

Derivados de 3-(1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona y sus usos médicos

Reivindicación de prioridad.

Esta solicitud reivindica el beneficio de prioridad de la Solicitud Provisional de EE. UU.

- 5 Nro. 63/196422, presentada el 3 de junio de 2021, cuya divulgación se incorpora aquí como referencia en su totalidad.

Listado de secuencias.

- 10 La presente solicitud contiene un Listado de Secuencias que se ha presentado electrónicamente en formato ASCII y se incorpora a la presente solicitud como referencia en su totalidad. Dicha copia ASCII, creada el 3 de junio de 2021, lleva el nombre PAT059130-US-PSP_SL.txt, y tiene un tamaño de 4096 bytes.

Campo de la divulgación.

- 15 La presente divulgación se refiere un compuestos de 3-(5-oxi)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona y composiciones farmacéuticas y su uso para reducir los niveles de expresión de proteínas con motivos de dedos de zinc ampliamente interespaciados (WIZ, conforme a sus siglas en inglés) y/o inducir los niveles de expresión de proteínas de hemoglobina fetal (HbF), y en el tratamiento de trastornos sanguíneos hereditarios (hemoglobinopatías, por
20 ejemplo, beta-hemoglobinopatías), tales como la enfermedad de células falciformes y la beta-talasemia.

Antecedentes de la divulgación.

- La enfermedad de células falciformes (SCD, por sus siglas en inglés) es un grupo de trastornos sanguíneos hereditarios graves que hacen que los glóbulos rojos se contorsionen en
25 forma de hoz. Estas células pueden causar bloqueos en el flujo sanguíneo, lo que provoca dolor intenso, daño a los órganos y muerte prematura. Las beta talasemias son un grupo de trastornos sanguíneos hereditarios causados por una síntesis reducida o ausente de beta globina, lo que provoca anemia.

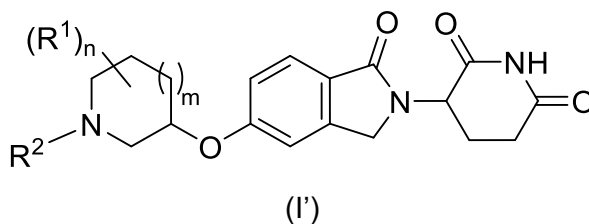
- Se sabe que la inducción de hemoglobina fetal (HbF) mejora los síntomas en pacientes
30 de SCD y beta-talasemia, con validación tanto genética (polimorfismos de un solo nucleótido en el locus de control de la globina y BCL11A) como farmacológica (hidroxiurea) en la clínica (Vinjamur, D. S., et al. (2018), The British Journal of Haematology, 180(5), 630-643). La hidroxiurea es el estándar de atención actual para la SCD, y se cree que brinda beneficios a través de la inducción de HbF, pero es genotóxica, causa neutropenia limitante de la dosis, y
35 tiene una tasa de respuesta de menos del 40 %. Otros mecanismos dirigidos clínica y preclínicamente incluyen la inhibición de HDAC1/2 (Shearstone et al., 2016, PLoS One, 11(4), e0153767), LSD1 (Rivers et al., 2018, Experimental Hematology, 67, 60-64) , DNMT1, PDE9a (McArthur et al., 2019, Haematologica. doi:10.3324/haematol.2018.213462), HRI quinasa

(Grevet et al., 2018, Science, 361(6399), 285–290) y G9a/GLP (Krivega et al., 2015, Blood, 126(5), 665–672; Renneville et al., 2015, Blood, 126(16), 1930–1939). Además, los inmunomoduladores pomalidomida y lenalidomida inducen HbF *ex vivo* en células eritroides primarias humanas (Moutouh–de Parseval, L. A. et al. (2008), The Journal of Clinical Investigation, 118(1), 248–258) e *in vivo* (Meiler, S. E. et al. (2011), Blood, 118(4), 1109–1112). WIZ se expresa de manera ubicua y juega un rol en el direccionamiento de las histonas metiltransferasas G9a/GLP a loci genómicos para regular la estructura y la transcripción de la cromatina (Bian, Chen, et al. (2015), eLife 2015;4:e05606).

Breve descripción de la divulgación.

10 La divulgación se refiere a compuestos de 3-(5-oxi)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona, que son eficaces para reducir los niveles de expresión de proteína WIZ y/o para inducir la expresión de la hemoglobina fetal (HbF), sus sales farmacéuticamente aceptables, sus composiciones y su uso en terapias para las afecciones y los propósitos detallados anteriormente.

15 La divulgación proporciona, en un primer aspecto, un compuesto de fórmula (I') o una de sus sales, hidratos, solvatos, profármacos, estereoisómeros o tautómeros farmacéuticamente aceptables, donde:



cada R¹ se selecciona de manera independiente de hidrógeno, C₁–C₆alquilo, hidroxilo, halo, C₁–C₆haloalquilo, C₁–C₆haloalcoxilo, y C₁–C₆alcoxilo; o 2 R¹ en el mismo átomo de carbono junto con el mismo átomo de carbono al cual están unidos forman un C₃–C₈cicloalquilo; o 2 R¹ en átomos de carbono adyacentes junto con los átomos de carbono adyacentes a los cuales están unidos forman un C₃–C₈cicloalquilo; o 2 R¹ en átomos de carbono no adyacentes junto con los átomos de carbono no adyacentes a los cuales están unidos forman un anillo de puente;

R² se selecciona de hidrógeno, C₃–C₁₁cicloalquilo, heterociclilo de 4 a 11 miembros que comprende 1–2 heteroátomos seleccionados de manera independiente de N, O, y S, C₁–C₆haloalquilo, C₂–C₆alquenilo, C₂–C₆alquinilo, C₁–C₁₀alquilo, –SO₂R⁶, –C(=O)–R^{2a}, –C(=O)–O–R^{2a}, y –C(=O)NR^{2b}R^{2c};

donde los C₃–C₁₁cicloalquilo, heterociclilo de 4 a 11 miembros, C₂–C₆alquinilo y C₁–C₁₀alquilo están cada uno sustituidos de manera independiente con 0–5 ocurrencias de R³;

R^{2a} se selecciona de C₁–C₆alquilo y heterociclilo de 4 a 6 miembros que comprende 1–2 heteroátomos seleccionados de manera independiente de N, O, y S;

R^{2b} y R^{2c} son cada uno seleccionados de manera independiente de hidrógeno, y C₁–C₆alquilo;

cada R^3 se selecciona de manera independiente de C_1 – C_6 alcoxilo, halo, C_6 – C_{10} arilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros que comprende 1–4 heteroátomos seleccionados de manera independiente de N, O, y S, heterociclilo de 4 a 11 miembros que comprende 1–2 heteroátomos seleccionados de manera independiente de N, O, y S, y C_3 – C_8 cicloalquilo, donde los C_6 – C_{10} arilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, heterociclilo de 4 a 11 miembros, y C_3 – C_8 cicloalquilo están cada uno sustituidos de manera independiente con 0–4 ocurrencias de R^4 ;

cada R^4 se selecciona de manera independiente de C_1 – C_{10} alquilo, C_1 – C_6 alcoxilo, halo, y C_3 – C_8 cicloalquilo, donde el C_3 – C_8 cicloalquilo está sustituido con 0–3 ocurrencias de R^5 ;

cada R^5 se selecciona de manera independiente de $-\text{CN}$, C_1 – C_6 alquilo, C_1 – C_6 alcoxilo, hidroxilo, y C_1 – C_6 haloalquilo;

R^6 se selecciona de C_3 – C_8 cicloalquilo, C_1 – C_6 alquilo, un heterociclilo de 4 a 6 miembros que comprende 1–2 heteroátomos seleccionados de manera independiente de N, O y S, y C_6 – C_{10} arilo;

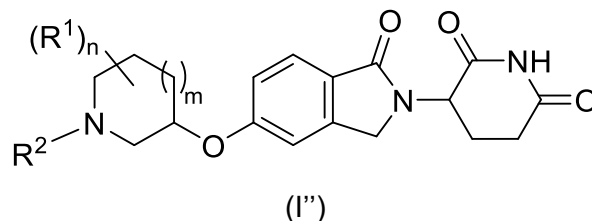
n es 0, 1, 2, 3, 4 o 5; y

m es 0, 1 o 2;

con la condición de que la fórmula (I') no incluye 3-(1-oxo-5-(pirrolidin-3-ilo)isoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona.

La divulgación proporciona, en un segundo aspecto, un compuesto de fórmula (I'') o una de sus sales, hidratos, solvatos, profármacos, estereoisómeros o tautómeros

5 farmacéuticamente aceptables, donde:



cada R^1 se selecciona de manera independiente de hidrógeno, C_1 – C_6 alquilo, hidroxilo, halo, C_1 – C_6 haloalquilo, C_1 – C_6 haloalcoxilo, y C_1 – C_6 alcoxilo; o 2 R^1 en el mismo átomo de carbono junto con el mismo átomo de carbono al cual están unidos forman un C_3 – C_8 cicloalquilo; o 2 R^1 en átomos de carbono adyacentes junto con los átomos de carbono adyacentes a los cuales están unidos forman un C_3 – C_8 cicloalquilo; o 2 R^1 en átomos de carbono no adyacentes junto con los átomos de carbono no adyacentes a los cuales están unidos forman un anillo de puente;

R^2 se selecciona de hidrógeno, C_3 – C_{11} cicloalquilo, heterociclilo de 4 a 11 miembros que comprende 1–2 heteroátomos seleccionados de manera independiente de N, O, y S, C_1 – C_6 haloalquilo, C_2 – C_6 alquenilo, C_2 – C_6 alquinilo, C_1 – C_{10} alquilo, $-\text{SO}_2R^6$, $-\text{C}(=\text{O})-R^{2a}$, $-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-R^{2a}$, y $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{2b}R^{2c}$;

donde los C_3 – C_{11} cicloalquilo, heterociclilo de 4 a 11 miembros, C_2 – C_6 alquinilo y C_1 – C_{10} alquilo están cada uno sustituidos de manera independiente con 0–5 ocurrencias de R^3 ;

R^{2a} se selecciona de C₁–C₆alquilo y heterociclilo de 4 a 6 miembros que comprende 1–2 heteroátomos seleccionados de manera independiente de N, O, y S;

R^{2b} y R^{2c} son cada uno seleccionados de manera independiente de hidrógeno, y C₁–C₆alquilo;

cada R³ se selecciona de manera independiente de C₁–C₆alcoxilo, halo, C₆–C₁₀arilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros que comprende 1–4 heteroátomos seleccionados de manera independiente de N, O, y S, heterociclilo de 4 a 11 miembros que comprende 1–2 heteroátomos seleccionados de manera independiente de N, O, y S, y C₃–C₈cicloalquilo, donde los C₆–C₁₀arilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, heterociclilo de 4 a 11 miembros, y C₃–C₈cicloalquilo están cada uno sustituidos de manera independiente con 0–4 ocurrencias de R⁴;

cada R⁴ se selecciona de manera independiente de C₁–C₁₀alquilo, C₁–C₆alcoxilo, halo, y C₃–C₈cicloalquilo, donde el C₃–C₈cicloalquilo está sustituido con 0–3 ocurrencias de R⁵;

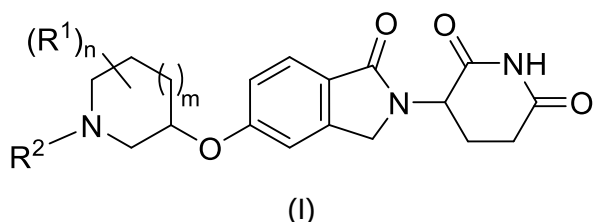
cada R⁵ se selecciona de manera independiente de –CN, C₁–C₆alquilo, C₁–C₆alcoxilo, hidroxilo, y C₁–C₆haloalquilo;

R⁶ se selecciona de C₃–C₈cicloalquilo, C₁–C₆alquilo, un heterociclilo de 4 a 6 miembros que comprende 1–2 heteroátomos seleccionados de manera independiente de N, O y S, y C₆–C₁₀arilo;

n es 0, 1, 2, 3, 4 o 5; y

m es 1 o 2.

La divulgación proporciona, en un tercer aspecto, un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales, hidratos, solvatos, profármacos, estereoisómeros o tautómeros farmacéuticamente aceptables, donde:



5

cada R¹ se selecciona de manera independiente de hidrógeno, C₁–C₆alquilo, hidroxilo, halo, C₁–C₆haloalquilo, C₁–C₆haloalcoxilo, y C₁–C₆alcoxilo; o 2 R¹ en el mismo átomo de carbono junto con el mismo átomo de carbono al cual están unidos forman un C₃–C₈cicloalquilo; o 2 R¹ en átomos de carbono adyacentes junto con los átomos de carbono adyacentes a los cuales están unidos forman un C₃–C₈cicloalquilo; o 2 R¹ en átomos de carbono no adyacentes junto con los átomos de carbono no adyacentes a los cuales están unidos forman un anillo de puente;

10

R² se selecciona de hidrógeno, C₃–C₁₁cicloalquilo, heterociclilo de 4 a 11 miembros que comprende 1–2 heteroátomos seleccionados de manera independiente de N, O, y S, C₁–C₆haloalquilo, C₂–C₆alquenilo, C₂–C₆alquinilo y C₁–C₁₀alquilo,

15

donde los C₃–C₁₁cicloalquilo, heterociclilo de 4 a 11 miembros, C₂–C₆alquinilo y C₁–C₁₀alquilo están cada uno sustituidos de manera independiente con 0–5 ocurrencias de R³;

cada R³ se selecciona de manera independiente de C₁–C₆alcoxilo, halo, C₆–C₁₀arilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros que comprende 1–4 heteroátomos seleccionados de manera

5 independiente de N, O, y S, heterociclilo de 4 a 11 miembros que comprende 1–2 heteroátomos seleccionados de manera independiente de N, O, y S, y C₃–C₈cicloalquilo, donde los C₆–C₁₀arilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, heterociclilo de 4 a 11 miembros, y C₃–C₈cicloalquilo están cada uno sustituidos de manera independiente con 0–4 ocurrencias de R⁴;

cada R⁴ se selecciona de manera independiente de C₁–C₁₀alquilo, C₁–C₆alcoxilo, halo, y

10 C₃–C₈cicloalquilo, donde el C₃–C₈cicloalquilo está sustituido con 0–3 ocurrencias de R⁵;

cada R⁵ se selecciona de manera independiente de –CN, C₁–C₆alquilo, C₁–C₆alcoxilo, hidroxilo, y C₁–C₆haloalquilo;

n es 0, 1, 2, 3 o 4; y

m es 0, 1 o 2;

15 con la condición de que el compuesto de fórmula (I) no incluye 3–(1-oxo-5–(pirrolidin-3–iloxi)isoindolin-2–il)piperidina-2,6–diona.

En un cuarto aspecto, la divulgación proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I'), (I''), (I), (I–i), (IA), (IA–i), (IA–ii), (IA–iii), (IB), (IB–i), (IB–ii), (IB–iii), (IC), (IC–i), (IC–ii), (ID), (ID–i), o (ID–ii), o
20 una de sus sales, hidratos, solvatos, profármacos, estereoisómeros o tautómeros farmacéuticamente aceptables, y un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable.

En un quinto aspecto, la divulgación proporciona un método de tratamiento o prevención de una enfermedad o un trastorno en un sujeto que lo necesita, donde el método comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I'), (I''),
25 (I), (I–i), (IA), (IA–i), (IA–ii), (IA–iii), (IB), (IB–i), (IB–ii), (IB–iii), (IC), (IC–i), (IC–ii), (ID), (ID–i), o (ID–ii), o una de sus sales, hidratos, solvatos, profármacos, estereoisómeros o tautómeros farmacéuticamente aceptables.

En un sexto aspecto, la divulgación proporciona un método de degradación de la proteína WIZ en un sujeto que lo necesita, donde el método comprende administrar al sujeto una cantidad
30 terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I'), (I''), (I), (I–i), (IA), (IA–i), (IA–ii), (IA–iii), (IB), (IB–i), (IB–ii), (IB–iii), (IC), (IC–i), (IC–ii), (ID), (ID–i), o (ID–ii), o una de sus sales, hidratos, solvatos, profármacos, estereoisómeros o tautómeros farmacéuticamente aceptables.

En un séptimo aspecto, la divulgación proporciona un método de inhibición de la expresión de la proteína WIZ en un sujeto que lo necesita, donde el método comprende
35 administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I'), (I''), (I), (I–i), (IA), (IA–i), (IA–ii), (IA–iii), (IB), (IB–i), (IB–ii), (IB–iii), (IC), (IC–i), (IC–ii), (ID), (ID–i), o (ID–ii), o una de sus sales, hidratos, solvatos, profármacos, estereoisómeros o tautómeros farmacéuticamente aceptables.

En un octavo aspecto, la divulgación proporciona un método de inhibición, reducción o eliminación de la actividad de la proteína WIZ o de la expresión de la proteína WIZ, donde el método comprende administrar al sujeto un compuesto de fórmula (I'), (I''), (I), (I-i), (IA), (IA-i), (IA-ii), (IA-iii), (IB), (IB-i), (IB-ii), (IB-iii), (IC), (IC-i), (IC-ii), (ID), (ID-i), o (ID-ii), o una de sus sales, hidratos, solvatos, profármacos, estereoisómeros o tautómeros farmacéuticamente aceptables.

En un noveno aspecto, la divulgación proporciona un método de inducción o promoción de la hemoglobina fetal en un sujeto que lo necesita, donde el método comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I'), (I''), (I), (I-i), (IA), (IA-i), (IA-ii), (IA-iii), (IB), (IB-i), (IB-ii), (IB-iii), (IC), (IC-i), (IC-ii), (ID), (ID-i), o (ID-ii), o una de sus sales, hidratos, solvatos, profármacos, estereoisómeros o tautómeros farmacéuticamente aceptables.

En un décimo aspecto, la divulgación proporciona un método de reactivación de la producción o expresión de la hemoglobina fetal en un sujeto que lo necesita, donde el método comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de (I'), (I''), (I), (I-i), (IA), (IA-i), (IA-ii), (IA-iii), (IB), (IB-i), (IB-ii), (IB-iii), (IC), (IC-i), (IC-ii), (ID), (ID-i), o (ID-ii), o una de sus sales, hidratos, solvatos, profármacos, estereoisómeros o tautómeros farmacéuticamente aceptables.

En un aspecto adicional, la divulgación proporciona un método de aumento de la expresión de la hemoglobina fetal en un sujeto que lo necesita, donde el método comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I'), (I''), (I), (I-i), (IA), (IA-i), (IA-ii), (IA-iii), (IB), (IB-i), (IB-ii), (IB-iii), (IC), (IC-i), (IC-ii), (ID), (ID-i), o (ID-ii), o una de sus sales, hidratos, solvatos, profármacos, estereoisómeros o tautómeros farmacéuticamente aceptables.

En un aspecto adicional, la divulgación proporciona un método de tratamiento de una hemoglobinopatía, por ejemplo, una beta-hemoglobinopatía, en un sujeto que lo necesita, donde el método comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de (I'), (I''), (I), (I-i), (IA), (IA-i), (IA-ii), (IA-iii), (IB), (IB-i), (IB-ii), (IB-iii), (IC), (IC-i), (IC-ii), (ID), (ID-i), o (ID-ii), o una de sus sales, hidratos, solvatos, profármacos, estereoisómeros o tautómeros farmacéuticamente aceptables.

En un aspecto adicional, la divulgación proporciona un método de tratamiento de una enfermedad de células falciformes en un sujeto que lo necesita, donde el método comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de (I'), (I''), (I), (I-i), (IA), (IA-i), (IA-ii), (IA-iii), (IB), (IB-i), (IB-ii), (IB-iii), (IC), (IC-i), (IC-ii), (ID), (ID-i), o (ID-ii), o una de sus sales, hidratos, solvatos, profármacos, estereoisómeros o tautómeros farmacéuticamente aceptables.

En un aspecto adicional, la divulgación proporciona un método de tratamiento de beta-talasemia en un sujeto que lo necesita, donde el método comprende administrar al sujeto una

cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I'), (I''), (I), (I-i), (IA), (IA-i), (IA-ii), (IA-iii), (IB), (IB-i), (IB-ii), (IB-iii), (IC), (IC-i), (IC-ii), (ID), (ID-i), o (ID-ii), o una de sus sales, hidratos, solvatos, profármacos, estereoisómeros o tautómeros farmacéuticamente aceptables.

En un aspecto adicional, la divulgación proporciona un método de tratamiento de una enfermedad o un trastorno afectado por la modulación de los niveles de proteína WIZ, que comprende administrar al paciente que lo necesita un compuesto de fórmula (I'), (I''), (I), (I-i), (IA), (IA-i), (IA-ii), (IA-iii), (IB), (IB-i), (IB-ii), (IB-iii), (IC), (IC-i), (IC-ii), (ID), (ID-i), o (ID-ii), o una de sus sales, hidratos, solvatos, profármacos, estereoisómeros o tautómeros farmacéuticamente aceptables.

En un aspecto adicional, la divulgación proporciona un método de tratamiento o prevención de un trastorno afectado por la reducción de los niveles de proteína WIZ en un sujeto que lo necesita, donde el método comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I'), (I''), (I), (I-i), (IA), (IA-i), (IA-ii), (IA-iii), (IB), (IB-i), (IB-ii), (IB-iii), (IC), (IC-i), (IC-ii), (ID), (ID-i), o (ID-ii), o una de sus sales, hidratos, solvatos, profármacos, estereoisómeros o tautómeros farmacéuticamente aceptables.

En un aspecto adicional, la divulgación proporciona un método de reducción de los niveles de proteína WIZ en un sujeto, que comprende el paso de administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I'), (I''), (I), (I-i), (IA), (IA-i), (IA-ii), (IA-iii), (IB), (IB-i), (IB-ii), (IB-iii), (IC), (IC-i), (IC-ii), (ID), (ID-i), o (ID-ii), o una de sus sales, hidratos, solvatos, profármacos, estereoisómeros o tautómeros farmacéuticamente aceptables.

En un aspecto adicional, la divulgación proporciona un compuesto de fórmula (I'), (I''), (I), (I-i), (IA), (IA-i), (IA-ii), (IA-iii), (IB), (IB-i), (IB-ii), (IB-iii), (IC), (IC-i), (IC-ii), (ID), (ID-i), o (ID-ii), o una de sus sales, hidratos, solvatos, profármacos, estereoisómeros o tautómeros farmacéuticamente aceptables, para el uso como un medicamento.

En un aspecto adicional, la divulgación proporciona un compuesto de fórmula (I'), (I''), (I), (I-i), (IA), (IA-i), (IA-ii), (IA-iii), (IB), (IB-i), (IB-ii), (IB-iii), (IC), (IC-i), (IC-ii), (ID), (ID-i), o (ID-ii), o una de sus sales, hidratos, solvatos, profármacos, estereoisómeros o tautómeros farmacéuticamente aceptables, para el uso en el tratamiento de una enfermedad o de un trastorno.

En un aspecto adicional, la divulgación proporciona un compuesto de fórmula (I'), (I''), (I), (I-i), (IA), (IA-i), (IA-ii), (IA-iii), (IB), (IB-i), (IB-ii), (IB-iii), (IC), (IC-i), (IC-ii), (ID), (ID-i), o (ID-ii), o una de sus sales, hidratos, solvatos, profármacos, estereoisómeros o tautómeros farmacéuticamente aceptables, para el uso en el tratamiento de una enfermedad o de un trastorno seleccionado de enfermedad de células falciformes y beta-talasemia.

En un aspecto adicional, la divulgación proporciona un compuesto de fórmula (I'), (I''), (I), (I-i), (IA), (IA-i), (IA-ii), (IA-iii), (IB), (IB-i), (IB-ii), (IB-iii), (IC), (IC-i), (IC-ii), (ID), (ID-i), o (ID-ii), o una de sus sales, hidratos, solvatos, profármacos, estereoisómeros o tautómeros

farmacéuticamente aceptables, para el uso en el tratamiento o la prevención de una enfermedad o un trastorno en un sujeto que lo necesita.

En un aspecto adicional, la divulgación proporciona un compuesto de fórmula (I'), (I''), (I), (I-i), (IA), (IA-i), (IA-ii), (IA-iii), (IB), (IB-i), (IB-ii), (IB-iii), (IC), (IC-i), (IC-ii), (ID), (ID-i), o (ID-ii), o una de sus sales, hidratos, solvatos, profármacos, estereoisómeros o tautómeros farmacéuticamente aceptables, para el uso en el tratamiento o la prevención de una enfermedad o de un trastorno afectado por la reducción de los niveles de proteína WIZ.

En un aspecto adicional, la divulgación proporciona un compuesto de fórmula (I'), (I''), (I), (I-i), (IA), (IA-i), (IA-ii), (IA-iii), (IB), (IB-i), (IB-ii), (IB-iii), (IC), (IC-i), (IC-ii), (ID), (ID-i), o (ID-ii), o una de sus sales, hidratos, solvatos, profármacos, estereoisómeros o tautómeros farmacéuticamente aceptables, para el uso en la inhibición de la expresión de la proteína WIZ en un sujeto que lo necesita.

En un aspecto adicional, la divulgación proporciona un compuesto de fórmula (I'), (I''), (I), (I-i), (IA), (IA-i), (IA-ii), (IA-iii), (IB), (IB-i), (IB-ii), (IB-iii), (IC), (IC-i), (IC-ii), (ID), (ID-i), o (ID-ii), o una de sus sales, hidratos, solvatos, profármacos, estereoisómeros o tautómeros farmacéuticamente aceptables, para el uso en la degradación de la proteína WIZ en un sujeto que lo necesita.

En un aspecto adicional, la divulgación proporciona un compuesto de fórmula (I'), (I''), (I), (I-i), (IA), (IA-i), (IA-ii), (IA-iii), (IB), (IB-i), (IB-ii), (IB-iii), (IC), (IC-i), (IC-ii), (ID), (ID-i), o (ID-ii), o una de sus sales, hidratos, solvatos, profármacos, estereoisómeros o tautómeros farmacéuticamente aceptables, para el uso en la inhibición, reducción o eliminación de la actividad de la proteína WIZ o de la expresión de la proteína WIZ en un sujeto que lo necesita.

En un aspecto adicional, la divulgación proporciona un compuesto de fórmula (I'), (I''), (I), (I-i), (IA), (IA-i), (IA-ii), (IA-iii), (IB), (IB-i), (IB-ii), (IB-iii), (IC), (IC-i), (IC-ii), (ID), (ID-i), o (ID-ii), o una de sus sales, hidratos, solvatos, profármacos, estereoisómeros o tautómeros farmacéuticamente aceptables, para el uso en la inducción o promoción de la hemoglobina fetal en un sujeto que lo necesita.

En un aspecto adicional, la divulgación proporciona un compuesto de fórmula (I'), (I''), (I), (I-i), (IA), (IA-i), (IA-ii), (IA-iii), (IB), (IB-i), (IB-ii), (IB-iii), (IC), (IC-i), (IC-ii), (ID), (ID-i), o (ID-ii), o una de sus sales, hidratos, solvatos, profármacos, estereoisómeros o tautómeros farmacéuticamente aceptables, para el uso en la reactivación de la producción o expresión de la hemoglobina fetal en un sujeto que lo necesita.

En un aspecto adicional, la divulgación proporciona un compuesto de fórmula (I'), (I''), (I), (I-i), (IA), (IA-i), (IA-ii), (IA-iii), (IB), (IB-i), (IB-ii), (IB-iii), (IC), (IC-i), (IC-ii), (ID), (ID-i), o (ID-ii), o una de sus sales, hidratos, solvatos, profármacos, estereoisómeros o tautómeros farmacéuticamente aceptables, para el uso en el aumento de la producción o expresión de la hemoglobina fetal en un sujeto que lo necesita.

En un aspecto adicional, la divulgación proporciona un compuesto de fórmula (I'), (I''), (I), (I-i), (IA), (IA-i), (IA-ii), (IA-iii), (IB), (IB-i), (IB-ii), (IB-iii), (IC), (IC-i), (IC-ii), (ID), (ID-i), o (ID-ii), o una de sus sales, hidratos, solvatos, profármacos, estereoisómeros o tautómeros farmacéuticamente aceptables, para el uso en el tratamiento o la prevención de una enfermedad o de un trastorno afectado por la inhibición de la expresión de la proteína WIZ.

En un aspecto adicional, la divulgación proporciona un compuesto de fórmula (I'), (I''), (I), (I-i), (IA), (IA-i), (IA-ii), (IA-iii), (IB), (IB-i), (IB-ii), (IB-iii), (IC), (IC-i), (IC-ii), (ID), (ID-i), o (ID-ii), o una de sus sales, hidratos, solvatos, profármacos, estereoisómeros o tautómeros farmacéuticamente aceptables, para el uso en el tratamiento o la prevención de una enfermedad o de un trastorno afectado por la degradación de la proteína WIZ.

En un aspecto adicional, la divulgación proporciona un compuesto de fórmula (I'), (I''), (I), (I-i), (IA), (IA-i), (IA-ii), (IA-iii), (IB), (IB-i), (IB-ii), (IB-iii), (IC), (IC-i), (IC-ii), (ID), (ID-i), o (ID-ii), o una de sus sales, hidratos, solvatos, profármacos, estereoisómeros o tautómeros farmacéuticamente aceptables, para el uso en el tratamiento de una hemoglobinopatía.

En un aspecto adicional, la divulgación proporciona un compuesto de fórmula (I'), (I''), (I), (I-i), (IA), (IA-i), (IA-ii), (IA-iii), (IB), (IB-i), (IB-ii), (IB-iii), (IC), (IC-i), (IC-ii), (ID), (ID-i), o (ID-ii), o una de sus sales, hidratos, solvatos, profármacos, estereoisómeros o tautómeros farmacéuticamente aceptables, para el uso en el tratamiento de una enfermedad de células falciformes.

En un aspecto adicional, la divulgación proporciona un compuesto de fórmula (I'), (I''), (I), (I-i), (IA), (IA-i), (IA-ii), (IA-iii), (IB), (IB-i), (IB-ii), (IB-iii), (IC), (IC-i), (IC-ii), (ID), (ID-i), o (ID-ii), o una de sus sales, hidratos, solvatos, profármacos, estereoisómeros o tautómeros farmacéuticamente aceptables, para el uso en el tratamiento de beta-talasemia.

En un aspecto adicional, la divulgación proporciona un compuesto de fórmula (I'), (I''), (I), (I-i), (IA), (IA-i), (IA-ii), (IA-iii), (IB), (IB-i), (IB-ii), (IB-iii), (IC), (IC-i), (IC-ii), (ID), (ID-i), o (ID-ii), o una de sus sales, hidratos, solvatos, profármacos, estereoisómeros o tautómeros farmacéuticamente aceptables, para el uso en el tratamiento de una enfermedad o de un trastorno afectado por un aumento en la expresión de la hemoglobina fetal.

En un aspecto adicional, la divulgación proporciona un compuesto de fórmula (I'), (I''), (I), (I-i), (IA), (IA-i), (IA-ii), (IA-iii), (IB), (IB-i), (IB-ii), (IB-iii), (IC), (IC-i), (IC-ii), (ID), (ID-i), o (ID-ii), o una de sus sales, hidratos, solvatos, profármacos, estereoisómeros o tautómeros farmacéuticamente aceptables, para el uso en el tratamiento de una enfermedad o de un trastorno afectado por la inhibición, reducción o eliminación de la actividad de la proteína WIZ o la expresión de la proteína WIZ.

En un aspecto adicional, la divulgación proporciona un compuesto de fórmula (I'), (I''), (I), (I-i), (IA), (IA-i), (IA-ii), (IA-iii), (IB), (IB-i), (IB-ii), (IB-iii), (IC), (IC-i), (IC-ii), (ID), (ID-i), o (ID-ii), o una de sus sales, hidratos, solvatos, profármacos, estereoisómeros o tautómeros

farmacéuticamente aceptables, para el uso en el tratamiento de una enfermedad o de un trastorno afectado por la inducción o promoción de la hemoglobina fetal.

En un aspecto adicional, la divulgación proporciona un compuesto de fórmula (I'), (I''), (I), (I-i), (IA), (IA-i), (IA-ii), (IA-iii), (IB), (IB-i), (IB-ii), (IB-iii), (IC), (IC-i), (IC-ii), (ID), (ID-i), o (ID-ii), o una de sus sales, hidratos, solvatos, profármacos, estereoisómeros o tautómeros farmacéuticamente aceptables, para el uso en el tratamiento de una enfermedad o de un trastorno afectado por la reactivación de la producción o expresión de la hemoglobina fetal.

En un aspecto adicional, la divulgación proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I'), (I''), (I), (I-i), (IA), (IA-i), (IA-ii), (IA-iii), (IB), (IB-i), (IB-ii), (IB-iii), (IC), (IC-i), (IC-ii), (ID), (ID-i), o (ID-ii), o una de sus sales, hidratos, solvatos, profármacos, estereoisómeros o tautómeros farmacéuticamente aceptables, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad o un trastorno afectado por la reducción de los niveles de proteína WIZ, la inhibición de la expresión de proteína WIZ o la degradación de la proteína WIZ.

En un aspecto adicional, la divulgación proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I'), (I''), (I), (I-i), (IA), (IA-i), (IA-ii), (IA-iii), (IB), (IB-i), (IB-ii), (IB-iii), (IC), (IC-i), (IC-ii), (ID), (ID-i), o (ID-ii), o una de sus sales, hidratos, solvatos, profármacos, estereoisómeros o tautómeros farmacéuticamente aceptables, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad o un trastorno afectado por inducción o promoción de la hemoglobina fetal.

En un aspecto adicional, la divulgación proporciona el uso de un compuesto de (I'), (I''), (I), (I-i), (IA), (IA-i), (IA-ii), (IA-iii), (IB), (IB-i), (IB-ii), (IB-iii), (IC), (IC-i), (IC-ii), (ID), (ID-i), o (ID-ii), o una de sus sales, hidratos, solvatos, profármacos, estereoisómeros o tautómeros farmacéuticamente aceptables, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad o un trastorno afectado por la reactivación de la producción o expresión de la hemoglobina fetal.

En un aspecto adicional, la divulgación proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I'), (I''), (I), (I-i), (IA), (IA-i), (IA-ii), (IA-iii), (IB), (IB-i), (IB-ii), (IB-iii), (IC), (IC-i), (IC-ii), (ID), (ID-i), o (ID-ii), o una de sus sales, hidratos, solvatos, profármacos, estereoisómeros o tautómeros farmacéuticamente aceptables, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad o un trastorno afectado por el aumento de la expresión de la hemoglobina fetal.

