 59.56%; H: 5.00%; N: 10.29%. Encontrado: C:

59.44%; H: 4.87%; N: 10.23%.

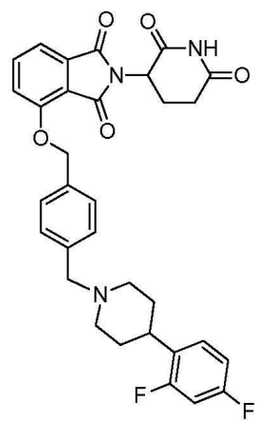
5.285 3-(4-((4-((4-(2,4-DIFLUOROFENIL)PIPERAZIN-1-IL)METIL)BENCIL)OXIM-OXOISOINDOLIN-2-IL)PIPERIDIN-2,6-DIONA



A la solución de CH_2Cl_2 3-(4-(4-(bromometil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona (0.5 g, 1.128 mmol) se agregó 1-(2,4-difluorofenil)piperazina (0.235 g, 1.184 mmol) y N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (0.602 ml, 3.38 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. A la mezcla de reacción se agregó agua (15 mL), se extrajo y se concentró para dar un sólido amarillento. El sólido se recristalizó a partir de CH_3CN (10 mL) para dar 3-(4-((4-((4-(2,4-difluorofenil)piperazin-1-il)metil)bencil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona como un sólido blanco (330 mg, 52%). Punto de fusión (determinado en casa): 207-209°C. LC-MS m/e= 561. HPLC Simetría del Agua C-18, 3.9 X 150 mm, 5 micro, 1 ml/min, 240 nm, isocrático 25/75 CH_3CN/ 0.1% de H_3PO_4 en H_2O: 6.80 min (98.8%). ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 1.90 - 2.06 (m, 1H, CHH), 2.36 - 2.45 (m, *J* = 4.2 Hz, 1H, CHH), 2.53-2.59 (m, 5H, CHH, CH_2, CH_2), 2.83 - 3.01 (m, 5H, CH_2, CH_2, CHH), 3.54 (s, 2H, CH_2), 4.05 - 4.58 (m, 2H, CH_2), 5.11 (dd, *J =5.0),* 13.1 Hz, 1H, NCH), 5.24 (s, 2H, CH_2), 6.89 - 7.12 (m, 2H, Ar), 7.17 (ddd, J=2.8, 9.2, 12.4 Hz, 1H, Ar), 7.27 - 7.41 (m, 4H, Ar), 7.41 -7.51

(m, 3H, Ar), 10.97 (s, 1H, Ar). ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 22.33, 31.16, 45.07, 50.44, 51.55, 52.52, 61.64, 69.39, 104.18, 104.52, 104.87, 110.80, 111.03, 114.96, 115.22, 119.86, 119.91, 127.63, 128.98, 129.80, 129.95, 133.30, 135.28, 137.88, 153.49, 167.99, 170.95, 172.80. Análisis Calculado para $C_{31}H_{30}F_2N_4O_4$: C%: 66.42, H%:5.39, N%:,9.99. Encontrado: C%:65.08, H%:5.02, N%:9.66.

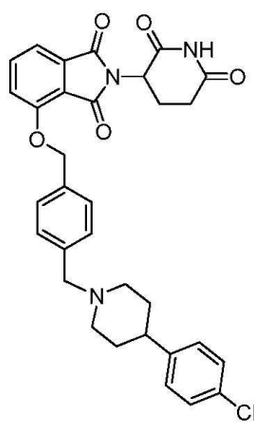
5.286 4-((4-((4-(2,4-DIFLUOROFENIL)PIPERIDIN-1-IL)METIL)BENCIL)OXI)-2-(2,6-DIOXOPIPERIDIN-3-IL)ISOINDOLIN-1,3-DIONA



A la suspensión de CH_2Cl_2 4-(4-(bromometil)benciloxi)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolin-1,3-diona (0.5 g, 1.093 mmol) se agregó 4-(2,4-difluorofenil)piperidina (0.216 g, 1.093 mmol) y N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (0.584 ml, 3.28 mmol). La suspensión se agitó a temperatura ambiente durante la noche. A la mezcla se agregó agua (10 mL), CH_2Cl_2 (10 mL), se extrajo y se concentró. Rl aceite resultante se purificó sobre columna de gel de sílice eluída con MeOH y CH_2Cl_2 para dar un sólido el cual se agitó con CH_2Cl_2 (3 mL) y se filtró para dar 4-((4-((4-(2,4-difluorofenil)piperidin-1-il)metil)bencil)oxi)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolin-1,3-diona como un sólido blanco (50 mg, 8%). Punto de

fusión: 153-155°C. LC-MS m/e= 574. HPLC Simetría del Agua C-18, 3.9 X 150 mm, 5 micro, 1 ml/min, 240 nm, isocrático 30/70 CH_3CN/0.1% de H_3PO_4 en H_2O: 4.69 min (97.6%). ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 1.55 - 1.75 (m, 4H, CH_2,CH_2), 2.05 (d, *J*= 2.1 Hz, 3H, CH_2, CHH), 2.43 - 2.48 (m, 1H, CHH), 2.55 - 2.67 (m, 2H, CHH), 2.68 - 2.86 (m, 2H, CHH, CH), 2.82 - 2.82 (m, OH, M_{01}), 2.86 - 2.99 (m, 3H, CHH, CH_2), 3.51 (s, 2H, CH_2), 4.89 - 5.18 (m, 1H, NCH), 5.36 (s, 2H, CH_2), 6.91 - 7.08 (m, 1H, Ar), 7.09 - 7.23 (m, 1H, Ar), 7.27 - 7.54 (m, 7H, Ar), 7.61 (d, *J*= 8.3 Hz, 1H, Ar), 7.74 - 7.95 (m, 1H, Ar), 11.10 (s, 1H, NH). ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 21.93, 30.90, 31.63, 34.63, 48.73, 53.47, 62.01, 69.98, 103.20, 103.57, 103.90, 115.48, 116.58, 120.21, 127.25, 128.91, 129.09, 133.26, 134.65, 136.97, 138.40, 138.53, 155.53, 165.29, 166.75, 169.87, 172.71.

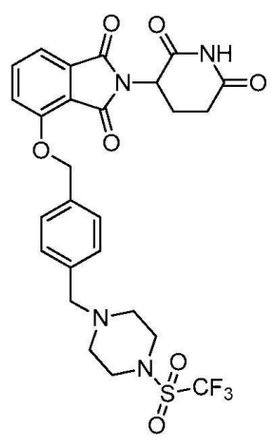
5.287 <u>4-((4-((4-(4-CLOROFENIL)PIPERIDIN-1-IL)METIL)BENCIL)OXI)-2-(2,6-DIOXOPIPERIDIN-3-IL)ISOINDOLIN-1,3-DIONA</u>



A la suspensión de CH_2Cl_2 4-(4-(bromometil)benciloxi)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolin-1,3-diona (0.35 g, 0.765 mmol) se agregó 4-(4-clorofenil)piperidina (0.157 g, 0.804 mmol) y N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (0.409 ml, 2.296 mmol). La

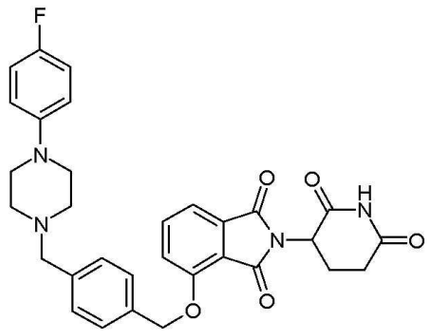
suspensión se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se cargó sobre la columna de gel de sílice y se eluyó con MeOH y CH_2Cl_2 para dar 4-((4-((4-(4-clorofenil)piperidin-1-il)metil)bencil)oxi)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolin-1,3-diona como un sólido blanco (320 mg, 73%). Punto de fusión: 236-238°C. LCMS m/e= 572, 574. HPLC Simetría del Agua C-18, 3.9 X 150 mm, 5 micro, 1 ml/min, 240 nm, isocrático 30/70 CH_3CN/ 0.1% de H_3PO_4 en H_2O: 6.17min (98.4%). ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 1.50 - 1.79 (m, 4H, CH_2, CH_2), 1.96-2.11 (m, 3H, CHH, CH_2), 2.46 - 2.66 (m, 3H, CH, CHH, CHH), 2.79 - 2.99 (m, 3H, CH_2, CHH), 3.50 (s, 2H, CH_2), 5.09 (dd, *J*= 5.4, 12.7 Hz, 1H, NCH), 5.36 (s, 2H, CH_2), 7.19 - 7.40 (m, 6H, Ar), 7.42 - 7.52 (m, 3H, Ar), 7.61 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H, Ar), 7.74 - 7.96 (m, 1H, Ar), 11.11 (s, 1H, NH). ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 21.95, 30.90, 32.88, 41.11, 48.73, 53.44, 62.03, 69.98, 115.48, 116.58, 120.19, 127.23, 128.15, 128.57, 128.91, 130.40, 133.26, 134.63, 136.97, 138.40, 145.21, 155.53, 165.27, 166.75, 169.85, 172.70. Análisis Calculado para $C_{32}H_{30}ClN_3O_5$: C%: 67.19; H%:5.29; N%:7.35. Encontrado: C%: 66.83; H%: 5.31; N%: 7.13.

5.288 2-(2,6-DIOXOPIPERIDIN-3-IL)-4-((4-((4-((TRIFLUOROMETIL)SULFONIL)PIPERAZIN-1-IL)METIL)BENCIL)OXI)-ISOINDOLIN-1,3-DIONA



A la solución de CH_2Cl_2 4-(4-(bromometil)benciloxi)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolin-1,3-diona (0.25 g, 0.547 mmol) se agregó 1-(trifluorometilsulfonil)piperazina (0.143 g, 0.656 mmol) y N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (0.212 g, 1.640 mmol). La suspensión se agitó a temperatura ambiente durante la noche. A la mezcla se agregó agua (15 mL), CH_2Cl_2 (20 mL), se extrajo, se concentró y el aceite resultante se purificó sobre columna de gel de sílice para dar un sólido. El sólido se purificó sobre HPLC preparativo para dar 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-4-((4-((4-((trifluorometil)sulfonil)-piperazin-1-il)metil)bencil)oxi)isoindolin-1,3-diona sólido (80 mg, 25%). Punto de fusión: 229-231°C. LC-MS m/e= 595. HPLC Simetría del Agua C-18, 3.9 X 150 mm, 5 micro, 1 ml/min, 240 nm, isocrático 30/70 CH_3CN/ 0.1% de H_3PO_4 en H_2O: 3.79 (97%). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1.94-2.12 (m, 1H, CHH), 2.35 - 2.45 (m, 1H, CHH), 2.53 - 2.67 (m, 5H, CHH, CH_2, CH_2), 2.80 -2.98 (m, 1H, CHH), 3.48 (br. s., 4H, CH_2, CH_2), 3.56 (s, 2H, CH_2), 5.09 (dd, *J*= 5.4, 12.7 Hz, 1H, NCH), 5.35 (s, 2H, CH_2), 7.27 - 7.42 (m, 2H, Ar), 7.48 (d, *J*= 6.8 Hz, 3H, Ar), 7.60 (d, J=8.5Hz, 1H, Ar), 7.83 (dd, J= 7.4, 8.3 Hz, 1H, Ar), 11.11 (s, 1H, NH). ^{13}CNMR (DMSO-d_6) δ 21.95, 30.89, 46.38, 48.73, 51.87, 61.01, 69.90, 115.50, 120.18, 127.35, 128.97, 133.26, 133.75, 134.99, 136.97, 137.34, 155.50, 165.29, 166.79, 169.85, 172.71. Análisis Calculado para $C_{26}H_{25}F_3N_4O_7S$ + 1.1 H_2O: C%: 51.17; H%: 4.30; N%: 9.12. Encontrado: C%: 50.83; H%: 4.46; N%: 8.74.

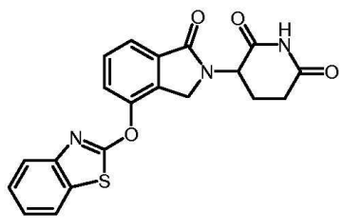
5.289 2-(2,6-DIOXO-PIPERIDIN-3-IL)-4-{4-[4-(4-FLUORO-FENIL)-PIPERAZIN-1-ILMETIL]-BENCILOXI]-ISOINDOL-1,3-DIONA



A la suspensión de CH_2Cl_2 4-(4-(bromometil)benciloxi)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolin-1,3-diona (0.25 g, 0.547 mmol) se agregó 1-(4-fluorofenil)piperazina (0.108 g, 0.601 mmol) y N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (0.212 g, 1.640 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. A la mezcla de reacción se agregó agua (10 mL) y CH_2Cl_2 (15 mL) y se extrajo. La capa orgánica se concentró luego se purificó sobre columna de gel de sílice eluída con $CHCl_2$ y MeOH para dar 2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-4-{4-[4-(4-fluoro-fenil)-piperazin-1-ilmetil]-benciloxi}-isoindol-1,3-diona como un sólido amarillento (0.24 g, 79%). Punto de fusión: 135-137°C. LC-MS m/e= 557. HPLC Simetría del Agua C-18, 3.9 X 150 mm, 5 micro, 1 ml/min, 240 nm, isocrático 25/75 CH_3CN/ 0.1% de H_3PO_4 en H_2O: t_R = 7.07 min (99%); ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1.92 - 2.13 (m, 1H, CHH), 2.41 - 2.47 (m, 1H, CHH), 2.54 - 2.67 (m, 5H, CHH, CH_2, CH_2), 2.79 - 2.97 (m, 1H, CHH), 2.98 - 3.19 (m, 4H, CH_2, CH_2), 3.53 (s, 2H, CH_2), 5.09 (dd, *J*= 5.4, 12.7 Hz, 1H, NCH), 5.36 (s, 2H, CH_2), 6.80 - 6.97 (m, 2H, Ar), 6.97 - 7.15 (m, 2H, Ar), 7.29 - 7.41 (m, 2H, Ar), 7.42 - 7.55 (m, 3H, Ar), 7.61 (d, *J*= 8.5 Hz, 1H, Ar), 7.83 (dd, *J*= 7.4, 8.5 Hz, 1H, Ar), 11.11 (s, 1H, NH). ^{13}CNMR (DMSO-d_6) δ 21.95, 30.90, 48.75, 48.97, 52.51, 61.65, 69.96, 115.03, 115.31, 115.50, 116.98, 117.09, 120.21, 127.28, 129.00, 133.26, 134.79, 136.97, 137.94, 147.92, 154.35, 155.53, 157.47, 165.29, 166.75, 169.87, 172.71;

Análisis Calculado para $C_{31}H_{29}FN_4O_5$ + 0.2 H_2O: C: 66.47%; H: 5.29%; N: 10.00%; Encontrado: C: 66.16%; H: 5.17%; N: 9.93%.

5.290 3-(4-BENZO[DlTIAZOL-2-ILOXI-1-OXOISOINDOLIN-2-IL)PIPERIDIN-2,6-DIONA



Etapa 1: Se agregó carbonato de cesio (4.6 g, 14.1 mmol) a una solución agitada de 3-hidroxi-2-metilbenzoato de metilo (2.0 g, 12.0 mmol) y 2-clorobenzotiazol (3.1 g, 18.1 mmol) en acetonitrilo (50 mL). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se filtró y se lavó con acetonitrilo (25 mL), el filtrado se concentró, y el residuo se purificó por cromatografía (SiO_2, EtOAc: Hexano 1: 9) para dar 3-(benzo[d]tiazol-2-iloxi)-2-metilbenzoato de metilo (3.4 g, 93% de rendimiento): ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 2.52 (s, 3H, CH_3), 3.92 (s, 3H, OCH_3), 7.23-7.43 (m, 4H, Ar), 7.63-7.75 (m, 2H, Ar), 7.86 (dd, *J* = 1.2 y 7.8 Hz, 1H, Ar).

Etapa 2: Se agregó N-Bromosuccinimida (2.2 g, 12.1 mmol) a una solución agitada de 3-(benzo[d]tiazol-2-iloxi)-2-metilbenzoato de metilo (3.3 g, 11.0 mmol) en CCl_4 (70 mL). La mezcla resultante se calentó a 70°C en un baño de aceite con un bulbo luminoso de 300W sobre la mezcla de reacción durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió y se filtró. El filtrado se lavó con agua (2x40 mL) y salmuera (40 mL), y se secó. El solvente se removió y el residuo se purificó por cromatografía (SiO_2, EtOAc: Hexano

1: 9) para dar 3-(benzo[d]tiazol-2-iloxi)-2-(bromometil)benzoato de metilo (3.4 g, 8 1% de rendimiento): ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 3.92 (s, 3H, CH_3), 4.98 (s, 2H, CH_2), 7.21-7.50 (m, 2H, Ar), 7.56-7.76 (m, 2H), 7.79-7.93 (m, 2H, Ar), 7.99 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H, Ar).

Etapa 3: Se agregó trietilamina (2.0 g, 19.8 mmol) a una suspensión agitada de 3-(benzo[d]tiazol-2-iloxi)-2-(bromometil)benzoato de metilo (3.0 g, 7.9 mmol) y clorhidrato de α-aminoglutarimida (1.3 g, 7.9 mmol) en acetonitrilo (100 mL). Después de la adición, la mezcla se calentó a 45°C durante 3 horas luego se calentó a 85°C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió y se concentró. El residuo se agitó con agua (50 mL) para dar un sólido, el cual se volvió a suspender con acetona (20 mL) para dar un sólido azul claro (1.5 g, 46%) de 3-(4-benzo[d]tiazol-2-iloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona. El color se removió mediante la disolución de acetona, tratado con carbono decolorante, y filtrado a través de Millpole (0.45 pM): pf 258-260°C; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1.90-2.04 (m, 1H), 2.31-2.45 (m, 1H), 2.57 (b, 1H), 2.78-2.99 (m, 1H), 4.33 (d, *J* = 17.7 Hz, 1H), 4.48 (d, *J* = 17.4 Hz, 1H), 5.12 (dd, Jz5.1 y 13.2 Hz, 1H), 7.30-7.49 (m, 2H), 7.64-7.84 (m, 4H), 7.99 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 10.96 (s, 1H); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 22.15, 31.07, 45.10,51.66, 121.29, 121.43, 122.33, 124.42, 124.44, 126.56, 130.40, 131.94, 133.22, 134.39, 148.20, 148.92, 167.03, 170.52, 170.75, 172.73; Calculado Para $C_{20}H_{15}N_3O_4S$: C, 61.06: H, 3.84; N, 10.68; S, 8.15. Encontrado: C, 61.00; H, 3.72; N, 10.59; S, 8.20.

5.291 <u>3-[4-(4-METIL-CICLOHEXILMETOXI)-1-OXO-1,3-</u>

DIHIDRO-ISOINDOL-2-IL]-PIPERIDIN-2,6-DIONA



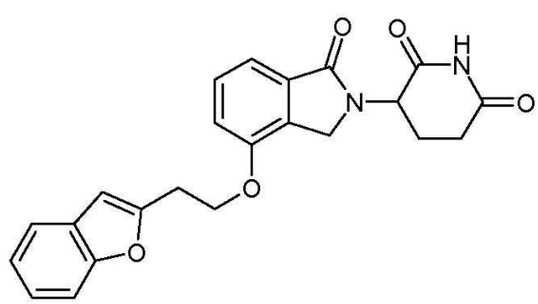
relación del isómero ~62% a 38% por HNMR

Etapa 1: Se agregó trifenilfosfeno soportado por polímero (1.6 mmol/g, 1.90 g, 2.36 mmol) a una solución agitada de metiléster del ácido 4-carbamoil-4-(4-hidroxi-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-butírico (0.31 g, 1.07 mmol) en THF (20 mL) a 0°C, seguida por la adición de diazen-1,2-dicarboxilato de diisopropilo (0.27 ml, 2.14 mmol). Después de agitar durante 30 min, se agregó (4-metil-ciclohexil)-metanol (mezcla cis & trans, 0.41 g, 1.85 mmol). La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente luego se filtró, se lavó con metanol (3x10 mL), luego con cloruro de metileno (3x10 mL). El filtrado combinado se evaporó al vacío para dar un aceite, el cual se purificó sobre columna de gel de sílice (gradiente de MeOH/CH_2Cl_2 de 0% a 9% en 60 minutos) para dar metiléster del ácido 4-carbamoil-4-[4-(4-metil-ciclohexilmetoxi)-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-butírico como un aceite claro (0.35 g, 81% de rendimiento). ^{1}H NMR mostró proporción de 61% a 39%. Se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 2: Se agregó ter-butóxido de potasio (0.10 g, 0.87 mmol) a una solución agitada de metiléster del ácido 4-carbamoil-4-[4-(4-metil-ciclohexilmetoxi)-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-butírico (0.35 g, 0.87 mmol) en THF (10 mL) a 0°C. La mezcla se agitó durante diez minutos y se enfrió bruscamente con HCl 1N (3 mL), se neutralizó mediante bicarbonato de sodio saturado (4 mL a pH = 7), y

se extrajo rápidamente por acetato de etilo (2 x 30 mL). Las fases de acetato de etilo combinadas se evaporaron en un sólido blanquecino, el cual se purificó por HPLC preparativo (0.1% de ácido fórmico/agua, y 0.1% de ácido fórmico/acetonitrilo) para dar 3-[4-(4-metil-ciclohexilmetoxi)-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-piperidin-2,6-diona como un sólido blanquecino (0.03 g, 10% de rendimiento); HPLC: Simetría del Agua C-18, 3.9 X 150 mm, 5 µm, 1 ml/min, 240 nm, isocrático a 40/60 en 10 min (acetonitrilo/0.1% de H_3PO_4), 4.68 min (60.2%), min (37.3%); pf: N/A debido a la muestra disponible limitada; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 0.78 – 2.08 (m, 15H, CH_3, 5CH_2, CH, CHH), 2.38 - 2.46 (m, 1H, CHH), 2.54 - 2.65 (m, 1H, CHH), 2.80 - 3.01 (m, 1H, CHH), 3.87 - 4.08 (m, 2H, CH_2 (62% a 38%)), 4.15 - 4.46 (m, 2H, ArCH_2), 5.11 (dd, 1H, NCH), 7.16 - 7.34 (m, 2H, Ar), 7.41 - 7.54 (m, 1H, Ar), 10.97 (s, 1H, NH); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 19.94, 22.35, 22.57, 24.87, 29.04, 29.39, 30.10, 31.20, 32.23, 34.10, 34.51, 36.82, 44.99, 51.58, 70.85, 73.02, 114.43, 114.54, 114.84, 129.71, 129.84, 133.18, 153.91, 168.08, 171.02, 172.85; LCMS MH = 371.