En un aspecto adicional, la divulgación proporciona el uso de un compuesto de (I'), (I''), (I), (I-i), (IA), (IA-i), (IA-ii), (IA-iii), (IB), (IB-i), (IB-ii), (IB-iii), (IC), (IC-i), (IC-ii), (ID), (ID-i), o (ID-ii), o una de sus sales, hidratos, solvatos, profármacos, estereoisómeros o tautómeros farmacéuticamente aceptables, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad o un trastorno afectado por la reducción de los niveles de proteína WIZ, la inhibición de la expresión de proteína WIZ o la degradación de la proteína WIZ.

En un aspecto adicional, la divulgación proporciona el uso de un compuesto de (I'), (I''), (I), (I-i), (IA), (IA-i), (IA-ii), (IA-iii), (IB), (IB-i), (IB-ii), (IB-iii), (IC), (IC-i), (IC-ii), (ID), (ID-i), o (ID-ii), o una de sus sales, hidratos, solvatos, profármacos, estereoisómeros o tautómeros farmacéuticamente aceptables, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad o un trastorno afectado por la inducción de la hemoglobina fetal.

En un aspecto adicional, la divulgación proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I'), (I''), (I), (I-i), (IA), (IA-i), (IA-ii), (IA-iii), (IB), (IB-i), (IB-ii), (IB-iii), (IC), (IC-i), (IC-ii), (ID), (ID-i), o (ID-ii), o una de sus sales, hidratos, solvatos, profármacos, estereoisómeros o tautómeros farmacéuticamente aceptables, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad o un trastorno afectado por la reactivación de la producción o expresión de la hemoglobina fetal.

En un aspecto adicional, la divulgación proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I'), (I''), (I), (I-i), (IA), (IA-i), (IA-ii), (IA-iii), (IB), (IB-i), (IB-ii), (IB-iii), (IC), (IC-i), (IC-ii), (ID), (ID-i), o (ID-ii), o una de sus sales, hidratos, solvatos, profármacos, estereoisómeros o tautómeros farmacéuticamente aceptables, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad o un trastorno afectado por el aumento de la expresión de la hemoglobina fetal.

En un aspecto adicional, la divulgación proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I'), (I''), (I), (I-i), (IA), (IA-i), (IA-ii), (IA-iii), (IB), (IB-i), (IB-ii), (IB-iii), (IC), (IC-i), (IC-ii), (ID), (ID-i), o (ID-ii), o una de sus sales, hidratos, solvatos, profármacos, estereoisómeros o tautómeros farmacéuticamente aceptables, en el tratamiento de una enfermedad o de un trastorno afectado por la reducción de los niveles de proteína WIZ, la inhibición de la expresión de proteína WIZ o la degradación de la proteína WIZ.

En un aspecto adicional, la divulgación proporciona el uso de un compuesto de la fórmula (I'), (I''), (I), (I-i), (IA), (IA-i), (IA-ii), (IA-iii), (IB), (IB-i), (IB-ii), (IB-iii), (IC), (IC-i), (IC-ii), (ID), (ID-i), o (ID-ii), o una de sus sales, hidratos, solvatos, profármacos, estereoisómeros o tautómeros farmacéuticamente aceptables, en el tratamiento de una enfermedad o de un trastorno afectado por la inducción de la hemoglobina fetal, reactivación de la producción o expresión de la hemoglobina fetal, o el aumento de la expresión de la hemoglobina fetal.

En un aspecto adicional, la divulgación proporciona una combinación farmacéutica que comprende un compuesto de (I'), (I''), (I), (I-i), (IA), (IA-i), (IA-ii), (IA-iii), (IB), (IB-i), (IB-ii), (IB-iii), (IC), (IC-i), (IC-ii), (ID), (ID-i), o (ID-ii), o una de sus sales, hidratos, solvatos, profármacos, estereoisómeros o tautómeros farmacéuticamente aceptables, y uno o más agentes terapéuticos adicionales.

Diversos aspectos de la divulgación se describen aquí y en las reivindicaciones.

A menos que se defina de otro modo, todos los términos técnicos y científicos utilizados en el presente documento tienen el mismo significado que comúnmente entiende un experto en la técnica a la que pertenece esta descripción. En la memoria descriptiva y las reivindicaciones,

las formas singulares también incluyen el plural a menos que el contexto indique claramente lo contrario. Aunque se pueden usar métodos y materiales similares o equivalentes a los descritos en el presente documento en la puesta en práctica o prueba de la divulgación, a continuación se describen métodos y materiales adecuados. Todas las publicaciones, solicitudes de patentes, patentes y otras referencias mencionadas en este documento se incorporan como referencia en su totalidad para todos los fines. Las referencias citadas en este documento no se admiten como técnica anterior a la divulgación reivindicada. En caso de conflicto, prevalecerá la presente memoria descriptiva, incluidas las definiciones. Además, los materiales, métodos y ejemplos son solo ilustrativos y no pretenden ser limitativos.

Otras características y ventajas de los compuestos, las composiciones y los métodos descritos en el presente documento serán evidentes a partir de la siguiente descripción detallada y las reivindicaciones.

Breve descripción de los dibujos.

La Fig. 1A representa un diagrama volcánico de genes expresados diferencialmente de células KO WIZ en comparación con un control de ARNg de mezcla aleatoria. Cada punto representa un gen. Los genes HBG1/2 son regulados en forma ascendente de forma diferencial con los ARNg WIZ_6 y WIZ_18 dirigidos a KO WIZ.

La Fig. 1B representa un gráfico de barras que muestra la frecuencia de células HbF+ debido a la pérdida de WIZ mediada por ARNsh en células eritroides derivadas de CD34+ de sangre periférica humana movilizada.

La Fig. 1C representa un gráfico de barras que muestra la frecuencia de células HbF+ debido a la pérdida de WIZ mediada por CRISPR/Cas9 en células eritroides derivadas de CD34+ de sangre periférica humana movilizada.

Descripción detallada de la divulgación.

Los compuestos descritos en el presente documento son eficaces para reducir los niveles de expresión de proteína WIZ o para inducir la expresión de hemoglobina fetal (HbF). Sin desear limitarse a ninguna teoría, se cree que los compuestos descritos pueden tratar trastornos sanguíneos, tales como trastornos sanguíneos hereditarios, por ejemplo, enfermedad de células falciformes y beta-talasemia, al inducir la expresión de HbF de hemoglobina fetal.

Definiciones.

A menos que se especifique lo contrario, los términos "compuestos de la presente divulgación", "compuestos de la divulgación" o "compuesto de la divulgación" se refieren a compuestos de fórmulas (I'), (I''), (I), (I-i), (IA), (IA-i), (IA-ii), (IA-iii), (IB), (IB-i), (IB-ii), (IB-iii), (IC), (IC-i), (IC-ii), (ID), (ID-i), o (ID-ii), compuestos ejemplificados, sales de los mismos, particularmente sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, hidratos, solvatos, profármacos, así como como todos los estereoisómeros (incluidos los diastereoisómeros y enantiómeros), los rotámeros, los tautómeros y los compuestos marcados isotópicamente (incluidas las sustituciones de deuterio), así como los restos formados de forma inherente.

En los grupos, radicales o restos definidos a continuación, el número de átomos de carbono se especifica a menudo antes del grupo, por ejemplo, C₁–C₁₀alquilo significa un grupo o radical alquilo que tiene de 1 a 10 átomos de carbono. En general, para grupos que comprenden dos o más subgrupos, el último grupo mencionado es el punto de unión del radical; por ejemplo, "alquilarilo" significa un radical monovalente de la fórmula alquil–arilo–, mientras que "arilalquilo" significa un radical monovalente de fórmula aril–alquilo–. Además, el uso de un término que designe un radical monovalente cuando sea apropiado un radical divalente se interpretará para designar el radical divalente respectivo y viceversa. A menos que se especifique lo contrario, las definiciones convencionales de los términos tienen el control, y las valencias atómicas estables convencionales se suponen y se logran en todas las fórmulas y los grupos. Los artículos "un" y "una" se refieren a uno o más de uno (por ejemplo, a por lo menos uno) del objeto gramatical del artículo. A modo de ejemplo, "un elemento" significa un elemento o más de un elemento.

El término "y/o" significa "y" u "o", a menos que se indique lo contrario.

El término "sustituido" significa que el grupo o resto especificado tiene uno o más sustituyentes adecuados en los que los sustituyentes pueden conectarse al grupo o resto especificado en una o más posiciones. Por ejemplo, un arilo sustituido con un cicloalquilo puede indicar que el cicloalquilo se conecta a un átomo del arilo con un enlace, o fusionándose con el arilo y compartiendo dos o más átomos comunes.

Como se usa en el presente documento, el término "C₁–C₁₀alquilo" se refiere a un radical de cadena hidrocarbonada recto o ramificado que consiste solamente en átomos de carbono e hidrógeno, que no contiene insaturación, que tiene de uno a diez átomos de carbono, y que está unido al resto de la molécula por medio de un solo enlace. Los términos "C₁–C₃alquilo", "C₁–C₄alquilo", "C₁–C₆alquilo", y "C₁–C₈alquilo" deben interpretarse en consecuencia. Ejemplos de C₁–C₁₀alquilo incluyen, sin limitaciones, metilo, etilo, *n*–propilo, 1–metiletilo (*iso*–propilo), *n*–butilo, 1–metilpropilo (*sec*–butilo), 2–metilpropilo (*iso*–butilo), 1,1–dimetiletilo (*t*–butilo), *n*–pentilo, *n*–hexilo, *n*–heptilo, 4–heptilo, *n*–octilo, 2–*isopropil*–3–metilbutilo, *n*–nonilo y *n*–decilo.

Como se usa en el presente documento, el término "C₁–C₆alcóxilo" se refiere a un radical de la fórmula –OR_a donde R_a es un radical C₁–C₆alquilo como se define generalmente con anterioridad. Ejemplos de C₁–C₆alcóxilo incluyen, sin limitaciones, metoxi, etoxi, propoxi, *iso*–propoxi, butoxi, *iso*–butoxi, *ter*–butoxi, *sec*–butoxi, pentoxi, y hexoxi.

"Alqueno" significa un hidrocarburo insaturado de cadena recta o ramificada que contiene 2–12 átomos de carbono. El grupo "alqueno" contiene por lo menos un doble enlace en la cadena. El doble enlace de un grupo alqueno puede ser no conjugado o conjugado con otro grupo insaturado. Ejemplos de grupos alqueno incluyen etenilo, propenilo, *n*–butenilo, isobutenilo, pentenilo, y hexenilo. Un grupo alqueno puede estar sustituido o no sustituido, y puede ser recto o ramificado. El término "C₂–C₆alqueno" debe interpretarse en consecuencia.

Ejemplos de C₂–C₆alqueno incluyen, sin limitaciones, etenilo (o vinilo), propenilo (por ejemplo, prop–1–enilo, prop–2–enilo), butadienilo (por ejemplo, buta–1,3–dienilo), butenilo (por

ejemplo, but-1-en-1-ilo, but-2-en-1-ilo but-3-en-1-ilo), pentenilo (por ejemplo, pent-1-en-1-ilo, pent-2-en-2-ilo), hexenilo (por ejemplo, hex-1-en-2-ilo, hex-2-en-1-ilo), 1-etilprop-2-enilo, 1,1-(dimetil)prop-2-enilo, 1-etilbut-3-enilo, y 1,1-(dimetil)but-2-enilo.

“Alquinilo” significa un hidrocarburo insaturado de cadena recta o ramificada que contiene 2–12 átomos de carbono. El grupo “alquinilo” contiene por lo menos un enlace triple en la cadena. El término “C₂–C₆alquinilo” debe interpretarse en consecuencia. Ejemplos de grupos alquinilo incluyen etinilo, propargilo, *n*-butinilo, isobutinilo, pentinilo, y hexinilo. Un grupo alquinilo puede estar sustituido o no sustituido. Ejemplos de “C₂–C₆alquinilo” incluyen, sin limitaciones, etinilo, prop-1-inilo, prop-2-inilo, y but-2-inilo.

Como se usa en el presente documento, el término “C₁–C₆haloalquilo” se refiere a un radical C₁–C₆alquilo, como se define anteriormente, sustituido con uno o más radicales halo, como se define en este documento. Ejemplos de C₁–C₆haloalquilo incluyen, sin limitaciones, trifluorometilo, difluorometilo, fluorometilo, triclorometilo, 1,1-difluoroetilo, 2,2-difluoroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 2-fluoropropilo, 3,3-difluoropropilo y 1-fluorometil-2-fluoroetilo, 1,3-dibromopropan-2-ilo, 3-bromo-2-fluoropropilo y 1,4,4-trifluorobutan-2-ilo.

Como se usa en el presente documento, el término “C₁–C₆haloalcoxilo” significa un grupo C₁–C₆alcoxilo como se define en este documento, sustituido con uno o más radicales halo. Ejemplos de grupos C₁–C₆haloalcoxilo incluyen, sin limitaciones, trifluorometoxi, difluorometoxi, fluorometoxi, triclorometoxi, 1,1-difluoroetoxi, 2,2-difluoroetoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi, 1-fluorometil-2-fluoroetoxi, pentafluoroetoxi, 2-fluoropropoxi, 3,3-difluoropropoxi y 3-dibromopropoxi. Preferentemente, los uno o más radicales halo de C₁–C₆haloalcoxilo son fluoro. Por ejemplo, C₁–C₆haloalcoxilo puede ser seleccionado de trifluorometoxi, difluorometoxi, fluorometoxi, 1,1-difluoroetoxi, 2,2-difluoroetoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi, 1-fluorometil-2-fluoroetoxi, y pentafluoroetoxi.

El término “halo” significa fluoro, cloro, bromo y yodo.

Como se usa en el presente documento, el término “cicloalquilo” significa un anillo de carbono monocíclico o policíclico saturado o parcialmente insaturado que contiene de 3 a 18 átomos de carbono, donde no hay electrones pi deslocalizados (aromaticidad) compartidos entre el carbono del anillo. Los términos “C₃–C₁₁cicloalquilo”, “C₃–C₈cicloalquilo” y “C₃–C₆cicloalquilo” deben interpretarse en consecuencia. El término policíclico abarca cicloalquilo puenteado (por ejemplo, norbomano), fusionado (por ejemplo, decalina) y espirocíclico. Preferentemente, cicloalquilo, por ejemplo, “C₃–C₁₁cicloalquilo” y “C₃–C₈cicloalquilo”, es un grupo hidrocarburo monocíclico o espirocíclico de 3 a 11 y 3 a 8 átomos de carbono, respectivamente.

Ejemplos de grupos cicloalquilo incluyen, sin limitaciones, ciclopropenilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclobutenilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptanilo, ciclooctanilo, norboranilo, norborenilo, espiro[2.3]hexanilo, espiro[3.3]heptilo, espiro[3.4]octanilo, espiro[2.5]octanilo, espiro[3.5]nonanilo, espiro[4.5]decanilo, espiro[5.5]undecanilo, espiro[4.4]nonanilo, biciclo[2.2.2]octanilo, biciclo[2.2.2]octenilo, biciclo[1.1.1]pentanilo y sus derivados.

Ejemplos de C₃–C₁₁cicloalquilo incluyen, sin limitaciones, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, espiro[2.3]hexanilo, espiro[3.3]heptilo, espiro[3.4]octanilo, espiro[2.5]octanilo, espiro[3.5]nonanilo, espiro[4.5]decanilo, espiro[5.5]undecanilo, espiro[4.4]nonanilo, biciclo[1.1.1]pentilo, biciclo[2.1.1]hexilo, biciclo[2.1.1]heptilo, 5 biciclo[2.2.2]octilo, y biciclo[1.1.1]pentanilo.

Ejemplos de C₃–C₈cicloalquilo incluyen, sin limitaciones, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, espiro[3.3]heptanilo, y ciclooctilo.

Ejemplos de C₃–C₆cicloalquilo incluyen, sin limitaciones, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, y ciclohexilo.

10 “Heterociclilo” significa un anillo monocíclico o policíclico saturado o parcialmente saturado que contiene carbono y por lo menos un heteroátomo seleccionado de oxígeno, nitrógeno y azufre (O, N y S) y en el que no hay electrones pi deslocalizados (aromaticidad) compartidos entre el carbono del anillo o los heteroátomos. Los términos "heterociclilo de 4 a 11 miembros" y "heterociclilo de 4 a 6 miembros" deben interpretarse en consecuencia. La 15 estructura de anillo de heterociclilo puede estar sustituida por uno o más sustituyentes. Los sustituyentes en sí mismos pueden estar opcionalmente sustituidos. El heterociclilo puede estar unido a través de un átomo de carbono o un heteroátomo. El término policíclico abarca heterociclilo con puente, fusionado y espirocíclico.

Ejemplos de anillos heterociclilo incluyen, sin limitaciones, oxetanilo, azetidino, 20 tetrahydrofuranilo, tetrahydropiranilo, pirrolidinilo, oxazolinilo, isoxazolinilo, oxazolidinilo, tiazolidinilo, piranilo, tiopiranilo, tetrahydropiranilo, dioxalinilo, piperidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, tiomorfolinilo S-óxido, tiomorfolinilo S-dióxido, piperazinilo, azepinilo, oxepinilo, diazepinilo, tropanilo, oxazolidinonilo, 1,4-dioxanilo, dihydrofuranilo, 1,3-dioxolanilo, imidazolidinilo, dihydroisoxazolinilo, pirrolinilo, pirazolinilo, oxazepinilo, ditiolanilo, homotropanilo, 25 dihydropiranilo (por ejemplo, 3,6-dihidro-2H-piranilo), 2-oxaspiro[3.3]heptanilo (por ejemplo, 2-oxaspiro[3.3]heptan-6-ilo), 7-oxaspiro[3.5]nonanilo (por ejemplo, 7-oxaspiro[3.5]nonan-2-ilo), 1-oxa-7-azaspiro[3.5]nonanilo, 2-azaspiro[3.3]heptanilo, 2,7-diazaspiro[3.5]nonanilo, 7-azaspiro[3.5]nonanilo, y similares.

Ejemplos de heterociclilo de 4 a 11 miembros incluyen, sin limitaciones, azetidino, 30 pirrolidinilo, tetrahydrofuranilo, tetrahydrotienilo, piperidinilo, piperazinilo, dihydroisoxazolinilo, tetrahydropiranilo, morfolinilo, dihydropiranilo (por ejemplo, 3,6-dihidro-2H-piranil) 2-oxaspiro[3.3]heptanilo (por ejemplo, 2-oxaspiro[3.3]heptan-6-ilo), 7-oxaspiro[3.5]nonanilo (por ejemplo, 7-oxaspiro[3.5]nonan-2-ilo), 1-oxa-7-azaspiro[3.5]nonanilo, 2-azaspiro[3.3]heptanilo (por ejemplo, 2-azaspiro[3.3]heptan-6-ilo), 2,7-diazaspiro[3.5]nonanilo, y 7- 35 azaspiro[3.5]nonanilo.

Ejemplos de heterociclilo de 4 a 6 miembros incluyen, sin limitaciones, azetidino, pirrolidinilo, tetrahydrofuranilo, tetrahydrotienilo, piperidinilo, piperazinilo, dihydroisoxazolinilo, tetrahydropiranilo, morfolinilo, dihydropiranilo (por ejemplo, 3,6-dihidro-2H-piranilo).

El término "arilo" como se usa en este documento significa anillos aromáticos carbocíclicos monocíclicos, bicíclicos o policíclicos. Los ejemplos de arilo incluyen, entre otros, fenilo, naftilo (p. ej., naft-1-ilo, naft-2-ilo), antrilo (p. ej., antr-1-ilo, antr-9-ilo), fenantrilo (p. ej., fenantr-1-ilo, fenantr-9-ilo), y similares. Arilo también pretende incluir anillos aromáticos carbocíclicos monocíclicos, bicíclicos o policíclicos sustituidos con anillos aromáticos carbocíclicos. Ejemplos de arilo incluyen, sin limitaciones, bifenilo (por ejemplo, bifenil-2-ilo, bifenil-3-ilo, bifenil-4-ilo), fenilnaftilo (por ejemplo, 1-fenilnaft-2-ilo, 2-fenilnaft-1-ilo), y similares. Arilo además tiene la intención de incluir anillos carbocíclicos bicíclicos o policíclicos parcialmente saturados con por lo menos un resto insaturado (por ejemplo, un resto benzo). Ejemplos incluyen, sin limitaciones, indanilo (por ejemplo, indan-1-ilo, indan-5-ilo), indenilo (por ejemplo, inden-1-ilo, inden-5-ilo), 1,2,3,4-tetrahidronaftilo (por ejemplo, 1,2,3,4-tetrahidronaft-1-ilo, 1,2,3,4-tetrahidronaft-2-ilo, 1,2,3,4-tetrahidronaft-6-ilo), 1,2-dihidronaftilo (por ejemplo, 1,2-dihidronaft-1-ilo, 1,2-dihidronaft-4-ilo, 1,2-dihidronaft-6-ilo), fluorenilo (por ejemplo, fluoren-1-ilo, fluoren-4-ilo, fluoren-9-ilo), y similares. Arilo además tiene la intención de incluir anillos aromáticos carbocíclicos bicíclicos o policíclicos parcialmente saturados que contienen uno o dos puentes. Ejemplos incluyen, sin limitaciones, benzonorbornilo (por ejemplo, benzonorborn-3-ilo, benzonorborn-6-ilo), 1,4-etano-1,2,3,4-tetrahidronaftilo (por ejemplo, 1,4-etano-1,2,3,4-tetrahidronaft-2-ilo, 1,4-etano-1,2,3,4-tetrahidronaft-10-ilo), y similares. El término "C₆-C₁₀arilo" debe ser interpretado en consecuencia.

Ejemplos de C₆-C₁₀arilo incluyen, sin limitaciones, fenilo y naftilo. En una forma de realización, C₆-C₁₀arilo es fenilo.

Como se usa en el presente documento, el término "heteroarilo" como se usa en el presente documento tiene el propósito de incluir anillos aromáticos heterocíclicos monocíclicos que contienen uno o más heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno y azufre (O, N, y S). Ejemplos incluyen, sin limitaciones, pirrolilo, furanilo, tienilo, oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, isotiazolilo, isooxazolilo, triazolilo, (por ejemplo, 1,2,4-triazolilo), oxadiazolilo, (por ejemplo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo), tiadiazolilo (por ejemplo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo), tetrazolilo, piranilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, 1,2,3-triazinilo, 1,2,4-triazinilo, 1,3,5-triazinilo, tiadiazinilo, azepinilo, azecinilo, y similares.

Heteroarilo además tiene el propósito de incluir anillos aromáticos heterocíclicos bicíclicos que contienen uno o más heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno y azufre (O, N, y S). Ejemplos incluyen, sin limitaciones, indolilo, isoindolilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, indazolilo, benzopiranilo, bencimidazolilo, benzotiazolilo, bencisotiazolilo, benzoxazolilo, bencisoxazolilo, benzoxazinilo, benzotriazolilo, naftiridinilo, ftalazinilo, pteridinilo, purinilo, quinazolinilo, cinolinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinoxalinilo, oxazolopiridinilo, isooxazolopiridinilo, pirrolopiridinilo, fuopiridinilo, tienopiridinilo, imidazopiridinilo,

imidazopirimidinilo, pirazolopiridinilo, pirazolopirimidinilo, pirazolotriazinilo, tiazolopiridinilo, tiazolopirimidinilo, imidazotiazolilo, triazolopiridinilo, triazolopirimidinilo, y similares.

Heteroarilo además tiene el propósito de incluir anillos aromáticos heterocíclicos policíclicos que contienen uno o más heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno y azufre (O, N, y S). Ejemplos incluyen, sin limitaciones, carbazolilo, fenoxazinilo, fenazinilo, acridinilo, fenotiazinilo, carbolinilo, fenantrolinilo, y similares.

Heteroarilo además tiene el propósito de incluir heterociclos monocíclicos, bicíclicos o policíclicos parcialmente saturados que contienen uno o más heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno y azufre (O, N, y S). Ejemplos incluyen, sin limitaciones, imidazolinilo, indolinilo, dihidrobenzofuranilo, dihidrobenzotienilo, dihidrobenzopiranilo, dihidropiridooxazinilo, dihidrobenzodioxinilo (por ejemplo, 2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxinilo), benzodioxolilo (por ejemplo, benzo[d][1,3]dioxol), dihidrobenzooxazinilo (por ejemplo, 3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazina), tetrahidroindazolilo, tetrahidrobencimidazolilo, tetrahidroimidazo[4,5-c]piridilo, tetrahidroquinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, tetrahidroquinoxalinilo, y similares.

La estructura del anillo heteroarilo puede estar sustituida por uno o más sustituyentes. Los sustituyentes en sí mismos pueden estar opcionalmente sustituidos. El anillo heteroarilo puede estar unido a través de un átomo de carbono o un heteroátomo.

El término “heteroarilo de 5 a 10 miembros” debe ser interpretado en consecuencia.

Ejemplos de heteroarilo de 5 a 10 miembros incluyen, sin limitaciones, indolilo, imidazopiridilo, isoquinolinilo, benzooxazonilo, piridinilo, pirimidinilo, piridinonilo, benzotriazolilo, piridazinilo, pirazolotriazinilo, indazolilo, bencimidazolilo, quinolinilo, triazolilo, (por ejemplo, 1,2,4-triazolilo), pirazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isooxazolilo, pirrolilo, oxadiazolilo, (por ejemplo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo), imidazolilo, pirrolopiridinilo, tetrahidroindazolilo, quinoxalinilo, tiadiazolilo (por ejemplo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo), pirazinilo, oxazolopiridinilo, pirazolopirimidinilo, benzoxazolilo, indolinilo, isooxazolopiridinilo, dihidropiridooxazinilo, tetrazolilo, dihidrobenzodioxinilo (por ejemplo, 2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxinilo), benzodioxolilo (por ejemplo, benzo[d][1,3]dioxol) y dihidrobenzooxazinilo (por ejemplo, 3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazina).

“Ciano” o “-CN” significa un sustituyente que tiene un átomo de carbono unido a un átomo de nitrógeno por un triple enlace, por ejemplo, $-C\equiv N$.

Como se usa en el presente documento, el término “C₁-C₃alquileo” se refiere a un radical bivalente hidrocarbonado de cadena recta o ramificada que consiste únicamente en átomos de carbono e hidrógeno, que no contiene insaturación, que tiene de uno a tres átomos de carbono. El término “C₁-C₂alquileo” debe ser interpretado en consecuencia.

Como se usa en el presente documento, el término “opcionalmente sustituido” incluye no sustituido o sustituido.

Como se usa en el presente documento, “” denota el punto de unión de ese grupo particular a la molécula de base.

Como se usa en el presente documento, el término grupo protector de nitrógeno (abreviado como PG) en un compuesto de fórmula (X) o (Y) o cualquier intermediario en cualquiera de los esquemas generales 1 a 4 y sus subfórmulas se refiere a un grupo que debería proteger los grupos funcionales, en cuestión, p. ej., grupos amino, frente a reacciones secundarias no deseadas, tales como acilaciones, eterificaciones, esterificaciones, oxidaciones, solvólisis y reacciones similares. Puede eliminarse en condiciones de desprotección. De acuerdo con el grupo protector empleado, el experto en la técnica sabrá cómo eliminar el grupo protector para obtener el grupo NH₂ de amina libre por referencia a procedimientos conocidos. Estos incluyen referencias a libros de texto de química orgánica y procedimientos de la literatura, tales como F. W. McOmie, "Protective Groups in Organic Chemistry", Plenum Press, Londres y New York 1973; T. W. Greene y P. G. M. Wuts, "Greene's Protective Groups in Organic Synthesis", Cuarta Ed., Wiley, New York 2007; en "The Peptides"; Volumen 3 (editores: E. Gross y J. Meienhofer), Academic Press, Londres y New York 1981; P. J. Kocienski, "Protecting Groups", Teracera Ed., Georg Thieme Verlag, Stuttgart y New York 2005; y en "Methoden der organischen Chemie" (Métodos de Química Orgánica), Houben Weyl, 4ta. ed., Volumen 15/I, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974.

Los grupos protectores de nitrógeno preferidos generalmente comprenden: C₁–C₆alquilo (por ejemplo, *ter*–butilo), preferentemente C₁–C₄alquilo, más preferentemente C₁–C₂alquilo, más preferentemente C₁alquilo que está mono–, di– o trisustituido con trialkilsilil–C₁–C₇alcoxi (por ejemplo, trimetilsilietoxi), arilo, preferentemente fenilo, o un grupo heterocíclico (por ejemplo, bencilo, cumilo, benzhidrilo, pirrolidinilo, tritilo, pirrolidinilmetilo, 1–metil–1,1–dimetilbencilo, (fenil)metilbenceno) donde el anillo arilo o el grupo heterocíclico está no sustituido o sustituido con uno o más, por ejemplo, dos o tres, residuos, por ejemplo, seleccionados del grupo que consiste en C₁–C₇alquilo, hidroxilo, C₁–C₇alcoxi (por ejemplo, para–metoxi bencilo (PMB)), C₂–C₈–alcanoil–oxi, halógeno, nitro, ciano, y CF₃, aril–C₁–C₂–alcoxycarbonilo (preferentemente fenil–C₁–C₂–alcoxycarbonilo (por ejemplo, benciloxycarbonilo (Cbz), benciloximetilo (BOM), pivaloiloximetilo (POM)), C₁–C₁₀–alqueniloxycarbonilo, C₁–C₆alquilcarbonilo (por ejemplo, acetilo o pivaloílo), C₆–C₁₀–arilcarbonilo; C₁–C₆–alcoxycarbonilo (por ejemplo, *ter*butoxycarbonilo (Boc), metilcarbonilo, tricloroetoxycarbonilo (Troc), pivaloílo (Piv), aliloxycarbonilo), C₆–C₁₀–arilC₁–C₆–alcoxycarbonilo (por ejemplo, 9–fluorenilmetiloxycarbonilo (Fmoc)), alilo o cinamilo, sulfonilo o sulfenilo, grupo succinimidilo, grupos sililo (por ejemplo, triarilsililo, trialkilsililo, trietilsililo (TES), trimetilsilietoximetilo (SEM), trimetilsililo (TMS), trisopropilsililo o *tert*butildimetilsililo).

De acuerdo con la divulgación, el grupo protector de nitrógeno (PG) puede ser seleccionado del grupo que comprende *ter*–butiloxycarbonilo (Boc), benciloxycarbonilo (Cbz), para–metoxi bencilo (PMB), metiloxycarbonilo, trimetilsilietoximetilo (SEM) y bencilo. El grupo

protector de nitrógeno (PG) es preferentemente *ter*-butiloxycarbonilo (Boc) o trimetilsililetoximetilo (SEM).

En algunas formas de realización, los compuestos de la divulgación son selectivos sobre otras proteínas.

5 Como se usa en el presente documento, el término "agente terapéutico" en relación con los métodos para reducir los niveles de expresión de la proteína WIZ y/o inducir la expresión de hemoglobina fetal (HbF), se refiere a una sustancia que produce una expresión detectablemente más baja del gen WIZ o la proteína WIZ, o un nivel de actividad inferior de las proteínas WIZ en comparación con los niveles sin dicha sustancia.

10 Como se usa aquí, "modulador" o "degradador" significa, por ejemplo, un compuesto de la divulgación, que modula, disminuye o reduce de manera efectiva los niveles de una proteína específica (p. ej., WIZ) o degrada una proteína específica (p. ej., WIZ). La cantidad de una proteína específica (p. ej., WIZ) degradada se puede medir comparando la cantidad de la proteína específica (p. ej., WIZ) que queda después del tratamiento con un compuesto de la divulgación en comparación con la cantidad o el nivel de la proteína específica inicial (por
15 ejemplo, WIZ) presente, medido antes del tratamiento con un compuesto de la divulgación.

 Como se usa aquí, "modulador selectivo", "degradador selectivo" o "compuesto selectivo" significa, por ejemplo, un compuesto de la divulgación, que modula, disminuye o reduce de manera efectiva los niveles de una proteína específica (por ejemplo, WIZ) o degrada una proteína
20 específica (por ejemplo, WIZ) en mayor medida que cualquier otra proteína. Se puede identificar un "modulador selectivo", "degradador selectivo" o "compuesto selectivo", por ejemplo, comparando la capacidad de un compuesto para modular, disminuir o reducir los niveles, o degradar una proteína específica (por ejemplo, WIZ), con su capacidad para modular, disminuir o reducir los niveles, o degradar, otras proteínas. En algunas formas de realización, la
25 selectividad puede identificarse midiendo la EC₅₀ o la IC₅₀ de los compuestos. La degradación puede lograrse mediante la mediación de una ligasa E3, por ejemplo, complejos de E3–ligasa, que comprenden la proteína Cereblon.

 En una forma de realización, la proteína específica degradada es la proteína WIZ. En una forma de realización, por lo menos alrededor de 30 % de WIZ es degradada en comparación con
30 los niveles iniciales. En una forma de realización, por lo menos alrededor de 40 % de WIZ es degradada en comparación con los niveles iniciales. En una forma de realización, por lo menos alrededor de 50 % de WIZ es degradada en comparación con los niveles iniciales. En una forma de realización, por lo menos alrededor de 60 % de WIZ es degradada en comparación con los niveles iniciales. En una forma de realización, por lo menos alrededor de 70 % de WIZ es
35 degradada en comparación con los niveles iniciales. En una forma de realización, por lo menos alrededor de 75 % de WIZ es degradada en comparación con los niveles iniciales. En una forma de realización, por lo menos alrededor de 80 % de WIZ es degradada en comparación con los niveles iniciales. En una forma de realización, por lo menos alrededor de 85 % de WIZ es

degradada en comparación con los niveles iniciales. En una forma de realización, por lo menos alrededor de 90 % de WIZ es degradada en comparación con los niveles iniciales. En una forma de realización, por lo menos alrededor de 95 % de WIZ es degradada en comparación con los niveles iniciales. En una forma de realización, más de 95 % de WIZ es degradada en comparación con los niveles iniciales. En una forma de realización, por lo menos alrededor de 99 % de WIZ es degradada en comparación con los niveles iniciales.

En una forma de realización, la proteína WIZ es degradada en una cantidad de alrededor de 30 % a alrededor de 99 % en comparación con los niveles iniciales. En una forma de realización, la proteína WIZ es degradada en una cantidad de alrededor de 40 % a alrededor de 99 % en comparación con los niveles iniciales. En una forma de realización, la proteína WIZ es degradada en una cantidad de alrededor de 50 % a alrededor de 99 % en comparación con los niveles iniciales. En una forma de realización, la proteína WIZ es degradada en una cantidad de alrededor de 60 % a alrededor de 99 % en comparación con los niveles iniciales. En una forma de realización, la proteína WIZ es degradada en una cantidad de alrededor de 70 % a alrededor de 99 % en comparación con los niveles iniciales. En una forma de realización, la proteína WIZ es degradada en una cantidad de alrededor de 80 % a alrededor de 99 % en comparación con los niveles iniciales. En una forma de realización, la proteína WIZ es degradada en una cantidad de alrededor de 90 % a alrededor de 99 % en comparación con los niveles iniciales. En una forma de realización, la proteína WIZ es degradada en una cantidad de alrededor de 95 % a alrededor de 99 % en comparación con los niveles iniciales. En una forma de realización, la proteína WIZ es degradada en una cantidad de alrededor de 90 % a alrededor de 95 % en comparación con los niveles iniciales.

Como se usan en el presente documento, los términos "inducir la hemoglobina fetal", "inducción de la hemoglobina fetal" o "aumento de la expresión de la hemoglobina fetal" se refieren al aumento del porcentaje de HbF en la sangre de un sujeto. En una forma de realización, aumenta la cantidad de HbF total en la sangre del sujeto. En una forma de realización, aumenta la cantidad de hemoglobina total en la sangre del sujeto. En una forma de realización, la cantidad de HbF aumenta en por lo menos alrededor de 10 %, o por lo menos alrededor de 20 %, o por lo menos alrededor de 30 %, o por lo menos alrededor de 40 %, o por lo menos alrededor de 50 %, o por lo menos alrededor de 60 %, o por lo menos alrededor de 70 %, o por lo menos alrededor de 80 %, o por lo menos alrededor de 90 %, o por lo menos alrededor de 100 %, o más del 100 %, por ejemplo, por lo menos alrededor de 2 veces, o por lo menos alrededor de 3 veces, o por lo menos alrededor de 4 veces, o por lo menos alrededor de 5 veces, o por lo menos alrededor de 6 veces, o por lo menos alrededor de 7 veces, o por lo menos alrededor de 8 veces, o por lo menos alrededor de 9 veces, o por lo menos alrededor de 10 veces, o más de 10 veces, en comparación con la misma en ausencia de un compuesto aquí divulgado.

En una forma de realización, la hemoglobina total en la sangre, por ejemplo, la sangre en un sujeto, aumenta en por lo menos alrededor de 10 %, o por lo menos alrededor de 20 %, o por

lo menos alrededor de 30 %, o por lo menos alrededor de 40 %, o por lo menos alrededor de 50 %, o por lo menos alrededor de 60 %, o por lo menos alrededor de 70 %, o por lo menos alrededor de 80 %, o por lo menos alrededor de 90 %, o por lo menos alrededor de 100 %, o más del 100 %, por ejemplo, por lo menos alrededor de 2 veces, o por lo menos alrededor de 3 veces, o por lo menos alrededor de 4 veces, o por lo menos alrededor de 5 veces, o por lo menos alrededor de 6 veces, o por lo menos alrededor de 7 veces, o por lo menos alrededor de 8 veces, o por lo menos alrededor de 9 veces, o por lo menos alrededor de 10 veces, o más de 10 veces en comparación con la misma en ausencia de un compuesto aquí divulgado.

El término "una cantidad terapéuticamente eficaz" de un compuesto de la divulgación se refiere a una cantidad del compuesto de la divulgación que provocará la respuesta biológica o médica de un sujeto, por ejemplo, la reducción o inhibición de la actividad de una enzima o una proteína, o la mejora de los síntomas, el alivio de afecciones, la ralentización o el retraso de la progresión de la enfermedad, o la prevención de una enfermedad, etc. En una forma de realización, el término "una cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a la cantidad del compuesto de la divulgación que, cuando se administra a un sujeto, es eficaz para (1) aliviar, prevenir y/o mejorar por lo menos parcialmente una afección, un trastorno o una enfermedad (i) mediados por WIZ, o (ii) asociados con la actividad de WIZ, o (iii) caracterizados por la actividad (normal o anormal) de WIZ; (2) reducir o inhibir la actividad de WIZ; o (3) reducir o inhibir la expresión de WIZ. En otra forma de realización, el término "una cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a la cantidad del compuesto de la divulgación que, cuando se administra a una célula, un tejido, material biológico no celular o medio, es eficaz para por lo menos por lo menos parcialmente reducir o inhibir la actividad de WIZ; o por lo menos parcialmente reducir o inhibir la expresión de WIZ

"Enfermedad o trastorno dependiente de HbF" significa cualquier enfermedad o trastorno que es afectado directa o indirectamente por la modulación de los niveles de proteína HbF.

Como se usa en el presente documento, el término "sujeto" se refiere a primates (p. ej., seres humanos, hombres o mujeres), perros, conejos, cobayos, cerdos, ratas y ratones. En ciertas formas de realización, el sujeto es un primate. En aún otras formas de realización, el sujeto es un ser humano.

Tal como se usa en el presente documento, el término "inhibir" o "inhibición" se refiere a la reducción o supresión de una afección, un síntoma, trastorno o una enfermedad determinados, o una disminución significativa en la actividad inicial de una actividad o de un proceso biológicos.

Como se usa en el presente documento, el término "tratar" o "tratamiento" de cualquier enfermedad o trastorno se refiere a aliviar o mejorar la enfermedad o el trastorno (es decir, retrasar o detener el desarrollo de la enfermedad o por lo menos uno de sus síntomas clínicos); o aliviar o mejorar por lo menos un parámetro físico o biomarcador asociado con la enfermedad o el trastorno, incluidos aquellos que pueden no ser perceptibles por el paciente.

Como se usa en el presente documento, el término "prevenir" o "prevención" de cualquier enfermedad o trastorno se refiere al tratamiento profiláctico de la enfermedad o el trastorno, o el retraso del inicio o la progresión de la enfermedad o el trastorno.

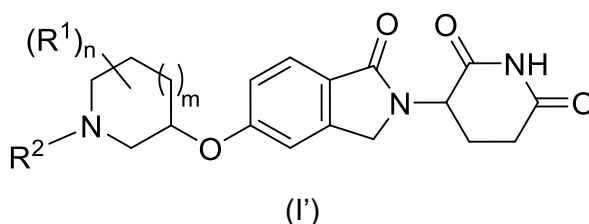
Como se usa en el presente documento, un sujeto "necesita" un tratamiento si dicho sujeto se beneficiaría biológica, médicamente o en términos de calidad de vida, con dicho tratamiento.

Como se usan en este documento, los términos "un", "una", "el/la" y términos similares usados en el contexto de la divulgación (especialmente en el contexto de las reivindicaciones) deben interpretarse para cubrir tanto el singular como el plural, a menos que se indique lo contrario aquí o que sea claramente contradicho por el contexto.

En el presente documento se describen diversas formas de realización enumeradas de la divulgación. Se reconocerá que las características especificadas en cada forma de realización pueden combinarse con otras características especificadas a fin de proporcionar formas de realización adicionales de la divulgación.

Formas de realización enumeradas.

Forma de realización 1. Un compuesto de fórmula (I') o una de sus sales, hidratos, solvatos, profármacos, estereoisómeros o tautómeros farmacéuticamente aceptables, donde:



cada R¹ se selecciona de manera independiente de hidrógeno, C₁–C₆alquilo, hidroxilo, halo, C₁–C₆haloalquilo, C₁–C₆haloalcoxilo, y C₁–C₆alcoxilo; o 2 R¹ en el mismo átomo de carbono junto con el mismo átomo de carbono al cual están unidos forman un C₃–C₈cicloalquilo; o 2 R¹ en átomos de carbono adyacentes junto con los átomos de carbono adyacentes a los cuales están unidos forman un C₃–C₈cicloalquilo; o 2 R¹ en átomos de carbono no adyacentes junto con los átomos de carbono no adyacentes a los cuales están unidos forman un anillo de puente;

R² se selecciona de hidrógeno, C₃–C₁₁cicloalquilo, heterociclilo de 4 a 11 miembros que comprende 1–2 heteroátomos seleccionados de manera independiente de N, O, y S, C₁–C₆haloalquilo, C₂–C₆alquenilo, C₂–C₆alquinilo, C₁–C₁₀alquilo, –SO₂R⁶, –C(=O)–R^{2a}, –C(=O)–O–R^{2a}, y –C(=O)NR^{2b}R^{2c};

donde los C₃–C₁₁cicloalquilo, heterociclilo de 4 a 11 miembros, C₂–C₆alquinilo y C₁–C₁₀alquilo están cada uno sustituidos de manera independiente con 0–5 ocurrencias de R³;

R^{2a} se selecciona de C₁–C₆alquilo y heterociclilo de 4 a 6 miembros que comprende 1–2 heteroátomos seleccionados de manera independiente de N, O, y S;

R^{2b} y R^{2c} son cada uno seleccionados de manera independiente de hidrógeno, y C₁–C₆alquilo;

cada R³ se selecciona de manera independiente de C₁–C₆alcoxilo, halo, C₆–C₁₀arilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros que comprende 1–4 heteroátomos seleccionados de manera independiente de N, O, y S, heterociclilo de 4 a 11 miembros que comprende 1–2 heteroátomos seleccionados de manera independiente de N, O, y S, y C₃–C₈cicloalquilo, donde los C₆–C₁₀arilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, heterociclilo de 4 a 11 miembros, y C₃–C₈cicloalquilo están cada uno sustituidos de manera independiente con 0–4 ocurrencias de R⁴;

cada R⁴ se selecciona de manera independiente de C₁–C₁₀alquilo, C₁–C₆alcoxilo, halo, y C₃–C₈cicloalquilo, donde el C₃–C₈cicloalquilo está sustituido con 0–3 ocurrencias de R⁵;

cada R⁵ se selecciona de manera independiente de –CN, C₁–C₆alquilo, C₁–C₆alcoxilo, hidroxilo, y C₁–C₆haloalquilo;

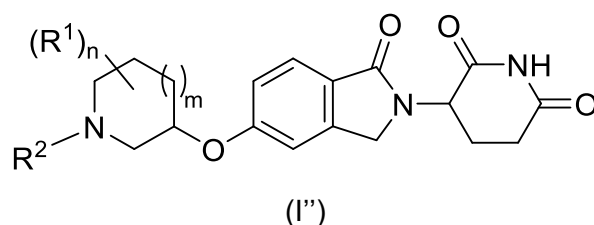
R⁶ se selecciona de C₃–C₈cicloalquilo, C₁–C₆alquilo, un heterociclilo de 4 a 6 miembros que comprende 1–2 heteroátomos seleccionados de manera independiente de N, O y S, y C₆–C₁₀arilo, por ejemplo, R⁶ se selecciona de C₃–C₈cicloalquilo y C₁–C₆alquilo;

n es 0, 1, 2, 3, 4 o 5; y

m es 0, 1 o 2;

con la condición de que el compuesto de fórmula (I') no incluye 3–(1-oxo-5–(pirrolidin-3-iloxi)isoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona.

Forma de realización 2. Un compuesto de fórmula (I'') o una de sus sales, hidratos, solvatos, profármacos, estereoisómeros o tautómeros farmacéuticamente aceptables, donde:



cada R¹ se selecciona de manera independiente de hidrógeno, C₁–C₆alquilo, hidroxilo, halo, C₁–C₆haloalquilo, C₁–C₆haloalcoxilo, y C₁–C₆alcoxilo; o 2 R¹ en el mismo átomo de carbono junto con el mismo átomo de carbono al cual están unidos forman un C₃–C₈cicloalquilo; o 2 R¹ en átomos de carbono adyacentes junto con los átomos de carbono adyacentes a los cuales están unidos forman un C₃–C₈cicloalquilo; o 2 R¹ en átomos de carbono no adyacentes junto con los átomos de carbono no adyacentes a los cuales están unidos forman un anillo de puente;

R² se selecciona de hidrógeno, C₃–C₁₁cicloalquilo, heterociclilo de 4 a 11 miembros que comprende 1–2 heteroátomos seleccionados de manera independiente de N, O, y S, C₁–C₆haloalquilo, C₂–C₆alquenoilo, C₂–C₆alquinilo, C₁–C₁₀alquilo, –SO₂R⁶, –C(=O)–R^{2a}, –C(=O)–O–R^{2a}, y –C(=O)NR^{2b}R^{2c};

donde los C₃–C₁₁cicloalquilo, heterociclilo de 4 a 11 miembros, C₂–C₆alquenoilo y C₁–C₁₀alquilo están cada uno sustituidos de manera independiente con 0–5 ocurrencias de R³;

cada R^3 se selecciona de manera independiente de C_1 – C_6 alcóxilo, halo, C_6 – C_{10} arilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros que comprende 1–4 heteroátomos seleccionados de manera independiente de N, O, y S, heterociclilo de 4 a 11 miembros que comprende 1–2 heteroátomos seleccionados de manera independiente de N, O, y S, y C_3 – C_8 cicloalquilo,

5 donde los C_6 – C_{10} arilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, heterociclilo de 4 a 11 miembros, y C_3 – C_8 cicloalquilo están cada uno sustituidos de manera independiente con 0–4 ocurrencias de R^4 ;

cada R^4 se selecciona de manera independiente de C_1 – C_{10} alquilo, C_1 – C_6 alcóxilo, halo, y C_3 – C_8 cicloalquilo, donde el C_3 – C_8 cicloalquilo está sustituido con 0–3 ocurrencias de R^5 ;

10 cada R^5 se selecciona de manera independiente de $-\text{CN}$, C_1 – C_6 alquilo, C_1 – C_6 alcóxilo, hidroxilo, y C_1 – C_6 haloalquilo;

n es 0, 1, 2, 3 o 4; y

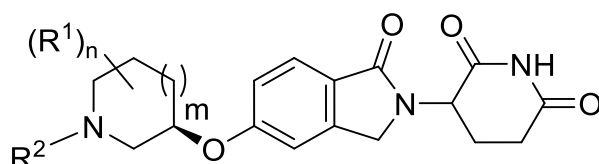
m es 0, 1 o 2;

con la condición de que el compuesto de fórmula (I) no incluye 3–(1–oxo–5–(pirrolidin–
15 3–iloxi)isoindolin–2–il)piperidina–2,6–diona.

Forma de realización 4. El compuesto de fórmula (I'), (I'') o (I) de acuerdo con cualquiera de las Formas de realización anteriores, o una de sus sales, hidratos, solvatos, profármacos, estereoisómeros o tautómeros farmacéuticamente aceptables, donde m es 1 o 2.

Forma de realización 5. El compuesto de fórmula (I'), (I'') o (I) de acuerdo con
20 cualquiera de las Formas de realización anteriores, o una de sus sales, hidratos, solvatos, profármacos, estereoisómeros o tautómeros farmacéuticamente aceptables, donde R^2 se selecciona de C_3 – C_{11} cicloalquilo, heterociclilo de 4 a 11 miembros que comprende 1–2 heteroátomos seleccionados de manera independiente de N, O, y S, C_1 – C_6 haloalquilo, C_2 – C_6 alquenoilo, C_2 – C_6 alquinilo y C_1 – C_{10} alquilo, donde los C_3 – C_{11} cicloalquilo, heterociclilo de 4 a 11
25 miembros, C_2 – C_6 alquinilo y C_1 – C_{10} alquilo están cada uno sustituidos de manera independiente con 0–5, por ejemplo, 0–4, 0–3, 0–2, 0–1, ocurrencias de R^3 .

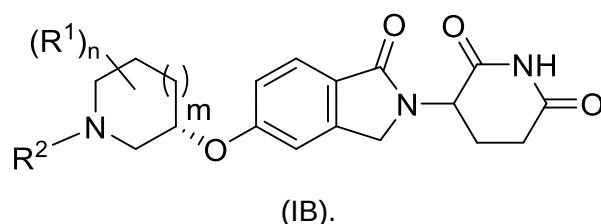
Forma de realización 6. El compuesto de fórmula (I'), (I'') o (I) de acuerdo con cualquiera de las Formas de realización anteriores, o una de sus sales, hidratos, solvatos, profármacos, estereoisómeros o tautómeros farmacéuticamente aceptables, donde la fórmula (I)
30 es la fórmula (IA):



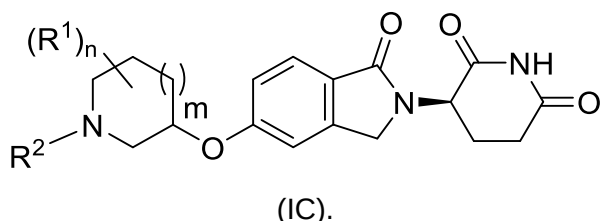
(IA).

Forma de realización 7. El compuesto de fórmula (I'), (I'') o (I) de acuerdo con cualquiera de las Formas de realización 1 a 5, o una de sus sales, hidratos, solvatos,

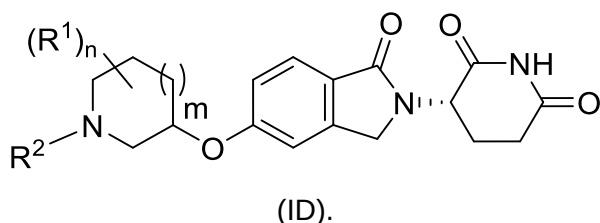
profármacos, estereoisómeros o tautómeros farmacéuticamente aceptables, donde la fórmula (I) es la fórmula (IB):



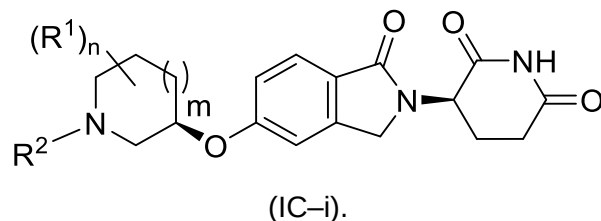
Forma de realización 8. El compuesto de fórmula (I'), (I'') o (I) de acuerdo con cualquiera de las Formas de realización 1 a 5, o una de sus sales, hidratos, solvatos, profármacos, estereoisómeros o tautómeros farmacéuticamente aceptables, donde la fórmula (I) es la fórmula (IC):



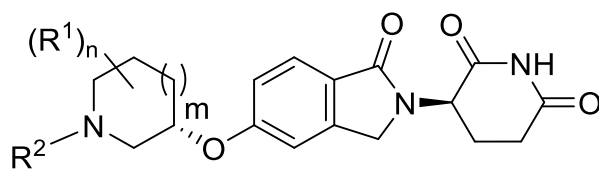
Forma de realización 9. El compuesto de fórmula (I'), (I'') o (I) de acuerdo con cualquiera de las Formas de realización 1 a 5, o una de sus sales, hidratos, solvatos, profármacos, estereoisómeros o tautómeros farmacéuticamente aceptables, donde la fórmula (I) es la fórmula (ID):



Forma de realización 10. El compuesto de fórmula (I'), (I'') o (I) de acuerdo con cualquiera de las Formas de realización 1 a 6, y 8, o una de sus sales, hidratos, solvatos, profármacos, estereoisómeros o tautómeros farmacéuticamente aceptables, de fórmula (IC-i):

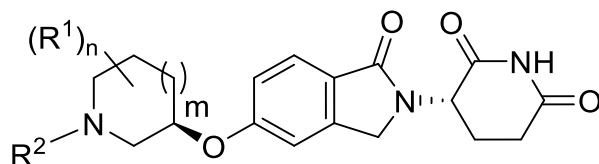


Forma de realización 11. El compuesto de fórmula (I'), (I'') o (I) de acuerdo con cualquiera de las Formas de realización 1 a 5, 7, y 8, o una de sus sales, hidratos, solvatos, profármacos, estereoisómeros o tautómeros farmacéuticamente aceptables, de fórmula (IC-ii):



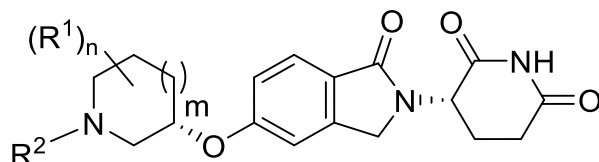
(IC-ii).

Forma de realización 12. El compuesto de fórmula (I'), (I'') o (I) de acuerdo con cualquiera de las Formas de realización 1 a 6, y 9, o una de sus sales, hidratos, solvatos, profármacos, estereoisómeros o tautómeros farmacéuticamente aceptables, de fórmula (ID-i):



(ID-i).

Forma de realización 13. El compuesto de fórmula (I'), (I'') o (I) de acuerdo con cualquiera de las Formas de realización 1 a 5, 7, y 9, o una de sus sales, hidratos, solvatos, profármacos, estereoisómeros o tautómeros farmacéuticamente aceptables, de fórmula (ID-ii):



(ID-ii).

Forma de realización 14. El compuesto de fórmula (I'), (I'') o (I) de acuerdo con cualquiera de las Formas de realización 1, 2, 3, y 5 a 13, o una de sus sales, hidratos, solvatos, profármacos, estereoisómeros o tautómeros farmacéuticamente aceptables, donde:

cada R¹ se selecciona de manera independiente de hidrógeno, C₁-C₆alquilo, hidroxilo, halo, C₁-C₆haloalquilo, C₁-C₆haloalcoxilo, y C₁-C₆alcoxilo; o 2 R¹ en el mismo átomo de carbono junto con el mismo átomo de carbono al cual están unidos forman un C₃-C₈cicloalquilo; o 2 R¹ en átomos de carbono adyacentes junto con los átomos de carbono adyacentes a los cuales están unidos forman un C₃-C₈cicloalquilo; o 2 R¹ en átomos de carbono no adyacentes junto con los átomos de carbono no adyacentes a los cuales están unidos forman un anillo de puente;

R² se selecciona de hidrógeno, C₃-C₁₁cicloalquilo, C₁-C₆haloalquilo, heterociclilo de 4 a 11 miembros que comprende 1-2 heteroátomos seleccionados de manera independiente de N, O, y S, C₂-C₆alquénilo, C₂-C₆alquínilo y C₁-C₁₀alquilo,

donde los C₃-C₁₁cicloalquilo, heterociclilo de 4 a 11 miembros, C₂-C₆alquénilo y C₁-C₁₀alquilo están cada uno sustituidos de manera independiente con 0-5 ocurrencias de R³;

cada R³ se selecciona de manera independiente de C₁-C₆alcoxilo, halo, heterociclilo de 4 a 11 miembros que comprende 1-2 heteroátomos seleccionados de manera independiente de

N, O, y S, y C₃–C₈cicloalquilo, donde los heterociclilo de 4 a 11 miembros, y C₃–C₈cicloalquilo están cada uno sustituidos de manera independiente con 0–4 ocurrencias de R⁴;

cada R⁴ se selecciona de manera independiente de C₁–C₁₀alquilo, C₁–C₆alcoxilo, halo, y C₃–C₈cicloalquilo, donde el C₃–C₈cicloalquilo está sustituido con 0–3 ocurrencias de R⁵;

5 cada R⁵ se selecciona de manera independiente de –CN, C₁–C₆alquilo, C₁–C₆alcoxilo, hidroxilo, y C₁–C₆haloalquilo;

n es 0, 1, 2, 3, 4 o 5; y

m es 0, 1 o 2, p. ej., m es 1 o 2.

Forma de realización 15. El compuesto de fórmula (I'), (I'') o (I) de acuerdo con cualquiera de las Formas de realización 1, 2, 3, y 5 a 14, o una de sus sales, hidratos, solvatos, profármacos, estereoisómeros o tautómeros farmacéuticamente aceptables, donde:

10 cada R¹ se selecciona de manera independiente de hidrógeno, C₁–C₆alquilo, hidroxilo, halo, y C₁–C₆alcoxilo; o 2 R¹ en el mismo átomo de carbono junto con el mismo átomo de carbono al cual están unidos forman un C₃–C₆cicloalquilo; o 2 R¹ en átomos de carbono adyacentes junto con los átomos de carbono adyacentes a los cuales están unidos forman un C₃–C₆cicloalquilo; o 2 R¹ en átomos de carbono no adyacentes junto con los átomos de carbono no adyacentes a los cuales están unidos forman un C₁–C₃ alquileno anillo de puente;

15 R² se selecciona de hidrógeno, C₃–C₁₁cicloalquilo, C₁–C₆haloalquilo, heterociclilo de 4 a 11 miembros que comprende 1–2 heteroátomos seleccionados de manera independiente de N, O, y S, C₂–C₆alquenilo, C₂–C₆alquinilo y C₁–C₁₀alquilo,

donde los C₃–C₁₁cicloalquilo, C₂–C₆alquinilo y C₁–C₁₀alquilo están cada uno sustituidos de manera independiente con 0–5 ocurrencias de R³;

20 cada R³ se selecciona de manera independiente de C₁–C₆alcoxilo, halo, heterociclilo de 4 a 11 miembros que comprende 1–2 heteroátomos seleccionados de manera independiente de N, O, y S, y C₃–C₈cicloalquilo, donde los heterociclilo de 4 a 11 miembros, y C₃–C₈cicloalquilo están cada uno sustituidos de manera independiente con 0–3 ocurrencias de R⁴;

25 cada R⁴ se selecciona de manera independiente de C₁–C₁₀alquilo, C₁–C₆alcoxilo, halo, y C₃–C₈cicloalquilo;

n es 0, 1, 2, 3, 4 o 5; y

m es 0, 1 o 2, p. ej., m es 1 o 2.

30 Forma de realización 16. El compuesto de fórmula (I'), (I'') o (I) de acuerdo con cualquiera de las Formas de realización anteriores, o una de sus sales, hidratos, solvatos, profármacos, estereoisómeros o tautómeros farmacéuticamente aceptables, donde:

cada R¹ se selecciona de manera independiente de hidrógeno, C₁–C₆alquilo, hidroxilo, fluoro, y C₁–C₆alcoxilo; o 2 R¹ en el mismo átomo de carbono junto con el mismo átomo de carbono al cual están unidos forman un C₃–C₆cicloalquilo; o 2 R¹ en átomos de carbono adyacentes junto con los átomos de carbono adyacentes a los cuales están unidos forman un

C₃–C₆cicloalquilo; o 2 R¹ en átomos de carbono no adyacentes junto con los átomos de carbono no adyacentes a los cuales están unidos forman un C₁–C₂ alquileo anillo de puente;

R² se selecciona de hidrógeno, C₃–C₁₁cicloalquilo, heterociclilo de 4 a 11 miembros que comprende 1–2 heteroátomos seleccionados de manera independiente de N, O, y S, C₂–C₆alquinilo y C₁–C₆alquilo, donde el C₃–C₁₁cicloalquilo está sustituido con 0–3 ocurrencias de R³, donde el C₁–C₆alquilo está sustituido con 0–1 ocurrencia de R^{3a}, y donde el C₂–C₆alquinilo está sustituido con 0–1 ocurrencia de R^{3b};

cada R³ se selecciona de manera independiente de C₁–C₆alcoxilo, y fluoro;

R^{3a} se selecciona de heterociclilo de 4 a 11 miembros que comprende 1–2 heteroátomos seleccionados de manera independiente de N, O, y S, y C₃–C₈cicloalquilo, donde los heterociclilo de 4 a 11 miembros, y C₃–C₈cicloalquilo están cada uno sustituidos de manera independiente con 0–3 ocurrencias de R⁴;

R^{3b} se selecciona de C₁–C₆alquilo y C₃–C₈cicloalquilo, preferentemente, C₃–C₈cicloalquilo;

cada R⁴ se selecciona de manera independiente de C₁–C₆alquilo, C₁–C₆alcoxilo, fluoro, y C₃–C₈cicloalquilo;

n es 0, 1, 2 o 3; y

m es 1.

Forma de realización 17. El compuesto de fórmula (I'), (I'') o (I) de acuerdo con cualquiera de las Formas de realización anteriores, o una de sus sales, hidratos, solvatos, profármacos, estereoisómeros o tautómeros farmacéuticamente aceptables, donde:

cada R¹ se selecciona de manera independiente de hidrógeno, C₁–C₆alquilo, hidroxilo, fluoro, y C₁–C₆alcoxilo; o 2 R¹ en el mismo átomo de carbono junto con el mismo átomo de carbono al cual están unidos forman un C₃–C₆cicloalquilo;

R² se selecciona de C₃–C₈cicloalquilo, heterociclilo de 4 a 6 miembros que comprende 1–2 heteroátomos seleccionados de manera independiente de N, O, y S, C₂–C₆alquinilo y C₁–C₆alquilo, donde el C₃–C₈cicloalquilo está sustituido con 0–3 ocurrencias de R³, donde el C₁–C₆alquilo está sustituido con 0–1 ocurrencia de R^{3a}, y donde el C₂–C₆alquinilo está sustituido con 0–1 ocurrencia de R^{3b};

cada R³ se selecciona de manera independiente de C₁–C₆alcoxilo, y fluoro;

R^{3a} es C₃–C₈cicloalquilo, donde el C₃–C₈cicloalquilo está independientemente sustituido con 0–3 ocurrencias de R⁴;

R^{3b} se selecciona de C₁–C₆alquilo y C₃–C₈cicloalquilo, preferentemente, C₃–C₈cicloalquilo;

cada R⁴ se selecciona de manera independiente de C₁–C₆alquilo, C₁–C₆alcoxilo, fluoro, y C₃–C₈cicloalquilo;

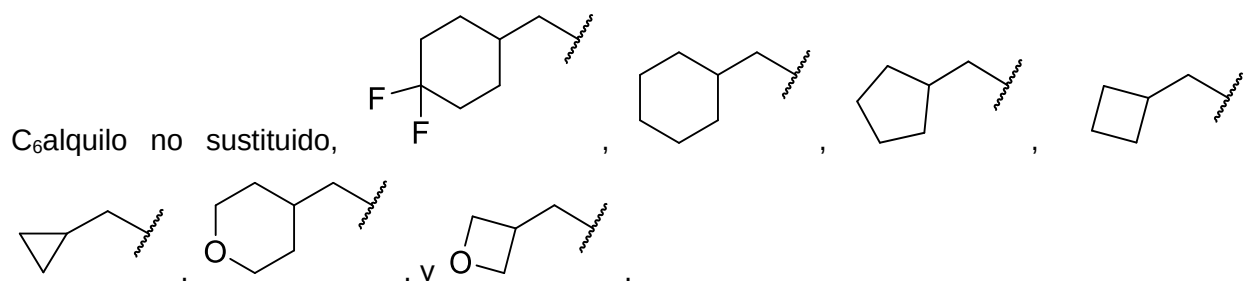
n es 0, 1, 2 o 3; y

m es 1.

Forma de realización 18. El compuesto de fórmula (I'), (I'') o (I) de acuerdo con cualquiera de las Formas de realización anteriores, o una de sus sales, hidratos, solvatos, profármacos, estereoisómeros o tautómeros farmacéuticamente aceptables, donde R^2 es C_1 – C_6 alquilo no sustituido o $-(CH_2)-R^3$, donde R^3 se define de acuerdo con cualquiera de las Formas de

Forma de realización 19. El compuesto de fórmula (I'), (I'') o (I) de acuerdo con cualquiera de las Formas de realización anteriores, o una de sus sales, hidratos, solvatos, profármacos, estereoisómeros o tautómeros farmacéuticamente aceptables, donde R^2 es C_1 – C_6 alquilo no sustituido o $-(CH_2)-R^{3a}$, donde R^{3a} se define de acuerdo con cualquiera de las Formas de

Forma de realización 20. El compuesto de fórmula (I'), (I'') o (I) de acuerdo con cualquiera de las Formas de realización anteriores, o una de sus sales, hidratos, solvatos, profármacos, estereoisómeros o tautómeros farmacéuticamente aceptables, donde R^2 se selecciona de C_1 –



Forma de realización 21. El compuesto de fórmula (I'), (I'') o (I) de acuerdo con cualquiera de las Formas de realización anteriores, o una de sus sales, hidratos, solvatos, profármacos, estereoisómeros o tautómeros farmacéuticamente aceptables, donde R^2 se selecciona de metilo, etilo, n–propilo, i–propilo, n–butilo, sec–butilo, y t–butilo.

Forma de realización 22. El compuesto de fórmula (I'), (I'') o (I) de acuerdo con cualquiera de las Formas de realización anteriores, o una de sus sales, hidratos, solvatos, profármacos, estereoisómeros o tautómeros farmacéuticamente aceptables, donde m es 1.

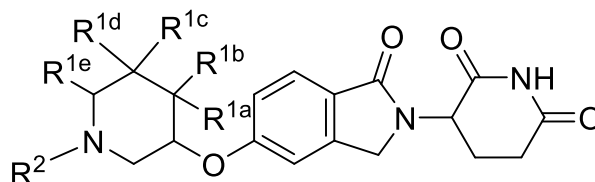
Forma de realización 23. El compuesto de fórmula (I'), (I'') o (I) de acuerdo con cualquiera de las Formas de realización anteriores, o una de sus sales, hidratos, solvatos, profármacos, estereoisómeros o tautómeros farmacéuticamente aceptables, donde n es 0, 1, 2 o 3, p. ej., n es 1.

Forma de realización 24. El compuesto de fórmula (I'), (I'') o (I) de acuerdo con cualquiera de las Formas de realización anteriores, o una de sus sales, hidratos, solvatos, profármacos, estereoisómeros o tautómeros farmacéuticamente aceptables, donde R^1 se selecciona de C_1 – C_6 alquilo, hidroxilo, halo, y C_1 – C_6 alcóxilo; o 2 R^1 en el mismo átomo de carbono junto con el mismo átomo de carbono al cual están unidos forman un C_3 – C_8 cicloalquilo.

Forma de realización 25. El compuesto de fórmula (I'), (I'') o (I) de acuerdo con cualquiera de las Formas de realización anteriores, o una de sus sales, hidratos, solvatos, profármacos, estereoisómeros o tautómeros farmacéuticamente aceptables, donde R^1 se selecciona de C_1 –

C₄alquilo, p. ej., metilo, C₁–C₄alcoxilo, p. ej., metoxilo, y fluoro; o 2 R¹ en el mismo átomo de carbono junto con el mismo átomo de carbono al cual están unidos forman un C₃–C₆cicloalquilo. Forma de realización 26. El compuesto de fórmula (I'), (I'') o (I) de acuerdo con cualquiera

de las Formas de realización 1 a 5, y 14 a 25, o una de sus sales, hidratos, solvatos, profármacos, estereoisómeros o tautómeros farmacéuticamente aceptables, donde la fórmula (I) es la fórmula (I-i), donde:



(I-i)

R^{1a} se selecciona de manera independiente de hidrógeno y C₁–C₆alquilo;

10 R^{1b} se selecciona de manera independiente de hidrógeno y C₁–C₆alquilo;

o R^{1a} y R^{1b} en el mismo átomo de carbono junto con el mismo átomo de carbono al cual están unidos forman un C₃–C₆cicloalquilo;

R^{1c} se selecciona de manera independiente de hidrógeno y C₁–C₆alquilo;

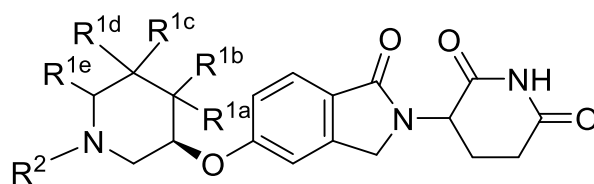
R^{1d} se selecciona de manera independiente de hidrógeno, C₁–C₆alquilo, y C₁–C₆alcoxilo;

15 o R^{1c} y R^{1d} en el mismo átomo de carbono junto con el mismo átomo de carbono al cual están unidos forman un C₃–C₆cicloalquilo;

R^{1e} se selecciona de manera independiente de hidrógeno y C₁–C₆alquilo; y

R² se define de acuerdo con cualquiera de las Formas de realización anteriores.