5.292 <u>3-[4-(2-BENZOFURAN-2-IL-ETOXI)-1-OXO-1,3-DIHIDRO-ISOINDOL-2-IL]-PIPERIDIN-2,6-DIONA</u>



Etapa 1: A la suspensión de 2-yodofenilo (0.22g, 1 mmol) en agua (3 mL), se agregó s-prolinol (0.29 mL, 3

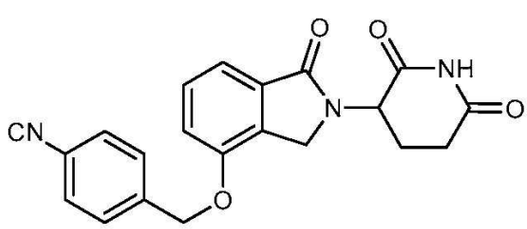
mmol) seguida por Pd sobre carbón (70 mg, 0.03 mmol), trifenilfosfina (35 mg, 0.13 mmol), y yoduro de cobre (13 mg, 0.07 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se agregó 3-Butin-1-ol (0.23 mL, 3 mmol) y la mezcla se agitó a 80°C durante 3 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se concentró sobre un evaporador rotatorio. La mezcla resultante se purificó sobre columna de gel de sílice eluída con acetato de etilo y hexano (gradiente, el producto surgió de 6% de metanol) para dar 2-benzofuran-2-il-etanol (0.1 g, 62%).

Etapa 2: A la solución de THF (10 mL) de metiléster del ácido 4-carbamoil-4-(4-hidroxi-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-butírico (0.54 g, 1.85 mmol), se agregaron resina de trifenilfosfina (2.4 g, 1.5 mmol/g de carga, 3.7 mmol) y DIAD (0.72 mL, 3.7 mmol) a 0°C. Después de agitarse a 0°C durante 10 min, a la mezcla se agregó 2-benzofuran-2-il-etanol (0.36 g, 2.2 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se filtró, y el filtrado se concentró y se extrajo con EtOAc (30 mL) y Na_2CO_3 (20 mL). La capa orgánica se lavó con agua (20 mL) y salmuera (20 mL), y se concentró. El aceite resultante se purificó sobre columna de gel de sílice para dar metiléster del ácido 4-[4-(2-benzofuran-2-il-etoxi)-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-4-carbamoil-butírico (0.20g, 21%).

Etapa 3: A la solución de THF (10 mL) de metiléster del ácido 4-[4-(2-benzofuran-2-il-etoxi)-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-4-carbamoil-butírico (0.7 g, 1.5 mmol), se agregó ter-butóxido de potasio (0.45 mL, 0.45 mmol) a 0°C. La mezcla se agitó a 0°C durante 10 minutos y se enfrió bruscamente con HCl 1N (5 mL, 5 mmol), seguida por $NaHCO_3$ saturada (25 mL). La mezcla se extrajo con EtOAc

(50 mL x 2). La capa orgánica se lavó con agua (30 mL) y salmuera (30 mL), se secó sobre $MgSO_4$, y se concentró. El sólido resultante se purificó sobre columna de gel de sílice eluída con CH_2Cl_2/MeOH para dar 3-[4-(2-benzofuran-2-il-etoxi)-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-piperidin-2,6-diona como un sólido blanco (0.15g, 83%). pf: 160-162°C; HPLC: Simetría del Agua C18, 5 µm, 3.9 x 150 mm, 1 ml/min, 240 nm, gradiente a 95/5 acetonitrilo/0.1% H_3PO_4 en 5 min,: t_R = 5.01 min (99%); ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1.87 - 1.98 (m, 1H, CHH), 2.37 (qd, *J* = 4.5, 13.2 Hz, 1H, CHH), 2.59 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H, CHH), 2.80 - 2.97 (m, 1H, CHH), 3.29 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H, CH_2), 4.10 - 4.36 (m, 2H, CH_2), 4.49 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H, CH_2), 5.09 (dd, *J* = 5.1, 13.4 Hz, 1H, NCH), 6.74 (s, 1H, Ar), 7.11 - 7.29 (m, 2H, Ar), 7.29 - 7.40 (m, 2H, Ar), 7.44 - 7.62 (m, 3H, Ar), 10.96 (s, 1H, NH). ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 22.33, 28.11, 31.18, 44.97, 51.56, 65.86, 103.43, 110.70, 115.01, 115.36, 120.52, 122.66, 123.52, 128.42, 129.84, 129.91, 133.31, 153.44, 153.99, 155.72, 167.95, 170.96, 172.80; LCMS: 405; Análisis Calculado para $C_{23}H_{20}N_2O_5$ + 0.06 EtOAc: C, 68.13; H, 5.04; N, 6.84; Encontrado: C, 67.73; H, 5.16; N, 6.75.

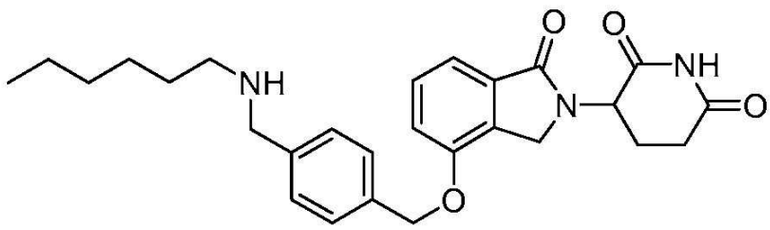
5.293 4-((2-(2,6-DIOXOPIPERIDIN-3-IL)-1-OXOISOINDOLIN-4-ILOXI)METIL)BENZONITRILO



A una mezcla de 5-amino-4-(4-hidroxi-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (0.25 g, 0.86 mmol) y K_2CO_3 (0.38 g, 2.74 mmol) en DMF (40 mL), se agregó

lentamente 4-(bromometil)benzonitrilo (0.48 mL, 2.46 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se agregó K_2CO_3 adicional (0.38 g, 2.74 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 80°C durante la noche. Se agregó ácido acético (5 gotas) a la mezcla de reacción. El solvente se evaporó y el residuo se dividió entre acetato de etilo (100 mL) y solución saturada de bicarbonato de sodio (100 mL). El sólido que no entró en la solución se filtró y se agitó en metanol (400 mL). El sólido luego se filtró, se lavó con metanol (100 mL) y se secó para dar 4-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-4-iloxi)metil)benzonitrilo como un sólido blanco (0.31 g, 66% de rendimiento): HPLC: Simetría del Agua C-18, 3.9 **X** 150 mm, 5 µm, 1 ml/min, 240 nm, acetonitrilo/0.1% de H_3PO_4: gradiente 10/90 a 90/10 en 15 min; 5 minutos a 90/10: 10.45 min (98.49%); pf: 290-292°C; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1.85 - 2.12 (m, 1H, CHH), 2.34 - 2.47 (m, 1H, CHH), 2.54 - 2.70 (m, 1H, CHH), 2.78 - 3.07 (m, 1H, CHH), 4.13 - 4.39 (d, *J* = 17.6 Hz, 1H, CHH), 4.47 (d, *J* = 17.6 Hz, 1H, CHH), 5.12 (dd, *J* = 5.1, 13.2 Hz, 1H, CH), 5.37 (s, 2H, CH_2), 7.32 (dd, *J* = 7.6, 16.7 Hz, 2H, Ar), 7.41 - 7.57 (m, 1H, Ar), 7.69 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H, Ar), 7.88 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, Ar), 10.98 (s, 1H, NH); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 22.37, 31.16, 45.03, 51.58, 68.49, 110.60, 114.93, 115.53, 118.67, 128.01, 129.83, 129.97, 132.41, 133.40, 142.41, 153.07, 167.90, 170.95, 172.81; LCMS MH = 376; Análisis Calculado para $C_{21}H_{17}N_3O_4$ + 0.1 H_2O: C, 66.87, H, 4.60, N, 11.14; Encontrado: C, 66.43, H, 4.47, N, 11.05.

5.294 <u>3-[4-(4-HEXILAMINOMETIL-BENCILOXI)-1-OXO-1,3-DIHIDRO-ISOINDOL-2-IL]-PIPERIDIN-2,6-DIONA</u>

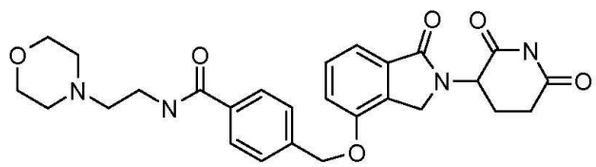


Etapa 1: A la solución de acetonitrilo (20 mL) de metiléster del ácido 4-carbamoil-4-[4-(4-clorometil-benciloxi)-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-butírico (0.7 g, 1.62 mmol), se agregó hexilamina (1.07 ml, 8.1 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró y el aceite resultante se utilizó en la siguiente etapa sin purificación.

Etapa 2: A la solución de DMF (10 mL) de metiléster del ácido 4-carbamoil-4-[4-(4-hexilaminometil-benciloxi)-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-butírico (0.8 g, 1.62 mmol), se agregó carbonato de potasio (0.22 g, 1.62 mmol). La mezcla se agitó a 70°C durante 9 horas. La mezcla se filtró. El filtrado se concentró sobre un evaporador rotatorio. La mezcla resultante se purificó sobre columna de gel de sílice y se eluyó con CH_2Cl_2/MeOH para dar 3-[4-(4-hexilaminometil-benciloxi)-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-piperidin-2,6-diona como un sólido blanco (84 mg, 12%). pf: 155-157°C. HPLC: Simetría del Agua C-18, 3.9 X 150 mm, 5 micro, 1 ml/min, 240 nm, gradiente de acetonitrilo/0.1% de H_3PO_4 en H_2O desde 5/95 hasta 100/0 en 5 minutos y permaneció a 100/0 durante 5 min: t_R = 5.09 min (96%). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 0.65 - 0.98 (m, 3H, CH_3), 1.11 - 1.33 (m, 6H, CH_2, CH_2, CH_2), 1.41 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H, CH_2), 1.86 - 2.07 (m, 1H, CHH), 2.35 - 2.47 (m, 1H, CHH), 2.54 - 2.66 (m, 1H, CHH), 2.78 - 3.09 (m, 1H, CHH), 3.71 (s, 2H, CH_2), 4.17 -4.53 (m, 2H, CH_2), 5.10 (dd, *J* = 5.1, 13.2 Hz, 1H,

NCH), 5.22 (s, 2H, CH_2), 7.12 - 7.63 (m, 7H, Ar). ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 13.84, 21.99, 22.30, 26.35, 28.87, 31.13, 45.04, 48.35, 51.53, 52.28, 69.36, 114.94, 115.15, 127.56, 128.15, 129.73, 129.90, 133.24, 134.95, 139.89, 153.40, 167.94, 170.91, 172.7; LCMS MH = 464. Análisis Calculado para $C_{27}H_{33}N_3O_4$: C, 69.96; H, 7.18; N, 9.06; Encontrado: C, 61.67; H, 6.22; N, 7.96.

5.295 4-[2-(2,6-DIOXO-PIPERIDIN-3-IL)-1-OXO-2,3-DIHIDRO-1H-ISOINDOL-4-ILOXIMETIL]-N-(2-MORFOLIN-4-IL-ETIL)-BENZAMIDA

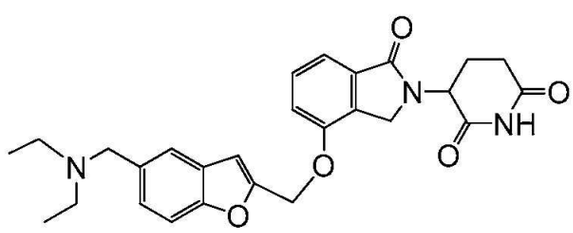


Etapa 1: Se agregó cloruro de 4-(clorometil)benzoilo (1.452 g, 7.68 mmol) a una solución agitada de 2-morfolinoetanamina (1 g, 7.68 mmol) en acetonitrilo (25 mL). La solución resultante se agitó durante 2 horas y la reacción se completó. La mezcla de reacción se concentró y se purificó con ISCO para dar 4-clorometil-N-(2-morfolin-4-il-etil)-benzamida como un sólido blanco (1.7 g, 78% de rendimiento); LCMS MH = 283, 285. ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 2.43 (d, *J* = 14.5 Hz, 6H, CH_2, CH_2, CH_2), 3.35 - 3.44 (m, 2H, CH_2), 3.50 -3.63 (m, 4H, CH_2, CH_2), 4.81 (s, 2H, CH_2), 7.52 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H, Ar), 7.83 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, Ar), 8.34 - 8.49 (m, 1H, NH).

Etapa 2: A una solución agitada de 5-amino-4-(4-hidroxi-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (400 mg, 1.36 mmol), 4-(clorometil)-N-(2-morfolinoetil)benzamida (387 mg, 1.36 mmol) y K_2CO_3 (189 mg, 1.36 mmol) en DMF (10 mL), se agregó DIPEA (0.24 ml,

1.36 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 21 horas y se calentó a 50°C durante 4 días. Luego la mezcla se calentó a 80°C durante la noche y se concentró por purificación con ISCO para dar un sólido blanco, el cual se trituró en acetonitrilo (3 mL) para dar 4-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-iloximetil]-N-(2-morfolin-4-il-etil)-benzamida como un sólido blanco (123 mg, 17.7% de rendimiento). HPLC: Simetría del Agua C-18, 3.9 X 150 mm, 5 µm, 1 ml/min, 240 nm, gradiente 5-50% en 10 min (acetonitrilo/0.1% de H_3PO_4), 7.28 min (97.4%); pf: 193-195°C. ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1.91 - 2.10 (m, 1H, CHH), 2.36 - 2.48 (m, 7H, CHH, CH_2, CH_2, CH_2), 2.54 - 2.65 (m, 1H, CHH), 2.83 - 3.02 (m, 1H, CHH), 3.34 - 3.44 (m, 2H, CH_2), 3.51 - 3.62 (m, 4H, CH_2, CH_2), 4.22 - 4.53 (m, 2H, CHH, CHH), 5.05 - 5.18 (m, 1H, CHN), 5.32 (s, 2H, CH_2), 7.27 - 7.37 (m, 2H, Ar), 7.44 - 7.52 (m, 1H, Ar), 7.57 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, Ar), 7.85 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, Ar), 8.40 (s, 1H, NH), 10.98 (s, 1H, NH). ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 22.34, 31.18, 36.51, 45.07, 51.58, 53.25, 57.29, 66.16, 68.97, 115.01, 115.35, 127.23, 127.29, 129.78, 129.97, 133.34, 134.16, 139.67, 153.27, 165.78, 167.94, 170.96, 172.81. LCMS MH = 507. Análisis Calculado para $C_{27}H_{30}N_4O6$ + 1.2 H_2O: C, 61.40; H, 6.18; N, 10.61; Encontrado: C, 61.10; H, 6.11; N, 10.26.

5.296 <u>3-(4-((6-((DIETILAMINO)METIL)BENZOFURAN-2-IL)METOXI)-1-OXOISOINDOLIN-2-IL)PIPERIDIN-2,6-DIONA</u>



Etapa 1: Una mezcla de 5-formilbenzofuran-2-carboxilato de etilo (1.1 g, 4.8 mmol), dietilamina (0.4 g, 5.3 mmol) y ácido acético (0.3 g, 5.5 mmol) en THF (45 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se agregó triacetoxiborohidruro de sodio (2.0 g, 9.6 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (70 mL) y agua (40 mL) y se basificó con NH_4OH a pH~11. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (40 mL). La solución de EtOAc combinada se secó y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía (SiO_2, CH_3OH: CH_2Cl_2 3: 97) para dar 5-(dietilaminometil)benzofuran-2-carboxilato de etilo (0.9 g, 70% de rendimiento): ^1H NMR ($CDCl_3$) δ 1.05 (t, *J* = 6.9 Hz, 6H), 1.42 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 2.50-2.75 (q, *J* = 7.2 Hz, 4H), 3.64 (s, 2H), 4.40-4.47 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.42-7.53 (m, 3H), 7.62 (d, *J* = 0.9 Hz, 1H).

Etapa 2: Una solución de 5-(dietilaminometil)-benzofuran-2-carboxilato de etilo (0.9 g, 3.3 mmol) en THF (15 mL) se agregó lentamente a una solución agitada de $LiAlH_4$/THF (1M, 4.3 mL, 4.3 mmol) en THF (10 mL) a 5°C. La mezcla de reacción se agitó a 5°C durante 30 minutos luego se enfrió bruscamente con Na_2CO_3 saturada (30 mL). La mezcla se agitó con CH_2Cl_2 (50 mL) y la capa acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (3X40 mL). La solución de CH_2Cl_2 combinada se lavó con salmuera (40 mL) y se secó. El solvente se removió y el residuo se purificó por cromatografía (SiO_2, CH_3OH : CH_2Cl_2 3: 97) para dar [5-(dietilaminometil)benzofuran-2-il]metanol (0.6 g, 87%); ^1H NMR ($CDCl_3$) δ 1.05 (t, *J* = 7.2 Hz, 6H), 2.50-2.57 (q, *J* =

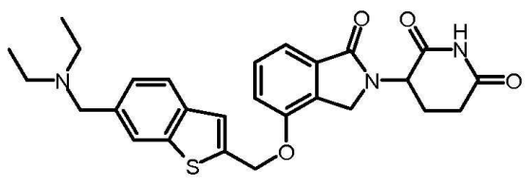
7.2 Hz, 4H), 2.93 (b, 1H), 3.62 (s, 2H), 4.71 (s, 2H), 6.56 (d, *J* = 0.3 Hz, 1H), 7.21-7.24 (dd, *J* = 1.8 y 8.4 Hz, 1H), 7.32 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.47 (d, J= 1.2 Hz, 1H).

Etapa 3: Se agregó azodicarboxilato de diisopropilo (0.8 g, 4.2 mmol) a una suspensión agitada de trifenilfosfina enlazada a polímero (3.5 g, 4.4 mmol) en THF (40 mL) a 3-5°C. Después de agitar a 3°C durante 10 min, una solución de 5-amino-4-(4-hidroxi-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (0.8 g, 2.8 mmol) y [5-(dietilaminometil)benzofuran-2-il]metanol (0.7 g, 2.8 mmol) en THF (60 mL) se agregó a 3-6°C. Después de agitar a 3°C durante 5 min, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se filtró y el sólido se lavó con CH_2Cl_2 (40 mL). El filtrado se concentró y el residuo se disolvió en CH_2Cl_2 (100 mL) y se lavó con $NaHCO_3$ saturado (40 mL), agua (40 mL), y salmuera (40 mL), y se secó. El solvente se removió y el residuo se purificó por cromatografía (SiO_2, CH_3OH: CH_2Cl_2 3: 97) para dar 5-amino-4-(4-((5-((dietilamino)metil)benzofuran-2-il)metoxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (0.7, 47% de rendimiento): ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 1.05 (t, *J* = 7.2 Hz, 6H), 2.12-2.44 (m, 4H), 2.50-2.57 (q, *J* = 7.2 Hz, 4H), 3.62-3.64 (m, 5H), 4.40 (d, *J* = 17.4 Hz, 1H), 4.45 (d, *J* = 17.4 Hz, 1H), 4.87-4.92 (dd, *J* = 5.7 y 8.7 Hz, 1H), 5.23 (s, 2H), 5.49 (s, 1H), 6.40 (s, 1H), 6.77 (s, 1H), 7.15-7.18 (dd, *J* = 2.4 y 6.6 Hz, 1H), 7.22 - 7.29 (m, 1H), 7.39-7.46 (m, 3H), 7.53 (d, *J* = 0.9 Hz, 1H).

Etapa 4: Una mezcla de 5-amino-4-(4-((5-((dietilamino)metil)benzofuran-2-il)metoxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (0.7 g, 1.3 mmol) y K_2CO_3 (0.2 g, 1.3 mmol) en DMF (10 mL) se calentó a

80°C en un baño de aceite durante 6 horas. La mezcla de reacción se enfrió y se concentró. El residuo se agitó con EtOAc (10 mL) y agua (20 mL). El sólido se recolectó y se purificó por cromatografía (SiO_2, CH_3OH: CH_2Cl_2 3: 97 a 5: 95) para dar 3-(4-((6-dietilamino)metil)benzofuran-2-il)metoxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona (0.3 g, 51% de rendimiento): pf 193-195°C; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 0.97 (t, *J* = 6.9 Hz, 6H), 1.94-1.98 (m, 1H), 2.39-2.58 (m, 6H), 2.84-2.94 (m, 1H), 3.59 (s, 2H), 4.25 (d, *J* = 17.7 Hz, 1H), 4.35 (d, *J* = 17.7 Hz, 1H), 5.07-5.13 (dd, *J* = 5.1 y 13.2 Hz, 1H), 5.41 (s, 2H), 7.07 (s, 1H), 7.26-7.29 (dd, *J* = 1.2 y 8.4 Hz, 1H), 7.34 - 7.37 (dd, *J* = 0.9 y 6.9 Hz, 1H), 7.46-7.56 (m, 4H), 10.96 (s, 1H); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 11.59, 22.28, 31.16, 45.03, 45.96, 51.55, 56.73, 62.55, 107.05, 110.68, 115.11, 115.64, 121.08, 125.66, 127.40, 129.81, 129.94, 133.42, 134.69, 152.67, 152.98, 153.68, 167.88, 170.93, 172.79; Calculado para $C_{27}H_{29}N_3O_5$ + 0.2 H_2O: C, 67.68; H, 6.18; N, 8.77. Encontrado: C, 67.70; H, 5.94; N, 8.63.

5.297 3-(4-((6-((DIETILAMINO)METIL)BENZO[B]TIOFEN-2-IL)METOXI)-1-OXOISOINDOLIN-2-IL)PIPERIDIN-2,6-DIONA



Etapa 1: Una A mezcla de suspensión de rodanina (6.0 g, 45 mmol) y acetato de sodio (11.3 g, 137 mmol) en ácido acético glacial (60 mL) se calentó a 75°C en un baño de aceite. Se agregó P-tolualdehído (5.8 g, 47.9 mmol)

lentamente y la mezcla se calentó a 120°C durante 1 hora. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en agua con hielo (400 mL). Después de agitar durante 30 min, la mezcla se filtró para dar 14 g de sólido naranja. El sólido se disolvió en 5% de NaOH (200 mL) y se calentó en 80°C en un baño de aceite durante 1 hora luego se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se acidificó con HCl concentrado y el sólido se recolectó para dar ácido 2-mercapto-3-p-tolilacrílico (6.4 g, 73% de rendimiento): ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 2.34 (s, 3H), 7.28-7.31 (d, J= 8.1 Hz, 2H), 7.57-7.60 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.71 (s, 1H).