Forma de realización 27. El compuesto de fórmula (I'), (I'') o (I) de acuerdo con cualquiera de las Formas de realización 1 a 6, y 14 a 26, o una de sus sales, hidratos, solvatos, profármacos, estereoisómeros o tautómeros farmacéuticamente aceptables, donde la fórmula (I) es la fórmula (IA-i), donde:



(IA-i)

25 R^{1a} se selecciona de manera independiente de hidrógeno y C₁–C₆alquilo;

R^{1b} se selecciona de manera independiente de hidrógeno y C₁–C₆alquilo;

o R^{1a} y R^{1b} en el mismo átomo de carbono junto con el mismo átomo de carbono al cual están unidos forman un C₃–C₆cicloalquilo;

R^{1c} se selecciona de manera independiente de hidrógeno y C₁–C₆alquilo;

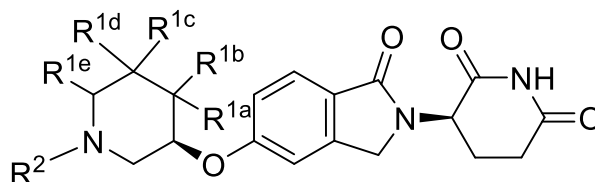
30 R^{1d} se selecciona de manera independiente de hidrógeno, C₁–C₆alquilo y C₁–C₆alcoxilo;

o R^{1c} y R^{1d} en el mismo átomo de carbono junto con el mismo átomo de carbono al cual están unidos forman un C_3 – C_6 cicloalquilo;

R^{1e} se selecciona de manera independiente de hidrógeno y C_1 – C_6 alquilo; y

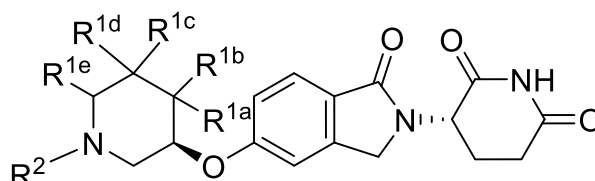
R^2 se define de acuerdo con cualquiera de las Formas de realización anteriores.

- 5 Forma de realización 28. El compuesto de fórmula (I'), (I'') o (I) de acuerdo con cualquiera de las Formas de realización 1 a 6, 8, 10, y 14 a 27, o una de sus sales, hidratos, solvatos, profármacos, estereoisómeros o tautómeros farmacéuticamente aceptables, donde la fórmula (I) es la fórmula (IA–ii):



10 (IA–ii).

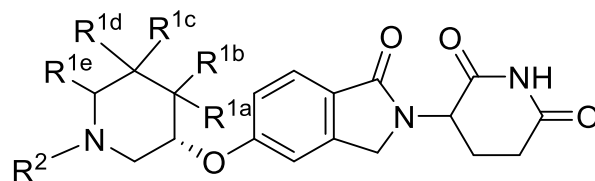
Forma de realización 29. El compuesto de fórmula (I'), (I'') o (I) de acuerdo con cualquiera de las Formas de realización 1 a 6, 9, 12, y 14 a 27, o una de sus sales, hidratos, solvatos, profármacos, estereoisómeros o tautómeros farmacéuticamente aceptables, donde la fórmula (I) es la fórmula (IA–iii):



15 (IA–iii).

Forma de realización 30. El compuesto de fórmula (I'), (I'') o (I) de acuerdo con cualquiera de las Formas de realización 1 a 5, 7, y 14 a 26, o una de sus sales, hidratos, solvatos, profármacos, estereoisómeros o tautómeros farmacéuticamente aceptables, donde la fórmula (I) es la fórmula (IB–i), donde:

20



(IB–i)

R^{1a} se selecciona de manera independiente de hidrógeno y C_1 – C_6 alquilo;

R^{1b} se selecciona de manera independiente de hidrógeno y C_1 – C_6 alquilo;

- 25 o R^{1a} y R^{1b} en el mismo átomo de carbono junto con el mismo átomo de carbono al cual están unidos forman un C_3 – C_6 cicloalquilo;

R^{1c} se selecciona de manera independiente de hidrógeno y C_1 – C_6 alquilo;

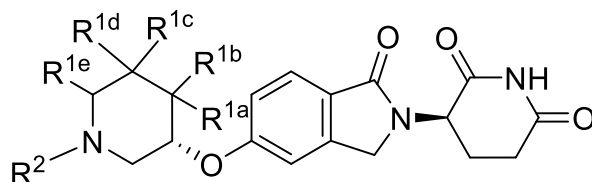
R^{1d} se selecciona de manera independiente de hidrógeno, C_1 – C_6 alquilo y C_1 – C_6 alcoxilo;

o R^{1c} y R^{1d} en el mismo átomo de carbono junto con el mismo átomo de carbono al cual están unidos forman un C_3 – C_6 cicloalquilo;

R^{1e} se selecciona de manera independiente de hidrógeno y C_1 – C_6 alquilo; y

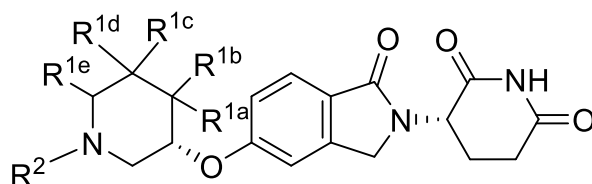
R^2 se define de acuerdo con cualquiera de las Formas de realización anteriores.

- 5 Forma de realización 31. El compuesto de fórmula (I'), (I'') o (I) de acuerdo con cualquiera de las Formas de realización 1 a 5, 7, 8, 11, 14 a 26, y 30, o una de sus sales, hidratos, solvatos, profármacos, estereoisómeros o tautómeros farmacéuticamente aceptables, donde la fórmula (I) es la fórmula (IB–ii):



10 (IB–ii).

Forma de realización 32. El compuesto de fórmula (I'), (I'') o (I) de acuerdo con cualquiera de las Formas de realización 1 a 5, 7, 9, 13, 14 a 26, y 30, o una de sus sales, hidratos, solvatos, profármacos, estereoisómeros o tautómeros farmacéuticamente aceptables, donde la fórmula (I) es la fórmula (IB–iii):



15 (IB–iii).

- Forma de realización 33. El compuesto de fórmula (I'), (I'') o (I) de acuerdo con cualquiera de las Formas de realización 26 a 32, o una de sus sales, hidratos, solvatos, profármacos, estereoisómeros o tautómeros farmacéuticamente aceptables, donde R^{1a} y R^{1b} son ambos hidrógeno.

Forma de realización 34. El compuesto de fórmula (I'), (I'') o (I) de acuerdo con cualquiera de las Formas de realización 26 a 33, o una de sus sales, hidratos, solvatos, profármacos, estereoisómeros o tautómeros farmacéuticamente aceptables, donde R^{1e} es C_1 – C_6 alquilo y R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} , y R^{1d} son todos hidrógeno.

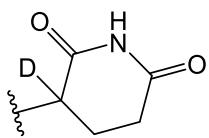
- 25 Forma de realización 35. El compuesto de fórmula (I'), (I'') o (I) de acuerdo con cualquiera de las Formas de realización 26 a 32, o una de sus sales, hidratos, solvatos, profármacos, estereoisómeros o tautómeros farmacéuticamente aceptables, donde R^{1a} y R^{1b} son cada uno seleccionados de manera independiente de hidrógeno y C_1 – C_6 alquilo, o R^{1a} y R^{1b} en el mismo átomo de carbono junto con el mismo átomo de carbono al cual están unidos forman un C_3 – C_6 cicloalquilo y R^{1c} , R^{1d} , y R^{1e} son todos hidrógeno.
- 30

Forma de realización 36. El compuesto de fórmula (I'), (I'') o (I) de acuerdo con cualquiera de las Formas de realización 26 a 32, o una de sus sales, hidratos, solvatos, profármacos, estereoisómeros o tautómeros farmacéuticamente aceptables, donde R^{1c} y R^{1d} son cada uno seleccionados de manera independiente de hidrógeno, C_1 – C_6 alquilo y C_1 – C_6 alcoxilo, por ejemplo, R^{1c} es hidrógeno y R^{1d} es C_1 – C_6 alquilo o C_1 – C_6 alcoxilo, o R^{1c} y R^{1d} en el mismo átomo de carbono junto con el mismo átomo de carbono al cual están unidos forman un C_3 – C_6 cicloalquilo y R^{1a} , R^{1b} , y R^{1e} son todos hidrógeno.

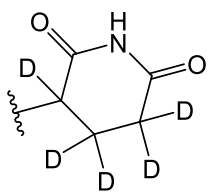
Forma de realización 37. El compuesto de fórmula (I'), (I'') o (I) de acuerdo con cualquiera de las Formas de realización anteriores, o una de sus sales, hidratos, solvatos, profármacos, estereoisómeros o tautómeros farmacéuticamente aceptables, donde cada R^3 se selecciona de manera independiente de heterociclilo de 4 a 11 miembros que comprende 1–2 heteroátomos seleccionados de manera independiente de N, O, y S, C_3 – C_8 cicloalquilo y halo, donde los heterociclilo de 4 a 11 miembros, y C_3 – C_8 cicloalquilo están cada uno sustituidos de manera independiente con 0–2 ocurrencias de R^4 , donde cada R^4 se selecciona de manera independiente de C_1 – C_6 alquilo, C_1 – C_6 alcoxilo, halo, y C_3 – C_8 cicloalquilo.

Forma de realización 38. El compuesto de fórmula (I'), (I'') o (I) de acuerdo con cualquiera de las Formas de realización anteriores, o una de sus sales, hidratos, solvatos, profármacos, estereoisómeros o tautómeros farmacéuticamente aceptables, donde cada R^4 se selecciona de manera independiente de C_1 – C_6 alquilo y fluoro.

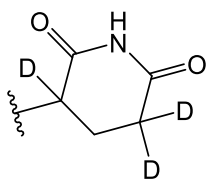
Forma de realización 39. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las Formas de realización anteriores, donde el resto glutarimida del compuesto de fórmula (I'), (I'') o (I) es



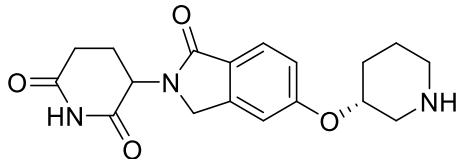
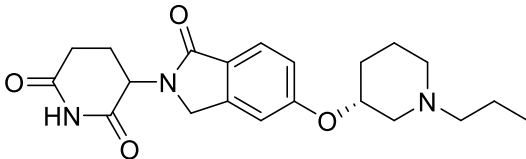
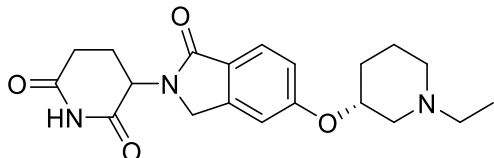
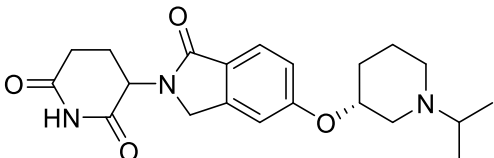
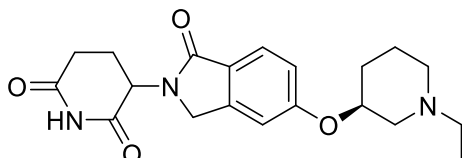
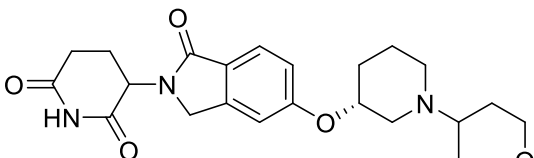
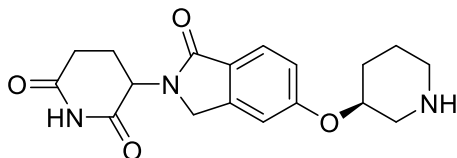
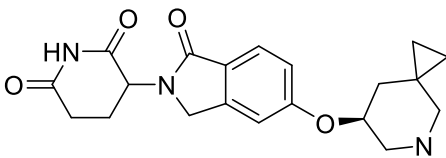
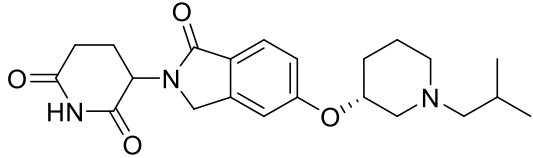
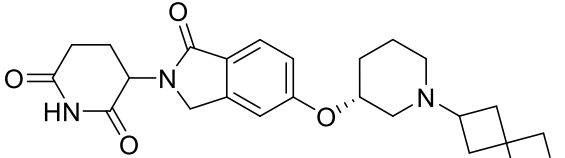
Forma de realización 40. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las Formas de realización anteriores, donde el resto glutarimida del compuesto de fórmula (I'), (I'') o (I) es

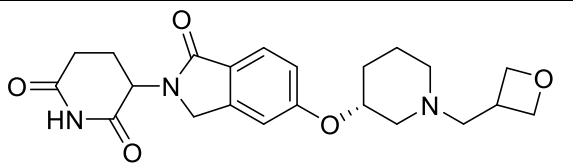
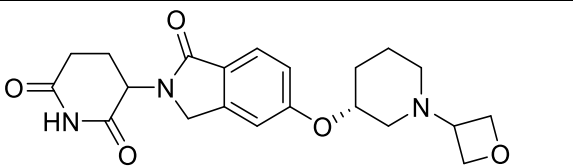
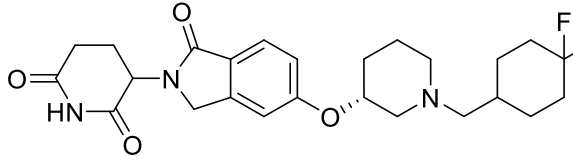
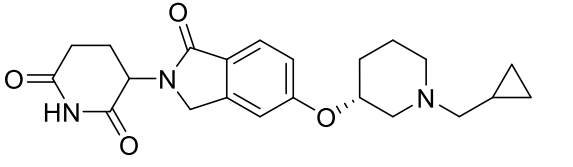
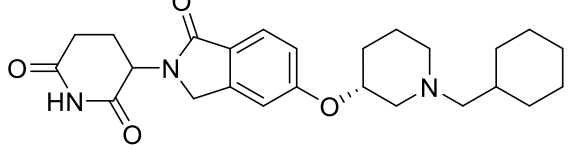
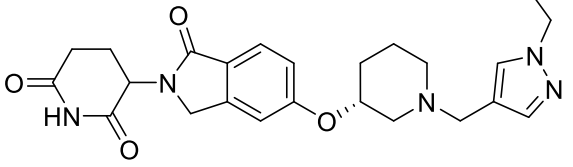
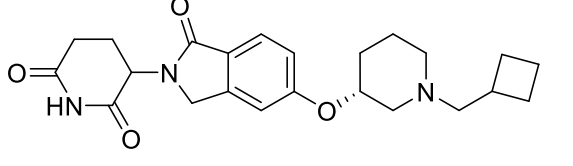
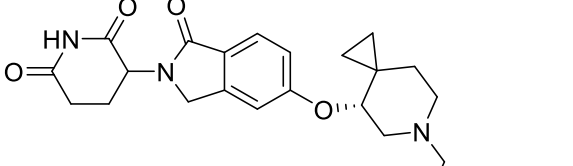
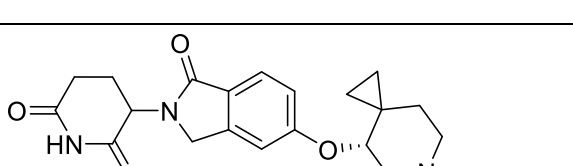
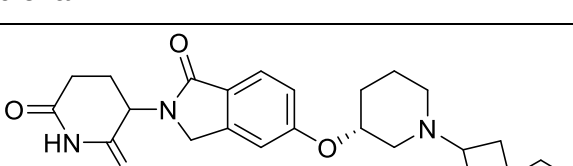


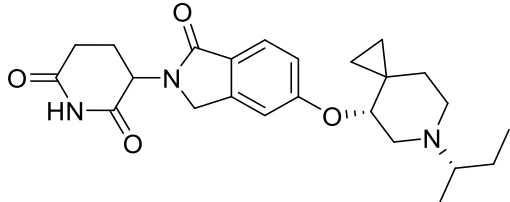
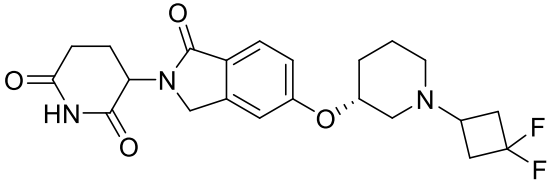
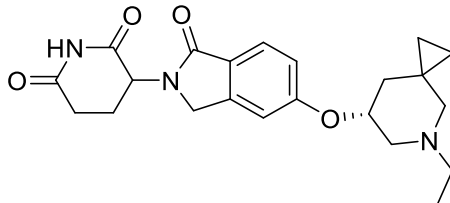
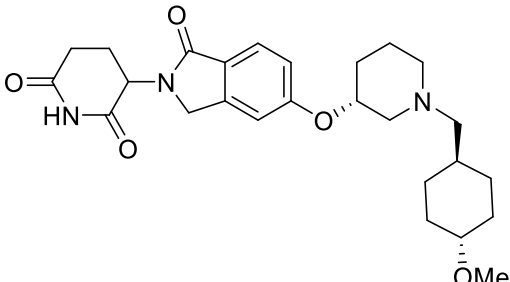
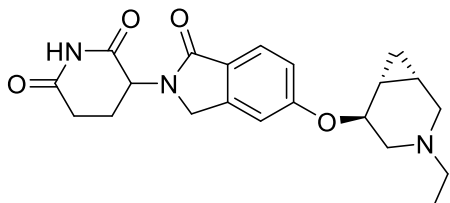
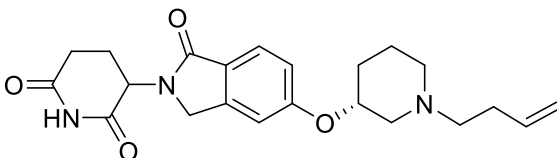
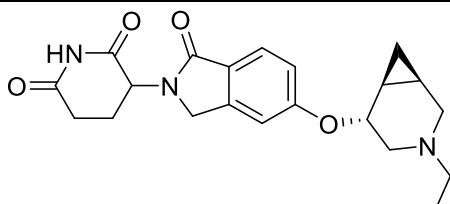
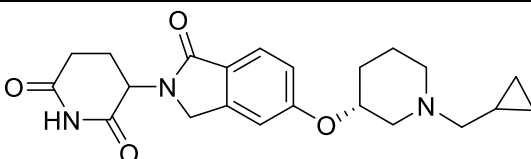
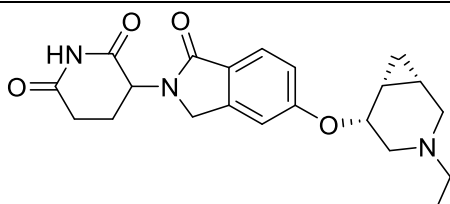
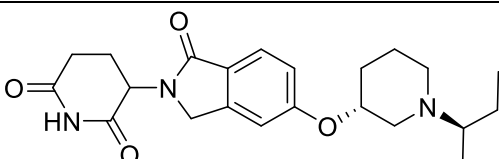
Forma de realización 41. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las Formas de realización anteriores, donde el resto glutarimida del compuesto de fórmula (I'), (I'') o (I) es

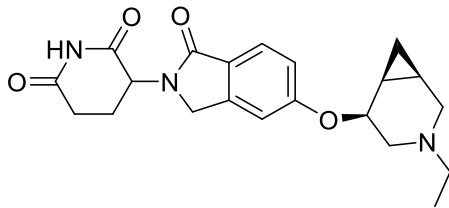
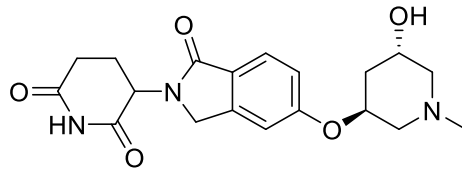
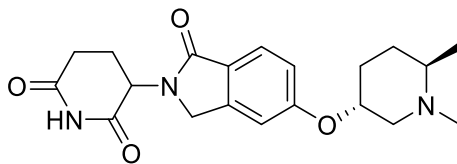
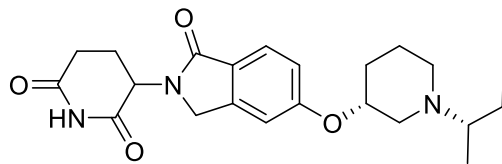
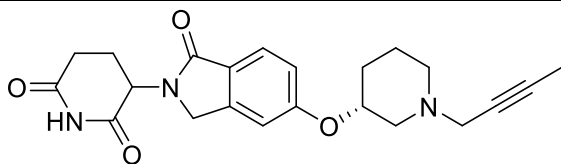
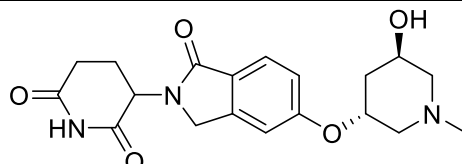
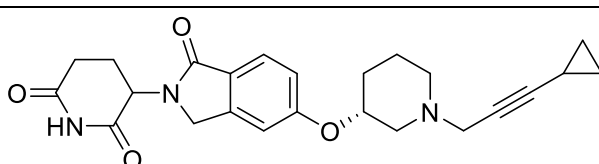
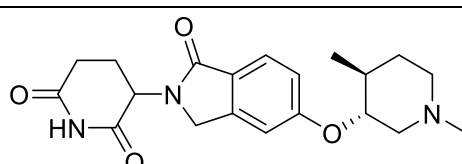
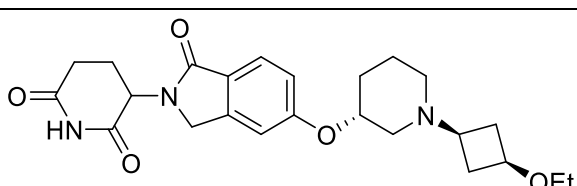
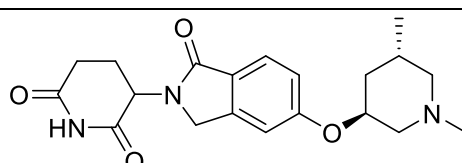


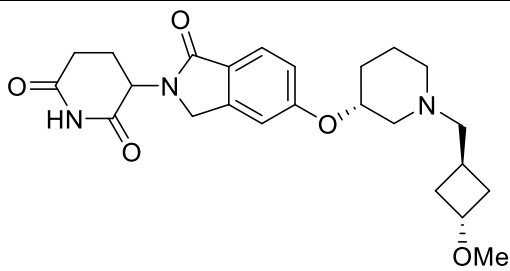
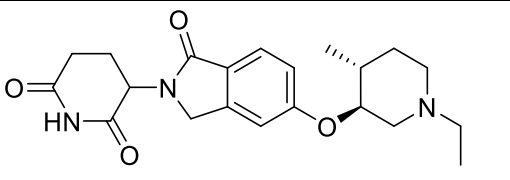
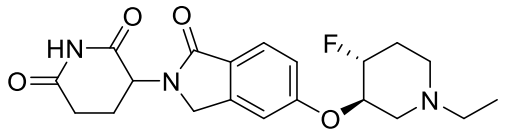
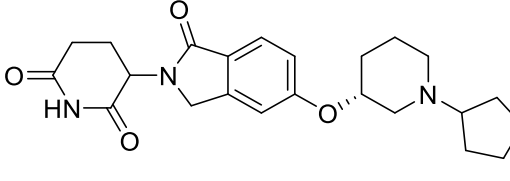
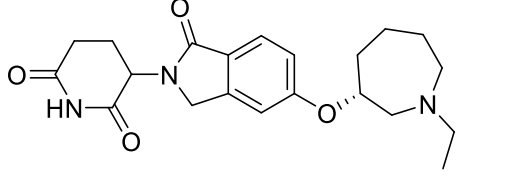
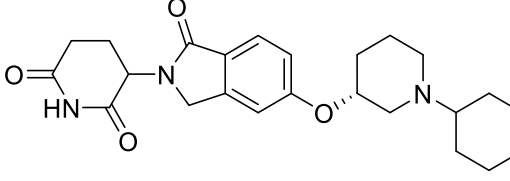
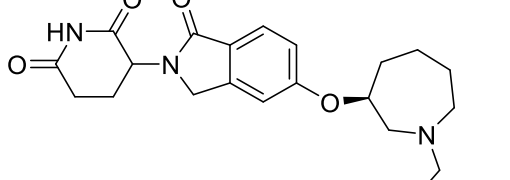
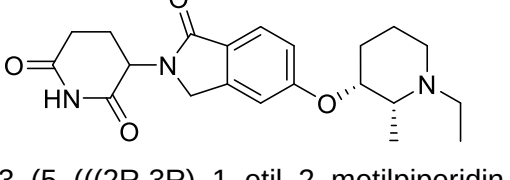
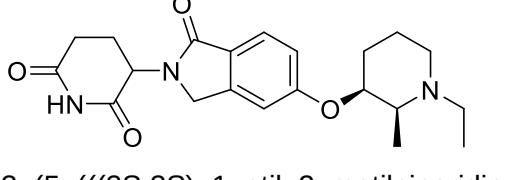
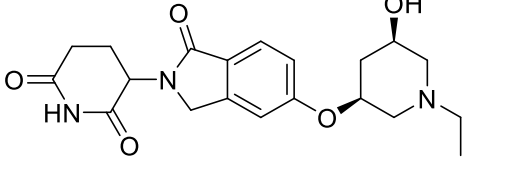
Forma de realización 42. El compuesto de fórmula (I'), (I'') o (I) de acuerdo con cualquiera de las Formas de realización 1 a 3, o una de sus sales, hidratos, solvatos, profármacos, estereoisómeros o tautómeros farmacéuticamente aceptables, seleccionado de:

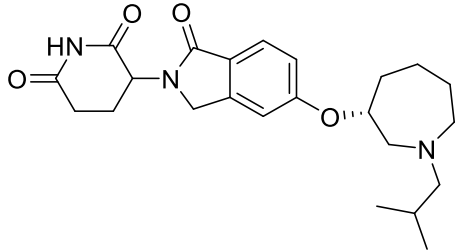
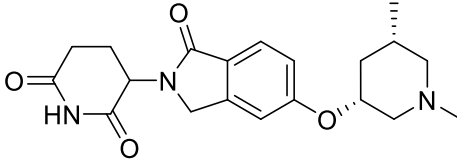
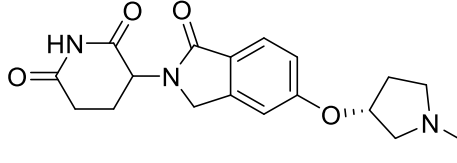
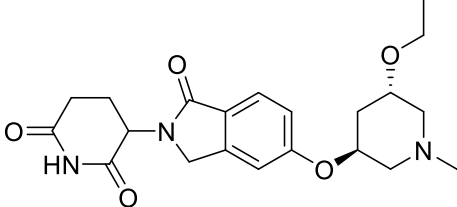
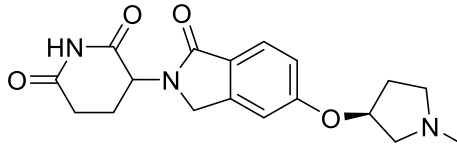
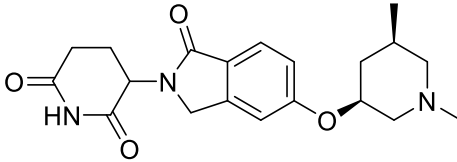
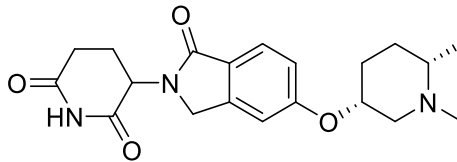
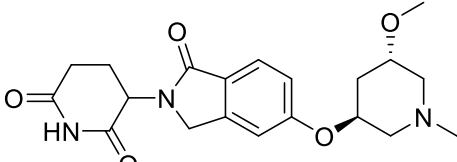
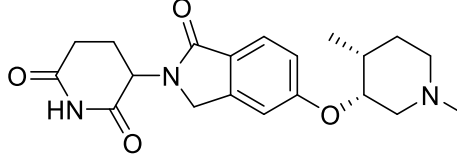
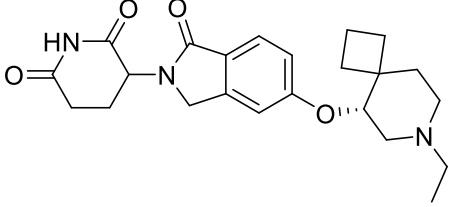
 3-(1-oxo-5-(((R)-piperidin-3-yl)oxy)isoindolin-2-yl)piperidina-2,6-diona	 3-(1-oxo-5-(((R)-1-propilpiperidin-3-yl)oxy)isoindolin-2-yl)piperidina-2,6-diona
 3-(5-(((R)-1-etilpiperidin-3-yl)oxy)-1-oxoisoindolin-2-yl)piperidina-2,6-diona	 3-(5-(((R)-1-isopropilpiperidin-3-yl)oxy)-1-oxoisoindolin-2-yl)piperidina-2,6-diona
 3-(5-(((S)-1-etilpiperidin-3-yl)oxy)-1-oxoisoindolin-2-yl)piperidina-2,6-diona	 3-(1-oxo-5-(((R)-1-(tetrahydro-2H-piran-4-yl)piperidin-3-yl)oxy)isoindolin-2-yl)piperidina-2,6-diona
 3-(1-oxo-5-(((S)-piperidin-3-yl)oxy)isoindolin-2-yl)piperidina-2,6-diona	 3-(5-(((S)-5-etil-5-azaspiro[2.5]octan-7-yl)oxy)-1-oxoisoindolin-2-yl)piperidina-2,6-diona
 3-(5-(((R)-1-isobutilpiperidin-3-yl)oxy)-1-oxoisoindolin-2-yl)piperidina-2,6-diona	 3-(5-(((R)-1-(2-oxaspiro[3.3]heptan-6-yl)piperidin-3-yl)oxy)-1-oxoisoindolin-2-yl)piperidina-2,6-diona

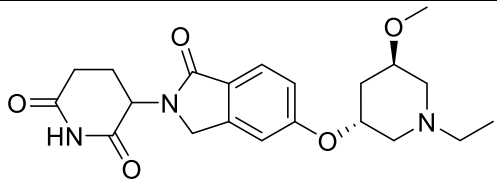
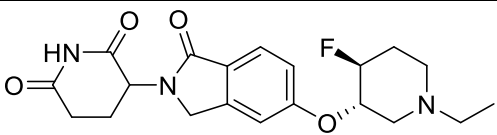
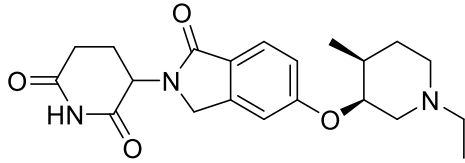
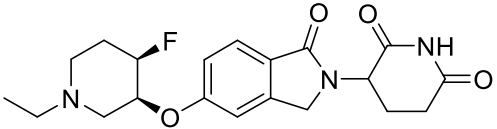
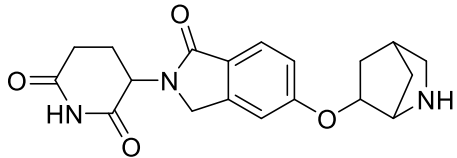
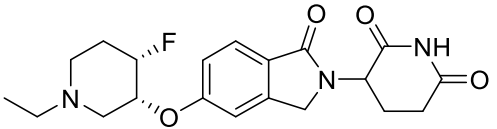
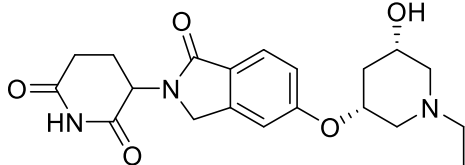
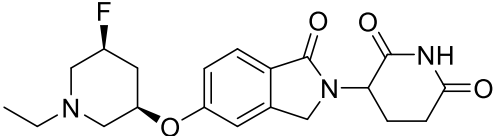
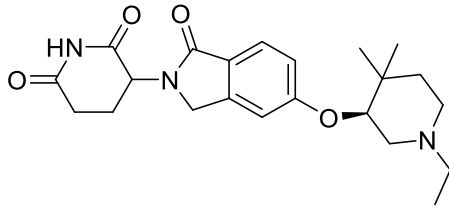
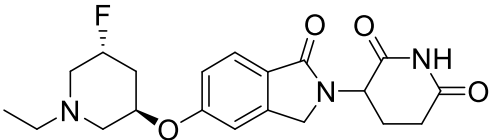
 3-(5-(((R)-1-(oxetan-3-ylmethyl)piperidin-3-yl)oxy)-1-oxoisindolin-2-yl)piperidina-2,6-diona	 3-(5-(((R)-1-(oxetan-3-yl)piperidin-3-yl)oxy)-1-oxoisindolin-2-yl)piperidina-2,6-diona
 3-(5-(((R)-1-((4,4-difluorociclohexil)metil)piperidin-3-yl)oxy)-1-oxoisindolin-2-yl)piperidina-2,6-diona	 3-(5-(((R)-1-(ciclopropilmetil)piperidin-3-yl)oxy)-1-oxoisindolin-2-yl)piperidina-2,6-diona
 3-(5-(((R)-1-(ciclohexilmetil)piperidin-3-yl)oxy)-1-oxoisindolin-2-yl)piperidina-2,6-diona	 3-(5-(((R)-1-((1-etil-1H-pirazol-4-il)metil)piperidin-3-yl)oxy)-1-oxoisindolin-2-yl)piperidina-2,6-diona
 3-(5-(((R)-1-(ciclobutilmetil)piperidin-3-yl)oxy)-1-oxoisindolin-2-yl)piperidina-2,6-diona	 3-(5-(((R)-6-etil-6-azaspiro[2.5]octan-4-il)oxy)-1-oxoisindolin-2-yl)piperidina-2,6-diona
 3-(5-(((R)-6-isobutil-6-azaspiro[2.5]octan-4-il)oxy)-1-oxoisindolin-2-yl)piperidina-2,6-diona	 3-(5-(((R)-1-(7-oxaspiro[3.5]nonan-2-il)piperidin-3-yl)oxy)-1-oxoisindolin-2-yl)piperidina-2,6-diona