Etapa 2: Una mezcla de ácido 2-mercapto-3-p-tolilacrílico (1.5 g, 7.7 mmol) y I_2 (2.9 g, 11.6 mmol) en 1,4-dioxano (12 mL) se irradió en microondas a 160°C durante 12 minutos. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en bicarbonato de sodio saturado (300 mL). El sólido se recolectó y se secó para dar ácido 6-metilbenzo[b]tiofen-2-carboxílico (1.8 g, 100%). El compuesto se utilizó en la siguiente reacción sin purificación adicional.

Etapa 3: Se agregó H_2SO_4 concentrado (5 mL) a una mezcla agitada del ácido 6-metilbenzo[b]tiofen-2-carboxílico (4.4 g, 23.2 mmol) en metanol (100 mL). La mezcla resultante se calentó a reflujo durante 3 horas. La mezcla se enfrió y se concentró. El residuo se disolvió en CH_2Cl_2 (150 mL) y se lavó con NaOH 2N (40 mL), agua (2X40 mL), y salmuera (40 mL), y se secó. El solvente se removió y el residuo se purificó por cromatografía (SiO_2, EtOAc: Hexano 1: 9) para dar 6- metilbenzo[b]tiofen-2-carboxilato de metilo (2.9 g, 60% de rendimiento): ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 2.49 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 7.20-7.26 (m, 1H), 7.65 (s,

1H), 7.74 (d, *J* = 6 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H).

Etapa 4: Se agregó N-bromosuccinimida (4.0 g, 22.5 mmol) a una solución agitada de 6-metilbenzo[b]tiofen-2-carboxilato de metilo (3.6 g, 17.4 mmol) en CCI_4 (55 mL). La mezcla de reacción se calentó a 75°C en un baño de aceite con un bulbo luminoso de 300W durante 17 horas. La mezcla de reacción se enfrió y se filtró y el filtrado se lavó con agua (2 X 40 mL) y salmuera (40 mL), y se secó. El solvente se removió y el residuo se purificó por cromatografía (SiO_2, EtOAc: Hexano 1:9) para dar 6-(bromometil)benzo[b]tiofen-2-carboxilato de metilo (2.2 g, 44% de rendimiento): ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 3.90 (s, 3H), 4.40 (s, 2H), 7.39-7.44 (m, 4H).

Etapa 5: Una mezcla de dietilamina (1.0 g, 13.7 mmol), K_2CO_3 (3.5 g, 25.3 mmol) y 18-corona-6 (cantidad catalítica) en acetona (15 mL) se calentó a 35°C en un baño de aceite. Una solución de 6-(bromometil)benzo[b]tiofen-2-carboxilato de metilo (1.6 g, 5.6 mmol) se agregó en acetona (15 mL). La mezcla de reacción se agitó a 45°C en un baño de aceite durante 3 horas y luego se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se disolvió en EtOAc (70 mL) y se lavó con agua (2X30 mL) y salmuera (30 mL), y se secó. El solvente se removió y el residuo se purificó por cromatografía (SiO_2, CH_3OH : CH_2Cl_2 3: 97) para dar 6-[(dietilamino)metil]benzo[b]tiofen-2-carboxilato de metilo (1.3 g, 84% de rendimiento): ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 1.06 (t, *J* = 6.9 Hz, 6H), 2.52-2.59 (q, *J* = 7.2 Hz, 4H), 3.68 (s, 2H), 3.93 (s, 3H), 7.38-7.41 (dd, *J* = 1.2 y 8.4 Hz, 1H), 7.78-7.84 (m, 2H), 8.03 (s, 1H).

Etapa 6: Una solución de 6-

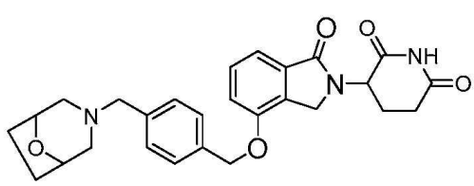
[(dietilamino)metil]benzo[b]tiofen-2-carboxilato de metilo (1.3 g, 4.7 mmol) en THF (20 mL) se agregó lentamente a una solución agitada de $LiAlH_4$/THF (1M, 6 mL, 6 mmol) en THF (10 mL) a 3-6°C. La solución resultante se agitó a 3°C durante 30 minutos y luego se enfrió bruscamente con agua (5 mL). La mezcla se agitó con CH_2Cl_2 (40 mL) y $NaHCO_3$ saturada (20 mL). La capa acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (2X30 mL) y la solución CH_2Cl_2 combinada se lavó con agua (30 mL) y salmuera (30 mL), y se secó. El solvente se removió y el residuo se purificó por cromatografía (SiO_2, CH_3OH: CH_2Cl_2 3: 97) para dar [6-[(dietilamino)metil]-benzo[b]tiofen-2-il]metanol (1.0 g, 84% de rendimiento): ^1H NMR ($CDCl_3$) δ 1.05 (t, *J* = 6 Hz, 6H), 2.51-2.58 (q, *J* = 6 Hz, 4H), 2.72 (b, 1H), 3.65 (s, 2H), 4.87 (s, 2H), 7.13 (d, *J* = 3 Hz, 1H), 7.29-7.32 (d, *J* = 9 Hz, 1H), 7.61 (d, *J* = 9 Hz, 1H), 7.77 (s, 1H).

Etapa 7: Se agregó azodicarboxilato de diisopropilo (0.9 g, 4.3 mmol) a una suspensión agitada de trifenilfosfina enlazada a polímero (3.4 g, 5.4 mmol) en THF (40 mL) a 3-5°C. Después de agitar a 3°C durante 10 min, se agregó lentamente una solución de 5-amino-4-(4-hidroxi-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (1.1 g, 3.6 mmol) y [6-[(dietilamino)metil]benzo[b]tiofen-2-il]metanol (0.9 g, 3.6 mmol) en THF (80 mL) a 3-6°C. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se filtró y el sólido se lavó con CH_2Cl_2 (40 mL). El filtrado se concentró y el residuo se disolvió en CH_2Cl_2 (100 mL) y se lavó con $NaHCO_3$ saturado (30 mL), agua (30 mL), y salmuera (30 mL), y se secó. El solvente se removió y el residuo se purificó por cromatografía (SiO_2, CH_3OH: CH_2Cl_2 3: 97) para dar 5-amino-

4-(4-((6-((dietilamino)metil)benzo[b]tiofen-2-il)metoxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (0.7 g, 35% de rendimiento).

Etapa 8: Una mezcla de 5-amino-4-(4-((6-((dietilamino)metil)benzo[b]tiofen-2-il)metoxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (0.7 g, 1.2 mmol) y K_2CO_3 (0.2 g, 1.2 mmol) en DMF (10 mL) se calentó a 80°C en un baño de aceite durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió y se diluyó con EtOAc (80 mL) y se lavó con agua (3X35 mL) y salmuera (35 mL), y se secó. El solvente se removió y el residuo se cristalizó a partir de EtOAc caliente (10 mL) para dar 3-(4-((6-((dietilamino)metil)benzo[b]tiofen-2-il)metoxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona (0.3 g, 44% de rendimiento): pf 190-192°C; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 0.98 (t, *J* = 6 Hz, 6H), 1.96-2.02 (m, 1H), 2.43-2.60 (m, 6H), 2.90-2.93 (m, 1H), 3.32 (s, 2H), 4.29 (d, *J* = 18 Hz, 1H), 4.38 (d, *J* = 18 Hz, 1H), 5.08-5.14 (dd, *J* = 3 y 12 Hz, 1H), 5.57 (s, 2H), 7.73-7.53 (m, 5H), 7.75-7.85 (m, 2H), 10.97 (s, 1H); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 11.60, 22.31,31.18,45.04, 46.11,51.59,56.82, 65.28, 115.26, 115.62, 121.94, 123.35, 123.52, 125.56, 129.79, 130.05, 133.40, 137.83, 139.42, 152.87, 167.89, 170.95, 172.80; Calculado para $C_{27}H_{29}N_3O_4S$ + 0.2 H_2O: C, 65.49; H, 5.98; N, 8.49; S, 6.48. Encontrado: C, 65.25; H, 5.82; N, 8.38; S, 6.63.

5.298 <u>3-(4-(4-(8-OXA-3-AZABICICLO[3.2.1]OCTAN-3-ILMETIL)BENCILOXI)-1-OXOISOINDOLIN-2-IL)PIPERIDIN-2,6-DIONA</u>



Etapa 1: Se agregó trifenilfosfina soportada en polímero (1.6 mmol/g, 14.2 g, 22.73 mmol) a una suspensión agitada de 5-amino-2-(4-hidroxi-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de ter-butilo (3.8g, 11.36 mmol) en THF (140 mL) a 0°C, seguida por azodicarboxilato de diisopropilo (4.6 g, 22.73 mmol). Después de agitar durante 10 min, se agregó (4-(clorometil)fenil)metanol (2.67 g, 17.05 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche y se filtró. La resina se lavó con diclorometano (2 x 70 mL). Los filtrados combinados se concentraron al vacío para dar un jarabe el cual se dividió entre EtOAc (300 ml) y agua (100 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó (Na_2SO_4,) y se concentró al vacío para dar un producto sin purificar como un aceite amarillo. El producto sin purificar se purificó por ISCO (columna 330 g, gradiente de MeOH/CH_2Cl_2 de 0% a 5% en 50 minutos) para dar 5-amino-2-(4-(4-(clorometil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de ter-butilo (4 g, 74% de rendimiento); ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1.39 (s, 9H, CH_3, CH_3, CH_3), 2.07 (d, *J* = 1.1 Hz, 4H, CH_2, CH_2), 4.43 (s, 2H, CH_2), 4.64 - 4.75 (m, 1H, CH), 4.78 (s, 2H, CH_2), 5.27 (s, 2H, CH_2), 6.67 - 6.86 (m, 1H, NH*H*), 7.17 - 7.27 (m, 1H, NH*H*), 7.32 (d, *J* = 2.6 Hz, 2H, Ar), 7.49 (d, *J* = 5.1 Hz, 5H, Ar).

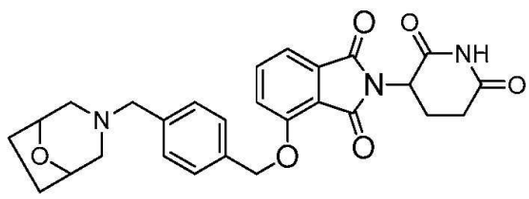
Etapa 2: A una solución de 5-amino-2-(4-(4-(clorometil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de ter-butilo (500mg, 1.06 mmol) en acetonitrilo (10 ml), se agregaron clorhidrato de 8-oxa-3-azabiciclo[3.2.1]octano (190 mg, 1.27 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (410 mg, 3.17 mmol). La mezcla formada se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se evaporó bajo vacío. El residuo se tomó en

acetato de etilo (100ml), se lavó con agua (10 ml) y salmuera, y se secó sobre $MgSO_4$. El solvente se evaporó para dar 2-(4-(4-(8-oxa-3-azabiciclo[3.2.1]octan-3-ilmetil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-amino-5-oxopentanoato de ter-butilo (560 mg, 96% de rendimiento). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1.39 (s, 9H, CH_3, CH_3, CH_3), 1.66 - 1.78 (m, 2H, CH_2), 1.82 - 1.92 (m, 2H, CH_2), 1.97 - 2.30 (m, 6H, CH_2, CH_2, CH_2), 3.44 (s, 2H, CH_2), 4.13 - 4.28 (m, 2H, CH, CH), 4.42 (s, 2H, CH_2), 4.63 - 4.80 (m, 1H, CH), 5.23 (s, 2H, CH_2), 6.65 - 6.87 (m, 1H, NH*H*), 7.15 - 7.27 (m, 1H, NH*H*), 7.33 (d, *J* = 9.3 Hz, 4H, Ar), 7.41 - 7.54 (m, 3H, Ar).

Etapa 3: A una suspensión de 2-(4-(4-(8-oxa-3-azabiciclo[3.2.1]octan-3-ilmetil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-amino-5-oxopentanoato de ter-butilo (560 mg, 1.019 mmol) en THF (20 ml), se agregó ter-butóxido de potasio (137 mg, 1.223 mmol) a 0°C. La mezcla se agitó a 0°C durante 10 min, se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La reacción se enfrió bruscamente con ácido acético (3 ml), el THF se removió bajo vacío, y el residuo se dividió entre acetato de etilo (70 ml) y bicarbonato de sodio saturado (10 ml). El precipitado formado se filtró y el filtrado se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio. El solvente se evaporó y el producto sin purificar se purificó por HPLC preparativo para dar 3-(4-(4-(8-oxa-3-azabiciclo[3.2.1]octan-3-ilmetil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona como un sólido blanco (80 mg, 17% de rendimiento); pf: 228-230°C; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1.58 - 2.31 (m, 6H, 6xCH*H*), 2.31 -2.50 (m, 2H, CH*H*, CH*H*), 2.58 (d, *J* = 18.3 Hz, 2H, CH*H*, CHH), 2.82 - 3.03 (m, 1H, CH*H*), 3.12 (br. s., 1H, CH*H*),

3.39 - 3.60 (m, 2H, CH_2), 3.92 - 4.76 (m, 4H, CH_2, CH, CH), 5.11 (dd, *J* = 5.0, 13.1 Hz, 1H, CH), 5.25 (br. s., 2H, CH_2), 7.12 - 7.84 (m, 7H, Ar), 10.97 (s, 1H, NH); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 22.34, 27.94, 31.16, 45.06, 51.56, 58.19, 60.95, 69.25, 73.58, 114.94, 115.26, 127.64, 129.80, 129.93, 133.30, 137.72, 153.43, 157.78, 158.20, 162.96, 167.97, 170.96, 172.81; LCMS MH = 476; HPLC: Waters Xterra C-18, 3.9 X 150 mm, 5 µm, 1 ml/min, 240 nm, Gradiente (acetonitrilo/0.1% $HCOONH_4$) 5/95 a 95/5 en 5 min, 95/5 10 min: t_R = 5.26 (100%).

5.299 <u>3-(4-(4-(8-OXA-3-AZABICICLO[3.2.1]OCTAN-3-ILMETIL)BENCILOXI)-1-OXOISOINDOLIN-2-IL)PIPERIDIN-2,6-DIONA</u>



Etapa 1: A una solución de 5-amino-2-(4-(4-(clorometil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de ter-butilo (500mg, 1.06 mmol) en acetonitrilo (10 ml) se agregó clorhidrato de 8-oxa-3-azabiciclo[3.2.1]octano (190 mg, 1.27 mmol) y N,N-Diisopropiletil-amina (410 mg, 3.17 mmol). La mezcla formada se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se evaporó bajo vacío. El residuo se tomó en acetato de etilo (100 ml) y se lavó con agua (10 ml), salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, el solvente se evaporó para dar 2-(4-(4-(8-oxa-3-azabiciclo[3.2.1]octan-3-ilmetil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-amino-5-oxopentanoato de ter-butilo (560 mg, 96% de rendimiento). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1.39 (s, 9H, CH_3, CH_3, CH_3), 1.66 - 1.78

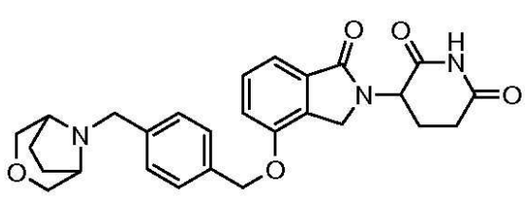
(m, 2H, CH_2), 1.82 - 1.92 (m, 2H, CH_2), 1.97 - 2.30 (m, 6H, CH_2, CH_2, CH_2), 3.44 (s, 2H, CH_2), 4.13 - 4.28 (m, 2H, CH, CH), 4.42 (s, 2H, CH_2), 4.63 - 4.80 (m, 1H, CH), 5.23 (s, 2H, CH_2), 6.65 - 6.87 (m, 1H, NH*H*), 7.15 - 7.27 (m, 1H, NH*H*), 7.33 (d, *J*= 9.3 Hz, 4H, Ar), 7.41 - 7.54 (m, 3H, Ar).

Etapa 2: A una suspensión de 2-(4-(4-(8-oxa-3-azabiciclo[3.2.1]octan-3-ilmetil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-amino-5-oxopentanoato de ter-butilo (560 mg, 1.019 mmol) en THF (20 ml) se agregó ter-butóxido de potasio (137 mg, 1.223 mmol) a 0°C. La mezcla se agitó a 0°C durante 10 min, se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La reacción se enfrió bruscamente con ácido acético (3 ml), THF se removió bajo vacío, el residuo se dividió entre acetato de etilo (70 ml) y bicarbonato de sodio saturado (10 ml), el precipitado formado se filtró para dar ácido 2-((4-(8-oxa-3-azabiciclo[3.2.1]octan-3-ilmetil)bencil)oxi)-6-((2,6-dioxopiperidin-3-il)carbamoil)benzoico (210 mg, 38% de rendimiento). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1.65 - 1.79 (m, 2H, CH*H*, CH*H),* 1.81 - 1.90 (m, 2H, CH*H*, CH*H),* 1.97 (d, *J*= 3.4 Hz, 1H, CH*H),* 2.04 (br. s., 1H, CH*H),* 2.16 *(d, J*= 1.7 Hz, 1H, CH*H),* 2.20 (d, *J*= 1.7 Hz, 1H, CH*H),* 2.41 - 2.50 (m, 2H, CH*H,* CH*H),* 2.57 (br. s., 1H, CH*H),* 2.77 (s, 1H, CH*H),* 3.42 (s, 2H, CH_2), 4.19 (dd, *J*= 2.0, 4.2 Hz, 2H, CH, CH), 4.70 (s, 1H, CH), 5.16 (s, 2H, CH_2), 7.17 - 7.35 (m, 4H, Ar), 7.35 - 7.53 (m, 3H, Ar), 8.72 (d, *J*= 8.5 Hz, 1H, NH), 10.85 (s, 1H, NH).

Etapa 3: La mezcla del ácido 2-(4-(8-oxa-3-azabiciclo[3.2.1]octan-3-ilmetil)benciloxi)-6-(2,6-dioxopiperidin-3-ilcarbamoil)benzoico (210 mg, 0.41 mmol) y trietilamina (83 mg, 0.82 mmol) en ácido acético (5 ml) se

sometió a reflujo durante la noche. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, el ácido acético se removió bajo vacío, el residuo se dividió entre EtOAc (50 ml) y $NaHCO_3$ saturado, la capa orgánica se lavó con agua, salmuera, se secó ($MgSO_4$) y se concentró al vacío para dar un producto sin purificar. El producto sin purificar se volvió a suspender en éter (2x5 ml) y se filtró para dar 4-(4-(8-oxa-3-azabiciclo[3.2.1]octan-3-ilmetil)benciloxi)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolin-1,3-diona (120 mg, 78% de rendimiento); p.f: 196-198°C; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1.56 - 1.76 (m, 2H, CH*H*, CH*H),* 1.76 - 1.87 (m, 2H, CH*H*, CH*H),* 1.88 - 2.05 (m, 1H, CH*H),* 2.12 (d, *J*= 10.6 Hz, 2H, CH*H*, CH*H),* 2.41 (br. s., 2H, CH*H,* CH*H),* 2.45 - 2.63 (m, 2H, CH*H*, CH*H),* 2.79 *(d,J*= 11.7 Hz, 1H, CH*H),* 3.37 (s, 2H, CH_2), 4.12 (d, *J*= 1.7 Hz, 2H, CH, CH), 5.02 (dd, *J* = 5.4, 12.7 Hz, 1H, CH), 5.28 (s, 2H, CH_2), 7.27 (d, *J*= 7.9 Hz, 2H, Ar), 7.40 (dd, *J*= 3.1, 7.6 Hz, 3H, Ar), 7.53 (d, *J*= 8.5 Hz, 1H, Ar), 7.69 - 7.85 (m, 1H, Ar), 11.04 (s, 1H, NH); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 21.95, 28.29, 30.90, 48.73, 58.06, 61.11, 69.95, 73.69, 115.48, 16.56, 120.19, 127.28, 128.56, 133.24, 134.68, 136.97, 155.53, 165.29, 166.75, 169.87, 172.71; HPLC: Waters Xterra C-18, 3.9 X 150 mm, 5 µm, 1 ml/min, 240 nm, 25/75 CH_3CN/0.1% $HCOONH_4$ t_R = 3.97 (100%); Análisis Calculado para $C_{27}H_{27}N_3O_7$ + 0.1 H_2O; C, 66.00; H, 5.58; N, 8.55; Encontrado: C, 65.96; H, 5.68; N, 8.27.

5.300 <u>3-(4-(4-(3-OXA-8-AZABICICLO[3.2.1]OCTAN-8-ILMETIL)BENCILOXI)-1-OXOISOINDOLIN-2-IL)PIPERIDIN-2,6-DIONA</u>



Etapa 1: 2-(4-(4-(3-oxa-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-ilmetil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-amino-5-oxopentanoato de *ter*-butilo

A una suspensión de 5-amino-2-(4-(4-(clorometil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de ter-butilo (500 mg, 1.06 mmol) en MeCN (10 mL), se agregó clorhidrato de (1R,5S)-3-oxa-8-azabiciclo[3.2.1]octano (316 mg, 2.114 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (0.41 mL, 2.33 mmol). La mezcla se calentó hasta 60°C y se agitó durante la noche. Después de ~15 horas, la mezcla de reacción se concentró a sequedad y el residuo sólido se dividió entre EtOAc (150 mL) y $NaHCO_3$ 1N (30 mL). La capa acuosa se lavó con EtOAc adicional (150 mL). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron (Na_2SO_4), y se concentraron al vacío y luego se secaron en un horno al vacío a 60°C para proporcionar 2-(4-(4-(3-oxa-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-ilmetil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-amino-5-oxopentanoato de ter-butilo como un sólido blanco (580 mg, 100% de rendimiento); LC/MS M+H = 550. El sólido se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

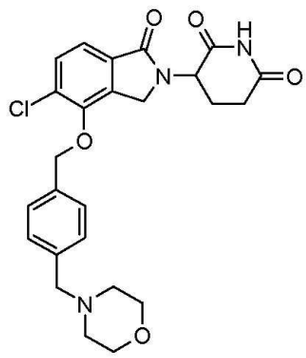
Etapa 2: 2-(4-(4-(3-oxa-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-ilmetil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-amino-5-oxopentanoato de *ter*-Butilo

A una solución enfriada de 2-(4-(4-(3-oxa-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-ilmetil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-amino-5-oxopentanoato de ter-butilo (580 mg, 1.06 mmol) en THF (10 mL) en un baño con hielo, se agregó KO^tBu (154 mg, 1.38 mmol) como un sólido en una porción. El baño con hielo se eliminó inmediatamente y la

mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 90 minutos. La mezcla de reacción se enfrió en un baño con hielo y se enfrió bruscamente por la adición de ácido acético (0.162 mL, 2.82 mmol). Los volátiles se removieron al vacío para dar un sólido blanco que se dividió entre EtOAc (125 mL) y $NaHCO_3$ 1N (30 mL). La capa acuosa se extrajo con EtOAc adicional (~75 mL). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó (Na_2SO_4), y se concentró al vacío para dar un sólido blanquecino (400 mg de rendimiento sin purificar). El sólido se trituró con Et_2O (40 mL) con la ayuda de sonicación, se recolectó sobre un embudo fritado y se lavó con Et_2O adicional. Una trituración similar se llevó a cabo con agua (35 mL) y el sólido se recolectó sobre un embudo fritado, secado por succión, luego se colocó en un horno al vacío a 60°C durante varias horas para dar 2-(4-(4-(3-oxa-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-ilmetil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-amino-5-oxopentanoato de ter-butilo como un sólido blanco (305 mg, 61% de rendimiento): HPLC: Simetría del Agua C18, 5 µm, 3.9 x 150 mm, 1 ml/min, 240 nm, 15/85 CH_3CN/0.1% de H_3PO_4, 6.81 min (95.0%); pf: 243-245°C; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1.69 - 1.81 (m, 2H, CH_2), 1.86 - 2.06 (m, 3H, 3 x CHH), 2.33 - 2.48 (m, 1H, CHH), 2.52 - 2.64 (m, 1H, CHH), 2.81 - 3.02 (m, 3H, 3 x CHH), 3.35 -3.46 (m, 4H, CH_2, CHH, CHH), 3.48 - 3.59 (m, 2H, CHH, CHH), 4.25 (d, *J= 17.4 Hz*, 1H, CHH), 4.42 (d, *J*= 17.6 Hz, 1H, CHH), 5.11 (dd, *J=5.1,* 13.2 Hz, 1H, CH), 5.22 (s, 2H, CH_2), 7.27 - 7.55 (m, 7H, Ar), 10.97 (s, 1H, Ar); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 22.33, 24.56, 31.18, 45.06, 51.55, 56.42, 59.89, 69.41, 72.51, 114.94, 115.19, 127.61, 128.60, 129.78, 129.93, 133.28, 134.99, 139.32, 153.49, 167.99, 170.96, 172.81;

LC/MS M+H = 476; Análisis Calculado para $C_{27}H_{29}N_3O_5$ + 0.17 H_2O + 0.26 EtOAc: C, 67.15; H, 6.31; N, 8.38. Encontrado: C, 67.15; H, 6.23; N, 8.49.

5.301 3-[5-CLORO-4-(4-MORFOLIN-4-ILMETIL-BENCILOXI)-1-OXO-1,3-DIHIDRO-ISOINDOL-2-IL]-PIPERIDIN-2,6-DIONA



Etapa 1: Preparación de metiléster del ácido 4-cloro-3-hidroxi-2-metil-benzoico

A la solución agitada de ácido 4-cloro-3-hidroxi-2-metilbenzoico (2.5 g, 13.40 mmol) en MeOH (20 ml) se agregó ácido sulfúrico (0.263 g, 2.68 mmol). La solución resultante se hizo reaccionar a 62°C durante dos días. La mezcla de reacción se concentró para dar una solución café (30 mL), a la cual se agregó agua (80 mL). La mezcla se agitó y el sólido café claro se precipitó. La mezcla se extrajo con EtOAc (100 mL). La capa orgánica se concentró y purificó por columna de gel de sílice (120 g EtOAc/Hexanos) para dar metiléster del ácido 4-cloro-3-hidroxi-2-metil-benzoico como un sólido blanco (6.9 g, 74% de rendimiento). Se utilizó en la siguiente etapa sin trabajo o purificación adicional.

Etapa 2: Preparación de metiléster del ácido 3-(ter-Butil-dimetil-silaniloxi)-4-cloro-2-metil-benzoico

A una solución agitada de 4-cloro-3-hidroxi-2-

metilbenzoato de metilo (6.34 g, 31.6 mmol) y 1H-imidazol (5.38 g, 79 mmol) en DMF (60 ml) en un matraz de fondo redondo de 250 ml en un baño con hielo se agregó ter-butilclorodimetilsilano (5.24 g, 34.8 mmol). Después de 20 min, el baño con hielo se eliminó y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se agregó agua con hielo (50 ml) a la mezcla, el precipitado resultante se extrajo con acetato de etilo (2 x 40 ml). Las fases de EtOAc combinadas se lavaron con agua (40ml), salmuera (40 ml), y se concentraron en un aceite (14.08 g), el cual se purificó por columna de gel de sílice para dar metiléster del ácido 3-(ter- Butil-dimetil-silaniloxi)-4-cloro-2-metil-benzoico como un aceite, 8.38 g, 84% de rendimiento. El producto se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 3: Preparación de metiléster del ácido 2-Bromometil-3-(ter-butil-dimetil-silaniloxi)-4-cloro-benzoico

A una solución de 3-(ter-butildimetilsililoxi)-4-cloro-2-metilbenzoato de metilo (8.38 g, 26.6 mmol) en acetato de metilo (50 ml, 26.6 mmol) se agregó 1-bromopirrolidin-2,5-diona (4.74 g, 26.6 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se calentó a 50°C durante una hora. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se lavó con 50% de sulfito de sodio (Na_2SO_3, 50 ml), agua (50 ml) y salmuera (50 ml). La fase orgánica se secó en $MgSO_4$ y se concentró en un aceite, el cual se purificó por columna de gel de sílice (120 g, 1% de EtOAc en gradiente de Hexano a 5% en 18 minutos) para dar metiléster del ácido 2-Bromometil-3-(ter-butil-dimetil-silaniloxi)-4-cloro-benzoico como un aceite (9.53 g, 91% de rendimiento). El

producto se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 4: Preparación de metiléster del ácido 4-[4-(ter-Butil-dimetil-silaniloxi)-5-cloro-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-4-carbamoil-butírico

A una solución agitada de 2-(bromometil)-3-(ter-butildimetilsililoxi)-4-clorobenzoato de metilo (9.5 g, 24.13 mmol) en acetonitrilo (90 ml) a temperatura ambiente se agregó clorhidrato de 4,5-diamino-5-oxopentanoato de (S)-metilo (5.22 g, 26.5 mmol). A la suspensión se agregó lentamente N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (8.37 ml, 50.7 mmol). La suspensión se calentó a 40°C durante 24 horas. El solvente se evaporó para dar un aceite amarillo, el cual se agitó en éter (150 ml) durante la noche. La suspensión se filtró y se enjuagó con dietiléter extra (50ml) para dar a sólido amarillo claro y el filtrado. El filtrado se lavó con HCl 1N (50 ml), bicarbonato de sodio saturado (80 ml), salmuera (50 ml). La fase de éter se evaporó para dar metiléster del ácido 4-[4-(ter-Butil-dimetil-silaniloxi)-5-cloro-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-4-carbamoil-butírico como un aceite, 8.18 g, 76% de rendimiento sin purificar. Se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 5: Preparación de metiléster del ácido 4-Carbamoil-4-(5-cloro-4-hidroxi-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-butírico

A una solución agitada de 5-amino-4-(4-(ter-butildimetilsililoxi)-5-cloro-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de (S)-metilo (8.16 g, 18.50 mmol) en DMF (25 ml) y Agua (10 ml) en un baño con hielo se agregó carbonato de potasio (1.279 g, 9.25 mmol). La mezcla se agitó a

temperatura ambiente durante una hora. A la mezcla café se agregó acetonitrilo (15ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. El solvente se evaporó. El aceite resultante se purificó por columna de gel de sílice ($MeOH/CH_2Cl_2$, 0.5% de gradiente a 8% en 60 minutos) para dar metiléster del ácido 4-Carbamoil-4-(5-cloro-4-hidroxi-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-butírico como un sólido blanquecino (4.62 g, 76% de rendimiento). Se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 6: Preparación de metiléster del ácido 4-[4-(4-Bromometil-benciloxi)-5-cloro-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-4-carbamoil-butírico

Una mezcla de 5-amino-4-(5-cloro-4-hidroxi-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (4.6 g, 14.08 mmol), 1,4-bis(bromometil)benceno (11.15 g, 42.2 mmol) y carbonato de potasio (1.946 g, 14.08 mmol) en acetonitrilo (70 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos luego se calentó a 50°C durante 5 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró y se enjuagó con acetonitrilo para dar un sólido blanco similar a gel. El filtrado se purificó por columna de gel de sílice ($MeOH/CH_2Cl_2$) en un sólido blanco (1.17 g, 16% de rendimiento). Se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 7: Preparación de metiléster del ácido 4-Carbamoil-4-[5-cloro-4-(4-morfolin-4-ilmetil-benciloxi)-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-butírico

A una suspensión agitada de 5-amino-4-(4-(4-(bromometil)benciloxi)-5-cloro-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (0.436 g, 0.855 mmol) en acetonitrilo (10 ml) a temperatura ambiente se agregó

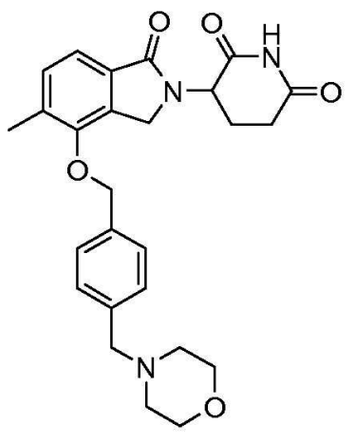
morfolina (0.745 ml, 8.55 mmol) y se agitó durante una hora. El solvente se evaporó para dar un aceite, el cual se agitó en agua (15 ml) y EtOAc (20 ml). La mezcla se lavó con agua (2 x 30 ml), salmuera (15 ml), se secó y se concentró para dar un aceite claro (0.46 g, 104% de rendimiento sin purificar). Se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 8: Preparación de 3-[5-cloro-4-(4-morfolin-4-ilmetil-benciloxi)-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-piperidin-2,6-diona

A una solución agitada de 5-amino-4-(5-cloro-4-(4-(morfolinometil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (0.44 g, 0.853 mmol) en THF (10 ml) a 0°C en un baño con hielo se agregó 2-metilpropan-2-olato de potasio (0.192 g, 1.706 mmol) y se agitó durante 10 minutos. La reacción de manera rápida se enfrió bruscamente con HCl 1N a pH ~4, y se neutralizó con $NaHCO_3$ saturado a pH ~7. La mezcla se extrajo con EtOAc (2 x 30 ml), se secó y se evaporó en un sólido blanco, el cual se purificó por columna de gel de sílice para dar 3-[5-cloro-4-(4-morfolin-4-ilmetil-benciloxi)-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-piperidin-2,6-diona como un sólido blanco (72 mg, 17% de rendimiento); pf, 224-226°C. HPLC: Simetría del Agua C-18, 3.9 X 150 mm, 5 µm, 1 mL/min, 240 nm, gradiente desde 10/90 hasta 95/5 en 5 min, isocrático a 95/5 en 5 min (CH_3CN/0.1% de H_3PO_4), 4.62 min (98.7%). ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 1.92 - 2.05 (m, 1H, CHH), 2.26 - 2.46 (m, 5H, CHH, CH_2, CH_2), 2.55 - 2.67 (m, 1H, CHH), 2.83 - 3.01 (m, 1H, CHH), 3.47 (s, 2H, CH_2), 3.52 - 3.62 (m, 4H, CH_2, CH_2), 4.39 - 4.66 (m, 2H, CH_2), 5.11 (dd, *J =5.1,* 13.2 Hz, 1H, NCH), 5.21 (s, 2H, CH_2), 7.29 - 7.39 (m, 2H, Ar), 7.41 -7.53 (m, 3H, Ar), 7.66

(d, *J*= 8.1 Hz, 1H, Ar), 11.02 (s, 1H, NH). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 22.30, 31.11, 45.79, 51.68, 53.14, 62.07, 66.17, 73.52, 118.96, 128.10, 128.95, 130.65, 132.74, 133.96, 135.16, 138.06, 149.42, 166.80, 170.69, 172.80. LC/MS $(M+1)^+$ = 484; Análisis Calculado para $C_{25}H_{26}N_3O_5Cl$: C, 62.05; H, 5.42; N, 8.68; Cl, 7.33. Encontrado: C, 61.93; H, 5.42; N, 8.61; CI, 7.22.

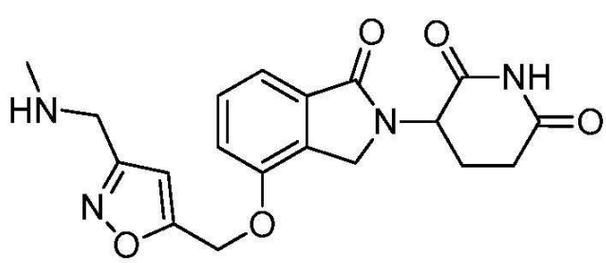
5.302 3-[5-METIL-4-(4-MORFOLIN-4-ILMETIL-BENCILOXI)-1-OXO-1,3-DIHIDRO-ISOINDOL-2-IL]-PIPERIDIN-2,6-DIONA



Una mezcla de 3-(5-cloro-4-(4-(morfolinometil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona (0.2 g, 0.413 mmol), tetrakis(trifenilfosfin)paladio (0) (0.096 g, 0.083 mmol) se lavó con nitrógeno, y se agregó tetrametilestanano (0.114 ml, 0.827 mmol) en Tolueno (3 ml) y DMF (1 ml). Se calentó en un frasco de microondas de 2-5 ml a 130°C de 12:20 pm durante 2 horas. La mezcla se purificó por HPLC preparativo (Agua/MeCN, todo con 0.1% HCOOH) para dar 3-[5-Metil-4-(4-morfolin-4-ilmetil-benciloxi)-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-piperidin-2,6-diona como un sólido blanco (66 mg, 20% de rendimiento); pf, 232-234°C HPLC: Simetría del Agua C-18, 3.9 X 150 mm, 5 µm, 1 ml/min, 240 nm, gradiente de 10/90 a 70/30 en 5 min, isocrático a 70/30 en

5 min (CH_3CN/0.1% de H_3PO_4), 4.78 min (96.3%). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1.90 - 2.07 (m, 1H, CHH), 2.23 - 2.48 (m, 8H, CHH, CH_2CH_2, CH_3), 2.55 - 2.67 (m, 1H, CHH), 2.83 - 3.02 (m, 1H, CHH), 3.42 - 3.50 (m, 2H, CH_2), 3.52 - 3.66 (m, 4H, CH_2CH_2), 4.35 - 4.64 (m, 2H, CH_2), 5.01 - 5.19 (m, 3H, NCH, CH_2), 7.26 - 7.52 (m, 6H, Ar), 11.00 (s, 1H, NH). ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 16.47, 22.42, 31.18, 45.77, 51.55, 53.15, 62.13, 66.20, 72.82, 117.80, 127.97, 128.98, 131.30, 131.89, 133.74, 135.93, 137.80, 151.86, 167.74, 170.95, 172.90. LC/MS m/e=464. Análisis Calculado para $C_{26}H_{29}N_3O_5$: C, 67.37; H, 6.31; N, 9.07. Encontrado: C, 67.07; H, 6.24; N, 9.04.

5.303 <u>3-(4-((3-((METILAMINO)METIL)ISOXAZOL-5-IL)METOXI)-1-OXOISOINDOLIN-2-IL)PIPERIDIN-2,6-DIONA</u>



Etapa 1: Se agregó borohidruro de sodio (5-(((ter-Butildimetilsilil)oxi)metil)isoxazol-3-il)metanol (0.596 g, 15.77 mmol) a una mezcla agitada de 5-((ter-butildimetilsililoxi)metil)isoxazol-3-carboxilato de etilo (4.5 g, 15.77 mmol) en etanol (25 mL), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Se agregó agua (50 mL) y la mezcla se evaporó para remover el etanol. El restante acuoso se extrajo con EtOAc (2 x 75 mL), y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 mL), se secaron ($MgSO_4$), y se evaporaron, proporcionado 3.67 g como un aceite incoloro; ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 0.12 (s, 6H), 0.92 (s, 9H), 4.70 - 4.82 (m, 4H), 6.25 (s, 1H).

Etapa 2: 3-(Bromometil)-5-(((ter-butildimetilsilil)oxi)metil)isoxazol

Una solución de (5-((ter-butildimetilsililoxi)metil)isoxazol-3-il)metanol (3.47 g, 14.26 mmol) en diclorometano (25 mL) se enfrió a 0°C, y trifenilfosfina (4.11 g, 15.68 mmol) y se agregaron tetrabromuro de carbono (4.49 g, 13.54 mmol). Después de 2 horas, la mezcla se evaporó bajo vacío y el residuo se cargó directamente sobre una columna de gel de sílice, funcionando con un gradiente de hexanos-acetato de etilo, y eluyendo el producto a 5% de EtOAc. El producto se obtuvo como un aceite incoloro, 3.7 g, en 85% de rendimiento; ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 0.13 (s, 6H), 0.93 (s, 9H), 4.41 (s, 2H), 4.77 (s, 2H), 6.29 (s, 1H).

Etapa 3: ((5-(hidroximetil)isoxazol-3-il)metil)metil)carbamato de ter-Butilo

Se disolvió 3-(Bromometil)-5-((ter-butildimetilsililoxi)metil)isoxazol (3.7 g, 12.08 mmol) en Metilamina, 33% en peso, solución en etanol absoluto (100 ml, 12.08 mmol) (100 mL), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, y luego se evaporó a sequedad. El residuo se disolvió en THF, y Dicarbonato de di-terbutilo (5.80 g, 26.6 mmol) y se agregaron DIEA (6.94 ml, 39.9 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Luego, se agregaron 5 mL de solución reguladora de pH 7, y se agregaron 1M TBAF en THF (20 mL), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Luego, la mezcla se evaporó bajo vacío. El residuo se dividió entre EtOAc (75 mL) y agua (100 mL). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (75 mL), y las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 x 100 mL) y salmuera (100

mL), se secaron ($MgSO_4$), y se evaporaron. Este producto sin purificar se utilizó directamente como como tal en la siguiente etapa, sin caracterización o purificación adicional.

Etapa 4: 5-amino-4-(4-((3-(((ter-butoxicarbonil)metilamino)metil)isoxazol-5-il)metoxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo

Una mezcla de 5-amino-4-(4-hidroxi-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (1.206 g, 4.13 mmol) y (5-(hidroximetil)isoxazol-3-il)metil(metil)carbamato de ter-butilo (1 g, 4.13 mmol) se enfrió a 0°C. Se agregó trifenilfosfina, enlazada a polímero, 3 mmol/g (2.75 g, 8.26 mmol), seguida por DIAD (1.625 ml, 8.26 mmol). El baño con hielo se dejó fundir, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla se filtró y el filtrado se evaporó. El residuo se disolvió en EtOAc (100 mL) y se lavó con 10% de Na_2CO_3 acuoso (2 x 100 mL) y agua (2 x 100 mL), y se evaporó. El residuo se sometió a cromatografía utilizando un gradiente de cloruro de metileno-acetonitrilo, eluyendo el producto a 70-80%) acetonitrilo, y proporcionando 0.50 g se obtuvo como un aceite, en 24% de rendimiento.

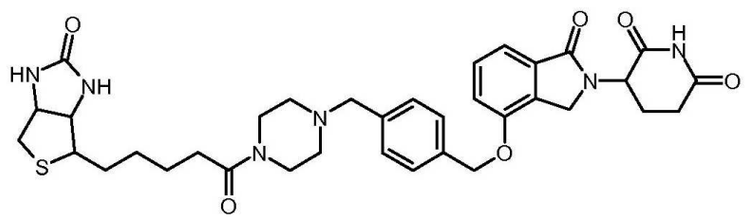
Etapa 5: 3-(4-((3-((Metilamino)metil)isoxazol-5-il)metoxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona

Una solución de 5-amino-4-(4-((3-((ter-butoxicarbonil(metil)amino)metil)isoxazol-5-il)metoxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (0.5 g, 0.968 mmol) en THF (100 mL) se enfrió a 0°C, y se agregó ter-butóxido de potasio (0.109 g, 0.968 mmol). La agitación continuó a esta temperatura, comenzando en t = 2:00 PM. Después de 30 min, la mezcla se enfrió bruscamente con AcOH

(5 mL) y luego se dividió entre $NaHCO_3$ acuoso saturado (100 mL) y EtOAc (100 mL), y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (100 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con $NaHCO_3$ acuoso saturado (100 mL), agua (100 mL), y salmuera (100 mL), se secaron ($MgSO_4$) y se evaporaron, proporcionando 0.39 g como un aceite. El residuo se disolvió en CH_2Cl_2 (20 mL) con agitación a temperatura ambiente, y se agregó HCl 2M en Et_2O (4 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente, durante 16 horas. Luego, la mezcla se dividió entre agua (50 mL) y CH_2Cl_2 (50 mL), y la fase acuosa se hizo básica utilizando 10% de solución de carbonato de sodio acuoso. La mezcla se extrajo en EtOAc (3x50 mL), y los extractos combinados se secaron ($MgSO_4$) y evaporaron. Después de secar, se obtuvieron 160 mg como un sólido blanco, en 43% de rendimiento; pf 220-222°C. HPLC: Waters X-Terra, 3.9 X 150 mm, 5 µm, 1 ml/min, 240 nm, 5/95 a 95/5 CH_3CN-0.1% de $NH_4(HCO_2)$ durante 5 minutos luego 10 minutos 95/5 CH_3CN-0.1% de $NH_4(HCO_2)$: 3.70 (100%). ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 1.94 - 2.04 (m, 1H), 2.26 (s, 3H), 2.35 - 2.47 (m, 1H), 2.58 (d, *J*= 17.8 Hz, 1H), 2.82 - 3.00 (m, 1H), 3.70 (s, 2H), 4.24 (d, *J*= 17.6 Hz, 1H), 4.34- 4.47 *(m, J*= 17.6 Hz, 1H), 5.11 (dd, *J=5.0,* 13.1 Hz, 1H), 5.44 (s, 2H), 6.64 (s, 1H), 7.30 - 7.44 (m, 2H), 7.46 - 7.58 (m, 1H), 10.98 (s, 1H). ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 22.33, 31.20, 35.23, 45.02, 45.54, 51.62, 60.72, 103.86, 115.07, 115.96, 129.87, 129.94, 133.50, 152.68, 162.90, 166.98, 167.82, 170.94, 172.80. Análisis Calculado para $C_{19}H_{20}N_4O_5$ + 0.5 H_2O: C, 58.01%; H, 5.38%; N, 14.24%; Encontrado: C, 58.00%; H, 5.20%; N, 13.90%.