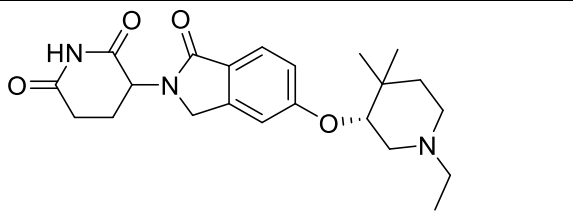
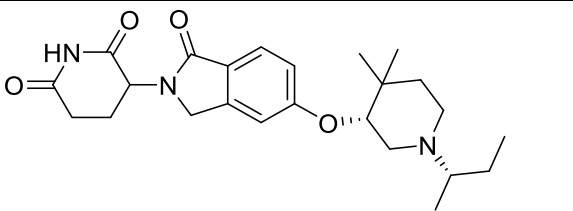
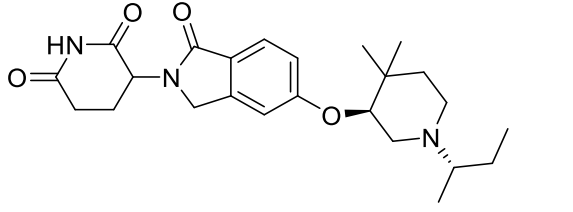
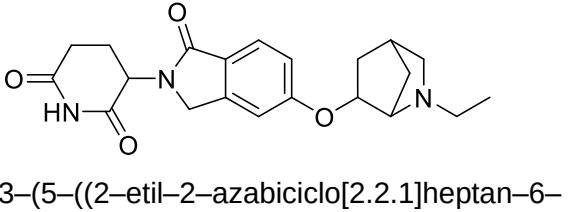
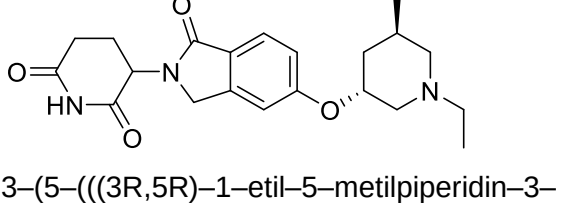
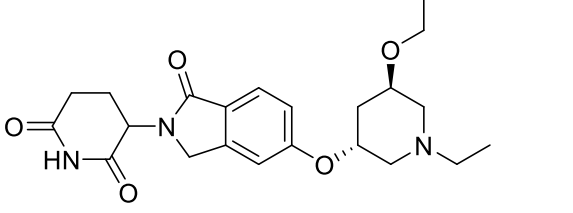
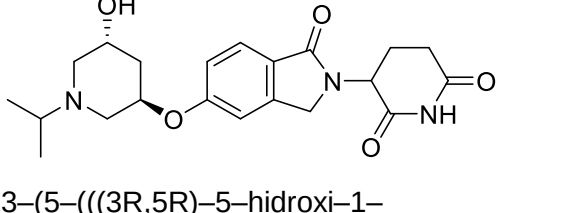
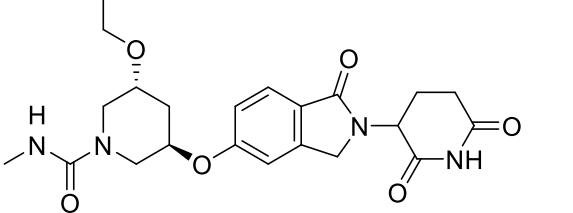
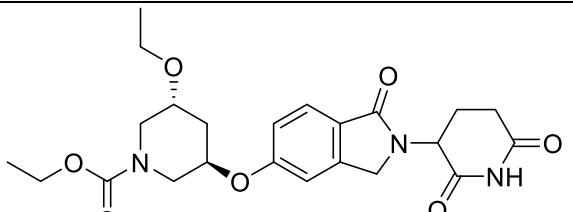
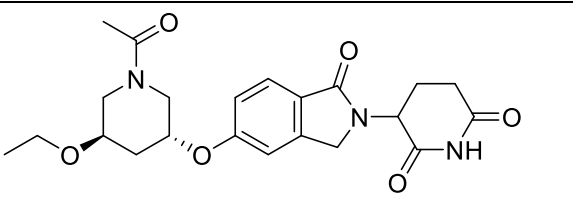
 3-(5-(((R)-6-((S)-sec-butyl)-6-azaspiro[2.5]octan-4-yl)oxy)-1-oxoisindolin-2-yl)piperidina-2,6-diona	 3-(5-(((R)-1-(3,3-difluorocyclobutyl)piperidin-3-yl)oxy)-1-oxoisindolin-2-yl)piperidina-2,6-diona
 3-(5-(((R)-5-ethyl-5-azaspiro[2.5]octan-7-yl)oxy)-1-oxoisindolin-2-yl)piperidina-2,6-diona	 3-(5-(((R)-1-(((1R,4R)-4-metoxycyclohexyl)methyl)piperidin-3-yl)oxy)-1-oxoisindolin-2-yl)piperidina-2,6-diona
 3-(5-(((1S,5S,6R)-3-ethyl-3-azabicyclo[4.1.0]heptan-5-yl)oxy)-1-oxoisindolin-2-yl)piperidina-2,6-diona	 3-(5-(((R)-1-(but-3-en-1-yl)piperidin-3-yl)oxy)-1-oxoisindolin-2-yl)piperidina-2,6-diona
 3-(5-(((1R,5R,6S)-3-ethyl-3-azabicyclo[4.1.0]heptan-5-yl)oxy)-1-oxoisindolin-2-yl)piperidina-2,6-diona	 3-(5-(((R)-1-(cyclopropylmethyl)piperidin-3-yl)oxy)-1-oxoisindolin-2-yl)piperidina-2,6-diona
 3-(5-(((1S,5S,6R)-3-ethyl-3-azabicyclo[4.1.0]heptan-5-yl)oxy)-1-oxoisindolin-2-yl)piperidina-2,6-diona	 3-(5-(((R)-1-(1-ethyl-1-methylpiperidin-3-yl)oxy)-1-oxoisindolin-2-yl)piperidina-2,6-diona

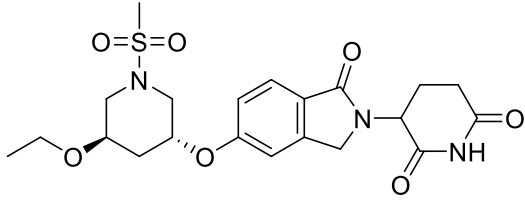
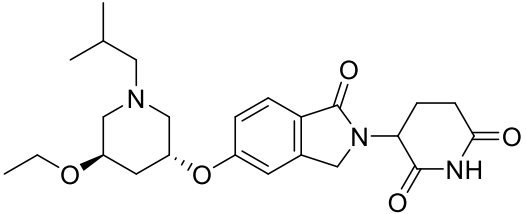
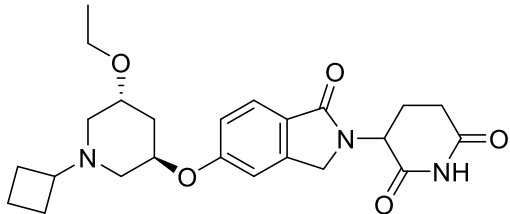
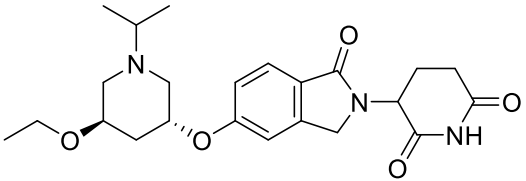
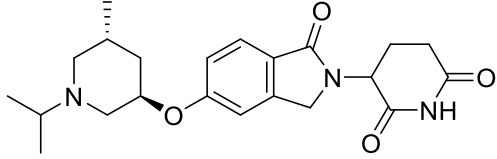
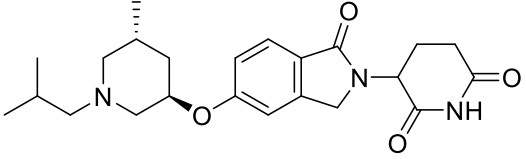
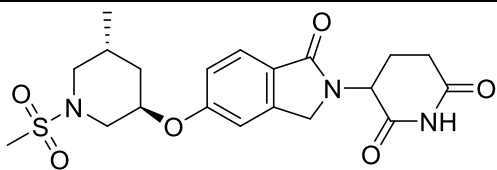
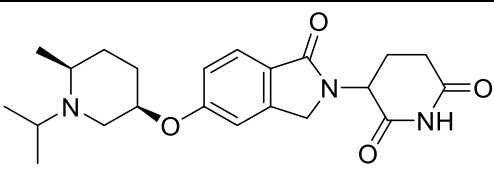
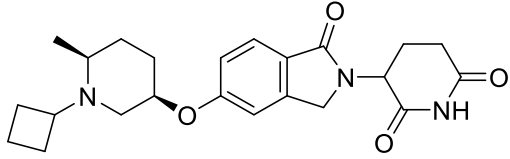
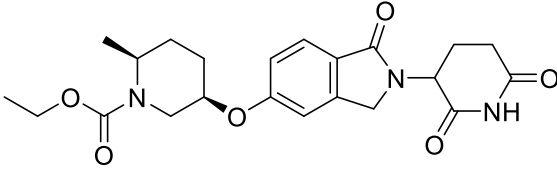
3-(5-(((1S,5R,6R)-3-etil-3-azabicyclo[4.1.0]heptan-5-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona	3-(5-(((R)-1-((R)-sec-butil)piperidin-3-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona
 3-(5-(((1R,5S,6S)-3-etil-3-azabicyclo[4.1.0]heptan-5-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona	 3-(5-(((3S,5S)-1-etil-5-hidroxipiperidin-3-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona
 3-(5-(((3R,6R)-1-etil-6-metilpiperidin-3-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona	 3-(5-(((R)-1-((S)-sec-butil)piperidin-3-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona
 3-(5-(((R)-1-(but-2-in-1-il)piperidin-3-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona	 3-(5-(((3R,5R)-1-etil-5-hidroxipiperidin-3-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona
 3-(5-(((R)-1-(3-ciclopropilprop-2-in-1-il)piperidin-3-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona	 3-(5-(((3R,4S)-1-etil-4-metilpiperidin-3-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona
 3-(5-(((R)-1-((1s,3S)-3-etoxiciclobutil)piperidin-3-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona	 3-(5-(((3S,5S)-1-etil-5-metilpiperidin-3-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona

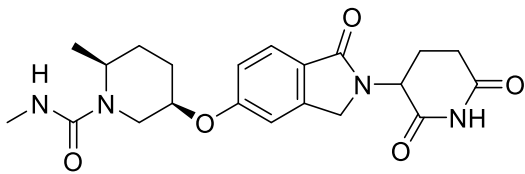
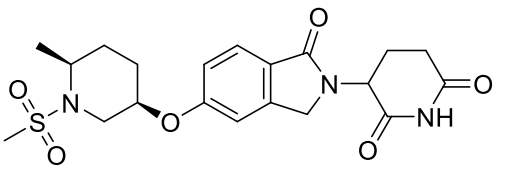
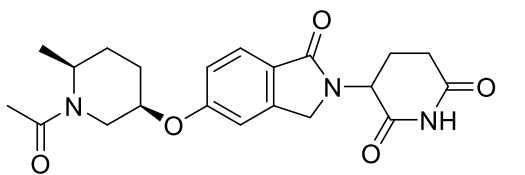
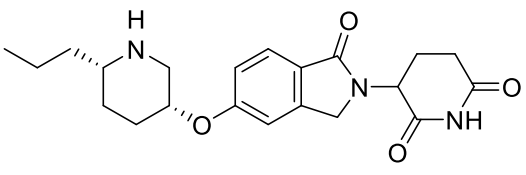
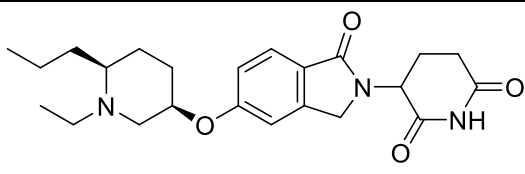
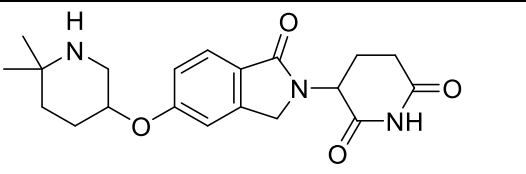
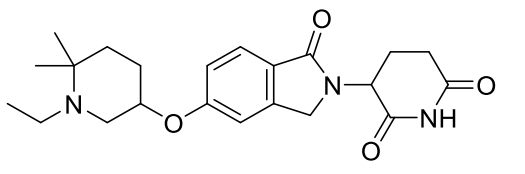
 3-(5-(((R)-1-(((1R,3R)-3-metoxiciclobutyl)metil)piperidin-3-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona	 3-(5-(((3S,4R)-1-etil-4-metilpiperidin-3-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona
 3-(5-(((3R,4R)-1-etil-4-fluoropiperidin-3-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona	 3-(5-(((R)-1-ciclopentilpiperidin-3-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona
 3-(5-(((R)-1-etilazepan-3-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona	 3-(5-(((R)-1-ciclohexilpiperidin-3-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona
 3-(5-(((S)-1-etilazepan-3-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona	 3-(5-(((2R,3R)-1-etil-2-metilpiperidin-3-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona
 3-(5-(((2S,3S)-1-etil-2-metilpiperidin-3-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona	 3-(5-(((3S,5R)-1-etil-5-hidroxipiperidin-3-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona

 3-(5-(((R)-1-isobutylazepan-3-yl)oxy)-1-oxoisindolin-2-yl)piperidina-2,6-dione	 3-(5-(((3R,5S)-1-ethyl-5-metilpiperidin-3-il)oxi)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona
 3-(5-(((R)-1-etilpirrolidin-3-il)oxi)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona	 3-(5-(((3S,5S)-5-etoxi-1-etilpiperidin-3-il)oxi)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona
 3-(5-(((S)-1-etilpirrolidin-3-il)oxi)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona	 3-(5-(((3S,5R)-1-etil-5-metilpiperidin-3-il)oxi)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona
 3-(5-(((3R,6S)-1-etil-6-metilpiperidin-3-il)oxi)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona	 3-(5-(((3S,5S)-1-etil-5-metoxipiperidin-3-il)oxi)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona
 3-(5-(((3R,4R)-1-etil-4-metilpiperidin-3-il)oxi)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona	 3-(5-(((R)-7-etil-7-azaspiro[3.5]nonan-5-il)oxi)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona

 3-(5-(((3R,5R)-1-etil-5-metoxipiperidin-3-il)oxi)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona	 3-(5-(((3S,4S)-1-etil-4-fluoropiperidin-3-il)oxi)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona
 3-(5-(((3S,4S)-1-etil-4-metilpiperidin-3-il)oxi)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona	 3-(5-(((3S,4R)-1-etil-4-fluoropiperidin-3-il)oxi)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona
 3-(5-(((2-azabicyclo[2.2.1]heptan-6-il)oxi)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona	 3-(5-(((3R,4S)-1-etil-4-fluoropiperidin-3-il)oxi)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona
 3-(5-(((3R,5S)-1-etil-5-hidroxipiperidin-3-il)oxi)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona	 3-(5-(((3R,5S)-1-etil-5-fluoropiperidin-3-il)oxi)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona
 3-(5-(((S)-1-etil-4,4-dimetilpiperidin-3-il)oxi)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona	 3-(5-(((3R,5R)-1-etil-5-fluoropiperidin-3-il)oxi)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona

 3-(5-(((R)-1-etil-4,4-dimetilpiperidin-3-il)oxi)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona	 3-(5-(((R)-1-((S)-sec-butil)-4,4-dimetilpiperidin-3-il)oxi)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona
 3-(5-(((S)-1-((S)-sec-butil)-4,4-dimetilpiperidin-3-il)oxi)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona	 3-(5-((2-etil-2-azabiciclo[2.2.1]heptan-6-il)oxi)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona
 3-(5-(((3R,5R)-1-etil-5-metilpiperidin-3-il)oxi)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona	 3-(5-(((3R,5R)-5-etoxi-1-etilpiperidin-3-il)oxi)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona
 3-(5-(((3R,5R)-5-hidroxi-1-isopropilpiperidin-3-il)oxi)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona	 (3R,5R)-3-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)oxi)-5-etoxi-N-metilpiperidina-1-carboxamida
	

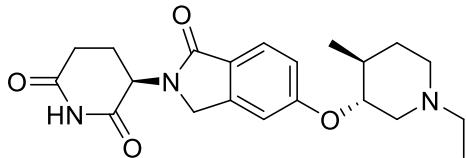
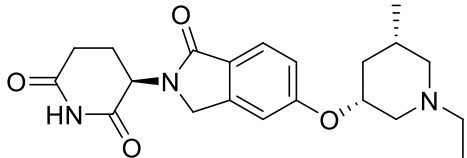
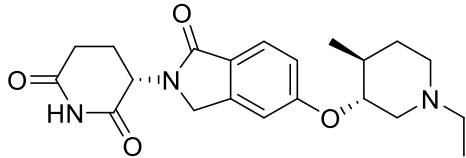
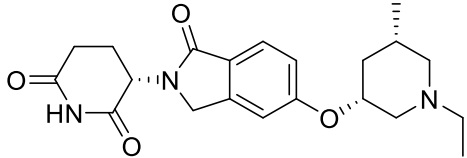
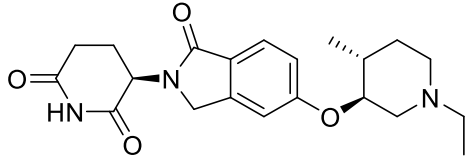
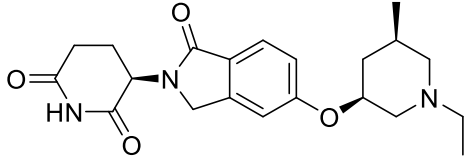
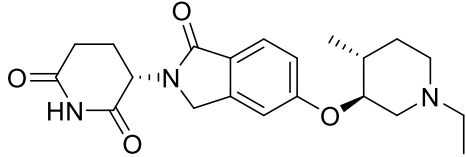
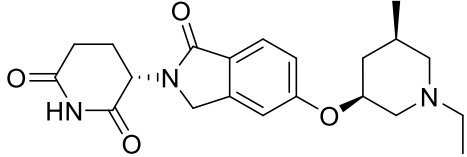
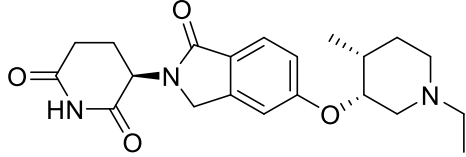
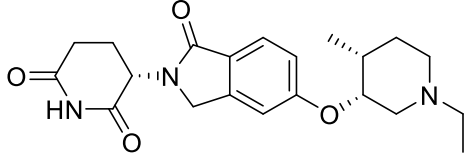
etilo (3R,5R)-3-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)oxi)-5-etoxipiperidina-1-carboxilato	3-(5-(((3R,5R)-1-acetil-5-etoxipiperidin-3-il)oxi)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona
	
3-(5-(((3R,5R)-5-etoxi-1-(metilsulfonil)piperidin-3-il)oxi)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona	3-(5-(((3R,5R)-5-etoxi-1-isobutilpiperidin-3-il)oxi)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona
	
3-(5-(((3R,5R)-1-ciclobutil-5-etoxipiperidin-3-il)oxi)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona	3-(5-(((3R,5R)-5-etoxi-1-isopropilpiperidin-3-il)oxi)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona
	
3-(5-(((3R,5R)-1-isopropil-5-metilpiperidin-3-il)oxi)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona	3-(5-(((3R,5R)-1-isobutil-5-metilpiperidin-3-il)oxi)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona
	
3-(5-(((3R,5R)-5-metil-1-(metilsulfonil)piperidin-3-il)oxi)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona	3-(5-(((3R,6S)-1-isopropil-6-metilpiperidin-3-il)oxi)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona
	

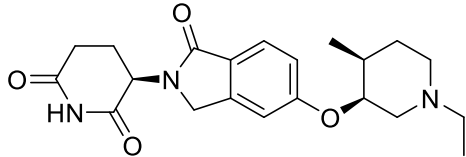
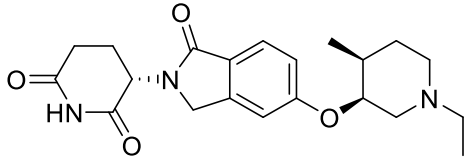
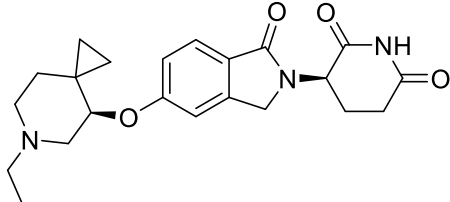
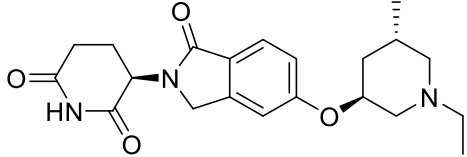
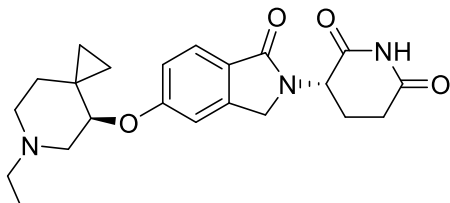
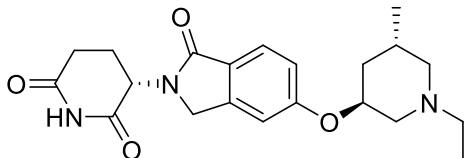
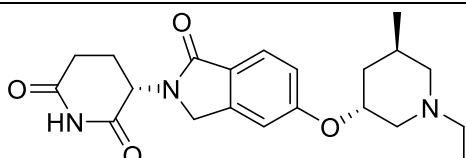
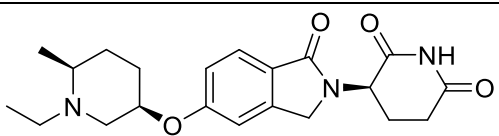
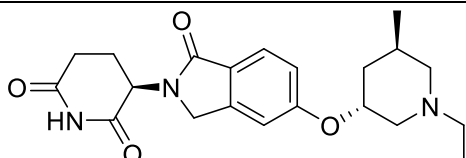
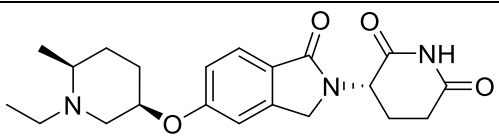
3-(5-(((3R,6S)-1-ciclobutil-6-metilpiperidin-3-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona	etilo (2S,5R)-5-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)oxi)-2-metilpiperidina-1-carboxilato
	
(2S,5R)-5-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)oxi)-N,2-dimetilpiperidina-1-carboxamida	3-(5-(((3R,6S)-6-metil-1-(metilsulfonil)piperidin-3-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona
	
3-(5-(((3R,6S)-1-acetil-6-metilpiperidin-3-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona	3-(1-oxo-5-(((3R,6S)-6-propilpiperidin-3-il)oxi)isoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona
	
3-(5-(((3R,6S)-1-etil-6-propilpiperidin-3-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona	3-(5-((6,6-dimetilpiperidin-3-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona; y
	
3-(5-((1-etil-6,6-dimetilpiperidin-3-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona.	

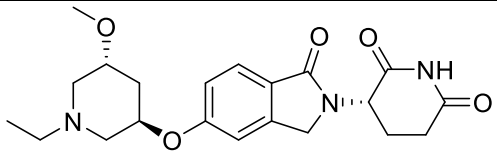
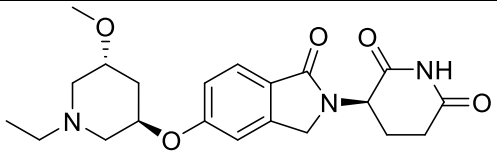
Forma de realización 43. Un compuesto de fórmula (I'), (I'') o (I) de acuerdo con cualquiera de las Formas de realización 1 a 3 y 42, o una de sus sales, hidratos, solvatos, profármacos, estereoisómeros o tautómeros farmacéuticamente aceptables, donde la configuración absoluta en el estereocentro de glutarimida es *S*.

- 5 Forma de realización 44. Un compuesto de fórmula (I'), (I'') o (I) de acuerdo con cualquiera de las Formas de realización 1 a 3 y 42, o una de sus sales, hidratos, solvatos, profármacos, estereoisómeros o tautómeros farmacéuticamente aceptables, donde la configuración absoluta en el estereocentro de glutarimida es *R*.

Forma de realización 45. Un compuesto de fórmula (I'), (I'') o (I) de acuerdo con cualquiera de las Formas de realización 1 a 3, y 42 a 44, o una de sus sales, hidratos, solvatos, profármacos, estereoisómeros o tautómeros farmacéuticamente aceptables, seleccionado de:

 (R)-3-(5-(((3R,4S)-1-etil-4-metilpiperidin-3-il)oxi)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona	 (R)-3-(5-(((3R,5S)-1-etil-5-metilpiperidin-3-il)oxi)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona
 (S)-3-(5-(((3R,4S)-1-etil-4-metilpiperidin-3-il)oxi)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona	 (S)-3-(5-(((3R,5S)-1-etil-5-metilpiperidin-3-il)oxi)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona
 (R)-3-(5-(((3S,4R)-1-etil-4-metilpiperidin-3-il)oxi)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona	 (R)-3-(5-(((3S,5R)-1-etil-5-metilpiperidin-3-il)oxi)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona
 (S)-3-(5-(((3S,4R)-1-etil-4-metilpiperidin-3-il)oxi)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona	 (S)-3-(5-(((3S,5R)-1-etil-5-metilpiperidin-3-il)oxi)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona
 (R)-3-(5-(((3R,4R)-1-etil-4-metilpiperidin-3-il)oxi)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona	 (S)-3-(5-(((3R,4R)-1-etil-4-metilpiperidin-3-il)oxi)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona

 (R)-3-(5-(((3S,4S)-1-etil-4-metilpiperidin-3-il)oxi)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona	 (S)-3-(5-(((3S,4S)-1-etil-4-metilpiperidin-3-il)oxi)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona
 (R)-3-(5-(((R)-6-etil-6-azaspiro[2.5]octan-4-il)oxi)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona	 (R)-3-(5-(((3S,5S)-1-etil-5-metilpiperidin-3-il)oxi)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona
 (S)-3-(5-(((R)-6-etil-6-azaspiro[2.5]octan-4-il)oxi)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona	 (S)-3-(5-(((3S,5S)-1-etil-5-metilpiperidin-3-il)oxi)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona
 (S)-3-(5-(((3R,5R)-1-etil-5-metilpiperidin-3-il)oxi)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona	 (R)-3-(5-(((3R,6S)-1-etil-6-metilpiperidin-3-il)oxi)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona
 (R)-3-(5-(((3R,5R)-1-etil-5-metilpiperidin-3-il)oxi)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona	 (S)-3-(5-(((3R,6S)-1-etil-6-metilpiperidin-3-il)oxi)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona

 (S)-3-(5-(((3R,5R)-1-etil-5-metoxipiperidin-3-il)oxi)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona; y	 (R)-3-(5-(((3R,5R)-1-etil-5-metoxipiperidin-3-il)oxi)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona.
--	---

Forma de realización 46. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Formas de realización anteriores, o una de sus sales, hidratos, solvatos, profármacos, estereoisómeros o tautómeros farmacéuticamente aceptables, y un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable.

Forma de realización 47. Un método de tratamiento o prevención de una enfermedad o un trastorno en un sujeto que lo necesita, donde el método comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Formas de realización 1 a 45, o una de sus sales, hidratos, solvatos, profármacos, estereoisómeros o tautómeros farmacéuticamente aceptables.

Forma de realización 48. Un método de degradación de la proteína WIZ en un sujeto que lo necesita, donde el método comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Formas de realización 1 a 45, o una de sus sales, hidratos, solvatos, profármacos, estereoisómeros o tautómeros farmacéuticamente aceptables.

Forma de realización 49. Un método de inhibición de la expresión de la proteína WIZ en un sujeto que lo necesita, donde el método comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Formas de realización 1 a 45, o una de sus sales, hidratos, solvatos, profármacos, estereoisómeros o tautómeros farmacéuticamente aceptables.

Forma de realización 50. Un método de inhibición, reducción o eliminación de la actividad de la proteína WIZ o de la expresión de la proteína WIZ, donde el método comprende administrar al sujeto un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Formas de realización 1 a 45, o una de sus sales, hidratos, solvatos, profármacos, estereoisómeros o tautómeros farmacéuticamente aceptables.

Forma de realización 51. Un método de inducción o promoción de la hemoglobina fetal en un sujeto que lo necesita, donde el método comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Formas de realización 1 a 45, o una de sus sales, hidratos, solvatos, profármacos, estereoisómeros o tautómeros farmacéuticamente aceptables.

Forma de realización 52. Un método de reactivación de la producción o expresión de la hemoglobina fetal en un sujeto que lo necesita, donde el método comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Formas de realización 1 a 45, o una de sus sales, hidratos, solvatos, profármacos, estereoisómeros o tautómeros farmacéuticamente aceptables.

Forma de realización 53. Un método de aumento de la expresión de la hemoglobina fetal en un sujeto que lo necesita, donde el método comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Formas de realización 1 a 45, o una de sus sales, hidratos, solvatos, profármacos, estereoisómeros o tautómeros farmacéuticamente aceptables.

Forma de realización 54. Un método de tratamiento de una hemoglobinopatía, por ejemplo, una beta-hemoglobinopatía, en un sujeto que lo necesita, donde el método comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Formas de realización 1 a 45, o una de sus sales, hidratos, solvatos, profármacos, estereoisómeros o tautómeros farmacéuticamente aceptables.

Forma de realización 55. Un método de tratamiento de una enfermedad de células falciformes en un sujeto que lo necesita, donde el método comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Formas de realización 1 a 45, o una de sus sales, hidratos, solvatos, profármacos, estereoisómeros o tautómeros farmacéuticamente aceptables.

Forma de realización 56. Un método de tratamiento de beta-talasemia en un sujeto que lo necesita, donde el método comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Formas de realización 1 a 45, o una de sus sales, hidratos, solvatos, profármacos, estereoisómeros o tautómeros farmacéuticamente aceptables.

Forma de realización 57. Un método de tratamiento de una enfermedad o un trastorno afectado por la modulación de los niveles de proteína WIZ que comprende administrar al paciente que lo necesita un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Formas de realización 1 a 45, o una de sus sales, hidratos, solvatos, profármacos, estereoisómeros o tautómeros farmacéuticamente aceptables.

Forma de realización 58. Un método de tratamiento o prevención de un trastorno afectado por la reducción de los niveles de proteína WIZ, en un sujeto que lo necesita, donde el método comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Formas de realización 1 a 45, o una de sus sales, hidratos, solvatos, profármacos, estereoisómeros o tautómeros farmacéuticamente aceptables.

Forma de realización 59. Un método para la reducción de los niveles de proteína WIZ en un sujeto que comprende el paso de administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Formas de

realización 1 a 45, o una de sus sales, hidratos, solvatos, profármacos, estereoisómeros o tautómeros farmacéuticamente aceptables.

Forma de realización 60. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Formas de realización 1 a 45, o una de sus sales, hidratos, solvatos, profármacos, estereoisómeros o tautómeros farmacéuticamente aceptables, para el uso como un medicamento.

Forma de realización 61. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Formas de realización 1 a 45, o una de sus sales, hidratos, solvatos, profármacos, estereoisómeros o tautómeros farmacéuticamente aceptables, para el uso en el tratamiento de una enfermedad o de un trastorno seleccionado de enfermedad de células falciformes y beta-talasemia.

Forma de realización 62. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Formas de realización 1 a 45, o una de sus sales, hidratos, solvatos, profármacos, estereoisómeros o tautómeros farmacéuticamente aceptables, para el uso en el tratamiento o la prevención de una enfermedad o un trastorno en un sujeto que lo necesita.

Forma de realización 63. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Formas de realización 1 a 45, o una de sus sales, hidratos, solvatos, profármacos, estereoisómeros o tautómeros farmacéuticamente aceptables, para el uso en el tratamiento o la prevención de un trastorno afectado por la reducción de los niveles de proteína WIZ, en un sujeto que lo necesita.

Forma de realización 64. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Formas de realización 1 a 45, o una de sus sales, hidratos, solvatos, profármacos, estereoisómeros o tautómeros farmacéuticamente aceptables, para el uso en la inhibición de la expresión de la proteína WIZ en un sujeto que lo necesita.

Forma de realización 65. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Formas de realización 1 a 45, o una de sus sales, hidratos, solvatos, profármacos, estereoisómeros o tautómeros farmacéuticamente aceptables, para el uso en la degradación de la proteína WIZ en un sujeto que lo necesita.

Forma de realización 66. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Formas de realización 1 a 45, o una de sus sales, hidratos, solvatos, profármacos, estereoisómeros o tautómeros farmacéuticamente aceptables, para el uso en la inhibición, reducción o eliminación de la actividad de la proteína WIZ o de la expresión de la proteína WIZ en un sujeto que lo necesita.

Forma de realización 67. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Formas de realización 1 a 45, o una de sus sales, hidratos, solvatos, profármacos, estereoisómeros o tautómeros farmacéuticamente aceptables, para el uso en la inducción o promoción de la hemoglobina fetal en un sujeto que lo necesita.

Forma de realización 68. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Formas de realización 1 a 45, o una de sus sales, hidratos, solvatos, profármacos, estereoisómeros o tautómeros farmacéuticamente aceptables, para el uso en la reactivación de la producción o expresión de la hemoglobina fetal en un sujeto que lo necesita.

Forma de realización 69. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Formas de realización 1 a 45, o una de sus sales, hidratos, solvatos, profármacos, estereoisómeros o tautómeros farmacéuticamente aceptables, para el uso en el aumento de la expresión de la hemoglobina fetal en un sujeto que lo necesita.

- 5 Forma de realización 70. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Formas de realización 1 a 45, o una de sus sales, hidratos, solvatos, profármacos, estereoisómeros o tautómeros farmacéuticamente aceptables, para el uso en el tratamiento de una hemoglobinopatía en un sujeto que lo necesita.

- Forma de realización 71. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Formas de
10 realización 1 a 45, o una de sus sales, hidratos, solvatos, profármacos, estereoisómeros o tautómeros farmacéuticamente aceptables, para el uso en el tratamiento de una enfermedad de células falciformes en un sujeto que lo necesita.

- Forma de realización 72. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Formas de
15 realización 1 a 45, o una de sus sales, hidratos, solvatos, profármacos, estereoisómeros o tautómeros farmacéuticamente aceptables, para el uso en tratamiento de beta-talasemia en un sujeto que lo necesita.

- Forma de realización 73. Uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Formas de
realización 1 a 45, o una de sus sales, hidratos, solvatos, profármacos, estereoisómeros o
20 tautómeros farmacéuticamente aceptables, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad o un trastorno afectado por la reducción de los niveles de proteína WIZ, la inhibición de la expresión de proteína WIZ o la degradación de la proteína WIZ.