5.304 3-(1-OXO-4-((4-((4-(5-(2-OXOHEXAHIDRO-1H-

TIENO[3,4-D]IMIDAZOL-4-IL)PENTANOIL)PIPERAZIN-1-IL)METIL)BENCIL)OXI)ISOINDOLIN-2-IL)PIPERIDIN-2,6-DIONA



Etapa 1: piperazin-1-carboxilato de ter-butilo (0.6g, 3.2 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (9.6 mL, 3.2 mmol) se agregaron a una solución agitada de 3-(4-(4-(bromometil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona (0.7g, 1.6 mmol) en CH_2Cl_2 (60 mL). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se lavó con agua (2X35 mL), salmuera (35 mL) y se secó. El solvente se removió y el residuo se purificó por cromatografía (SiO_2, 3% de CH_3OH/CH_2Cl_2 durante 15 minutos luego a 5% durante 5 minutos y se mantuvo durante 15 minutos luego a 10% durante 5 minutos y se mantuvo durante 15 minutos) para dar 4-(4-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-4-iloxi)metil)-bencil)piperazin-1-carboxilato de ter-butilo (0.7g, 83%): ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1.38 (s, 9H), 1.96-2.00 (m, 1H), 2.28-2.32 (m, 4H), 2.54-2.60 (m, 2H), 2.87-2.93 (m, 1H), 3.29-3.32 (m, 4H), 3.48 (s, 2H), 4.22-4.28 (d, J=18Hz, 1H), 4.39-4.45 (d, J=18 Hz, 1H), 5.08-5.14 (dd, J=6 y 12 Hz, 1H), 5.23 (s, 2H), 7.31-7.51 (m, 7H), 10.97 (s, 1H); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 22.33, 28.00, 31.16, 45.06, 51.55, 52.30, 61.59, 69.36, 78.68, 114.94, 115.20, 127.63, 128.94, 129.78, 129.92, 133.27, 135.28, 137.72, 153.46, 153.74, 167.99, 170.95, 172.81.

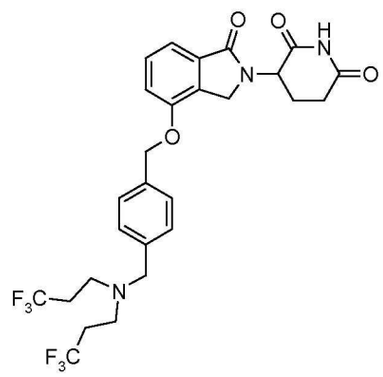
Etapa 2: Se agregó HCL 4M /dioxano (1.7 mL, 6.8 mmol) a una solución agitada de 4-(4-((2-(2,6-

dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-4-iloxi)metil)bencil)-piperazin-1-carboxilato de ter-butilo (0.7g, 1.3 mmol) en 1,4-dioxano (10 mL) y CH_2Cl_2 (10 mL). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. se agregó HCl 4M/dioxano (1 mL) y la mezcla se agitó durante la noche. Se agregó éter (20 mL) y el sólido se recolectó por filtración y se secó para dar 3-(1-oxo-4-(4-(piperazin-1-ilmetil)benciloxi)isoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona (0.7g, 100%): ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1.97-2.01 (m, 1H), 2.42-2.62 (m, 2H), 2.86-2.98 (m, 1H), 3.35-3.37 (m, 8H), 4.25-4.48 (m, 4H), 5.09-5.15 (dd, J=6 y 12 Hz, 1H), 5.29 (s, 2H), 7.35-7.68 (m, 7H), 9.62 (b, 2H), 10.98 (s, 1H); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 22.36, 31.16, 45.06, 47.35, 51.58, 59.00, 66.30, 69.00, 114.96, 115.35, 127.83, 129.83, 129.95, 131.50, 133.34, 139.00, 153.35, 167.94, 170.96, 172.81.

Etapa 3: Se disolvió 3-(1-Oxo-4-(4-(piperazin-1-ilmetil)benciloxi)isoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona (0.7g, 1.3 mmol) en DMF (10 mL). A esta solución se agregó trietilamina (0.4g, 4.0 mmol) y éster de biotin N-hidroxisuccinimida (0.4g, 1.3 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró bajo vacío y el residuo se disolvió en CH_2Cl_2 (120 mL). Se lavó la solución de CH_2Cl_2 con agua (2X40 mL), salmuera (40 mL) y se secó. El solvente se removió y el residuo se purificó por cromatografía (SiO_2, 3% de CH_3OH/CH_2Cl_2 durante 10 minutos luego a 10% durante 10 minutos y se mantuvo durante 10 minutos luego a 15% durante 5 minutos y se mantuvo durante 15 minutos) para dar 3-(1-oxo-4-((4-((4-(5-(2-oxohexahidro-1H-tieno[3,4-d]imidazol-4-il)pentanoil)piperazin-1-il)metil)bencil)oxi)-isoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona (0.5g, 55%): pf 168-

170°C; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1.35-1.63 (m, 5H), 1.98-2.09 (m, 1H), 2.25-2.60 (m, 9H), 2.82-2.85 (m, 2H), 3.05-3.15 (m, 1H), 3.37-3.49 (m, 7H), 4.11-4.45 (m, 4H), 5.08-5.14 (dd, J=6 y 15 Hz, 1H), 5.23 (s, 2H), 6.35 (s, 1H), 6.42 (s, 1H), 7.32-7.51 (m, 7H), 10.97 (s, 1H); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 22.33, 24.82, 28.06, 28.23, 31.16, 32.04, 40.93, 45.07, 51.56, 52.50, 52.90, 55.41, 59.13, 60.98, 61.52, 69.36, 114.97, 115.22, 127.64, 128.95, 129.93, 133.28, 135.33, 137.72, 153.48, 162.63, 167.99, 170.44. 170.96, 172.83; Calculado para $C_{35}H_{42}N_6O_6S$+1.0H_2O; C, 60.68; H, 6.40; N, 12.13, S, 4.68. Encontrado: C, 60.32; H, 6.16; N, 11.68; S, 5.28.

5.305 <u>3-(4-((4-((BIS(3,3,3TRIFLUOROPROPIL)AMINO)-METIL)BENCIL)OXI)-1-OXOISOINDOLIN-2-IL)PIPERIDIN-2,6-DIONA</u>



Etapa 1: 5-amino-4-(4-((4-((bis(333-trifluoropropil)amino)metil)bencil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo

A una solución de 5-amino-4-(4-(4-(bromometil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (182 mg, 0.383 mmol) en MeCN (5 mL), se agregó bis(3,3,3-trifluoropropil)amina (80 mg, 0.383 mmol) y DIEA (0.100 mL, 0.574 mmol). La solución clara se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y luego a 70°C durante la noche. Después de 24 horas, la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al

vacío para dar 5-amino-4-(4-((4-((bis(3,3,3-trifluoropropil)amino)metil)bencil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo

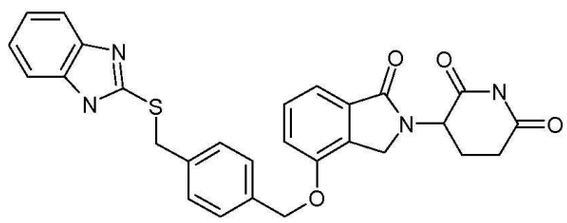
5-amino-4-(4-((4-((bis(3,3,3-trifluoropropil)-amino)metil)bencil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo como un aceite. El producto sin purificar se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional, asumiendo la conversión cuantitativa. LCMS: MH = 604, área ~95% a 240 nm.

Etapa 2: 3-(4-((4-((Bis(3,3,3-trifluoropropil)amino)metil)bencil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona

El producto sin purificar obtenido en la etapa 1, se disolvió 5-amino-4-(4-(4-((bis(3,3,3-trifluoropropil)amino)metil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (231 mg, 0.383 mmol) en DMF (5 mL). A la solución se agregó K_2CO_3 anhidro (159 mg, 1.148 mmol). La mezcla se agitó durante 20 horas a 85°C y luego se dejó reposar a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (~150 mL) y se lavó con $NaHCO_3$ ac. 1N (30 mL). La capa orgánica se lavó con agua (30 mL) y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, y se concentró al vacío para dar un aceite naranja. El aceite se disolvió en DMF (7 mL) y se purificó utilizando HPLC preparativo de fase inversa. El producto se eluyó con un gradiente de acetonitrilo/agua (0.1% de ácido fórmico en ambas fases móviles, 30 a 95% de MeCN durante 20 minutos) y las fracciones se recolectaron por la activación de masas. Las fracciones deseadas se combinaron y se concentraron al vacío hasta que se obtuvo una suspensión espesa. El sólido se recolectó sobre un embudo fritado, se lavó con agua

adicional, y se secó por succión. Además de secar el sólido en un horno al vacío a 60°C se proporcionó 3-(4-((4-((bis(3,3,3-trifluoropropil)amino)metil)bencil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona como un sólido blanco (57 mg, 26% de rendimiento): HPLC: Simetría del Agua C18, 5 µm, 3.9 x 150 mm, 1 ml/min, 240 nm, 50/50 CH_3CN/0.1% de H_3PO_4, 3.77 min (99.9%); pf: 107-109°C; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1.88 - 2.06 (m, 1H, CHH), 2.34 - 2.49 (m, 5H, CH_2, CH_2, CHH), 2.53 -2.76 (m, 5H, CH_2, CH_2, CHH), 2.82 - 3.03 (m, 1H, CHH), 3.63 (br. s., 2H, CH_2), 4.26 (d, *J* = 17.6 Hz, 1H, CHH), 4.43 (d, *J*= 17.4 Hz, 1H, CHH), 5.11 (dd, *J*= 5.1, 13.2 Hz, 1H, CH), 5.24 (s, 2H, CH_2), 7.26 - 7.41 (m, 4H, Ar), 7.41 - 7.60 (m, 3H, Ar), 10.96 (s, 1H, NH); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 22.33, 30.17 (q, *J*= 20.9 Hz, M_{02}), 31.16, 45.07, 45.39, 51.58, 56.40, 69.35, 115.01, 115.22, 127.58, 128.62, 128.68, 128.92, 129.76, 129.96, 133.30, 153.46, 167.97, 170.93, 172.80. CCF_3 en 30.17 ppm aparece como doublete. CF_3 no se detectó, posiblemente debido a la división; LCMS: MH = 572; Análisis Calculado para $C_{27}H_{27}F_6N_3O_4$ + 0.6 H_2O: C, 55.69; H, 4.88; N, 7.22; Encontrado: C, 55.72; H, 4.83; N, 7.16.

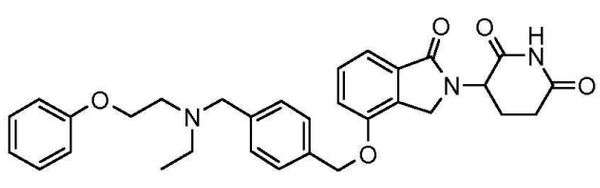
5.306 <u>3-{4-[4-(1H-BENZOIMIDAZOL-2-ILSULFANILMETIL)-BENCILOXI]-1-OXO-1,3-DIHIDRO-ISOINDOL-2-IL]-PIPERIDIN-2,6-DIONA</u>



A la solución de CH_2Cl_2 3-(4-(4-(bromometil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-

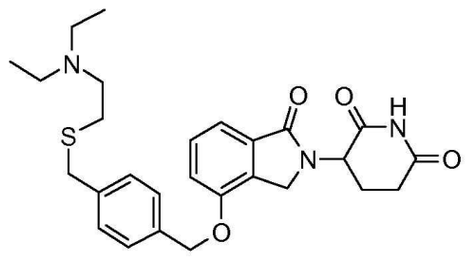
diona (0.35 g, 0.790 mmol) se agregó 1H-benzo[d]imidazol-2-tiol (0.119 g, 0.790 mmol) y DIPEA (0.276 ml, 1.579 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción 7545-071-B mostró producto y SM. A la mezcla se agregó agua y CH_2Cl_2 luego se extrajo. La capa orgánica se purificó sobre columna de gel de sílice eluída con CH_2Cl_2 y MeOH para dar 3-{4-[4-(1H-benzoimidazol-2-ilsulfanilmetil)-benciloxi]-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-piperidin-2,6-diona como un sólido blanco (0.2 g, 49%). Punto de fusión: 160-162°C. LC-MS m/e=513. HPLC Simetría del Agua C-18, 3.9 X 150 mm, 5 micro, 1 ml/min, 240 nm, gradiente 5/95 a 5/95 CH_3CN/ 0.1% de H_3PO_4 en H_2O durante 5 minutos y permaneció en 95/5 durante 5 min: 7.02 min (97%). ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 1.81 - 2.03 (m, 1H, CHH), 2.26 - 2.47 (m, 1H, CHH), 2.53 - 2.63 (m, 1H, CHH), 2.82 - 3.00 (m, 1H, CHH), 4.13 - 4.47 (m, 2H, CH_2), 4.58 (s, 2H, CH_2), 5.09 (dd, *J*= 5.1, 13.2 Hz, 1H, NCH), 5.20 (s, 2H, CH_2), 7.04 - 7.18 (m, 2H, Ar), 7.26 - 7.34 (m, 2H, AR), 7.37 - 7.63 (m, 7H, Ar), 10.95 (s, 1H, NH), 12.56 (br. s., 1H, NH); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 22.30, 31.16, 34.75, 45.06, 51.55, 69.22, 114.88, 115.22, 127.86, 128.92, 129.77, 129.95, 133.28, 135.66, 137.57, 149.59, 153.41, 167.97, 170.92, 172.80. Análisis Calculado para $C_{28}H_{24}N_4S$, C: 63.27%; H: 4.55%; N: 10.54%; Encontrado, C: 62.94%; H: 4.59%; N: 10.40%.

5.307 <u>3-[4-(4-{[ETIL-(2-FENOXI-ETIL)-AMINO]-METI}-BENCILOXI)-1-OXO-1,3-DIHIDRO-ISOINDOL-2-IL]-PIPERIDIN-2,6-DIONA</u>



A la solución de CH_3CN (10 ml) de 3-(4-(4-(bromometil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona (0.358 g, 0.808 mmol) a temperatura ambiente se agregó N-etil-2-fenoxietanamina (0.160 g, 0.969 mmol) y N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (0.267 ml, 1.615 mmol). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante cuatro horas. El solvente se evaporó y al residuo se agregó cloruro de metileno (80 ml). La mezcla se lavó con agua (2 x 50 ml), salmuera (50 ml), se secó y se concentró en un aceite, el cual se purificó por columna de gel de sílice ($MeOH/CH_2Cl_2$) para dar 3-[4-(4-{[Etil-(2-fenoxi-etil)-amino]-metil}-benciloxi)-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-piperidin-2,6-diona como un sólido blanco (0.334 g, 78% de rendimiento); pf, 94-96°C. HPLC: Simetría del Agua C-18, 3.9 X 150 mm, 5 µm, 1 ml/min, 240 nm, gradiente desde 10/90 hasta 90/10 en 5 min, isocrático a 90/10 durante 5 min (CH_3CN/0.1% de H_3PO_4), 4.72 min (96.2%). ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 1.01 (*t, J*= 7.0 Hz, 3H, CH_3), 1.91 - 2.05 (m, 1H, CHH), 2.35 - 2.48 (m, 1H, CHH), 2.52 - 2.64 (m, 3H, CHH, CH_2), 2.80 (t, *J*= 6.1 Hz, 2H, CH_2), 2.84 - 2.99 (m, 1H, CHH), 3.66 (s, 2H, CH_2), 4.03 (t, *J*= 6.1 Hz, 2H, CH_2), 4.19 - 4.47 (m, 2H, CH_2), 5.11 (dd, J=5.1, 13.2 Hz, 1H, NCH), 5.22 (s, 2H, CH_2), 6.84 - 6.95 (m, 3H, Ar), 7.21 - 7.29 (m, 2H, Ar), 7.30 - 7.53 (m, 7H, Ar), 10.97 (s, 1H, NH). ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 11.81, 22.36, 31.20, 45.09, 47.42, 51.37, 51.58, 57.50, 65.95, 69.47, 114.38, 114.97, 115.20, 120.39, 127.59, 128.61, 129.40, 129.79, 129.94, 133.29, 135.00, 139.65, 153.51, 158.40, 168.01, 170.95, 172.82. LC/MS MH=528. Análisis Calculado para $C_{31}H_{33}N_3O_5$ (+0.1 H_2O): C, 70.33; H, 6.32; N, 7.94. Encontrado: C, 70.10; H, 6.22; N, 7.83.

5.308 <u>3-{4-[4-(2-DIETILAMINO-ETILSULFANILMETIL)-BENCILOXI]-1-OXO-1,3-DIHIDRO-ISOINDOL-2-IL]-PIPERIDIN-2,6-DIONA</u>



En un frasco de centelleo de 20 mL se agregó clorhidrato de 2-(dietilamino)etanetiol (100 mg, 0.590 mmol) a una solución de 3-(4-(4-(bromometil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona (200 mg, 0.451 mmol) en acetonitrilo (5 mL, 96 mmol). Todos los sólidos se disolvieron por arremolinamiento. A la mezcla se agregó N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (0.197 mL, 1.128 mmol), bromuro de tetrabutilamonio (29 mg, 0.09 mmol) y la solución amarillenta se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla sin purificar se evaporó en un aceite, el cual se purificó por HPLC preparativo para dar 3-{4-[4-(2-Dietilamino-etilsulfanilmetil)-benciloxi]-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-piperidin-2,6-diona como un sólido blanquecino (69 mg, 30% de rendimiento); pf, 135-137°C. HPLC (Simetría del Agua C-18, 3.9 X 150 mm, 5 µm, 1 ml/min, 240 nm isocrático a 23%/77% MeCN/0.1% de H_3PO_4): 3.99 min (96.4%). HPLC (LC5 grad): 4.69 min (95.5%). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 0.92 *(t, J*= 7.2 Hz, 6H, $_2CH_3$), 1.91 - 2.06 (m, 1H, CHH), 2.40 - 2.48 (m, 5H, CH_2, CH_2, CHH), 2.52 - 2.64 (m, 3H, CHH, CH_2), 2.83 - 3.01 (m, 1H, CHH), 3.76 (s, 2H, CH_2),4.21 -4.47(m, 3H, CH_2), 5.11 (dd, *J=5.2,* 13.3 Hz, 1H, NCH), 5.23 (s, 2H, CH_2), 7.29 - 7.38 (m, 4H, Ar), 7.41 - 7.53 (m, 3H, Ar), 8.21 (s, 1H, NH). ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ

11.53, 22.38, 28.21, 31.20, 34.96, 45.09, 46.17, 51.58, 52.12, 69.33, 115.00, 115.23, 127.77, 128.90, 129.78, 129.95, 133.31, 135.10, 138.67, 153.46, 163.65 (de HCOOH), 167.99, 170.95, 172.82. LC/MS m/e =496. Análisis Calculado para $C_{27}H_{33}N_3O_4S$: C, 65.43; H, 6.71; N, 8.48.

5.309 ENSAYOS

5.309.1 Ensayo de Inhibición de TNFα en hPBMC

Las células mononucleares sanguíneas periféricas humanas (hPBMC) de donadores normales se obtuvieron por densidad de centrifugación Ficoll Hypaque (Pharmacia, Piscataway, NJ, USA). Las células se cultivan EN RPMI 1640 (Life Technologies, Grand Island, NY, USA) suplementado con 10% de AB+suero humano (Gemini Bio-products, Woodland, CA, USA) 2 Mm de L-glutamina, 100 U/ml de penicilina, y 100 µg/ml de estreptomicina (Life Technologies).

PBMC (2 x 10^5 células) se colocaron en placas en placas de cultivo tejido Costar de fondo plano de 96 pozos (Corning, NY, EE. USA) por triplicado. Las células se estimularon con LPS (de Salmonella abortus equi, Sigma cat. nº L-1887, St. Louis, MO, USA) en 1 ng/ml final en ausencia o presencia de compuestos. Los compuestos proporcionados en la presente se disuelven en DMSO (Sigma) y diluciones adicionales se hacen en un medio de cultivo inmediatamente antes de su uso. La concentración de DMSO final en todos los ensayos pueden alrededor de 0.25%. Los compuestos se agregaron a células 1 hora antes de la estimulación de LPS. Las células entonces se incuban durante 18-20 horas en 37°C en 5% de CO_2, y los sobrenadantes entonces se recolectaron, se diluyeron con un medio de cultivo y se probaron para los niveles TNFα mediante ELISA (Endogen, Boston, MA, USA).

IC_{50} se calcularon utilizando la regresión no lineal de dosis-respuesta sigmoidal, que restringe la parte superior a 100% y la parte inferior a 0%, permitiendo la pendiente variable (GraphPad Prism v3.02).

5.309.2 Producción de IL-2 y MIP-3α mediante células T

PBMC se agotan de los monocitos adherentes al colocar 1 x 10^8 PBMC en medios completos de 10 ml (RPMI 1640 suplementado con 10% de suero bovino fetal inactivado al 10% con calor, 2 mM de L-glutamina, 100 U/ml de penicilina y 100 µg/ml de estreptomicina) por disco de cultivo de tejido de 10 cm, en 37°C, incubador de CO_2 del 5% durante 30-60 minutos. El plato se enjuago con el medio para remover todos los PBMC no adherentes. Las células T se purificaron mediante la selección negativa utilizado la siguientes mezcla de anticuerpo (Pharmingen) y Dinabead (Dynal) para cada 1 x 10^8 de PBMC no adherente: 0.3 ml de cuentas Igg anti-ratón de oveja, 15 µl de anti-CD 16, 15 µl de anti-CD33, 15 µl de anti-CD56, 0.23 ml de cuentas anti-CD19, 0.23 ml de cuentas clase II anti-HLA, y 56 µl de cuentas anti-CD14. Las células y mezclas de cuentas/mezcla de anticuerpos se giran de extremo a extremo durante 30-60 minutos a 4°C. Las células T purificadas se remueven de las cuentas utilizando el imán Dynal. El rendimiento típico de alrededor de 50% de células T, 87-95% de $CD3^+$ por citometría de flujo.

Los tejidos de las placas de fondo plano de 96 pozos se cubrieron con OKT3 anticuerpo anti-CD3 en 5 µg/ml en PBS, 100 µl por pozo, incubado a 37°C durante 3-6 horas después se lavaron cuatro veces con el medio completo, se

agregaron 100 µl/pozo, justo antes de las células T. Los compuestos se diluyeron a 20 veces del final en una placa de 96 pozos de cultivo de tejido de fondo redondo. Las concentraciones finales son alrededor de 10 µM a alrededor de 0.00064 µM. Un stock de 10 mM de compuestos proporcionados en la presente se diluyo 1:50 por completo por la primera dilución de 20x de 200 µM en 2% de DMSO y se diluyo serialmente 1:5 en 2% de DMSO. Los compuestos se agregaron a 10 µl por 200 µl de cultivo, para dar una concentración de DMSO final de 0.1%. Los cultivos se incubaron a 37°C, 5% de CO_2, durante 2-3 días, y se analizaron los sobrenadantes para IL-2 y MIP-3α mediante ELISA (R&O Systems). Los niveles de IL-2 y MIP-3α se normalizaron en la cuenta producida en la presencia de una cantidad de un compuesto proporcionado en la presente, y se calcularon EC_{50} utilizando la regresión no lineal dosis-respuesta sigmoidal, restringiendo la parte superior a 100% y la parte inferior al 0%, permitiendo la pendiente variable (GraphPad Prism v3.02).

5.309.3 <u>Ensayo de Proliferación Celular</u>

Las líneas celulares (*por ejemplo,* Namalwa, MUTZ-5, UT-7 y diversas líneas celulares NHL) se obtuvieron a partir de Deutsche Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen GmbH (Braunschweig, Alemania). La línea celular KG-1 se obtuvo de la Colección de Cultivo de Equipo Americano (Manassas, VA, USA). La proliferación celular como se indica por la incorporación de ^{3}H-timidina se midió en todas las líneas celulares como sigue.

Las células se colocaron en placas en placas de 96 pozos en 6000 células por pozo en el medio. Las células

se trataron con compuestos a alrededor de 100, 10, 1, 0.1, 0.01, 0.01, 0.0001 y 0 µM en una concentración final de alrededor de 0.25% de DMSO por triplicado a 37°C en una incubadora humidificada, en 5% de CO_2, durante 72 horas. Un microcurie para ^{3}H-timidina (Amersham) entonces se agregó a cada pozo, y las células se incubaron de nuevo a 37°C en un incubador humidificado, a 5% de CO_2, durante 6 horas. Las células se cultivaron en una placa de filtro UniFilter GF/C (Perkin Elmer) utilizando un cultivador de célula (Tomtec), y las placas se dejaron secar durante la noche. Se agregó Microscint 20 (Packard) (25 µl/pozo) y las placas se analizaron en TopCount NXT (Packard). Cada pozo se conto durante un minuto. El porcentaje de inhibición de la proliferación celular se calculó al promediar todos los triplicados y normalizar el control de DMSO (0% de inhibición). Cada compuesto se prueba en cada línea celular en tres experimentos separados. Las IC_{50} finales se calculan utilizando respuesta a la dosis sigmoidal de regresión no lineal, que restringe el máximo a 100% y el mínimo a 0%, permitiendo una pendiente variable (GraphPad Prism v3.02).

5.309.4 <u>Inmunoprecipitación e Inmunotransferencia</u>

Las células (*por ejemplo*, diversas líneas celulares NHL) se tratan con DMSO o una cantidad de un compuesto proporcionado en la presente durante 1 hora y después se estimulan con 10 U/ml de Epo (R&O Systems) durante 30 minutos. Se preparan lisados celulares ya sea que se precipiten con receptor de Epo o se separaren inmediatamente mediante SDS-PAGE. Las inmunotransferencias se sondean con Akt, fosfo-Akt (Ser473 o Thr308), fosfo-Gab1

(Y627), Gab1, IRS2, actina e IRF-1 Abs y se analizan con un Storm 860 Imager usando software ImageQuant (Molecular Dynamics).

5.309.5 Análisis del Ciclo Celular

Las células se tratan con DMSO o una cantidad de un compuesto proporcionado en la presente durante la noche. Se realiza tinción con yoduro de propidio para el ciclo celular usando CycleTEST PLUS (Becton Dickinson) de acuerdo con el protocolo del fabricante. Después de la tinción, las células se analizan mediante un citómetro de flujo FACSCalibur usando el software ModFit LT (Becton Dickinson).

5.309.6 Análisis de Apoptosis

Las células se tratan con DMSO o una cantidad de un compuesto proporcionado en la presente en diversos puntos temporales y después se lavan con tampón de lavado de anexina-V (BD Biosciences). Las células se incuban con proteína de unión a anexina-V y yoduro de propidio (BD Biosciences) durante 10 minutos. Las muestras se analizan usando citometría de flujo.

5.309.7 Ensayo de Luciferasa

Células Namalwa se transfectan con 4 µg de AP1-Luciferasa (Stratagene) por 1 x 106 células y 3 µI de reactivo Lipofectamine 2000 (Invitrogen) de acuerdo con las instrucciones del fabricante. Seis horas después de la transfección, las células se tratan con DMSO o una cantidad de un compuesto proporcionado en la presente. La actividad de luciferasa se ensaya usando tampón de lisis de

luciferasa y sustrato (Promega) y se mide usando un luminómetro (Turner Designs).

5.309.8 Inhibición de TNFα

Utilizando procedimientos sustancialmente similares a aquellos proporcionados en la Sección 5.309.1 de lo anterior, los valores EC_{50} para ciertos de los compuestos proporcionados en la presente para la inhibición de TNFα se determinaron. Los compuestos probados incluyen los compuestos de los Ejemplos 5.2, 5.6-5.24, 5.29-5.46, 5.48-5.69, 5.71-5.133, 5.136-5.143, 5.151-5.155, 5.158-5.188, 5.193-5.201, 5.207, 5.224-5.289, 5.293-5.296, y 5.299-5.308.

Los valores de EC_{50} determinados varían de alrededor de 0.02 nM alrededor de 2 μM. Estos resultados muestran que los compuestos proporcionados en la presente son útiles como inhibidores de TNFα.

5.309.9 Producción IL-2

Utilizando procedimientos sustancialmente similares a aquellos descritos en la Sección 5.309.2, de lo anterior, los valores EC_{50} de ciertos compuestos proporcionados en la presente para la producción de IL-2 también se determinaron. Los compuestos probados incluyen los compuestos de los Ejemplos 5.2, 5.6, 5.24, 5.30, 5.46, 5.48, 5.57, 5.59-5.69, 5.71-5.133, 5.136-5.137, 5.139-5.143, 5.151-5.188, 5.194-5.201, 5.207, 5.216-5.289, 5.293-5.296, 5.300 y 5.303-5.308.

Los valores EC_{50} determinados varían de alrededor de 0.01 nM alrededor de 1.4 μm. Estos resultados muestran que los compuestos proporcionados en la presente son útiles

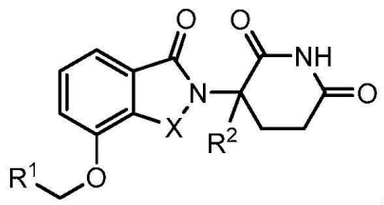
como estimuladores de la producción IL-2.

Las modalidades descritas anteriormente pretenden ser meramente ejemplares, y aquellos con experiencia en la técnica, reconocerán, o serán capaces de determinar usando no más que la experimentación de rutina, numerosos equivalentes de compuestos, materiales y procedimientos. Todos de tales equivalentes se consideran que se encuentran dentro el alcance de la material objeto reclamada y se abarcan por las reivindicaciones anexas.}

Todas las patentes, solicitudes de patentes y publicaciones referidas en la presente se incorporan en la presenten en sus totalidades. La citas o identificaciones de cualquier referencia en esta solicitud no es una admisión de que tales referencias se encuentren disponibles como técnica anterior a la material objeto reclamara. El alcance completo de la invención es mejor entendida con referencia a las reivindicaciones anexas.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula (I):



(I)

o una sal, solvato, o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

X es C=O o CH_2;

R^1 es -Y-R^3;

R^2 es H o alquilo de (C_1-C_6);

Y es: arilo, heteroarilo o heterociclilo de 6 a 10 miembros, cada uno de los cuales puede sustituirse opcionalmente con uno o más halógeno; o un enlace;

R^3 es: -$(CH_2)_n$-arilo, -O-$(CH_2)_n$-arilo o -$(CH_2)_n$-O-arilo, en donde el arilo se sustituye opcionalmente con uno o más: alquilo de (C_1-C_6), se sustituye opcionalmente por sí mismo con uno o más halógeno; alcoxi de (C_1-C_6), sustituido por sí mismo con uno o más halógeno; oxo; amino; carboxilo; ciano; hidroxilo; halógeno; deuterio; arilo o heteroarilo de 6 a 10 miembros, opcionalmente sustituidos con uno o más alquilo de (C_1-C_6), alcoxi de (C_1-C_6) o halógeno; -$CONH_2$; o -COO-alquilo de (C_1-C_6), en donde el alquilo puede sustituirse opcionalmente con uno o más halógeno; -$(CH_2)_n$-heterociclo, -O-$(CH_2)_n$-heterociclo o -$(CH_2)_n$-O-heterociclo, en donde el heterociclo se sustituye opcionalmente con uno o más: alquilo de (C_1-C_6), se sustituye opcionalmente por sí mismo con uno o más halógeno; alcoxi de (C_1-C_6), sustituido por sí mismo con uno o más halógeno; oxo; amino; carboxilo; ciano;

hidroxilo; halógeno; deuterio; arilo o heteroarilo de 6 a 10 miembros, opcionalmente sustituidos con uno o más alquilo de (C_1-C_6), alcoxi de (C_1-C_6) o halógeno; -$CONH_2$; o -COO-alquilo de (C_1-C_6), en donde el alquilo puede sustituirse opcionalmente con uno o más halógeno; o -$(CH_2)_n$-heteroarilo, -O-$(CH_2)_n$-heteroarilo o -$(CH_2)_n$-O-heteroarilo, en donde el heteroarilo se sustituye opcionalmente con uno o más: alquilo de (C_1-C_6), se sustituye opcionalmente por sí mismo con uno o más halógeno; alcoxi de (C_1-C_6), sustituido por sí mismo con uno o más halógeno; oxo; amino; carboxilo; ciano; hidroxilo; halógeno; deuterio; arilo o heteroarilo de 6 a 10 miembros, opcionalmente sustituidos con uno o más alquilo de (C_1-C_6), alcoxi de (C_1-C_6) o halógeno; -$CONH_2$; o -COO-alquilo de (C_1-C_6), en donde el alquilo puede sustituirse opcionalmente con uno o más halógeno; y

n es 0, 1, 2 ó 3.

2. El compuesto de la reivindicación 1, en donde X es CH_2.

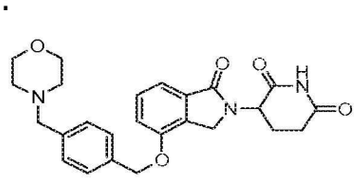
3. El compuesto de la reivindicación 1, en donde Y es fenilo, y R^3 es -$(CH_2)_n$-heterociclo.

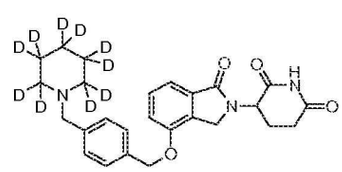
4. El compuesto de la reivindicación 1, en donde Y es heteroarilo, y R^3 es -$(CH_2)_n$-heterociclo.

5. El compuesto de la reivindicación 1, en donde Y es un enlace.

6. El compuesto de la reivindicación 1, en donde Y es un enlace, y R^3 es -$(CH_2)_n$-heterociclo o -$(CH_2)_n$-heteroarilo.

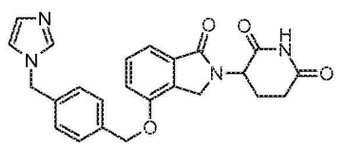
7. El compuesto de la reivindicación 1, el cual es:

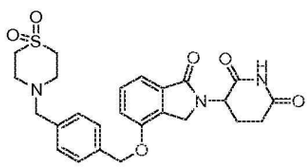


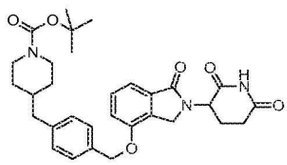


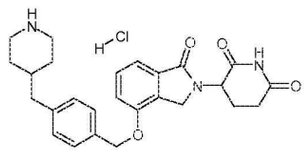


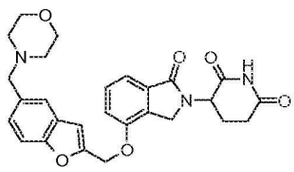


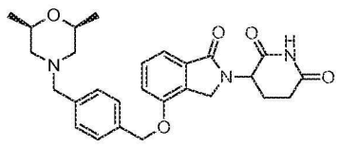


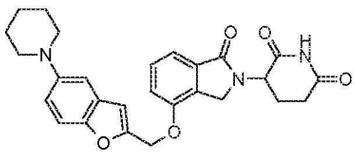


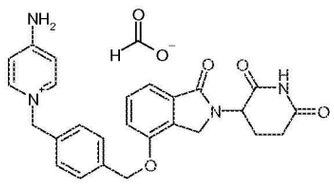


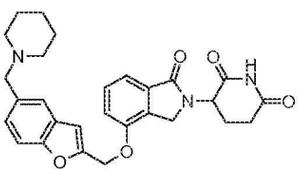


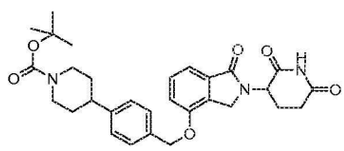


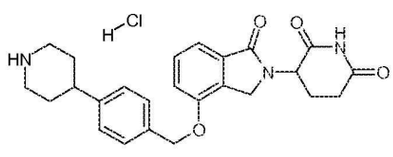


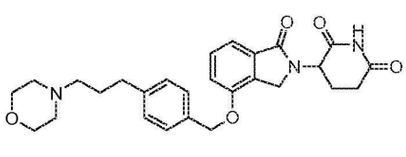


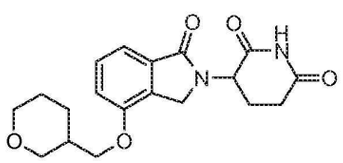


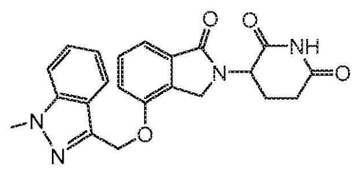


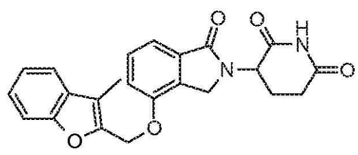


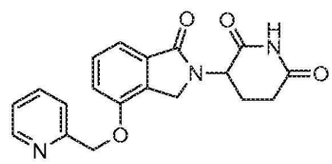


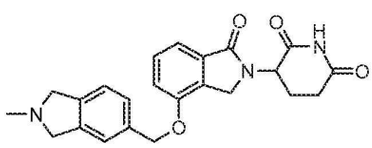


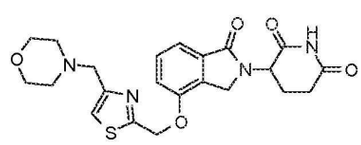


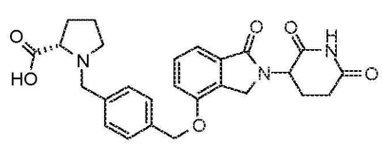


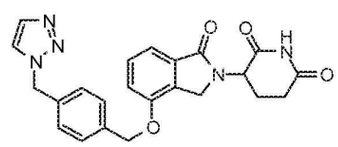


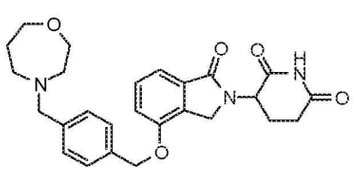


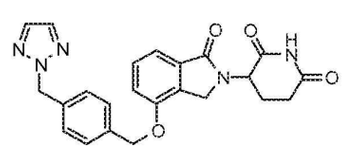


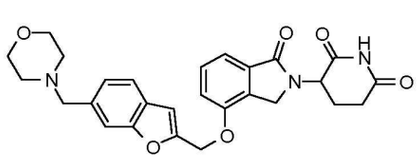


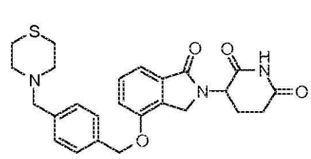


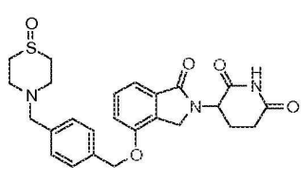


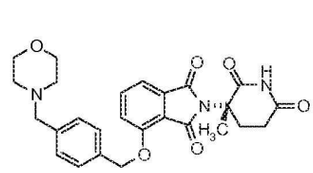


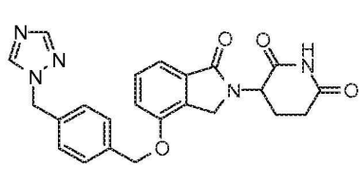


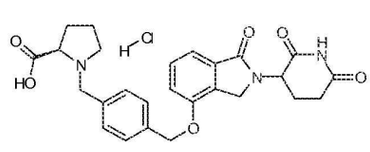


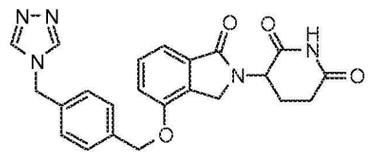
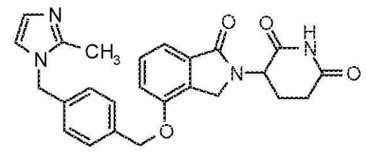
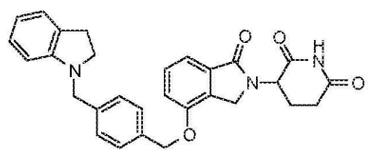
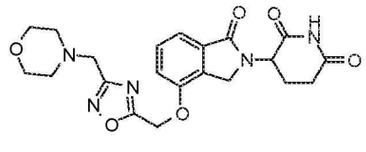
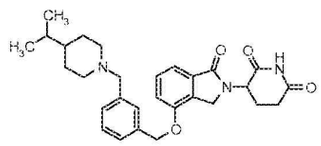
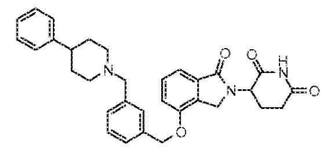
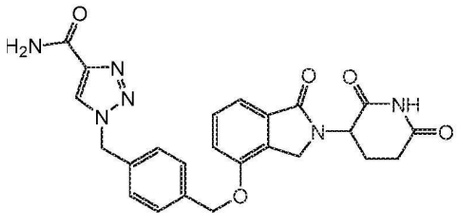
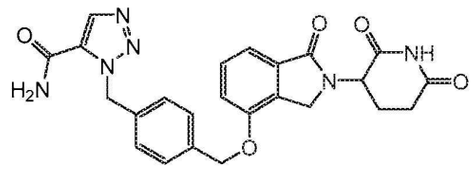
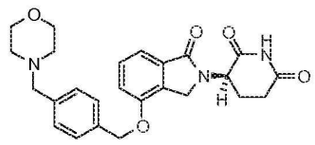
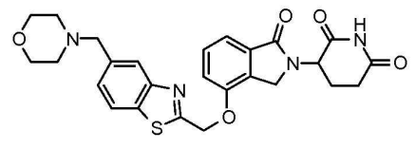
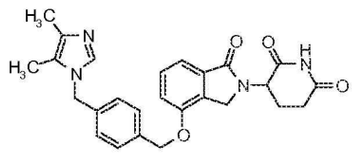
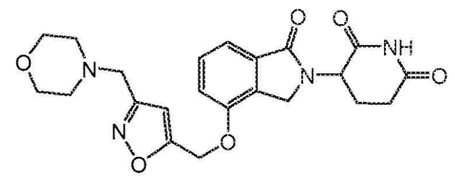
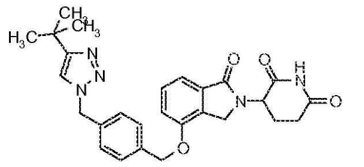
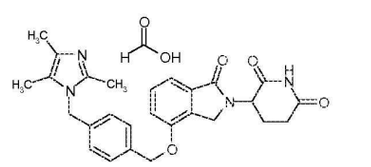
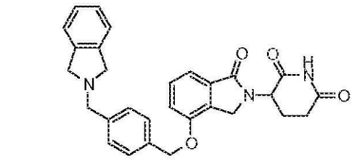
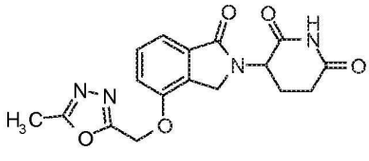
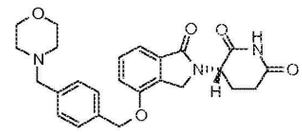
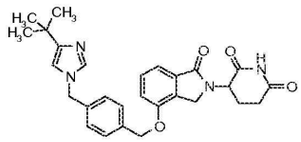


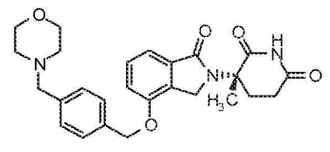
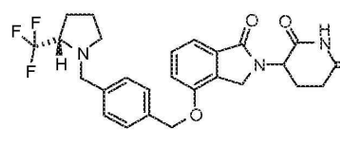
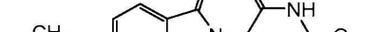