- Forma de realización 74. Uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Formas de
realización 1 a 45, o una de sus sales, hidratos, solvatos, profármacos, estereoisómeros o
25 tautómeros farmacéuticamente aceptables, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad o un trastorno afectado por inducción o promoción de la hemoglobina fetal.

- Forma de realización 75. Uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Formas de
realización 1 a 45, o una de sus sales, hidratos, solvatos, profármacos, estereoisómeros o
30 tautómeros farmacéuticamente aceptables, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad o un trastorno afectado por la reactivación de la producción o expresión de la hemoglobina fetal.

- Forma de realización 76. Uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Formas de
realización 1 a 45, o una de sus sales, hidratos, solvatos, profármacos, estereoisómeros o
35 tautómeros farmacéuticamente aceptables, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad o un trastorno afectado por el aumento de la expresión de la hemoglobina fetal.

Forma de realización 77. El uso de acuerdo con cualquiera de las Formas de realización 73 a 76, donde la enfermedad o el trastorno se selecciona de enfermedad de células falciformes y beta-talasemia.

Forma de realización 78. Uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Formas de realización 1 a 45, o una de sus sales, hidratos, solvatos, profármacos, estereoisómeros o tautómeros farmacéuticamente aceptables, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad o un trastorno afectado por la reducción de los niveles de proteína WIZ, la inhibición de la expresión de proteína WIZ o la degradación de la proteína WIZ.

Forma de realización 79. Uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Formas de realización 1 a 45, o una de sus sales, hidratos, solvatos, profármacos, estereoisómeros o tautómeros farmacéuticamente aceptables, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad o un trastorno afectado por la inducción de la hemoglobina fetal.

Forma de realización 80. Uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Formas de realización 1 a 45, o una de sus sales, hidratos, solvatos, profármacos, estereoisómeros o tautómeros farmacéuticamente aceptables, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad o un trastorno afectado por la reactivación de la producción o expresión de la hemoglobina fetal.

Forma de realización 81. Uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Formas de realización 1 a 45, o una de sus sales, hidratos, solvatos, profármacos, estereoisómeros o tautómeros farmacéuticamente aceptables, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad o un trastorno afectado por el aumento de la expresión de la hemoglobina fetal.

Forma de realización 82. El uso de acuerdo con cualquiera de las Formas de realización 78 a 81, donde la enfermedad o el trastorno se selecciona de enfermedad de células falciformes y beta-talasemia.

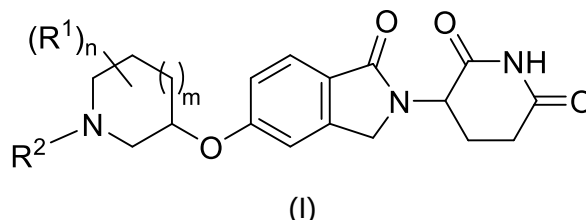
Forma de realización 83. Uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Formas de realización 1 a 45, o una de sus sales, hidratos, solvatos, profármacos, estereoisómeros o tautómeros farmacéuticamente aceptables, en el tratamiento de una enfermedad o de un trastorno afectado por la reducción de los niveles de proteína WIZ, la inhibición de la expresión de proteína WIZ o la degradación de la proteína WIZ.

Forma de realización 84. Uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Formas de realización 1 a 45, o una de sus sales, hidratos, solvatos, profármacos, estereoisómeros o tautómeros farmacéuticamente aceptables, en el tratamiento de una enfermedad o de un trastorno afectado por la inducción de la hemoglobina fetal, reactivación de la producción o expresión de la hemoglobina fetal, o el aumento de la expresión de la hemoglobina fetal.

Forma de realización 85. El uso de acuerdo con cualquiera de las Formas de realización 83 y 84, donde la enfermedad o el trastorno se selecciona de enfermedad de células falciformes y beta-talasemia.

Forma de realización 86. Una combinación farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Formas de realización 1 a 45, o una de sus sales, hidratos, solvatos, profármacos, estereoisómeros o tautómeros farmacéuticamente aceptables, y uno o más agentes terapéuticos adicionales.

- 5 Forma de realización 87. Un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales, hidratos, solvatos, profármacos, estereoisómeros o tautómeros farmacéuticamente aceptables, para el uso como un medicamento, donde:



- 10 cada R^1 se selecciona de manera independiente de hidrógeno, C_1 – C_6 alquilo, hidroxilo, halo, C_1 – C_6 haloalquilo, C_1 – C_6 haloalcóxido, y C_1 – C_6 alcóxido; o 2 R^1 en el mismo átomo de carbono junto con el mismo átomo de carbono al cual están unidos forman un C_3 – C_8 cicloalquilo; o 2 R^1 en átomos de carbono adyacentes junto con los átomos de carbono adyacentes a los cuales están unidos forman un C_3 – C_8 cicloalquilo; o 2 R^1 en átomos de carbono no adyacentes junto con los átomos de carbono no adyacentes a los cuales están unidos forman un anillo de puente (por ejemplo, C_1 – C_3 alquilenó anillo de puente);

R^2 se selecciona de hidrógeno, C_3 – C_{11} cicloalquilo, heterociclilo de 4 a 11 miembros que comprende 1–2 heteroátomos seleccionados de manera independiente de N, O, y S, C_1 – C_6 haloalquilo, C_2 – C_6 alquénilo, C_2 – C_6 alquínilo y C_1 – C_{10} alquilo,

- 20 donde los C_3 – C_{11} cicloalquilo, C_2 – C_6 alquénilo y C_1 – C_{10} alquilo están cada uno sustituidos de manera independiente con 0–5 (o 0–4, 0–3, 0–2, 0–1) ocurrencias de R^3 ;

cada R^3 se selecciona de manera independiente de C_1 – C_6 alcóxido, halo, C_6 – C_{10} arilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros que comprende 1–4 heteroátomos seleccionados de manera independiente de N, O, y S, heterociclilo de 4 a 11 miembros que comprende 1–2 heteroátomos seleccionados de manera independiente de N, O, y S, y C_3 – C_8 cicloalquilo, donde los C_6 – C_{10} arilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, heterociclilo de 4 a 11 miembros, y C_3 – C_8 cicloalquilo están cada uno sustituidos de manera independiente con 0–4 ocurrencias de R^4 ;

cada R^4 se selecciona de manera independiente de C_1 – C_{10} alquilo, C_1 – C_6 alcóxido, halo, y C_3 – C_8 cicloalquilo, donde el C_3 – C_8 cicloalquilo está sustituido con 0–3 ocurrencias de R^5 ;

- 30 cada R^5 se selecciona de manera independiente de –CN, C_1 – C_6 alquilo, C_1 – C_6 alcóxido, hidroxilo, y C_1 – C_6 haloalquilo;

n es 0, 1, 2, 3 o 4; y

m es 0, 1 o 2.

Forma de realización 88. Un compuesto de fórmula (I), o una de sus sales, hidratos, solvatos, profármacos, estereoisómeros o tautómeros farmacéuticamente aceptables, para el uso en un

método definido por cualquiera de las Formas de realización 61 a 72, donde el compuesto de fórmula (I) se define de acuerdo con la Forma de realización 87.

Forma de realización 89. Un método como se define por cualquiera de las Formas de realización 47 a 59, donde el compuesto se define de acuerdo con la Forma de realización 87.

- 5 Forma de realización 90. Uso de un compuesto de fórmula (I), o una de sus sales, hidratos, solvatos, profármacos, estereoisómeros o tautómeros farmacéuticamente aceptables, en un método como se define por cualquiera de las Formas de realización 73 a 85, donde el compuesto de fórmula (I) se define de acuerdo con la Forma de realización 87.

De acuerdo con la selección de los materiales de partida y los procedimientos, los
10 compuestos pueden estar presentes en forma de uno de los posibles isómeros o como mezclas de los mismos, por ejemplo, como isómeros ópticos puros, o como mezclas de isómeros, tales como racematos y mezclas diastereoméricas, según en el número de centros asimétricos. La divulgación pretende incluir todos dichos posibles isómeros, incluidas las mezclas racémicas, las mezclas enantioméricamente enriquecidas, las mezclas diastereoméricas y las formas
15 ópticamente puras. Los isómeros (*R*) y (*S*) ópticamente activos se pueden preparar usando sintones quirales o reactivos quirales, o se pueden resolver usando técnicas convencionales. Si el compuesto contiene un cicloalquilo disustituido o trisustituido, el o los sustituyentes de cicloalquilo pueden tener una configuración *cis* o *trans*. La divulgación incluye las configuraciones *cis* y *trans* de grupos cicloalquilo sustituidos, así como mezclas de las mismas. También se
20 pretende incluir todas las formas tautoméricas. En particular, cuando un anillo heteroarilo que contiene N como un átomo de anillo es 2-piridona, por ejemplo, se incluyen tautómeros en los que el carbonilo se representa como un hidroxilo (por ejemplo, 2-hidroxipiridina).

Sales farmacéuticamente aceptables.

Como se usan en el presente documento, los términos "sal" o "sales" se refieren a una
25 sal de adición de ácido o de adición de base de un compuesto de la divulgación. Las "sales" incluyen en particular "sales farmacéuticamente aceptables". El término "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a sales que retienen la eficacia biológica y las propiedades de los compuestos de esta divulgación y, que normalmente no son indeseables biológicamente o de otro modo. Los compuestos de la divulgación pueden ser capaces de formar
30 sales de ácidos y/o bases en virtud de la presencia de grupos amino y/o carboxilo o grupos similares a estos.

Las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables se pueden formar con ácidos inorgánicos y ácidos orgánicos. Los ácidos inorgánicos a partir de los cuales se pueden derivar sales incluyen, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido
35 nítrico, ácido fosfórico y similares. Los ácidos orgánicos a partir de los cuales se pueden derivar sales incluyen, por ejemplo, ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido oxálico, ácido maleico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido

benzoico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido toluenosulfónico, ácido sulfosalicílico, ácido fórmico, ácido trifluoroacético y similares.

Las sales de adición de bases farmacéuticamente aceptables se pueden formar con bases inorgánicas y orgánicas. Las bases inorgánicas a partir de las cuales se pueden derivar sales incluyen, por ejemplo, sales de amonio y metales de las columnas I a XII de la tabla periódica. En ciertas formas de realización, las sales se derivan de sodio, potasio, amonio, calcio, magnesio, hierro, plata, zinc y cobre; sales particularmente adecuadas incluyen sales de amonio, potasio, sodio, calcio y magnesio.

Las bases orgánicas a partir de las cuales se pueden derivar las sales incluyen, por ejemplo, aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas que incluyen aminas sustituidas naturales, aminas cíclicas, resinas de intercambio iónico básicas y similares. Ciertas aminas orgánicas incluyen isopropilamina, benzatina, colinato, dietanolamina, dietilamina, lisina, meglumina, piperazina y trometamina.

En otro aspecto, la divulgación proporciona compuestos en forma de sal de acetato, ascorbato, adipato, aspartato, benzoato, besilato, bromuro/bromhidrato, bicarbonato/carbonato, bisulfato/sulfato, canforsulfonato, caprato, cloruro/clorhidrato, clorteofilonato, citrato, etandisulfonato, fumarato, gluceptato, gluconato, glucuronato, glutamato, glutarato, glicolato, hipurato, yodhidrato/yoduro, isetionato, lactato, lactobionato, laurilsulfato, malato, maleato, malonato, mandelato, mesilato, metilsulfato, mucato, naftoato, napsilato, nicotinato, nitrato, octadecanoato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato, fosfato/hidrógeno fosfato/dihidrógeno fosfato, poligalacturonato, propionato, sebacato, stearato, succinato, sulfosalicilato, sulfato, tartrato, tosilato trifenatato, trifluoroacetato o xinafoato

En otro aspecto, la divulgación proporciona compuestos en forma de sal de sodio, potasio, amonio, calcio, magnesio, hierro, plata, zinc, cobre, isopropilamina, benzatina, colinato, dietanolamina, dietilamina, lisina, meglumina, piperazina o trometamina

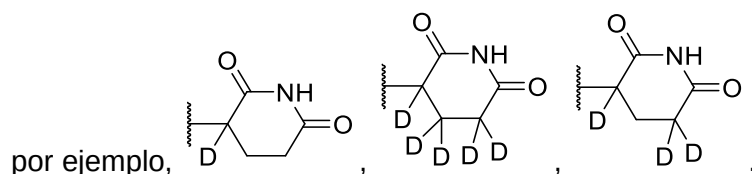
Preferentemente, las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmulas (I'), (I''), (I), (I-i), (IA), (IA-i), (IA-ii), (IA-iii), (IB), (IB-i), (IB-ii), (IB-iii), (IC), (IC-i), (IC-ii), (ID), (ID-i), y (ID-ii) son sales de adición de ácido.

Compuestos marcados isotópicamente.

Cualquier fórmula proporcionada aquí además pretende representar formas no marcadas así como formas isotópicamente marcadas de los compuestos. Los compuestos marcados isotópicamente tienen estructuras representadas por las fórmulas dadas en este documento, excepto que uno o más átomos son reemplazados por un átomo que tiene una masa atómica o un número de masa seleccionados. Los ejemplos de isótopos que se pueden incorporar en los compuestos de la divulgación incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, azufre, flúor, cloro y yodo, tales como ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{18}O , ^{15}N , ^{18}F , ^{17}O , ^{18}O , ^{35}S , ^{36}Cl , ^{123}I , ^{124}I , ^{125}I , respectivamente. La divulgación incluye diversos compuestos marcados isotópicamente como se define aquí, por ejemplo, aquellos en los que están presentes isótopos radiactivos, tales

como ^3H y ^{14}C , o aquellos en los que están presentes isótopos no radiactivos, tales como ^2H y ^{13}C . Dichos compuestos marcados isotópicamente son útiles en estudios metabólicos (con ^{14}C), estudios cinéticos de reacción (con, por ejemplo, ^2H o ^3H), técnicas de detección o formación de imágenes, tales como la tomografía por emisión de positrones (PET, conforme a sus siglas en inglés) o la tomografía computarizada por emisión de fotón único (SPECT, conforme a sus siglas en inglés), incluidos los ensayos de distribución de fármacos o sustratos en tejidos, o en el tratamiento radiactivo de pacientes. En particular, un compuesto ^{18}F puede ser particularmente deseable para estudios de PET o SPECT. Compuestos isotópicamente marcados de las fórmulas (I'), (I''), (I), (I-i), (IA), (IA-i), (IA-ii), (IA-iii), (IB), (IB-i), (IB-ii), (IB-iii), (IC), (IC-i), (IC-ii), (ID), (ID-i), y (ID-ii) generalmente se puede preparar mediante técnicas convencionales conocidas por los expertos en la técnica, o mediante procesos análogos a los descritos en los Ejemplos y Esquemas generales adjuntos (p. ej., los Esquemas generales 5a y 5b) utilizando un reactivo marcado isotópicamente apropiado en lugar del reactivo no marcado empleado previamente.

En una forma de realización de cualquier aspecto de la presente divulgación, los hidrógenos en el compuesto de fórmula (I'), (I'') o (I) están presentes en sus abundancias isotópicas normales. En otra forma de realización, los hidrógenos están isotópicamente enriquecidos en deuterio (D), y en una forma de realización particular de la invención, los hidrógenos en la porción glutarimida en los compuestos de Fórmula (I) están enriquecidos en D,



Además, la sustitución con isótopos más pesados, particularmente deuterio (es decir, ^2H o D) puede brindar ciertas ventajas terapéuticas que resultan de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, una mayor vida media *in vivo*, o requisitos de dosificación reducidos, o una mejora en el índice terapéutico. Se entiende que el deuterio en este contexto se considera un sustituyente de un compuesto de fórmula ((I'), (I''), (I), (I-i), (IA), (IA-i), (IA-ii), (IA-iii), (IB), (IB-i), (IB-ii), (IB-iii), (IC), (IC-i), (IC-ii), (ID), (ID-i), o (ID-ii)). La concentración de dicho isótopo más pesado, específicamente deuterio, puede definirse mediante el factor de enriquecimiento isotópico. El término "factor de enriquecimiento isotópico" como se usa en este documento significa la relación entre la abundancia isotópica y la abundancia natural de un isótopo especificado. Si un sustituyente en un compuesto de esta divulgación se denomina deuterio, dicho compuesto tiene un factor de enriquecimiento isotópico para cada átomo de deuterio designado de por lo menos 3500 (52,5 % de incorporación de deuterio en cada átomo de deuterio designado), por lo menos 4000 (60 % de incorporación de deuterio), por lo menos 4500 (67,5 % incorporación de deuterio), por lo menos 5000 (75 % de incorporación de deuterio), por lo menos 5500 (82,5 % de incorporación de deuterio), por lo menos 6000 (90 % de incorporación de deuterio incorporación), por lo menos 6333,3 (95 % de incorporación de deuterio), por lo menos

6466,7 (97 % de incorporación de deuterio), por lo menos 6600 (99 % de incorporación de deuterio), o por lo menos 6633,3 (99,5 % de incorporación de deuterio).

Los solvatos farmacéuticamente aceptables de acuerdo con la divulgación incluyen aquellos en los que el solvente de cristalización puede estar sustituido isotópicamente, por ejemplo, D₂O,
5 d₆-acetona, d₆-DMSO.

Compuestos de la divulgación, por ejemplo, compuestos de las fórmulas (I'), (I''), (I), (I-i), (IA), (IA-i), (IA-ii), (IA-iii), (IB), (IB-i), (IB-ii), (IB-iii), (IC), (IC-i), (IC-ii), (ID), (ID-i) y (ID-ii), que contienen grupos capaces de actuar como donantes y/o aceptores de enlaces de hidrógeno pueden ser capaces de formar cocristales con formadores de cocristales adecuados. Estos
10 cocristales se pueden preparar a partir de compuestos de fórmulas (I'), (I''), (I), (I-i), (IA), (IA-i), (IA-ii), (IA-iii), (IB), (IB-i), (IB-ii), (IB-iii), (IC), (IC-i), (IC-ii), (ID), (ID-i) y (ID-ii) mediante procedimientos de formación de cocristales conocidos. Dichos procedimientos incluyen molienda, calentamiento, cosublimación, cofusión o contacto en solución de compuestos de las fórmulas (I'), (I''), (I), (I-i), (IA), (IA-i), (IA-ii), (IA-iii), (IB), (IB-i), (IB-ii), (IB-iii), (IC), (IC-i), (IC-
15 ii), (ID), (ID-i) y (ID-ii) con el formador de cocristales en condiciones de cristalización, y el aislamiento de los cocristales así formados. Los formadores de cocristales adecuados incluyen los descritos en el documento WO 2004/078163.

Todos los métodos descritos en este documento se pueden realizar en cualquier orden adecuado, a menos que se indique lo contrario en este documento o que el contexto lo contradiga
20 claramente. El uso de cualquiera y todos los ejemplos, o de lenguaje ejemplar (p. ej., "tal como") que se proporciona en este documento tiene la intención de ilustrar mejor la divulgación, y no impone una limitación sobre el alcance de la divulgación de otro modo reivindicada.

Cualquier centro asimétrico (p. ej., carbono o similar) del compuesto o de los compuestos de la divulgación puede estar presente en una configuración racémica o enantioméricamente
25 enriquecida, por ejemplo, la configuración (*R*), (*S*) o (*R,S*). En ciertas formas de realización, por ejemplo, como una mezcla de enantiómeros, cada centro asimétrico está presente en por lo menos 10 % de exceso enantiomérico, por lo menos 20 % de exceso enantiomérico, por lo menos 30 % de exceso enantiomérico, por lo menos 40 % de exceso enantiomérico, por lo menos 50 % de exceso enantiomérico, por lo menos 60 % de exceso enantiomérico, por lo menos 70 % de
30 exceso enantiomérico, por lo menos 80 % de exceso enantiomérico, por lo menos 90 % de exceso enantiomérico, por lo menos 95 % de exceso enantiomérico, o por lo menos 99 % de exceso enantiomérico. En ciertas formas de realización, por ejemplo, en forma enantioméricamente enriquecida, cada centro asimétrico está presente en por lo menos 50 % de exceso enantiomérico, por lo menos 60 % de exceso enantiomérico, por lo menos 70 % de
35 exceso enantiomérico, por lo menos 80 % de exceso enantiomérico, por lo menos 90 % exceso enantiomérico, por lo menos 95 % de exceso enantiomérico, o por lo menos 99 % de exceso enantiomérico. Por lo tanto, los compuestos de la divulgación pueden estar presentes en una

mezcla racémica o en forma enantioméricamente enriquecida, o en forma enantiopura, o como una mezcla de diastereoisómeros.

En las fórmulas de los compuestos en cualquiera de los aspectos, las formas de realización o reivindicaciones de la presente solicitud, el término "  " en un C-sp³ indica la 5 estereoquímica absoluta, o bien (*R*) o (*S*). En las fórmulas de compuestos en cualquiera de los aspectos, las formas de realización o reivindicaciones de la presente solicitud, el término "....." en un C-sp³ indica la estereoquímica absoluta, o bien (*R*) o (*S*). En las fórmulas de compuestos en cualquiera de los aspectos, las formas de realización o reivindicaciones de la presente solicitud el término "  " en un C-sp³ representa un enlace covalente donde la estereoquímica 10 del enlace no está definida. Esto significa que el término "  " en un C-sp³ comprende una configuración (*S*) o una configuración (*R*) del respectivo centro quiral, o una de sus mezclas. Por lo tanto, las mezclas de estereoisómeros, por ejemplo, mezclas de enantiómeros, tales como racematos, y/o mezclas de diastereoisómeros están abarcadas por la presente divulgación.

En consecuencia, como se usa en el presente documento, un compuesto de la 15 divulgación puede estar en forma de uno de los posibles estereoisómeros, rotámeros, atropisómeros, tautómeros o mezclas de los mismos, por ejemplo, como estereoisómeros geométricos sustancialmente puros (*cis* o *trans*), diastereómeros, isómeros ópticos, racematos o mezclas de los mismos.

Cualquier mezcla resultante de estereoisómeros puede separarse sobre la base de las 20 diferencias fisicoquímicas de los constituyentes, en los isómeros geométricos u ópticos puros o sustancialmente puros, diastereómeros, racematos, por ejemplo, mediante cromatografía y/o cristalización fraccionada.

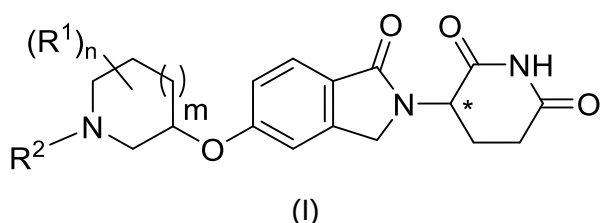
Cualquier racemato resultante de los compuestos de la divulgación o de los intermediarios se puede resolver en los isómeros ópticos (enantiómeros) mediante métodos conocidos, por 25 ejemplo, mediante la separación de sus sales diastereoméricas, obtenidas con un ácido o una base ópticamente activos, y la liberación del compuesto ácido o básico ópticamente activo. En particular, se puede emplear entonces un resto básico para resolver los compuestos de la descripción en sus antípodas ópticas, por ejemplo, mediante cristalización fraccionada de una sal formada con un ácido ópticamente activo, por ejemplo, ácido tartárico, ácido dibenzoil 30 tartárico, ácido diacetil tartárico, ácido di-*O*,*O'*-*p*-toluoil tartárico, ácido mandélico, ácido málico o ácido canfor-10-sulfónico. Los compuestos racémicos de la divulgación o los intermediarios racémicos también pueden resolverse mediante cromatografía quiral, por ejemplo, cromatografía líquida de alta presión (HPLC), utilizando un adsorbente quiral.

Además, los compuestos de la divulgación, incluidas sus sales, también pueden 35 obtenerse en forma de sus hidratos, o incluir otros solventes utilizados para su cristalización. Los compuestos de la descripción pueden formar solvatos inherentemente o por diseño, con solventes farmacéuticamente aceptables (incluida el agua); por lo tanto, se pretende que la

divulgación abarque tanto las formas solvatadas como las no solvatadas. El término "solvato" se refiere a un complejo molecular de un compuesto de la divulgación (incluidas sus sales farmacéuticamente aceptables) con una o más moléculas de solvente. Dichas moléculas de solvente son las que se usan comúnmente en la técnica farmacéutica, que se sabe que son inocuas para el receptor, por ejemplo, agua, etanol y similares. El término "hidrato" se refiere al complejo donde la molécula de solvente es agua. La presencia de solvatos puede ser identificada por un experto en la técnica con herramientas como la RMN.

Los compuestos de la divulgación, incluidas las sales, los hidratos y solvatos de los mismos, pueden formar polimorfos inherentemente o por diseño.

En los compuestos de la presente divulgación, como se ejemplifica mediante la fórmula (I), el estereocentro en la posición 3 del resto glutarimida (marcado con un *) puede ser propenso a la epimerización en condiciones básicas.



La separación de los diastereoisómeros (o enantiómeros, según sea el caso) en esta posición puede lograrse de acuerdo con técnicas de separación quiral conocidas en la técnica, por ejemplo, por SFC quiral. Por ejemplo, la separación se puede llevar a cabo de acuerdo con el Ejemplo 65.

En una forma de realización de los compuestos de la presente divulgación, la configuración absoluta en el estereocentro de glutarimida (marcado con un * arriba) es S.

En otra forma de realización de los compuestos de la presente divulgación, la configuración absoluta en el estereocentro de glutarimida (marcado con un * arriba) es R.

En una forma de realización, se proporciona un compuesto como se describe en cualquiera de los Ejemplos o de acuerdo con cualquiera de las Formas de realización 1 a 42, en el que la configuración absoluta en el estereocentro de glutarimida (marcado con un * arriba) es S.

En otra forma de realización, se proporciona un compuesto como se describe en cualquiera de los Ejemplos o de acuerdo con cualquiera de las Formas de realización 1 a 42, en el que la configuración absoluta en el estereocentro de glutarimida (marcado con un * arriba) es R.

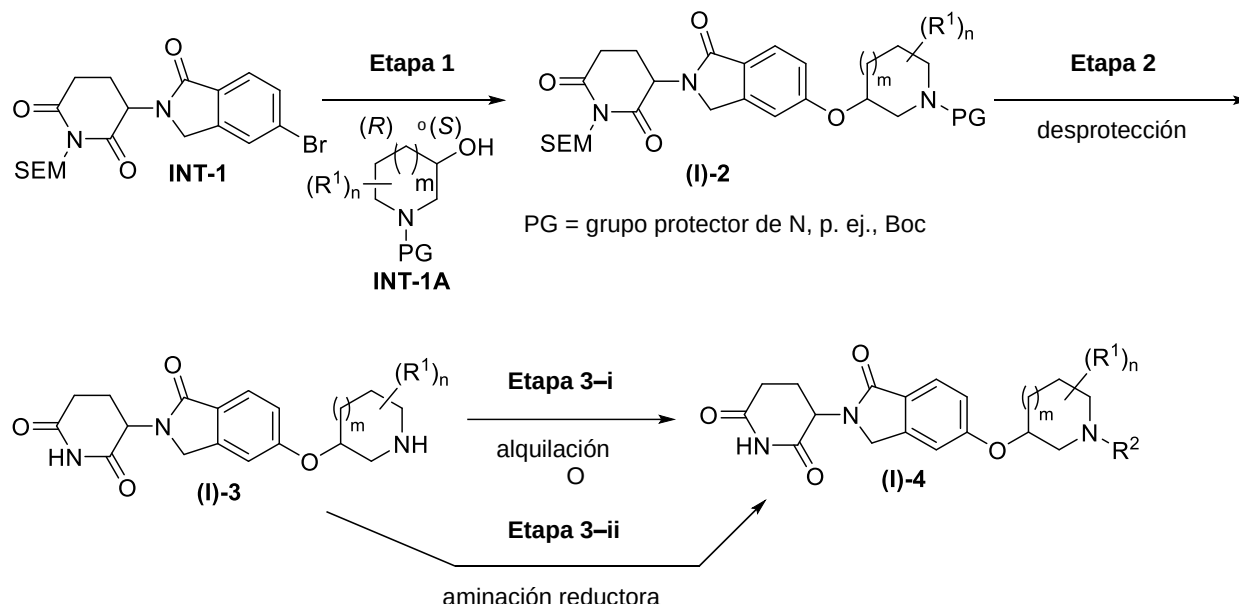
Métodos de elaboración.

Los compuestos de la divulgación se pueden preparar de varias formas bien conocidas por los expertos en la técnica de la síntesis orgánica. A modo de ejemplo, los compuestos de la presente divulgación se pueden sintetizar utilizando los métodos descriptos a continuación, junto

con métodos sintéticos conocidos en la técnica de la química orgánica sintética, o variaciones de los mismos, como apreciarán los expertos en la técnica.

En general, los compuestos de fórmula (I'), (I'') o (I) se pueden preparar de acuerdo con los Esquemas proporcionados a continuación.

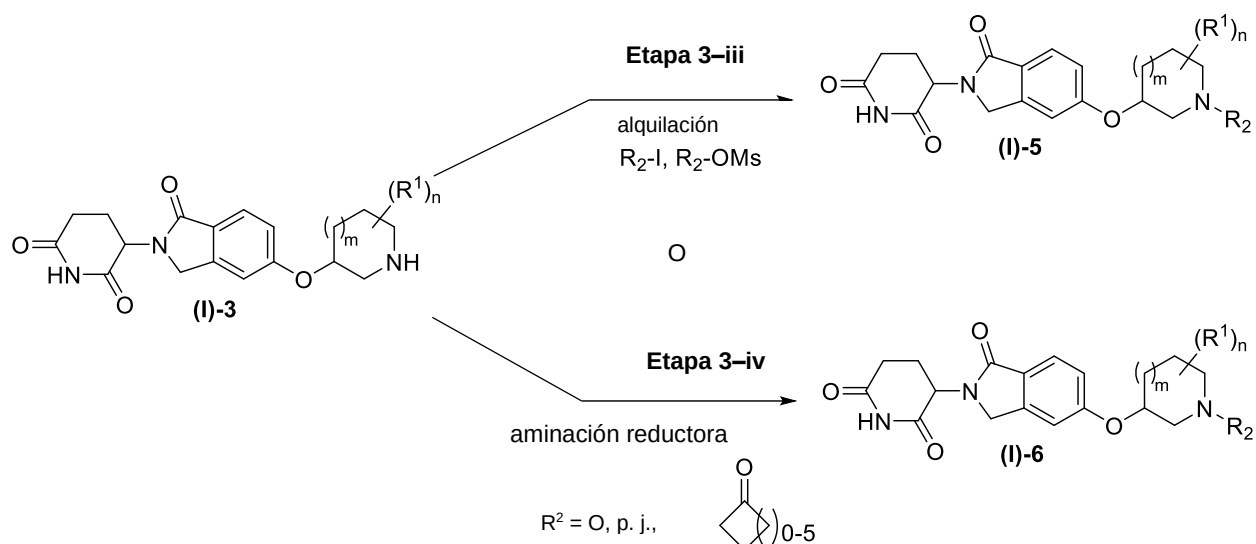
5 Esquema general 1.



Los materiales de partida para el esquema de reacción anterior están disponibles comercialmente, o se pueden preparar de acuerdo con métodos conocidos por los expertos en la técnica o mediante métodos descritos en el presente documento. En general, los compuestos de la divulgación se preparan en el Esquema de reacción 1 anterior, de la siguiente manera.

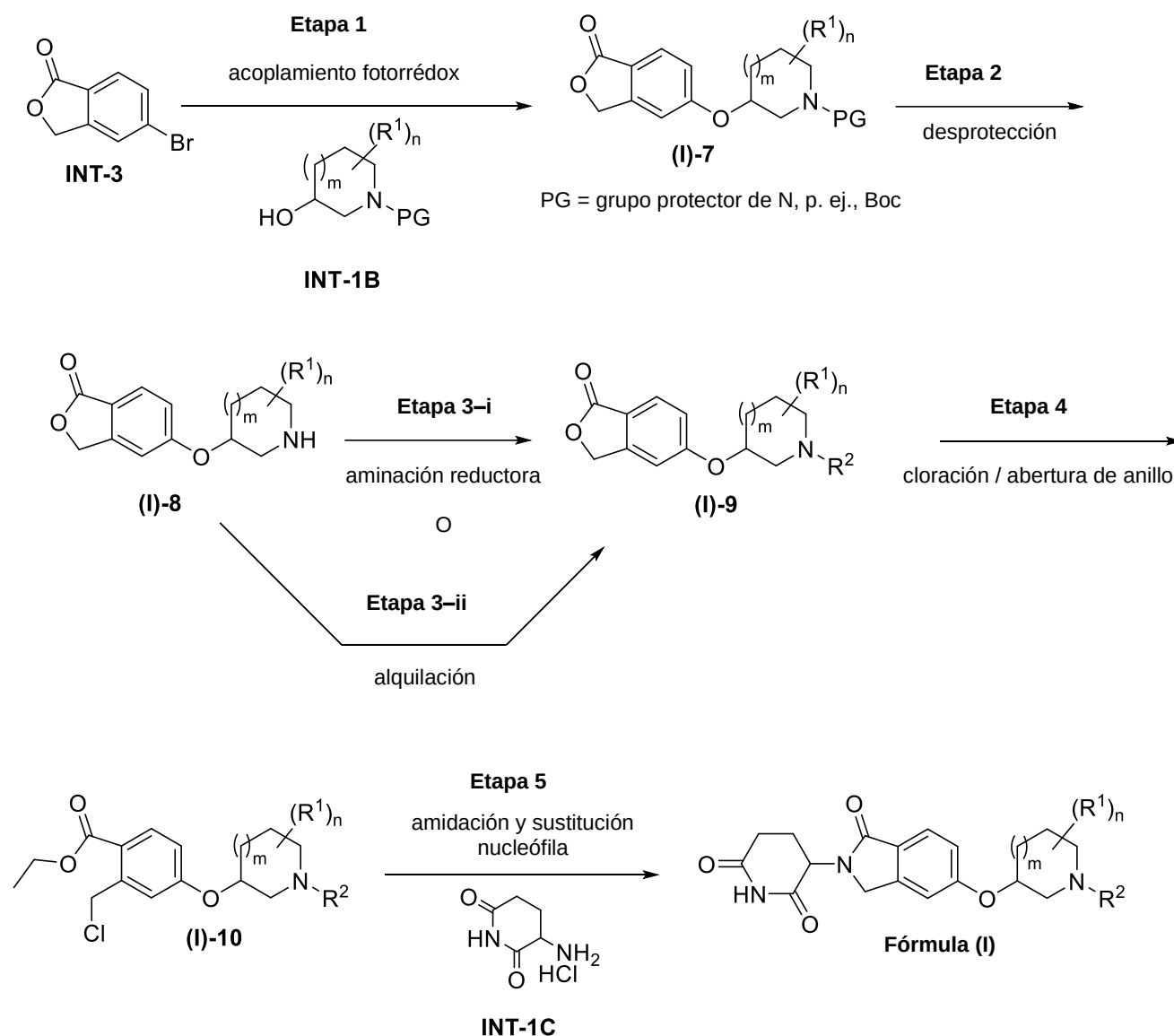
Una reacción de metalafotorrédox, tal como un acoplamiento fotorrédox catalizado por iridio (Ir) de INT-1 con un compañero de alcohol de fórmula INT-1A en presencia de un solvente polar, tal como acetonitrilo (ACN), puede proporcionar el producto de éter de acoplamiento cruzado (I)-2 en la Etapa 1. La eliminación del grupo protector (p. ej., Boc) en condiciones ácidas puede proporcionar la amina libre (I)-3 (Etapa 2), que luego se puede convertir en (I)-4 a través de un reacción de alquilación (Etapa 3-i) con un bromuro de alquilo o mesilato de alquilo apropiado, en presencia de una base de amina y un solvente polar, tal como diisopiletilamina (DIPEA) y acetonitrilo (ACN), o dimetilformamida (DMF), o una aminación reductora (Etapa 3-ii) con un aldehído apropiado en presencia de un reactivo de borohidruro, tal como acetato de borohidruro de sodio. Para el Esquema 1, R^1 , R^2 , m y n son como se definen en el presente documento, en particular, de acuerdo con cualquiera de las Formas de realización enumeradas 1 a 45.