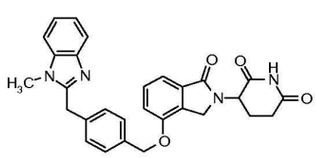


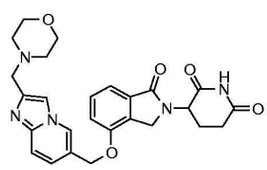


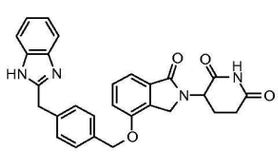


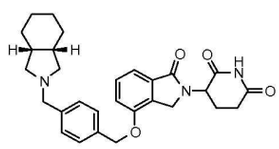



















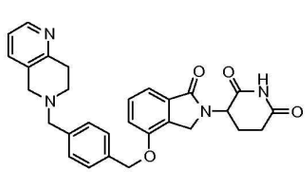




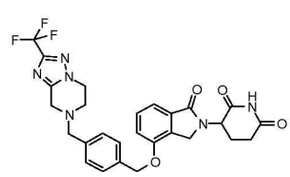



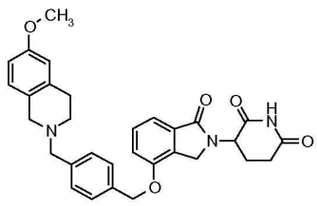


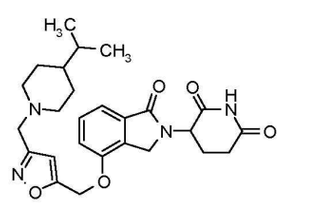


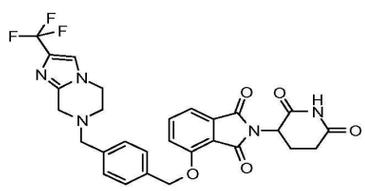
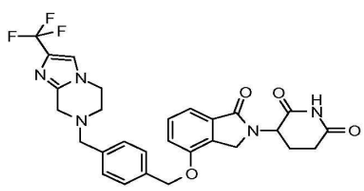
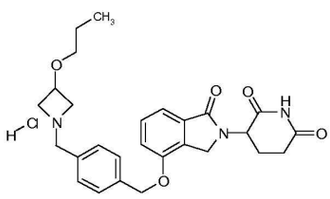
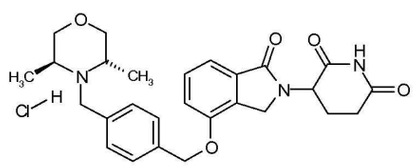
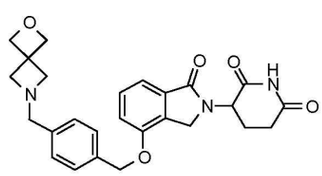
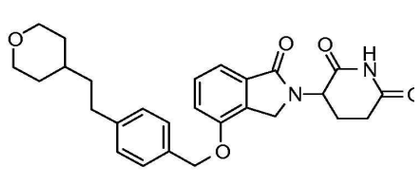
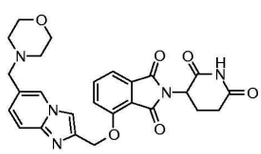
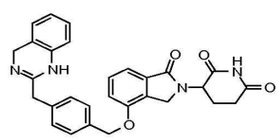
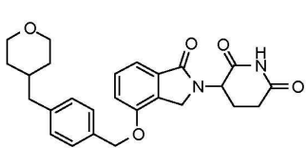
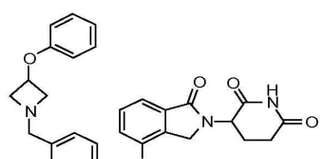
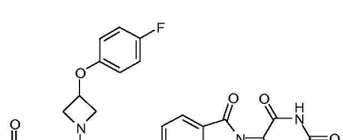
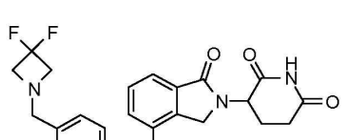


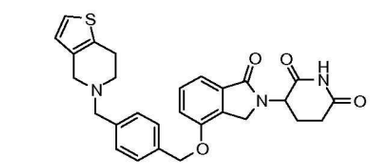


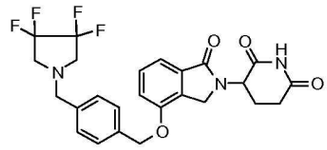


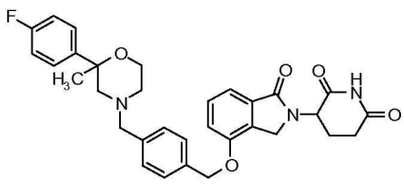


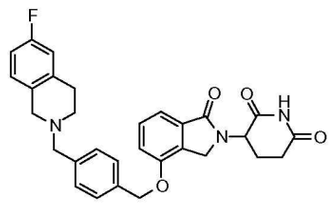


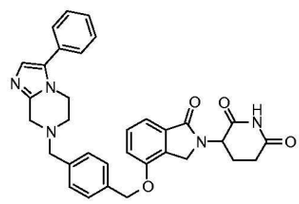













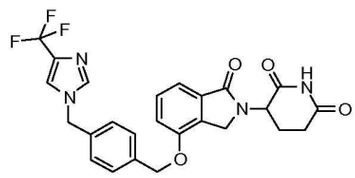


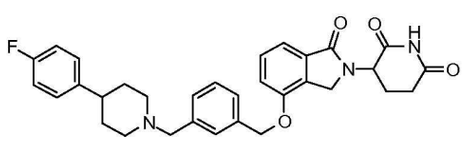


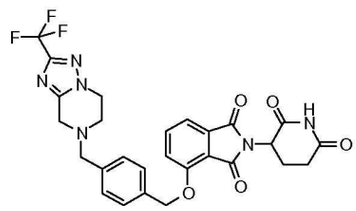


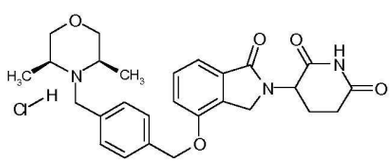


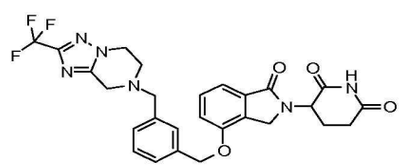


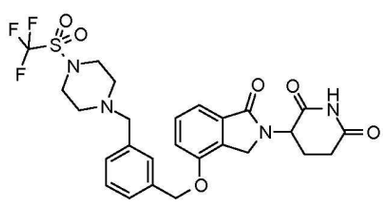


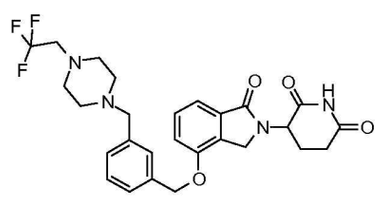


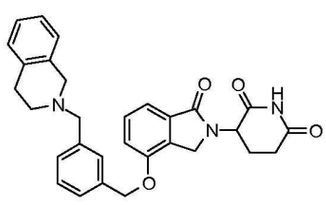


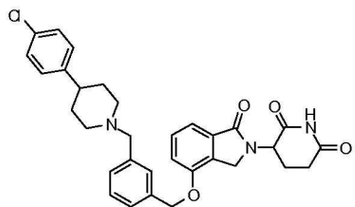


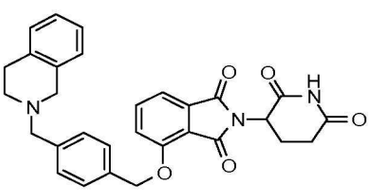
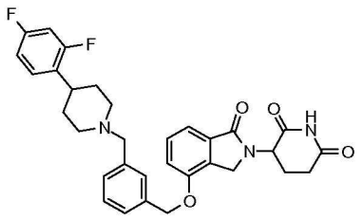
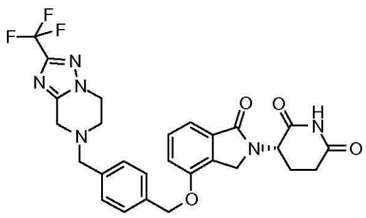


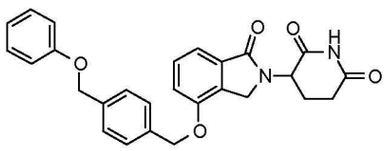
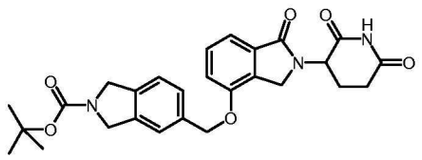






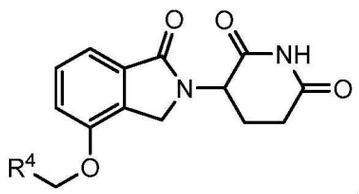


o una sal, solvato, o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

8. Un compuesto de la fórmula (II):



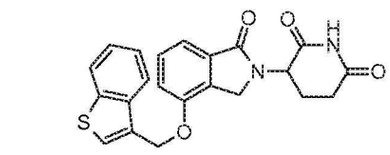
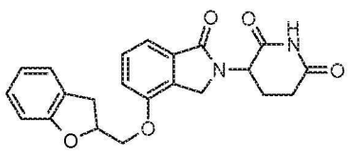
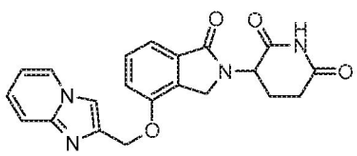
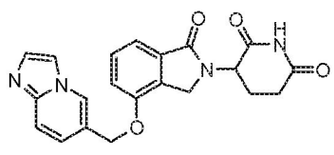
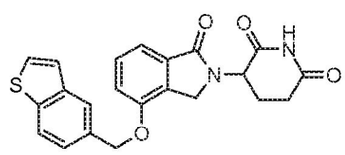
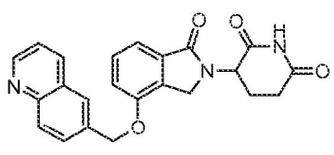
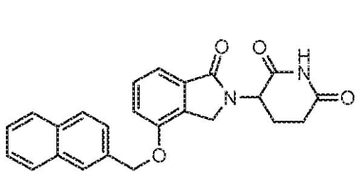
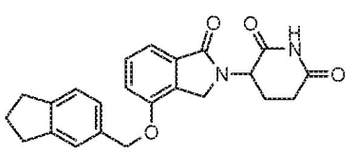
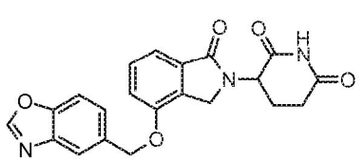
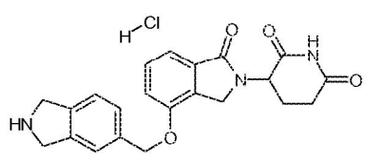
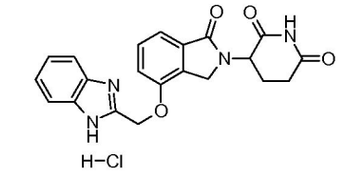
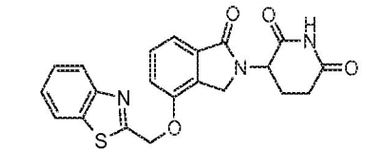
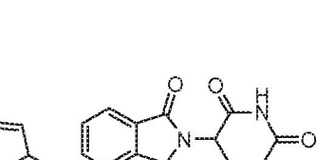
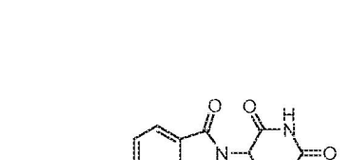
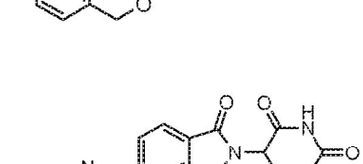
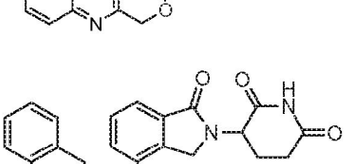
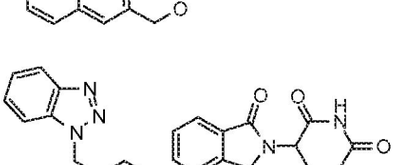
(II)

o una sal, solvato, o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

R^4 es un anillo bicíclico de 9 a 10 miembros no sustituido es benzotiazol, quinolina, isoquinolina, nafaleno, 2,3-dihidro-1H-indeno, benzo[d][1,2,3]triazol, imidazo[1,2-a]piridina, benzofuran, 2,3-dihidrobenzofurano, benzotiofeno, benzo[d]oxazol isoindolina o cromano;

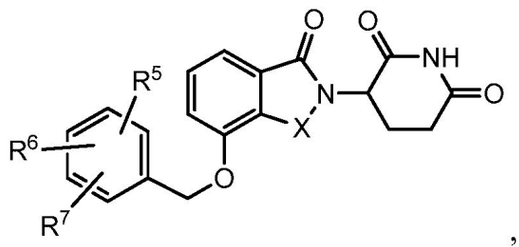
con la condición que si el anillo bicíclico es benzofurano o benzotiofeno, entonces el anillo no se conecta al anillo isoindol a través de la posición 2.

9. El compuesto de la reivindicación 8, el cual es:

o una sal, solvato, o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

10. un compuesto de la fórmula (III):



(III)

o una sal, solvato, o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde: X es CH_2 o C=O;

R^5, R^6 y R^7 son cada una independientemente hidrógeno, halógeno, nitro, carbamoilo, amino, $-SO_2R^8$, $-CONR^9R^{10}$, -alquilo de (C_1-C_6) o -alcoxi de (C_1-C_6), tal alquilo o alcoxi puede sustituirse opcionalmente con uno o más halógeno, amino, hidroxilo, o NR^9R^{10};

R^8 es: alquilo de (C_1-C_6), opcionalmente sustituido con alquilo de (C_1-C_6) o arilo de (C_6-C_{10}); amino, opcionalmente sustituido con alquilo de (C_1-C_6) o arilo de (C_6-C_{10}); o heterociclo de 6 a 10 miembros, opcionalmente sustituido con alquilo de (C_1-C_6) o arilo de (C_6-C_{10});

R^9 y R^{10} son cada una independientemente hidrógeno, arilo de 6 a 10 miembros, -COO-alquilo de (C_1-C_6), -alquilo de (C_0-C_6)-CHO, -alquilo de (C_0-C_6)-COOH, -alquilo de (C_0-C_6)-$NR^{9'}R^{10'}$, -alquilo de (C_0-C_6)-(heterociclo de 5 a 10 miembros), -alquilo de (C_1-C_6)-OH, -alquilo de (C_1-C_6)-O-alquilo de (C_1-C_6), alquilo de (C_1-C_6), o cicloalquilo de (C_3-C_6); o

R^9 y R^{10} juntas pueden formar un anillo de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido que contiene uno o más heteroátomos; y

$R^{9'}$ y $R^{10'}$ son cada una independientemente hidrógeno o alquilo de (C_1-C_6);

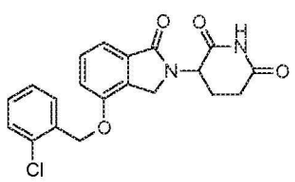
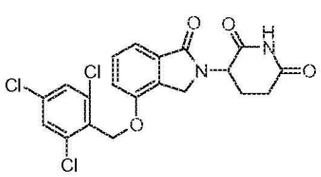
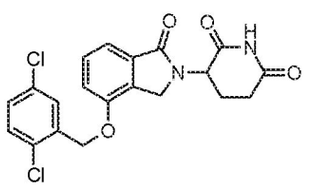
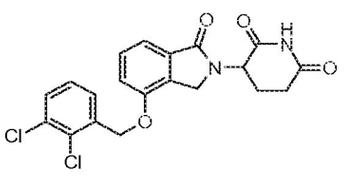
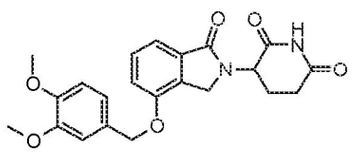
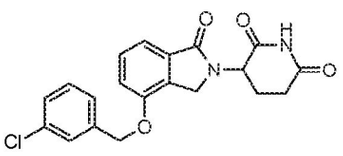
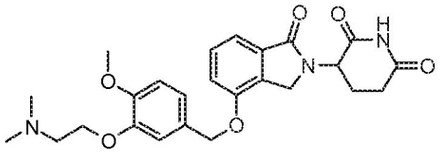
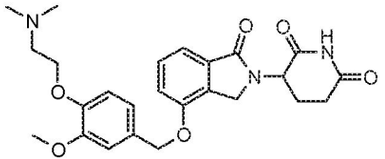
con la condición que todos de R^5-R^7 no pueden ser hidrógeno; y

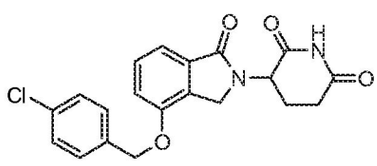
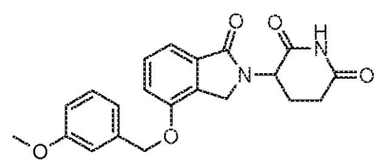
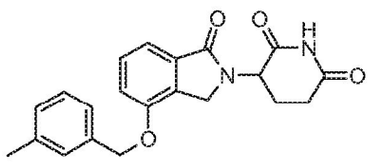
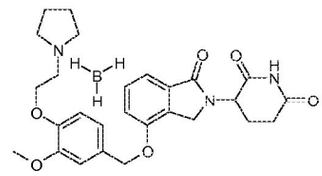
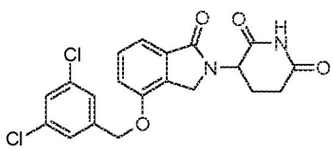
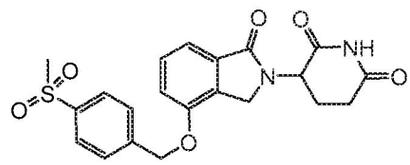
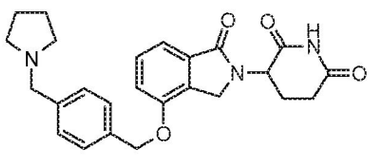
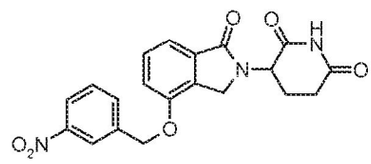
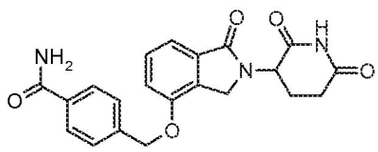
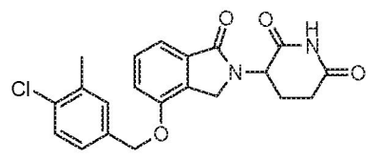
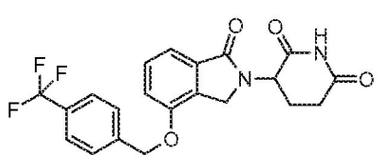
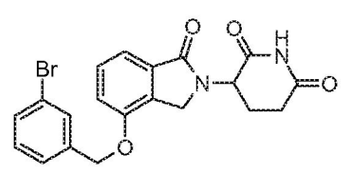
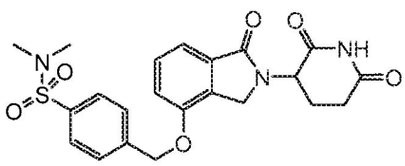
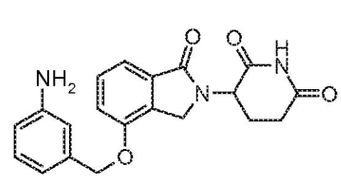
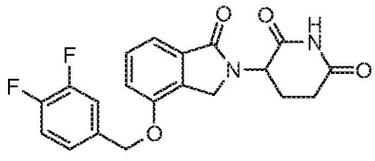
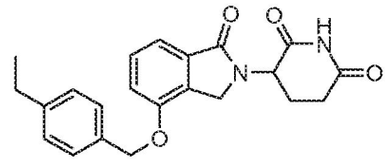
con la condición que si uno de R^5-R^7 es hidrógeno y el resto de dos de R^5-R^7 son ambos cloruro, entonces los dos átomos de cloruro no pueden estar en posición 3 y 4 del anillo fenilo.

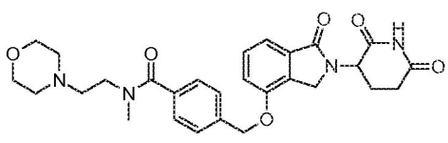
11. El compuesto de la reivindicación 10, en donde uno de R^5-R^7 es hidrógeno, y el resto de dos de R^5-R^7 son cada una independientemente halógeno, alcoxi de (C_1-C_6) o alquilo de (C_1-C_6).

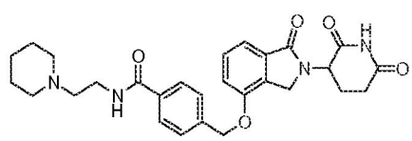
12. El compuesto de la reivindicación 10, en donde dos de R^5-R^7 son hidrógeno y el resto de uno de R^5-R^7 es halógeno, alcoxi de (C_1-C_6) o alquilo de (C_1-C_6).