Esquema general 2.



Los materiales de partida para el esquema de reacción anterior están disponibles comercialmente o se pueden preparar de acuerdo con métodos conocidos por los expertos en la técnica, o mediante métodos descritos en el presente documento. En general, los compuestos de la divulgación, especialmente los compuestos que comprenden grupos R¹ y/o R² no lineales, se preparan en el Esquema de reacción 2 anterior de la siguiente manera: El compuesto de (I)-3 se puede convertir en (I)-5 a través de una reacción de alquilación (Etapa 3-iii) con un yoduro o mesilato de alquilo no lineal apropiado en presencia de una base, tal como K₂CO₃, y un solvente polar, como dimetilacetamida (DMA), o (I)-6 a través de un aminación reductora (Etapa 3-iv) con una cetona apropiada en presencia de un reactivo de borohidruro, tal como acetato de borohidruro de sodio. Para el Esquema 2, R¹, R², m y n son como se definen en el presente documento, en particular, de acuerdo con cualquiera de las Formas de realización enumeradas 1 a 45.

Esquema general 3.



Los materiales de partida para el esquema de reacción anterior están disponibles comercialmente o se pueden preparar de acuerdo con métodos conocidos por los expertos en la técnica, o mediante métodos descritos en el presente documento. En general, los compuestos de la divulgación se preparan en el Esquema de reacción 3 anterior, de la siguiente manera

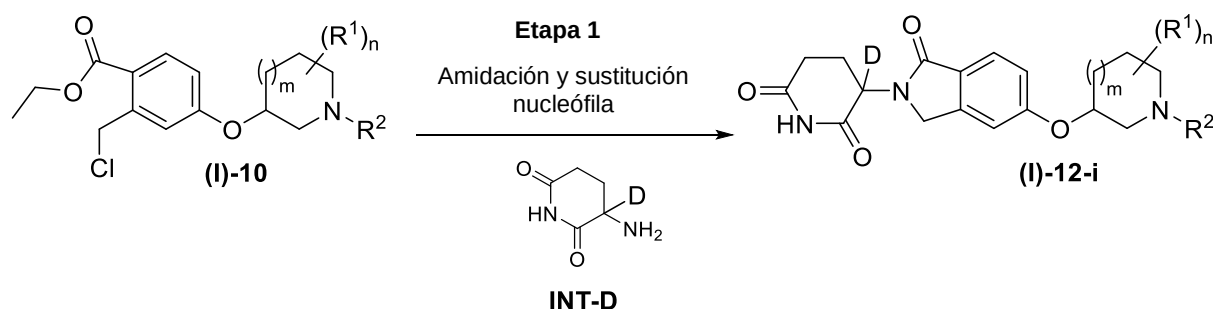
Una reacción metalafotorrédox, tal como un acoplamiento fotorrédox catalizado por iridio (Ir), de (INT-3) con un compañero de alcohol de fórmula (INT-1B) en presencia de un solvente polar, tal como acetonitrilo (ACN), puede proporcionar la producto de éter acoplado cruzado (I)-7 en la Etapa 1. La eliminación del grupo protector (por ejemplo, Boc) en condiciones ácidas puede proporcionar la amina libre (I)-8 (Etapa 2), que luego se puede convertir en (I)-9 mediante aminación reductora (Etapa 3-i) con un aldehído apropiado en presencia de un reactivo de borohidruro, tal como acetato de borohidruro de sodio. Alternativamente, (I)-8 se puede convertir en (I)-9 a través de una reacción de alquilación (Etapa 3-ii) con un mesilato o haluro de alquilo apropiado (p. ej., yoduro) en presencia de una base de amina y un solvente polar, tal como como

diisopropiletilamina (DIPEA) y dimetilformamida (DMF), como se describe en los Esquemas generales 1 y 2. La cloración con un agente adecuado, tal como SOCl_2 , y la apertura del anillo de lactona (I)–9 produce (I)–10. El cierre posterior del anillo por amidación y sustitución nucleófila (formación de lactama) utilizando INT–IC en condiciones básicas logra el producto final de

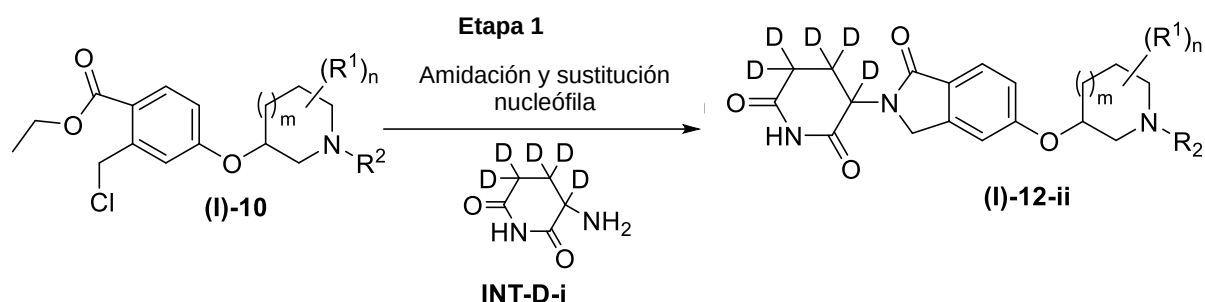
5 Fórmula (I), Fórmula (I') o Fórmula (I''). Para el Esquema 3, R^1 , R^2 , m y n son como se definen en el presente documento, en particular, de acuerdo con cualquiera de las Formas de realización enumeradas 1 a 45.

Esquemas generales 4a, 4b y 4c: Compuestos deuterados de la divulgación.

Esquema 4a:

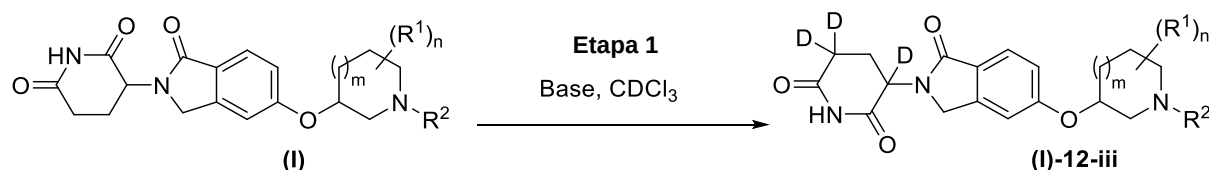


Esquema 4b:



El compuesto (I)–10 se puede preparar según el Esquema general 3. El cierre posterior del anillo por amidación y la sustitución nucleófila usando INT–D deuterado (preparado de acuerdo con el documento WO 2012/068512) o INT–D–i deuterado (preparado de acuerdo con el documento WO 2012/079022) en condiciones básicas produce los compuestos deuterados finales de Fórmula (I), Fórmula (I') o Fórmula (I''), es decir, (I)–12–i y (I)–12–ii, donde R^1 , R^2 , m y n son como se definen de acuerdo con cualquiera de las Formas de realización enumeradas 1 a 45.

Esquema 4c:

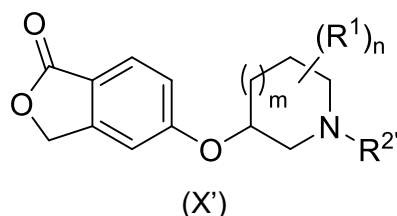


El compuesto (I) se puede preparar de acuerdo con cualquiera de los esquemas generales 1 a 3. El intercambio de hidrógeno–deuterio mediado por una base en un solvente deuterado, tal como CDCl_3 , produce los compuestos deuterados finales de Fórmula (I), Fórmula

(I') o Fórmula (I''), es decir, (I)–12–iii, donde R^1 , R^2 , m y n se definen de acuerdo con cualquiera de las Formas de realización enumeradas 1 a 45.

Por lo tanto, en una forma de realización, la divulgación proporciona un compuesto de fórmula (I)–12–i, (I)–12–ii o (I)–12–iii, en la que R^1 , R^2 , m y n son como se definen de acuerdo con cualquiera de las Formas de realización enumeradas 1 a 45.

En una forma de realización, se proporciona un compuesto de fórmula (X') o una de sus sales, en donde:



cada R^1 se selecciona de manera independiente de hidrógeno, C_1 – C_6 alquilo, hidroxilo, halo, C_1 – C_6 haloalquilo, C_1 – C_6 haloalcoxilo, y C_1 – C_6 alcoxilo; o 2 R^1 en el mismo átomo de carbono junto con el mismo átomo de carbono al cual están unidos forman un C_3 – C_8 cicloalquilo; o 2 R^1 en átomos de carbono adyacentes junto con los átomos de carbono adyacentes a los cuales están unidos forman un C_3 – C_8 cicloalquilo; o 2 R^1 en átomos de carbono no adyacentes junto con los átomos de carbono no adyacentes a los cuales están unidos forman un anillo de puente;

R^2 se selecciona de un grupo protector de nitrógeno, por ejemplo, Boc, hidrógeno, C_3 – C_{11} cicloalquilo, heterociclilo de 4 a 11 miembros que comprende 1–2 heteroátomos seleccionados de manera independiente de N, O, y S, C_1 – C_6 haloalquilo, C_2 – C_6 alquenilo, C_2 – C_6 alquinilo, C_1 – C_{10} alquilo, $-\text{SO}_2\text{R}^6$, $-\text{C}(=\text{O})-\text{R}^{2a}$, $-\text{C}(=\text{O})-\text{OR}^{2a}$, y $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{2b}\text{R}^{2c}$;

donde los C_3 – C_{11} cicloalquilo, heterociclilo de 4 a 11 miembros, C_2 – C_6 alquinilo y C_1 – C_{10} alquilo están cada uno sustituidos de manera independiente con 0–5 ocurrencias de R^3 ;

R^{2a} se selecciona de C_1 – C_6 alquilo y heterociclilo de 4 a 6 miembros que comprende 1–2 heteroátomos seleccionados de manera independiente de N, O, y S;

R^{2b} y R^{2c} son cada uno seleccionados de manera independiente de hidrógeno, y C_1 – C_6 alquilo;

cada R^3 se selecciona de manera independiente de C_1 – C_6 alcoxilo, halo, C_6 – C_{10} arilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros que comprende 1–4 heteroátomos seleccionados de manera independiente de N, O, y S, heterociclilo de 4 a 11 miembros que comprende 1–2 heteroátomos seleccionados de manera independiente de N, O, y S, y C_3 – C_8 cicloalquilo, donde los C_6 – C_{10} arilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, heterociclilo de 4 a 11 miembros, y C_3 – C_8 cicloalquilo están cada uno sustituidos de manera independiente con 0–4 ocurrencias de R^4 ;

cada R^4 se selecciona de manera independiente de C_1 – C_{10} alquilo, C_1 – C_6 alcoxilo, halo, y C_3 – C_8 cicloalquilo, donde el C_3 – C_8 cicloalquilo está sustituido con 0–3 ocurrencias de R^5 ;

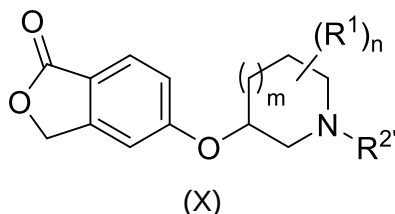
cada R^5 se selecciona de manera independiente de $-\text{CN}$, C_1 – C_6 alquilo, C_1 – C_6 alcoxilo, hidroxilo y C_1 – C_6 haloalquilo;

R⁶ se selecciona de C₃–C₈cicloalquilo, C₁–C₆alquilo, un heterociclilo de 4 a 6 miembros que comprende 1–2 heteroátomos seleccionados de manera independiente de N, O y S, y C₆–C₁₀arilo; por ejemplo, R⁶ se selecciona de C₃–C₈cicloalquilo y C₁–C₆alquilo;

n es 0, 1, 2, 3, 4 o 5; y

m es 0, 1 o 2.

En una forma de realización, se proporciona un compuesto de fórmula (X) o una de sus sales, donde:



- 5 cada R¹ se selecciona de manera independiente de hidrógeno, C₁–C₆alquilo, hidroxilo, halo, y C₁–C₆alcoxilo; o 2 R¹ en el mismo átomo de carbono junto con el mismo átomo de carbono al cual están unidos forman un C₃–C₈cicloalquilo; o 2 R¹ en átomos de carbono adyacentes junto con los átomos de carbono adyacentes a los cuales están unidos forman un C₃–C₈cicloalquilo; o 2 R¹ en átomos de carbono no adyacentes junto con los átomos de
- 10 carbono no adyacentes a los cuales están unidos forman un anillo de puente;

R² se selecciona de un grupo protector de nitrógeno, por ejemplo, Boc, hidrógeno, C₃–C₁₁cicloalquilo, heterociclilo de 4 a 11 miembros que comprende 1–2 heteroátomos seleccionados de manera independiente de N, O, y S, C₁–C₆haloalquilo, C₂–C₆alquenilo, y C₁–C₁₀alquilo,

- 15 donde los C₃–C₁₁cicloalquilo y C₁–C₁₀alquilo están cada uno sustituidos de manera independiente con 0–5 ocurrencias de R³;

- cada R³ se selecciona de manera independiente de C₁–C₆alcoxilo, halo, C₆–C₁₀arilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros que comprende 1–4 heteroátomos seleccionados de manera independiente de N, O, y S, heterociclilo de 4 a 11 miembros que comprende 1–2 heteroátomos
- 20 seleccionados de manera independiente de N, O, y S, C₃–C₈cicloalquilo y C₂–C₆alquinilo, donde el C₂–C₆alquinilo está sustituido con 0–1 ocurrencia de R⁴, y donde los C₆–C₁₀arilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, heterociclilo de 4 a 11 miembros y C₃–C₈cicloalquilo están cada uno sustituidos de manera independiente con 0–4 ocurrencias de R⁴;

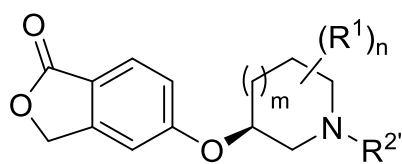
- cada R⁴ se selecciona de manera independiente de C₁–C₁₀alquilo, C₁–C₆alcoxilo, halo, y
- 25 C₃–C₈cicloalquilo, donde el C₃–C₈cicloalquilo está sustituido con 0–3 ocurrencias de R⁵;

cada R⁵ se selecciona de manera independiente de –CN, C₁–C₆alquilo, C₁–C₆alcoxilo, hidroxilo, y C₁–C₆haloalquilo;

n es 0, 1, 2, 3 o 4; y

m es 0, 1 o 2.

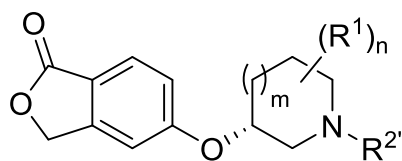
En una forma de realización adicional, el compuesto de fórmula (X') o Fórmula (X) es de fórmula (X)-i



(X)-i,

5 donde R¹, R^{2'}, m y n se definen de acuerdo con la Fórmula (X') o la Fórmula (X) anterior.

En una forma de realización adicional, el compuesto de fórmula (X') o Fórmula (X) es de fórmula (X)-ii

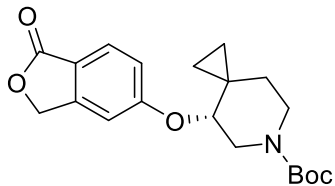
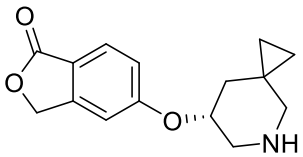
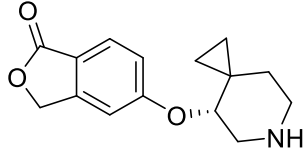
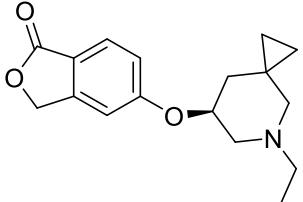


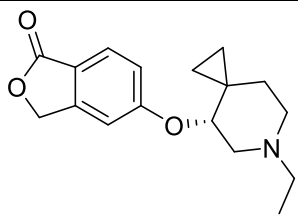
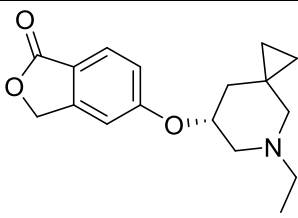
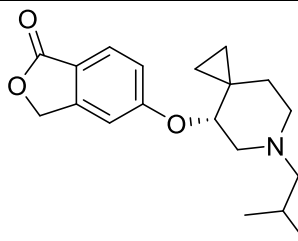
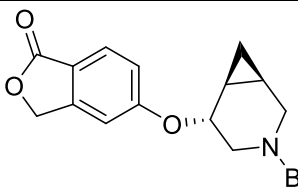
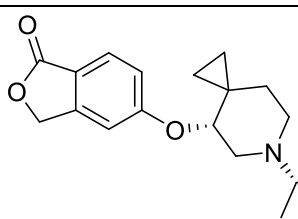
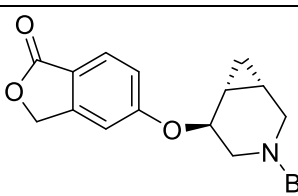
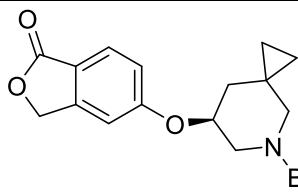
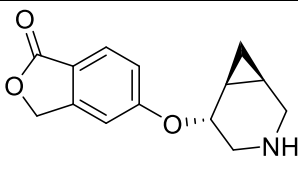
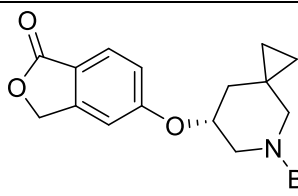
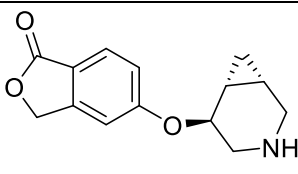
(X)-ii,

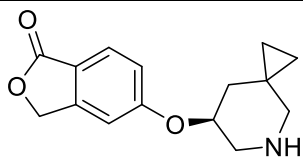
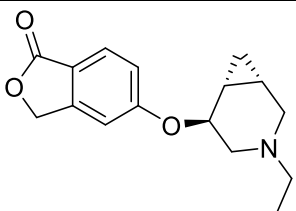
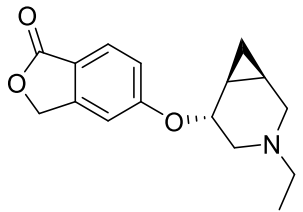
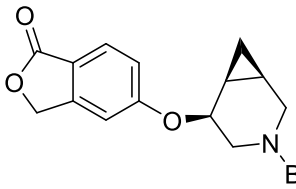
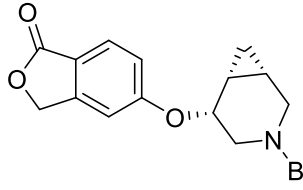
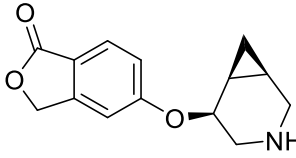
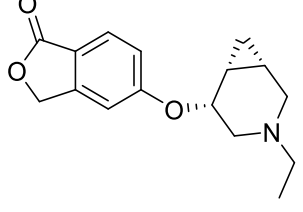
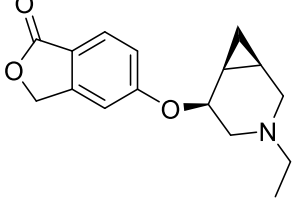
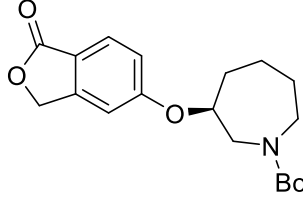
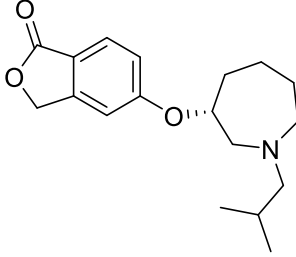
10 donde R¹, R^{2'}, m y n se definen de acuerdo con la Fórmula (X') o la Fórmula (X) anterior.

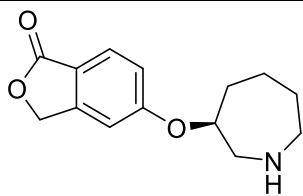
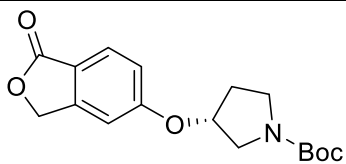
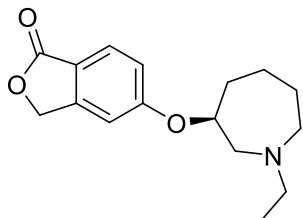
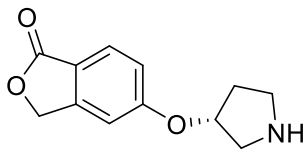
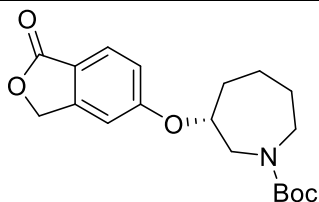
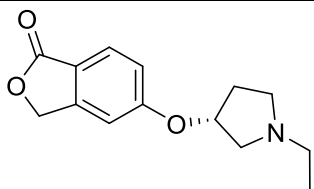
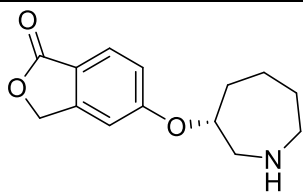
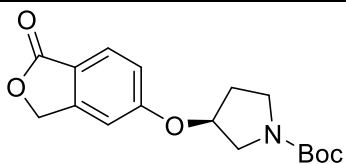
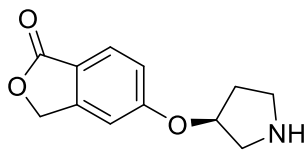
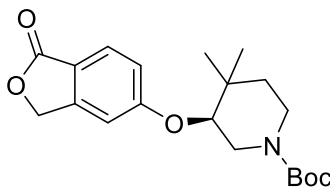
En una forma de realización adicional de fórmula (X'), (X), (X)-i o (X)-ii, R^{2'} se selecciona de un grupo protector de nitrógeno, por ejemplo, Boc, hidrógeno y C₁-C₁₀alquilo no sustituido.

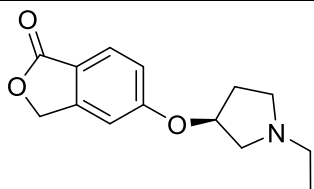
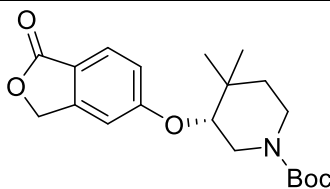
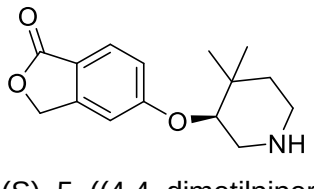
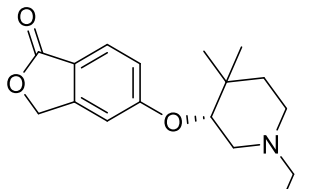
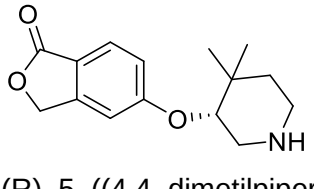
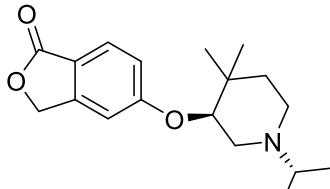
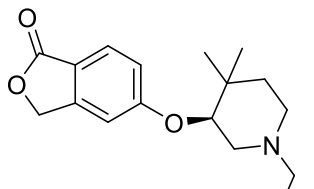
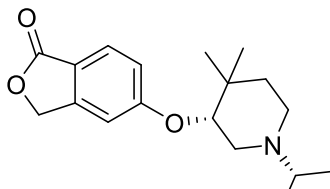
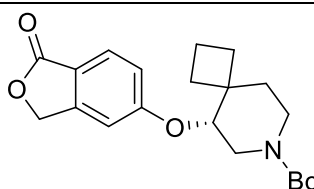
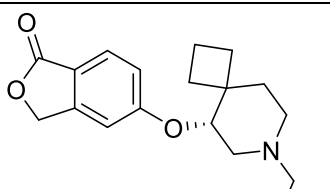
15 En una forma de realización adicional de fórmula (X), se proporciona un compuesto seleccionado de:

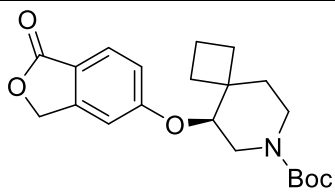
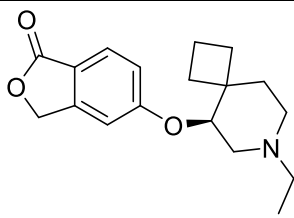
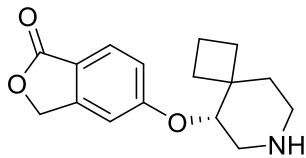
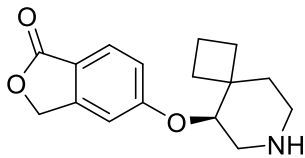
 Ter-butilo (R)-4-((1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)oxi)-6-azaspiro[2.5]octano-6-carboxilato	 (R)-5-((5-azaspiro[2.5]octan-7-il)oxi)isobenzofuran-1(3H)-ona
 (R)-5-((6-azaspiro[2.5]octan-4-il)oxi)isobenzofuran-1(3H)-ona	 (S)-5-((5-etil-5-azaspiro[2.5]octan-7-il)oxi)isobenzofuran-1(3H)-ona

 (R)-5-((6-ethyl-6-azaspiro[2.5]octan-4-yl)oxy)isobenzofuran-1(3H)-ona	 (R)-5-((5-ethyl-5-azaspiro[2.5]octan-7-yl)oxy)isobenzofuran-1(3H)-ona
 (R)-5-((6-isobutyl-6-azaspiro[2.5]octan-4-yl)oxy)isobenzofuran-1(3H)-ona	 ter-butilo (1R,5R,6S)-5-((1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)oxi)-3-azabicciclo[4.1.0]heptano-3-carboxilato
 5-(((R)-6-((S)-sec-butyl)-6-azaspiro[2.5]octan-4-yl)oxy)isobenzofuran-1(3H)-ona	 ter-butilo (1S,5S,6R)-5-((1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)oxi)-3-azabicciclo[4.1.0]heptano-3-carboxilato
 ter-butilo (S)-7-((1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)oxi)-5-azaspiro[2.5]octano-5-carboxilato	 5-(((1R,5R,6S)-3-azabicciclo[4.1.0]heptan-5-il)oxi)isobenzofuran-1(3H)-ona
 ter-butilo (R)-7-((1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)oxi)-5-azaspiro[2.5]octano-5-carboxilato	 5-(((1S,5S,6R)-3-azabicciclo[4.1.0]heptan-5-il)oxi)isobenzofuran-1(3H)-ona

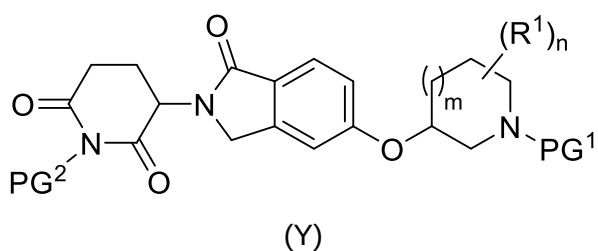
 (S)-5-((5-azaspiro[2.5]octan-7-yl)oxy)isobenzofuran-1(3H)-ona	 5-(((1S,5S,6R)-3-etil-3-azabicyclo[4.1.0]heptan-5-il)oxi)isobenzofuran-1(3H)-ona
 5-(((1R,5R,6S)-3-etil-3-azabicyclo[4.1.0]heptan-5-il)oxi)isobenzofuran-1(3H)-ona	 ter-butilo (1R,5S,6S)-5-((1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)oxi)-3-azabicyclo[4.1.0]heptano-3-carboxilato
 ter-butilo (1S,5R,6R)-5-((1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)oxi)-3-azabicyclo[4.1.0]heptano-3-carboxilato	 5-(((1R,5S,6S)-3-azabicyclo[4.1.0]heptan-5-il)oxi)isobenzofuran-1(3H)-ona
 5-(((1S,5R,6R)-3-etil-3-azabicyclo[4.1.0]heptan-5-il)oxi)isobenzofuran-1(3H)-ona	 5-(((1R,5S,6S)-3-etil-3-azabicyclo[4.1.0]heptan-5-il)oxi)isobenzofuran-1(3H)-ona
 ter-butilo (S)-3-((1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)oxi)azepano-1-carboxilato	 (R)-5-((1-isobutilazepan-3-il)oxi)isobenzofuran-1(3H)-ona

 (S)-5-(azepan-3-iloxi)isobenzofuran-1(3H)-ona	 ter-butilo (R)-3-((1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)oksi)pirrolidina-1-carboxilato
 (S)-5-((1-etilazepan-3-il)oksi)isobenzofuran-1(3H)-ona	 (R)-5-(pirrolidin-3-iloxi)isobenzofuran-1(3H)-ona
 ter-butilo (R)-3-((1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)oksi)azepano-1-carboxilato	 (R)-5-((1-etilpirrolidin-3-il)oksi)isobenzofuran-1(3H)-ona
 (R)-5-(azepan-3-iloxi)isobenzofuran-1(3H)-ona	 ter-butilo (S)-3-((1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)oksi)pirrolidina-1-carboxilato
 (S)-5-(pirrolidin-3-iloxi)isobenzofuran-1(3H)-ona	 ter-butilo (S)-4,4-dimetil-3-((1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)oksi)piperidina-1-carboxilato

 (S)-5-((1-etilpirrolidin-3-il)oxi)isobenzofuran-1(3H)-ona	 ter-butilo (R)-4,4-dimetil-3-((1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)oxi)piperidina-1-carboxilato
 (S)-5-((4,4-dimetilpiperidin-3-il)oxi)isobenzofuran-1(3H)-ona	 (R)-5-((1-etil-4,4-dimetilpiperidin-3-il)oxi)isobenzofuran-1(3H)-ona
 (R)-5-((4,4-dimetilpiperidin-3-il)oxi)isobenzofuran-1(3H)-ona	 5-(((S)-1-((S)-sec-butil)-4,4-dimetilpiperidin-3-il)oxi)isobenzofuran-1(3H)-ona
 (S)-5-((1-etil-4,4-dimetilpiperidin-3-il)oxi)isobenzofuran-1(3H)-ona	 5-(((R)-1-((S)-sec-butil)-4,4-dimetilpiperidin-3-il)oxi)isobenzofuran-1(3H)-ona
 ter-butilo (R)-5-((1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)oxi)-7-azaspiro[3.5]nonano-7-carboxilato	 (R)-5-((7-etil-7-azaspiro[3.5]nonan-5-il)oxi)isobenzofuran-1(3H)-ona

 ter-butilo (S)-5-((1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)oxi)-7-azaspiro[3.5]nonano-7-carboxilato	 (S)-5-((7-etil-7-azaspiro[3.5]nonan-5-il)oxi)isobenzofuran-1(3H)-ona
 (R)-5-((7-azaspiro[3.5]nonan-5-il)oxi)isobenzofuran-1(3H)-ona	 (S)-5-((7-azaspiro[3.5]nonan-5-il)oxi)isobenzofuran-1(3H)-ona

En una forma de realización adicional, se proporciona un compuesto de Fórmula (Y)



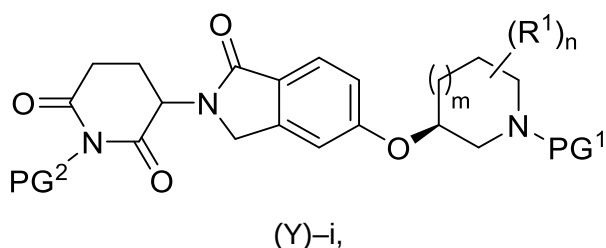
5 donde R¹, m y n son como se definen de acuerdo con la Fórmula (X') o la Fórmula (X) anterior; y

cada uno de PG¹ y PG² es independientemente un grupo protector de nitrógeno como se define en el presente documento.

En una forma de realización, PG² es un grupo protector lábil a bases, y PG¹ es un grupo protector lábil al ácido.

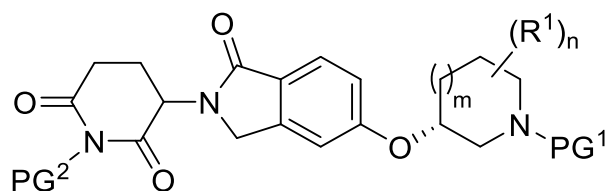
En una forma de realización, PG² es el grupo protector SEM (trimetilsililetoximetilo), y PG¹ es el grupo protector BOC (ter-butiloxicarbonilo).

En una forma de realización adicional, el compuesto de fórmula (Y) es de Fórmula (Y)-i



donde R¹, m, n, PG¹ y PG² se definen de acuerdo con la Fórmula (Y) anterior.