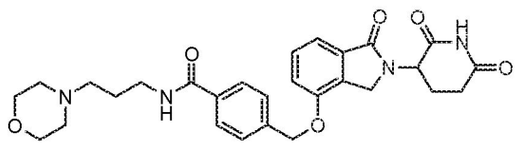
13. El compuesto de la reivindicación 10, el cual es:

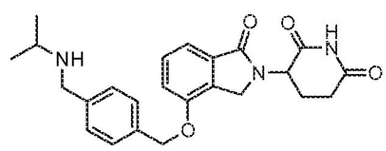









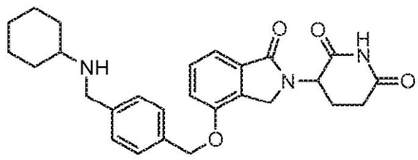

















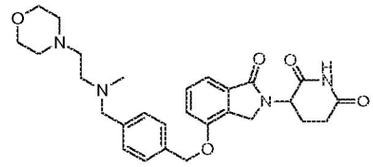



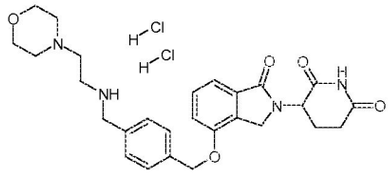


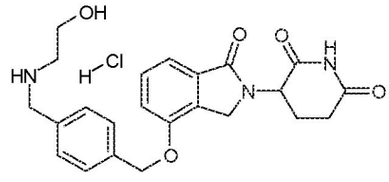


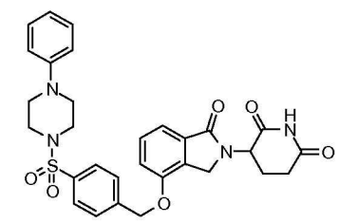


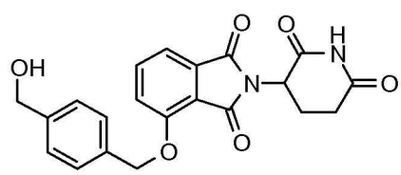


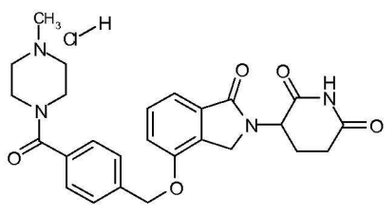




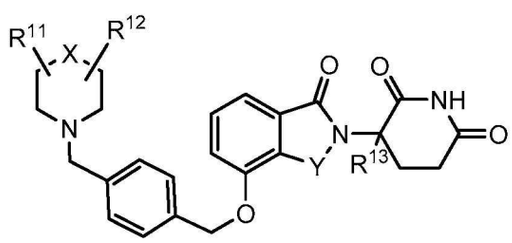








14. un compuesto de la fórmula (IV):



,

(IV)

o una sal, solvato, o estereoisómero

farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

X es N o C;

Y es CH_2 o C=O;

R^{11} y R^{12} son cada una independientemente hidrógeno, -alquilo de (C_1-C_6), -alquilo de (C_1-C_6)-cicloalquilo de (C_3-C_6), -alcoxi de (C_1-C_6), -arilo de (C_6-C_{10}), -COalquilo de (C_1-C_6), -COcicloalquilo de (C_3-C_6), -COarilo de (C_6-C_{10}), -COOalquilo de (C_1-C_6), halógeno, hidroxilo, oxo, heterociclo de 3 a 10 miembros, heteroarilo de 6 a 10 miembros, -NHCOalquilo de (C_1-C_6), -$(CH_2)_n$-fenilo, -SO_2alquilo de (C_1-C_6), -SO_2cicloalquilo de (C_3-C_6), -SO_2arilo de (C_6-C_{10}) o -$NR^{14}R^{15}$, en donde la porción de alquilo, arilo o heteroarilo de cada uno de los grupos puede sustituirse opcionalmente con uno o más halógeno, hidroxilo o -alcoxi de (C_1-C_6);

R^{13} es hidrógeno o -alquilo de (C_1-C_6);

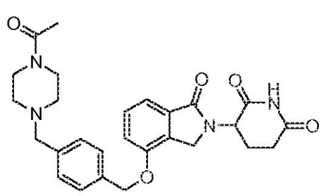
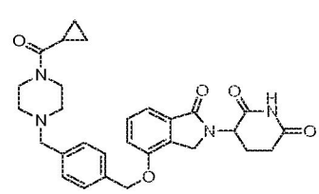
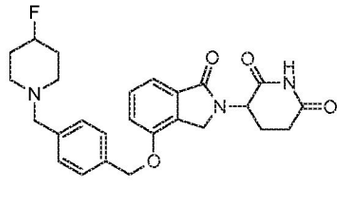
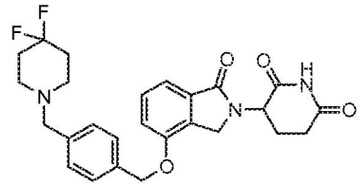
R^{14} y R^{15} son cada una independientemente hidrógeno o -alquilo de (C_1-C_6); y

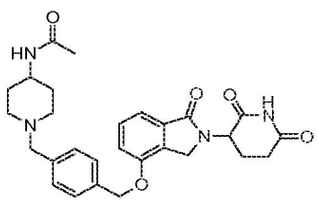
n es 0, 1, 2 ó 3.

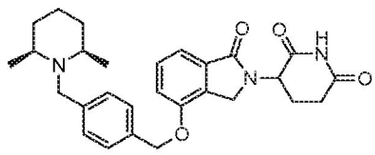
15. El compuesto de la reivindicación 14, en donde X es N.

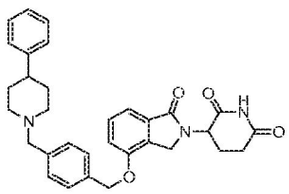
16. El compuesto de la reivindicación 14, en donde Y es CH_2.

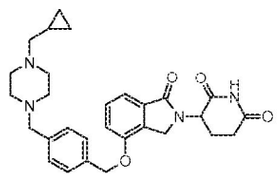
17. El compuesto de la reivindicación 14, el cual es:

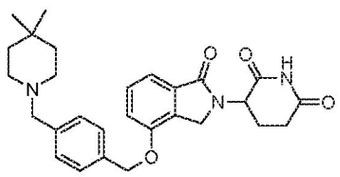





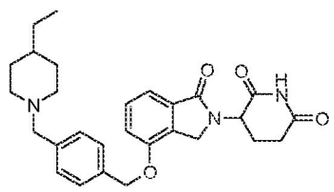


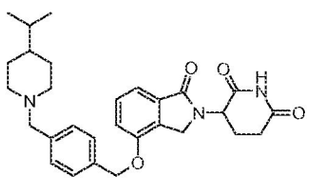


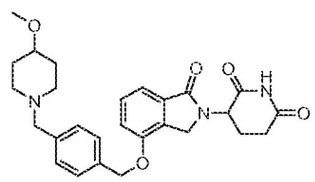


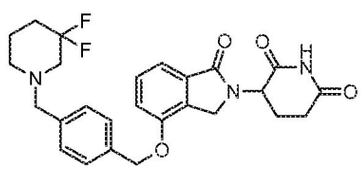


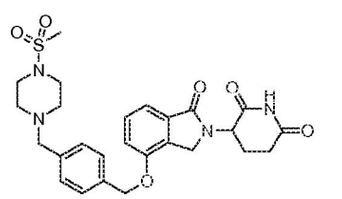


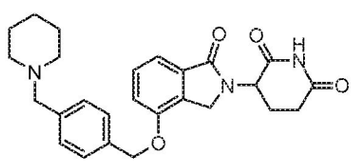


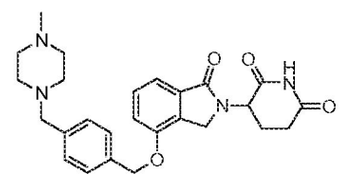


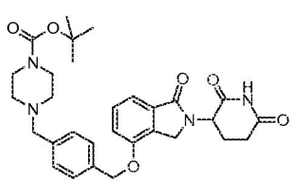


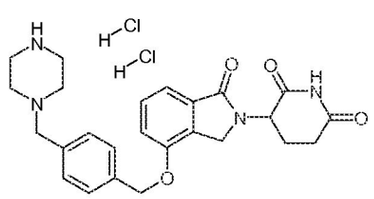


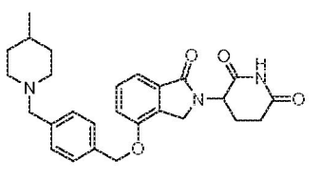


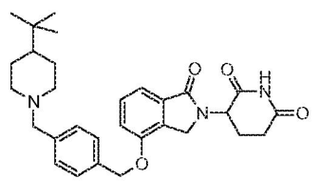






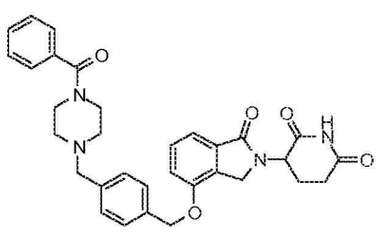


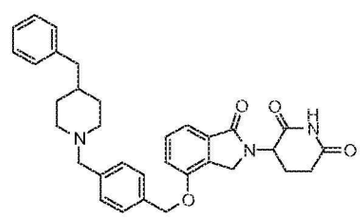


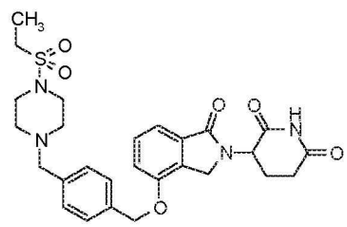


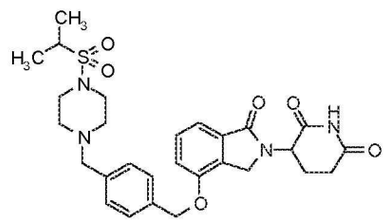


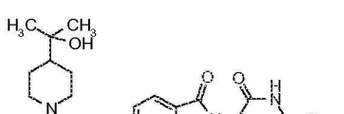




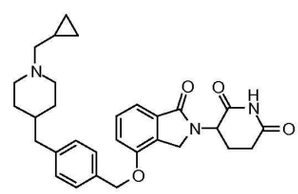
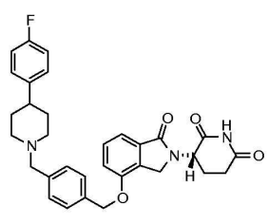
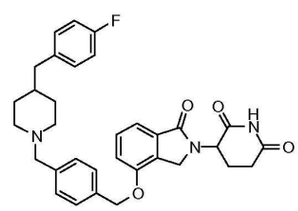
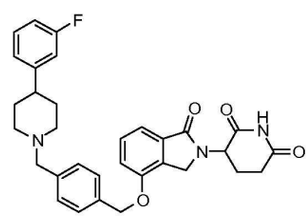
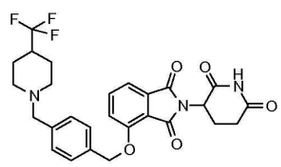
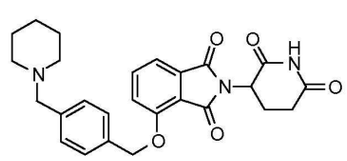
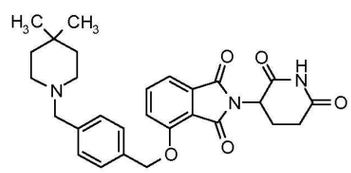
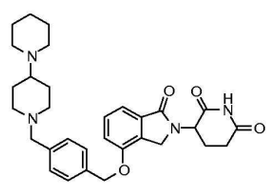
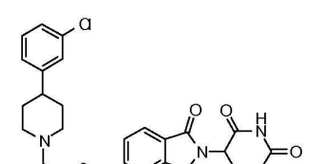
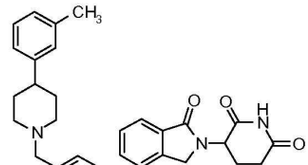


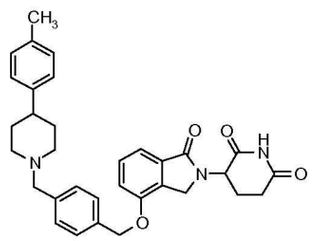


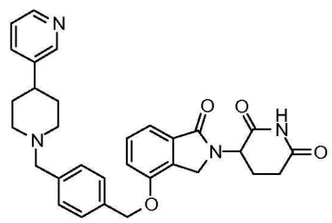


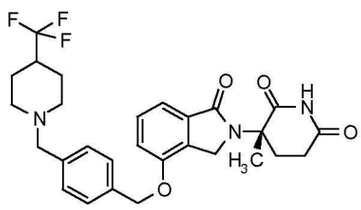


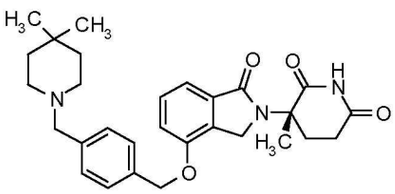


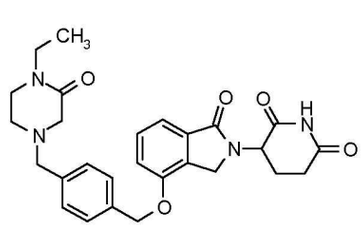











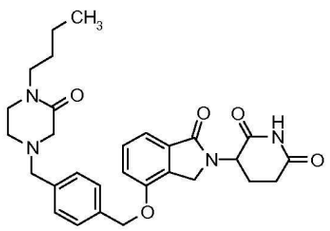


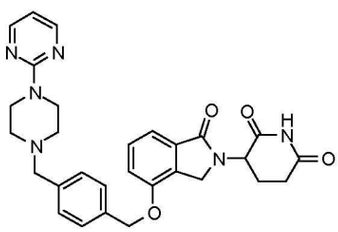


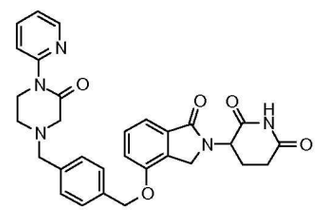


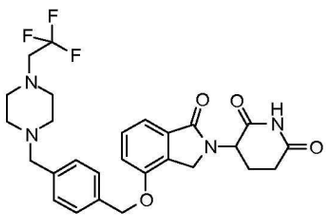


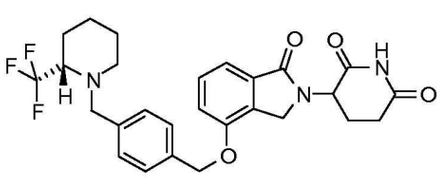


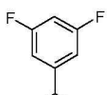


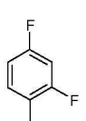


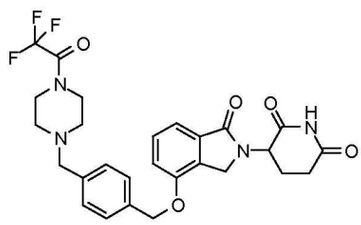


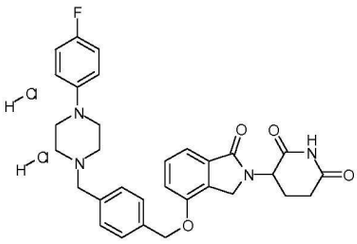


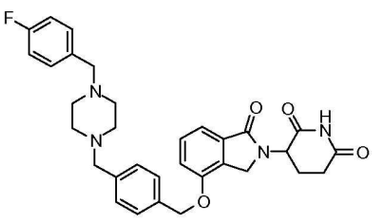


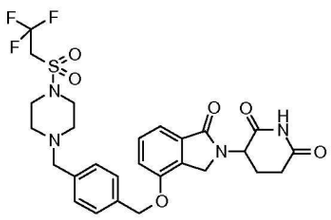


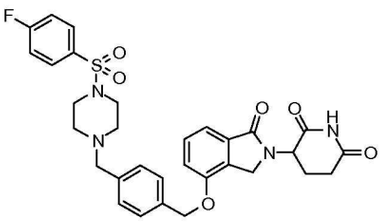


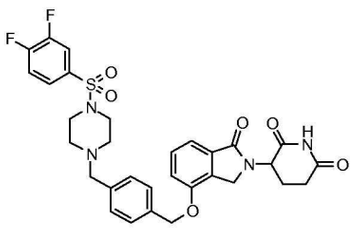


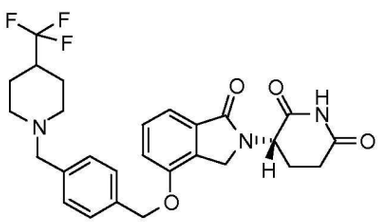


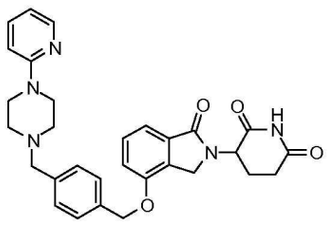


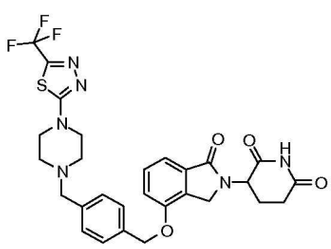


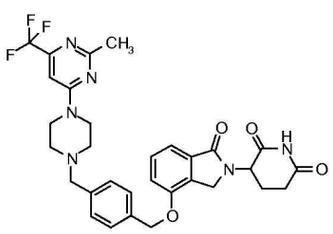


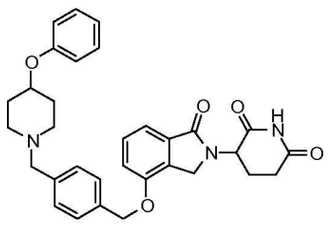


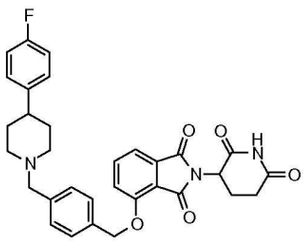


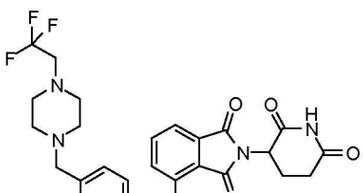


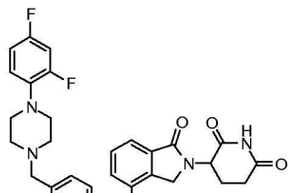






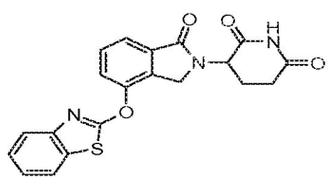
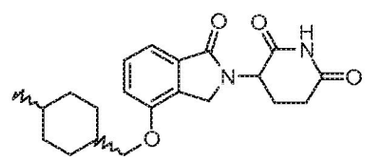
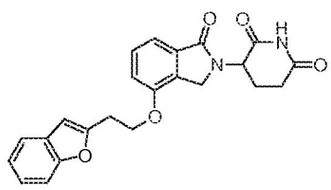
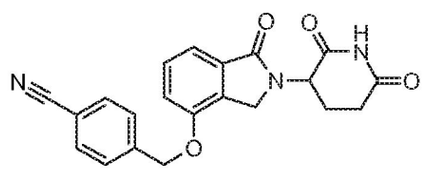
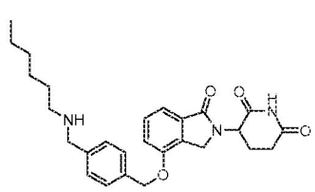
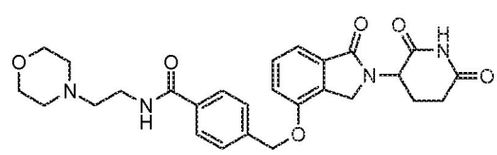
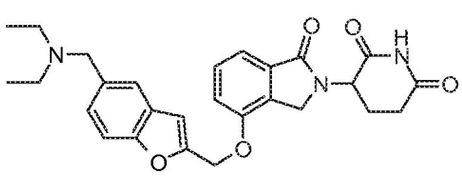
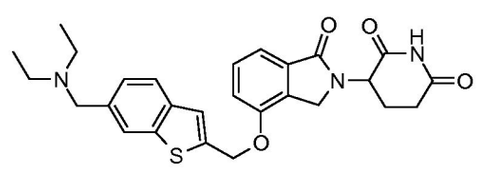


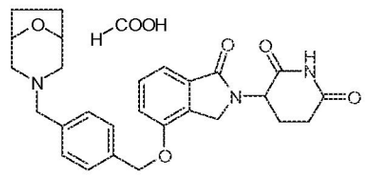
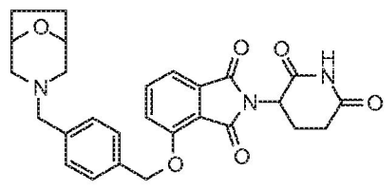
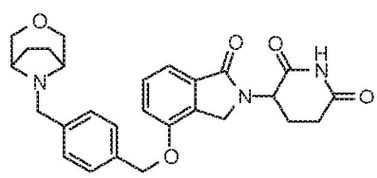
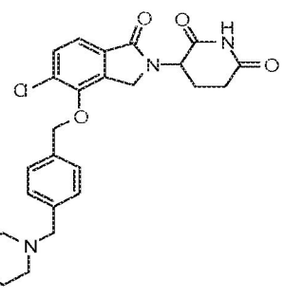
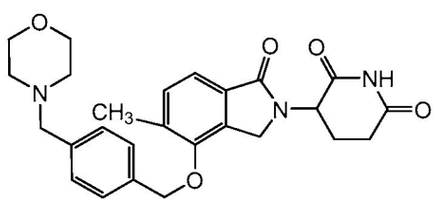
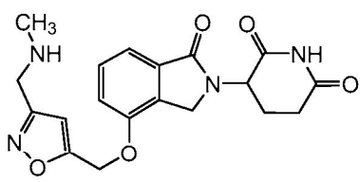
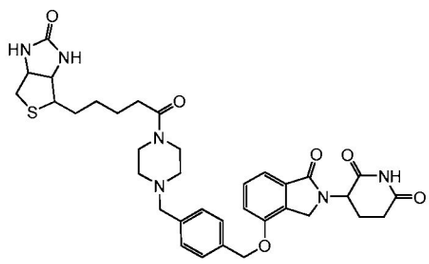
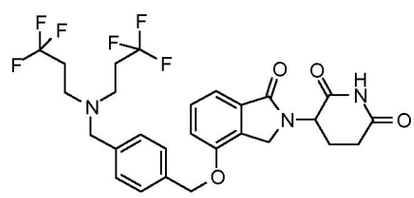
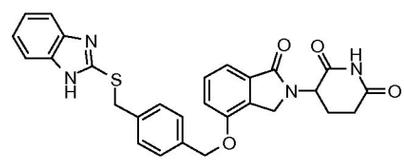
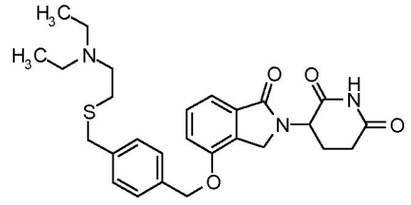
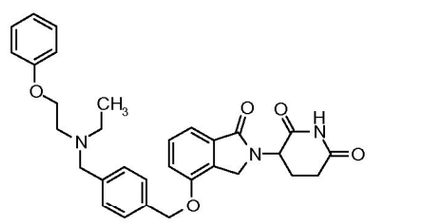


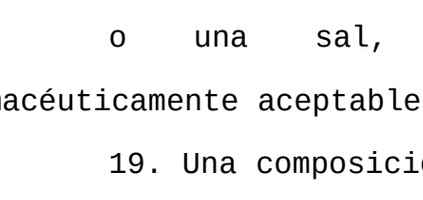


o una sal, solvato, o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

18. Un compuesto, el cual es:



o una sal, solvato, o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

19. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-18, o una sal, solvato, o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

20. Un método de tratar, manejar o prevenir una enfermedad o trastorno que comprende administrar a un paciente un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-18, o una sal, solvato, o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde la enfermedad o trastorno es cáncer, un trastorno asociado con angiogénesis, dolor, degeneración macular o un síndrome relacionado, una enfermedad de la piel, un trastorno pulmonar, un trastorno relacionado con asbestos, una enfermedad paracítica, un trastorno de inmunodeficiencia, un trastorno de CNS, lesión de CNS, trastorno de aterosclerosis o uno relacionado, trastorno de sueño disfuncional o uno relacionado, una enfermedad infecciosa, trastorno de hemoglobinopatía o uno relacionado, o un trastorno relacionado a TNFα.

RESUMEN

Se proporcionan compuestos de 4’-arilmetoxi isoindolina, y sales, solvatos, clatratos, estereoisómeros y profármacos farmacéuticamente aceptables de los mismos. Se describen los métodos de uso, y las composiciones farmacéuticas de estos compuestos. Los compuestos son derivados de hidroxi talidomida activa contra el cáncer.