En una forma de realización adicional, el compuesto de fórmula (Y) es de Fórmula (Y)-ii



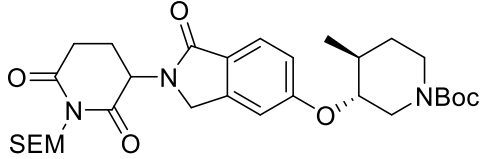
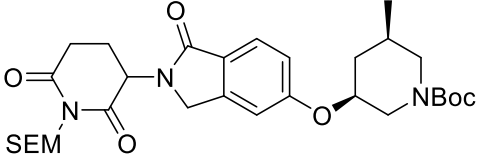
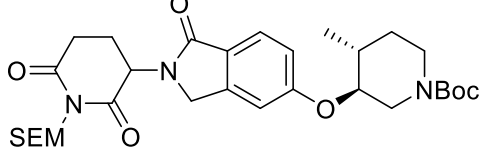
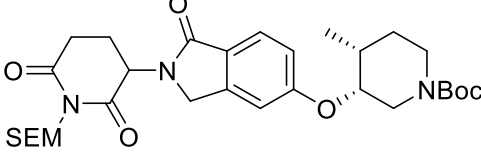
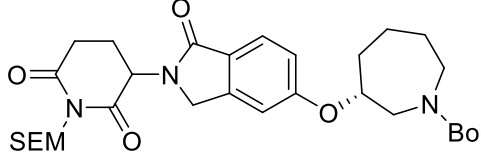
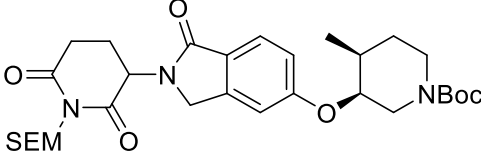
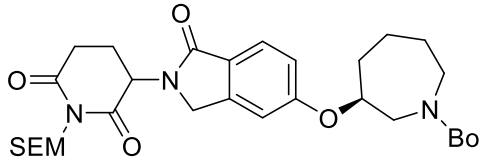
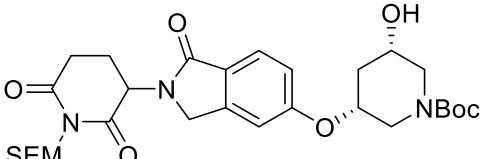
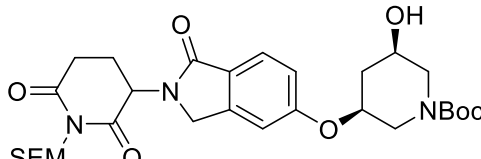
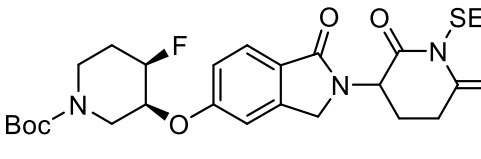
(Y)-ii,

donde R^1 , m , n , PG^1 y PG^2 se definen de acuerdo con la Fórmula (Y) anterior.

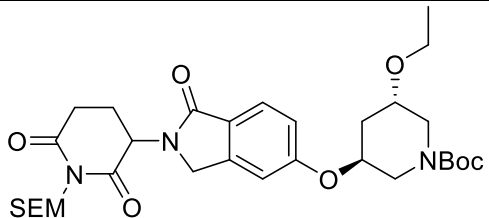
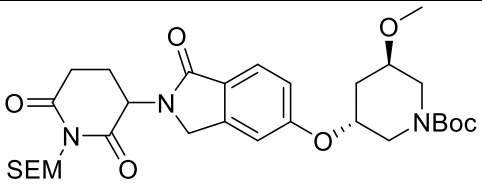
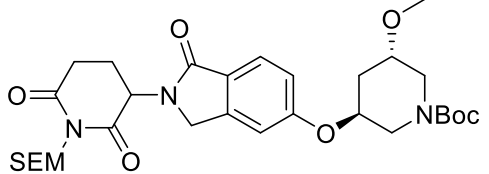
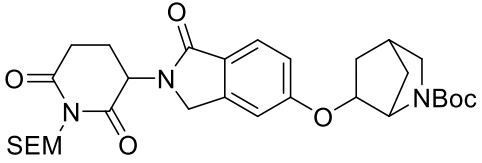
En una forma de realización adicional de fórmula (Y), se proporciona un compuesto

5 seleccionado de:

ter-butilo (3R)-3-((2-(2,6-dioxo-1-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl)piperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)oxi)piperidina-1-carboxilato	ter-butilo (2S,5R)-5-((2-(2,6-dioxo-1-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl)piperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)oxi)-2-metilpiperidina-1-carboxilato
ter-butilo (3S)-3-((2-(2,6-dioxo-1-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl)piperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)oxi)piperidina-1-carboxilato	ter-butilo (2R,3R)-3-((2-(2,6-dioxo-1-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl)piperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)oxi)-2-metilpiperidina-1-carboxilato
ter-butilo (3R,5R)-3-((2-(2,6-dioxo-1-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl)piperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)oxi)-5-hidroxipiperidina-1-carboxilato	ter-butilo (2S,3S)-3-((2-(2,6-dioxo-1-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl)piperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)oxi)-2-metilpiperidina-1-carboxilato
ter-butilo (3S,5S)-3-((2-(2,6-dioxo-1-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl)piperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)oxi)piperidina-1-carboxilato	ter-butilo (3R,5S)-3-((2-(2,6-dioxo-1-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl)piperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)oxi)piperidina-1-carboxilato

oxoisoindolin-5-il)oxi)-5-hidroxipiperidina-1-carboxilato  ter-butilo (3R,4S)-3-((2-(2,6-dioxo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)piperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)oxi)-4-metilpiperidina-1-carboxilato	oxoisoindolin-5-il)oxi)-5-metilpiperidina-1-carboxilato  ter-butilo (3S,5R)-3-((2-(2,6-dioxo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)piperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)oxi)-5-metilpiperidina-1-carboxilato
 ter-butilo (3S,4R)-3-((2-(2,6-dioxo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)piperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)oxi)-4-metilpiperidina-1-carboxilato	 ter-butilo (3R,4R)-3-((2-(2,6-dioxo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)piperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)oxi)-4-metilpiperidina-1-carboxilato
 ter-butilo (3R)-3-((2-(2,6-dioxo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)piperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)oxi)azepano-1-carboxilato	 ter-butilo (3S,4S)-3-((2-(2,6-dioxo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)piperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)oxi)-4-metilpiperidina-1-carboxilato
 ter-butilo (3S)-3-((2-(2,6-dioxo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)piperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)oxi)azepano-1-carboxilato	 ter-butilo (3R,5S)-3-((2-(2,6-dioxo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)piperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)oxi)-5-hidroxipiperidina-1-carboxilato
	

ter-butilo (3S,5R)-3-((2-(2,6-dioxo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)piperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)oxi)-5-hidroxipiperidina-1-carboxilato	ter-butilo (3S,4R)-3-((2-(2,6-dioxo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)piperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)oxi)-4-fluoropiperidina-1-carboxilato
ter-butilo (3S,5S)-3-((2-(2,6-dioxo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)piperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)oxi)-5-metilpiperidina-1-carboxilato	ter-butilo (3R,5S)-3-((2-(2,6-dioxo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)piperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)oxi)-5-fluoropiperidina-1-carboxilato
ter-butilo (3R,4R)-3-((2-(2,6-dioxo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)piperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)oxi)-4-fluoropiperidina-1-carboxilato	ter-butilo (3R,5R)-3-((2-(2,6-dioxo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)piperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)oxi)-5-etoxipiperidina-1-carboxilato

 ter-butilo (3S,5S)-3-((2-(2,6-dioxo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)piperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)oxi)-5-etoxipiperidina-1-carboxilato	 ter-butilo (3R,5R)-3-((2-(2,6-dioxo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)piperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)oxi)-5-metoxipiperidina-1-carboxilato
 ter-butilo (3S,5S)-3-((2-(2,6-dioxo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)piperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)oxi)-5-metoxipiperidina-1-carboxilato	 ter-butilo 6-((2-(2,6-dioxo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)piperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)oxi)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato

En otro aspecto, la divulgación proporciona un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (I'), (I'') o (I), en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable, que comprende la etapa de:

- 5 1) acoplar un bromuro de arilo de fórmula (INT-1) o fórmula (INT-3) con un alcohol de fórmula (INT-1A) o (INT-1B) en condiciones de acoplamiento fotorrédox, para obtener un compuesto de fórmula (I)-2 o fórmula (I)-7 como se define aquí.

En otro aspecto, la divulgación proporciona un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (I'), (I'') o (I), en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable, que comprende las etapas de:

- 10 1) acoplar un bromuro de arilo de fórmula (INT-3) con un alcohol de fórmula (INT-1B) en condiciones de acoplamiento fotorrédox, para dar un compuesto de fórmula (I)-7 como se define aquí;
- 2) desproteger un compuesto de fórmula (I)-7 para obtener un compuesto de fórmula (I)-8 como se define aquí;
- 15 3-i) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (I)-8 en condiciones de aminación reductora para obtener un compuesto de fórmula (I)-9 como se define aquí; o
- 3-ii) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (I)-8 en condiciones de alquilación para obtener un compuesto de fórmula (I)-9 como se define aquí;
- 20 4) clorar un compuesto de fórmula (I)-9 con un reactivo de cloración nucleófilo, tal como SOCl₂, para obtener un compuesto de fórmula (I)-10 como se define aquí;

5) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (I)–10 con un compuesto de fórmula (INT–1C) para obtener un compuesto de fórmula (I'), (I'') o (I) como se define aquí;

6) opcionalmente purificar el compuesto de fórmula (I'), (I'') o (I) como se define en el presente documento; y

7) separar opcionalmente los estereoisómeros resultantes, por ejemplo, por cromatografía, por ejemplo, por cromatografía quiral.

En un aspecto adicional, la divulgación proporciona un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (I'), (I'') o (I), en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable, que comprende las etapas de:

1) acoplar un bromuro de arilo de fórmula (INT–1) con un alcohol de fórmula (INT–1A) en condiciones de acoplamiento de fotorrédox, para obtener un compuesto de fórmula (I)–2 como se define aquí;

2) desproteger un compuesto de fórmula (I)–2 para obtener un compuesto de fórmula (I)–3;

3–i) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (I)–3 en condiciones de aminación reductora para dar un compuesto de fórmula (I) como se define aquí; o

3–ii) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (I)–3 en condiciones de alquilación para dar un compuesto de fórmula (I'), (I'') o (I) como se define aquí;

4) opcionalmente purificar el compuesto de fórmula (I'), (I'') o (I) como se define aquí; y

5) separar opcionalmente los estereoisómeros resultantes, por ejemplo, por cromatografía, por ejemplo, por cromatografía quiral.

Las condiciones de reacción de acoplamiento fotorrédox para cualquiera de las etapas de proceso anteriormente mencionadas o en lo sucesivo implican el uso de un catalizador de Ir(III), tal como $[\text{Ir}\{\text{dF}(\text{CF}_3)\text{ppy}\}_2\{\text{dtbbpy}\}]\text{PF}_6$, un complejo de Ni(II), tal como $[\text{NiCl}_2\cdot\text{dtbbpy}]$, una base, tal como TMP, un solvente adecuado, tal como acetonitrilo, una fuente de luz, tal como una LED azul de 34 W; la reacción se lleva a cabo a temperatura ambiente (t. a.) durante un período de tiempo adecuado, por ejemplo, 12 horas.

Las condiciones de aminación reductora para cualquiera de las etapas de proceso anteriormente mencionadas o en adelante involucran el uso de un aldehído o una cetona correspondiente, un reactivo de hidruro adecuado, tal como $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$, un solvente adecuado, tal como DMF; la reacción se lleva a cabo a temperatura ambiente (t. a.).

Las condiciones de reacción de alquilación para cualquiera de las etapas de proceso anteriormente mencionadas o en lo sucesivo implican el uso de un éster de sulfonato correspondiente, tal como un mesilato correspondiente, una base adecuada, tal como DIPEA, un solvente adecuado, tal como DMF; la reacción se lleva a cabo a una temperatura adecuada, como 100°C, bajo microondas.

En una forma de realización adicional, se proporciona un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (I'), (I''), (I), (I–i), (IA), (IA–i), (IA–ii), (IA–iii), (IB), (IB–i), (IB–ii), (IB–iii),

(IC), (IC-i), (IC-ii), (ID), (ID-i), o (ID-ii) en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con cualquiera de los Esquemas generales 1 a 4.

Los compuestos de las fórmulas (X'), (X), (X)-i, (X)-ii, (Y), (Y)-i, y (Y)-ii como se definen en el presente documento son útiles en la preparación de compuestos de la divulgación, por ejemplo, compuestos de fórmula (I'), (I''), (I), (I-i), (IA), (IA-i), (IA-ii), (IA-iii), (IB), (IB-i), (IB-ii), (IB-iii), (IC), (IC-i), (IC-ii), (ID), (ID-i), y (ID-ii). Por lo tanto, en un aspecto, la divulgación se refiere a un compuesto de fórmula (X'), (X), (X)-i, (X)-ii, (Y), (Y)-i, o (Y)-ii, o sus sales. En otro aspecto, la divulgación se refiere al uso de un compuesto de fórmula (X'), (X), (X)-i, (X)-ii, (Y), (Y)-i, o (Y)-ii, o sus sales, en la fabricación de un compuesto de fórmula (I'), (I''), (I), (I-i), (IA), (IA-i), (IA-ii), (IA-iii), (IB), (IB-i), (IB-ii), (IB-iii), (IC), (IC-i), (IC-ii), (ID), (ID-i), o (ID-ii). La divulgación incluye además cualquier variante de los presentes procesos, en los que un producto intermediario obtenible en cualquiera de sus etapas se usa como material de partida, y se llevan a cabo las etapas restantes, o en donde los materiales de partida se forman *in situ* bajo las condiciones de reacción, o en donde los componentes de reacción se utilizan en forma de sus sales o de material ópticamente puro.

Composiciones farmacéuticas.

En otro aspecto, la divulgación proporciona una composición farmacéutica que comprende uno o más compuestos de los descritos en el presente documento o una de sus sales, hidratos, solvatos, profármacos, estereoisómeros o tautómeros farmacéuticamente aceptables, y uno o más portadores farmacéuticamente aceptables. Como se usa en el presente documento, el término "composición farmacéutica" se refiere a un compuesto de la divulgación, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con por lo menos un portador farmacéuticamente aceptable, en una forma adecuada para administración oral o parenteral.

Como se usa en el presente documento, el término "portador farmacéuticamente aceptable" se refiere a una sustancia útil en la preparación o el uso de una composición farmacéutica e incluye, por ejemplo, diluyentes, solventes, medios de dispersión, tensioactivos, antioxidantes, conservantes, agentes isotónicos, agentes de tampón adecuados, emulsionantes, agentes retardadores de la absorción, sales, estabilizadores de fármacos, aglutinantes, excipientes, agentes de desintegración, lubricantes, agentes humectantes, agentes edulcorantes, agentes saborizantes, tintes y combinaciones de los mismos, como será conocido por los expertos en la técnica (ver, para ejemplo, Remington The Science and Practice of Pharmacy, 22nd Ed. Pharmaceutical Press, 2013, pp. 1049-1070).

En un aspecto de la presente divulgación, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un agente que es eficaz para reducir los niveles de expresión de proteína WIZ y/o inducir la expresión de hemoglobina fetal (HbF). Dichas composiciones incluyen, sin limitación, compuestos de molécula pequeña (p. ej., compuestos de molécula pequeña que pueden dirigirse a la proteína WIZ para su degradación, p. ej., a través de la vía de la ubiquitina E3, p. ej., un compuesto como se describe en el presente documento).

En otro aspecto, la divulgación proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la divulgación, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un portador farmacéuticamente aceptable. En una forma de realización adicional, la composición comprende por lo menos dos portadores farmacéuticamente aceptables, tales como
5 los descritos en el presente documento. A los efectos de la divulgación, a menos que se indique lo contrario, los solvatos e hidratos se consideran generalmente composiciones. Preferentemente, los portadores farmacéuticamente aceptables son estériles. La composición farmacéutica se puede formular para vías particulares de administración tales como administración oral, administración parenteral y administración rectal, etc. Además, las
10 composiciones farmacéuticas de la divulgación se pueden preparar en forma sólida (incluidos, sin limitación, cápsulas, comprimidos, pastillas, gránulos, polvos o supositorios), o en forma líquida (incluidas, sin limitación, soluciones, suspensiones o emulsiones). Las composiciones farmacéuticas pueden someterse a operaciones farmacéuticas convencionales tales como esterilización, y/o pueden contener diluyentes, lubricantes o tampones inertes convencionales,
15 así como coadyuvantes, tales como conservantes, estabilizantes, humectantes, emulsionantes y tampones, etc.

Típicamente, las composiciones farmacéuticas son comprimidos o cápsulas de gelatina que comprenden el ingrediente activo junto con uno o más de:

- a) diluyentes, por ejemplo, lactosa, dextrosa, sacarosa, manitol, sorbitol, celulosa y/o
20 glicina;
- b) lubricantes, por ejemplo, sílice, talco, ácido esteárico, su sal de magnesio o calcio y/o polietilenglicol;
- c) aglutinantes, por ejemplo, silicato de magnesio y aluminio, pasta de almidón, gelatina, goma de tragacanto, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica y/o polivinilpirrolidona;
- 25 d) disgregantes, por ejemplo, almidones, agar, ácido algínico o su sal de sodio, o mezclas efervescentes; y
- e) absorbentes, colorantes, saborizantes y edulcorantes.

En una forma de realización, las composiciones farmacéuticas son cápsulas que comprenden solo el ingrediente activo.

30 Los comprimidos pueden estar recubiertos con película o con recubrimiento entérico de acuerdo con métodos conocidos en la técnica.

Las composiciones adecuadas para la administración oral incluyen una cantidad eficaz de un compuesto de la divulgación en forma de comprimidos, comprimidos de disolución bucal, suspensiones acuosas u oleosas, polvos o gránulos dispersables, emulsión, cápsulas duras o
35 blandas, o jarabes o elixires, soluciones o dispersiones sólidas. Las composiciones destinadas a uso oral se preparan de acuerdo con cualquier método conocido en la técnica para la fabricación de composiciones farmacéuticas, y dichas composiciones pueden contener uno o más agentes seleccionados del grupo que consiste en agentes edulcorantes, saborizantes, colorantes y

conservantes, con el fin de proporcionar preparaciones farmacéuticamente elegantes y agradables al paladar. Los comprimidos pueden contener el ingrediente activo mezclado con excipientes no tóxicos farmacéuticamente aceptables, que son adecuados para la fabricación de comprimidos. Estos excipientes son, por ejemplo, diluyentes inertes, tales como carbonato
5 cálcico, carbonato sódico, lactosa, fosfato cálcico o fosfato sódico; agentes de granulación y desintegración, por ejemplo, almidón de maíz, o ácido algínico; agentes aglutinantes, por ejemplo, almidón, gelatina o goma arábiga; y agentes lubricantes, por ejemplo, estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Los comprimidos son no recubiertos o recubiertos mediante técnicas conocidas para retrasar la desintegración y la absorción en el tracto gastrointestinal y,
10 por lo tanto, proporcionar una acción sostenida durante un período más prolongado. Por ejemplo, puede emplearse un material de retardo de tiempo tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo. Las formulaciones para uso oral pueden presentarse como cápsulas de gelatina dura en las que el ingrediente activo se mezcla con un diluyente sólido inerte, por ejemplo, carbonato de calcio, fosfato de calcio o caolín, o como cápsulas de gelatina blanda en
15 las que el ingrediente activo se mezcla con agua o un medio de aceite, por ejemplo, aceite de maní, parafina líquida o aceite de oliva.

Ciertas composiciones inyectables son soluciones o suspensiones isotónicas acuosas, y los supositorios se preparan ventajosamente a partir de emulsiones o suspensiones grasas. Dichas composiciones pueden estar esterilizadas y/o contener coadyuvantes, tales como
20 conservantes, estabilizantes, agentes humectantes o emulsionantes, promotores de la solución, sales para regular la presión osmótica y/o tampones. Además, también pueden contener otras sustancias terapéuticamente valiosas. Dichas composiciones se preparan de acuerdo con métodos convencionales de mezcla, granulación o recubrimiento, respectivamente, y contienen alrededor de 0,1–75 %, o contienen alrededor de 1–50 % del ingrediente activo.

Las composiciones adecuadas para la aplicación transdérmica incluyen una cantidad eficaz de un compuesto de la divulgación con un portador adecuado. Los portadores adecuados para el suministro transdérmico incluyen solventes absorbibles farmacológicamente aceptables para facilitar el paso a través de la piel del huésped. Por ejemplo, los dispositivos transdérmicos tienen la forma de un vendaje que comprende un miembro de respaldo, un depósito que contiene
30 el compuesto opcionalmente con portadores, en forma opcional, una barrera de control de velocidad para suministrar el compuesto de la piel del huésped a una velocidad controlada y predeterminada durante un período prolongado de tiempo, y medios para asegurar el dispositivo a la piel.

Las composiciones adecuadas para la aplicación tópica, por ejemplo, a la piel y los ojos,
35 incluyen soluciones acuosas, suspensiones, ungüentos, cremas, geles o formulaciones pulverizables, por ejemplo, para el suministro por aerosol o similares. Dichos sistemas de suministro tópico serán en particular apropiados para aplicación dérmica, por ejemplo, para el tratamiento de cáncer de piel, por ejemplo, para uso profiláctico en cremas solares, lociones,

aerosoles y similares. Por lo tanto, son particularmente adecuados para el uso en formulaciones tópicas, incluidas las cosméticas, bien conocidas en la técnica. Estas pueden contener solubilizantes, estabilizadores, agentes mejoradores de la tonicidad, tampones y conservantes.

Como se usa aquí, una aplicación tópica también puede relacionarse con una inhalación o con una aplicación intranasal. Pueden administrarse convenientemente en forma de polvo seco (o bien solos, como una mezcla, por ejemplo, una combinación seca con lactosa, o una partícula de componentes mixtos, por ejemplo, con fosfolípidos) desde un inhalador de polvo seco, o una presentación de aerosol en aerosol desde un recipiente presurizado, una bomba, un rociador, atomizador o nebulizador, con o sin el uso de un propulsor adecuado.

Los compuestos de las fórmulas (I'), (I''), (I), (I-i), (IA), (IA-i), (IA-ii), (IA-iii), (IB), (IB-i), (IB-ii), (IB-iii), (IC), (IC-i), (IC-ii), (ID), (ID-i) y (ID-ii), en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable, exhiben propiedades farmacológicas valiosas, por ejemplo, propiedades de modulación de WIZ o propiedades de degradación de WIZ, o propiedades de inducción de Hbf, por ejemplo, como se indica en las pruebas *in vitro* como se proporciona en los ejemplos, y por lo tanto, están indicados para terapia o para el uso como productos químicos de investigación, por ejemplo, como compuestos de herramientas.

Las propiedades adicionales de los compuestos divulgados incluyen buena potencia en los ensayos biológicos descritos en este documento, un perfil de seguridad favorable, y propiedades farmacocinéticas favorables.

Enfermedades y trastornos.

Los compuestos de la divulgación se pueden usar para tratar una o más de las enfermedades o los trastornos descritos en el presente documento a continuación. En una forma de realización, la enfermedad o el trastorno es afectado por la reducción de los niveles de expresión de la proteína WIZ y/o la inducción de los niveles de expresión de la proteína de hemoglobina fetal. En otra forma de realización, la enfermedad o el trastorno es una hemoglobinopatía, por ejemplo, beta hemoglobinopatía, que incluye la enfermedad de células falciformes (SCD) y beta-talasemia.

Métodos de uso.

En un aspecto de la presente divulgación, se proporciona un método para reducir los niveles de expresión de proteína WIZ y/o inducir la expresión de hemoglobina fetal (HbF), que comprende administrar a un sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente, por ejemplo, una molécula pequeña (por ejemplo, un compuesto de molécula pequeña que puede dirigirse a la proteína WIZ para la degradación, por ejemplo, a través de la vía de la ubiquitina E3, por ejemplo, un compuesto como se describe en este documento). En una forma de realización, el método para reducir los niveles de expresión de proteína WIZ y/o inducir la expresión de la hemoglobina fetal (HbF) es para el tratamiento de una hemoglobinopatía, p. ej., beta hemoglobinopatía, que incluye enfermedad de células falciformes (SCD) y beta-talasemia.

Todas las formas de realización anteriormente mencionadas y las formas de realización a continuación relacionadas con los métodos para reducir los niveles de expresión de la proteína WIZ y/o inducir la expresión de hemoglobina fetal (HbF) son igualmente aplicables a:

un agente terapéutico, por ejemplo, una molécula pequeña (por ejemplo, compuestos de molécula pequeña que pueden dirigirse a la proteína WIZ para la degradación, por ejemplo, a través de la vía de la ubiquitina E3, por ejemplo, un compuesto como se describe en el presente documento), para el uso en un método para reducir los niveles de expresión de la proteína WIZ y/o inducir la expresión de hemoglobina fetal (HbF)

un agente terapéutico, por ejemplo, una molécula pequeña (por ejemplo, compuestos de molécula pequeña que pueden dirigirse a la proteína WIZ para la degradación, por ejemplo, a través de la vía de la ubiquitina E3, por ejemplo, un compuesto como se describe en el presente documento), para el uso en el tratamiento de las enfermedades o los trastornos anteriormente mencionados de acuerdo con la presente divulgación;

el uso de un agente, por ejemplo, una molécula pequeña (por ejemplo, un compuesto como se describe en el presente documento), en el tratamiento de las enfermedades o los trastornos anteriormente mencionados de acuerdo con la presente divulgación; y

una composición farmacéutica que comprende un agente, por ejemplo, una molécula pequeña (por ejemplo, compuestos de molécula pequeña que pueden dirigirse a la proteína WIZ para la degradación, por ejemplo, a través de la vía de la ubiquitina E3, por ejemplo, un compuesto como se describe en el presente documento), para el uso en el tratamiento de las enfermedades o los trastornos anteriormente mencionados de acuerdo con la presente divulgación.

Teniendo en cuenta su actividad como moduladores o degradadores de WIZ, los compuestos de las fórmulas (I'), (I''), (I), (I-i), (IA), (IA-i), (IA-ii), (IA-iii), (IB), (IB-i), (IB-ii), (IB-iii), (IC), (IC-i), (IC-ii), (ID), (ID-i) y (ID-ii), en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable, son útiles en el tratamiento de afecciones que pueden tratarse mediante la modulación de los niveles de expresión de la proteína WIZ, la reducción de los niveles de expresión de la proteína WIZ, o la inducción de la hemoglobina fetal (HbF), tal como un trastorno de la sangre, por ejemplo, un trastorno de la sangre hereditario, por ejemplo, enfermedad de células falciformes o beta-talasemia. En un aspecto, la divulgación proporciona un método para tratar o prevenir una enfermedad o un trastorno en un sujeto que lo necesita, donde el método comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I'), (I''), (I), (I-i), (IA), (IA-i), (IA-ii), (IA-iii), (IB), (IB-i), (IB-ii), (IB-iii), (IC), (IC-i), (IC-ii), (ID), (ID-i), o (ID-ii), o una sal, un hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero, o tautómero del mismo.

En otro aspecto, la divulgación proporciona un método para tratar o prevenir un trastorno que es afectado por la reducción de los niveles de proteína WIZ, en un sujeto que lo necesita, donde el método comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I'), (I''), (I), (I-i), (IA), (IA-i), (IA-ii), (IA-iii), (IB), (IB-i), (IB-ii), (IB-iii), (IC),

(IC-i), (IC-ii), (ID), (ID-i), o (ID-ii), o una sal farmacéuticamente aceptable, un hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero o tautómero del mismo.

En otro aspecto, la divulgación proporciona un método de inhibición de la expresión de la proteína WIZ en un sujeto que lo necesita, donde el método comprende administrar al sujeto una
5 cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I'), (I''), (I), (I-i), (IA), (IA-i), (IA-ii), (IA-iii), (IB), (IB-i), (IB-ii), (IB-iii), (IC), (IC-i), (IC-ii), (ID), (ID-i), o (ID-ii), o una de sus sales, hidratos, solvatos, profármacos, estereoisómeros o tautómeros farmacéuticamente aceptables.

En otro aspecto, la divulgación proporciona un método de degradación de la proteína WIZ en un sujeto que lo necesita, donde el método comprende administrar al sujeto una cantidad
10 terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I'), (I''), (I), (I-i), (IA), (IA-i), (IA-ii), (IA-iii), (IB), (IB-i), (IB-ii), (IB-iii), (IC), (IC-i), (IC-ii), (ID), (ID-i), o (ID-ii), o una de sus sales, hidratos, solvatos, profármacos, estereoisómeros o tautómeros farmacéuticamente aceptables.

En otro aspecto, la divulgación proporciona un método de inhibición, reducción o eliminación de la actividad de la proteína WIZ o de la expresión de la proteína WIZ, donde el
15 método comprende administrar al sujeto un compuesto de fórmula (I'), (I''), (I), (I-i), (IA), (IA-i), (IA-ii), (IA-iii), (IB), (IB-i), (IB-ii), (IB-iii), (IC), (IC-i), (IC-ii), (ID), (ID-i), o (ID-ii), o una de sus sales, hidratos, solvatos, profármacos, estereoisómeros o tautómeros farmacéuticamente aceptables.

En otro aspecto, la divulgación proporciona un método de inducción o promoción de la
20 hemoglobina fetal en un sujeto que lo necesita, donde el método comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I'), (I''), (I), (I-i), (IA), (IA-i), (IA-ii), (IA-iii), (IB), (IB-i), (IB-ii), (IB-iii), (IC), (IC-i), (IC-ii), (ID), (ID-i), o (ID-ii), o una de sus sales, hidratos, solvatos, profármacos, estereoisómeros o tautómeros farmacéuticamente aceptables.

En otro aspecto, la divulgación proporciona un método de reactivación de la producción o expresión de la hemoglobina fetal en un sujeto que lo necesita, donde el método comprende
25 administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I'), (I''), (I), (I-i), (IA), (IA-i), (IA-ii), (IA-iii), (IB), (IB-i), (IB-ii), (IB-iii), (IC), (IC-i), (IC-ii), (ID), (ID-i), o (ID-ii), o una de sus sales, hidratos, solvatos, profármacos, estereoisómeros o tautómeros
30 farmacéuticamente aceptables.

En otro aspecto, la divulgación proporciona un método de aumento de la expresión de la hemoglobina fetal en un sujeto que lo necesita, donde el método comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I'), (I''), (I), (I-i), (IA), (IA-i), (IA-ii), (IA-iii), (IB), (IB-i), (IB-ii), (IB-iii), (IC), (IC-i), (IC-ii), (ID), (ID-i), o (ID-ii), o una de sus
35 sales, hidratos, solvatos, profármacos, estereoisómeros o tautómeros farmacéuticamente aceptables.

En otro aspecto, la divulgación proporciona un método de tratamiento de una hemoglobinopatía, por ejemplo, una beta-hemoglobinopatía, en un sujeto que lo necesita, donde

el método comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I'), (I''), (I), (I-i), (IA), (IA-i), (IA-ii), (IA-iii), (IB), (IB-i), (IB-ii), (IB-iii), (IC), (IC-i), (IC-ii), (ID), (ID-i), o (ID-ii), o una de sus sales, hidratos, solvatos, profármacos, estereoisómeros o tautómeros farmacéuticamente aceptables.

5 En otro aspecto, la divulgación proporciona un método de tratamiento de una enfermedad de células falciformes en un sujeto que lo necesita, donde el método comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I'), (I''), (I), (I-i), (IA), (IA-i), (IA-ii), (IA-iii), (IB), (IB-i), (IB-ii), (IB-iii), (IC), (IC-i), (IC-ii), (ID), (ID-i), o (ID-ii), o una de sus sales, hidratos, solvatos, profármacos, estereoisómeros o tautómeros farmacéuticamente
10 aceptables.

 En otro aspecto, la divulgación proporciona un método de tratamiento de beta-talasemia en un sujeto que lo necesita, donde el método comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I'), (I''), (I), (I-i), (IA), (IA-i), (IA-ii), (IA-iii), (IB), (IB-i), (IB-ii), (IB-iii), (IC), (IC-i), (IC-ii), (ID), (ID-i), o (ID-ii), o una de sus sales, hidratos,
15 solvatos, profármacos, estereoisómeros o tautómeros farmacéuticamente aceptables.

 En una forma de realización, la beta-talasemia mayor o intermedia es el resultado de mutaciones homocigóticas nulas o heterocigóticas compuestas que producen la deficiencia de beta-globina y las complicaciones fenotípicas de la beta-talasemia, ya sea dependiente de transfusión o no dependiente.

20 En otro aspecto, la divulgación proporciona un compuesto de fórmula (I'), (I''), (I), (I-i), (IA), (IA-i), (IA-ii), (IA-iii), (IB), (IB-i), (IB-ii), (IB-iii), (IC), (IC-i), (IC-ii), (ID), (ID-i), o (ID-ii), o una de sus sales, hidratos, solvatos, profármacos, estereoisómeros o tautómeros farmacéuticamente aceptables, para el uso en un método de tratamiento o prevención de una enfermedad o un trastorno en un sujeto que lo necesita, donde el método comprende administrar
25 al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I'), (I''), (I), (I-i), (IA), (IA-i), (IA-ii), (IA-iii), (IB), (IB-i), (IB-ii), (IB-iii), (IC), (IC-i), (IC-ii), (ID), (ID-i), o (ID-ii), o una de sus sales, hidratos, solvatos, profármacos, estereoisómeros o tautómeros farmacéuticamente aceptables.

 En otro aspecto, la divulgación proporciona un compuesto de fórmula (I'), (I''), (I), (I-i), (IA), (IA-i), (IA-ii), (IA-iii), (IB), (IB-i), (IB-ii), (IB-iii), (IC), (IC-i), (IC-ii), (ID), (ID-i), o (ID-ii), o una de sus sales, hidratos, solvatos, profármacos, estereoisómeros o tautómeros farmacéuticamente aceptables para el uso en un método de tratamiento o prevención de un trastorno afectado por la reducción de los niveles de proteína WIZ, en un sujeto que lo necesita, donde el método comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un
30 compuesto de fórmula (I'), (I''), (I), (I-i), (IA), (IA-i), (IA-ii), (IA-iii), (IB), (IB-i), (IB-ii), (IB-iii), (IC), (IC-i), (IC-ii), (ID), (ID-i), o (ID-ii), o una de sus sales, hidratos, solvatos, profármacos, estereoisómeros o tautómeros farmacéuticamente aceptables.
35

En otro aspecto, la divulgación proporciona un compuesto de fórmula (I'), (I''), (I), (I-i), (IA), (IA-i), (IA-ii), (IA-iii), (IB), (IB-i), (IB-ii), (IB-iii), (IC), (IC-i), (IC-ii), (ID), (ID-i), o (ID-ii), o una de sus sales, hidratos, solvatos, profármacos, estereoisómeros o tautómeros farmacéuticamente aceptables para el uso en un método de inhibición de la expresión de la proteína WIZ en un sujeto que lo necesita, donde el método comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I'), (I''), (I), (I-i), (IA), (IA-i), (IA-ii), (IA-iii), (IB), (IB-i), (IB-ii), (IB-iii), (IC), (IC-i), (IC-ii), (ID), (ID-i), o (ID-ii), o una de sus sales, hidratos, solvatos, profármacos, estereoisómeros o tautómeros farmacéuticamente aceptables.

En otro aspecto, la divulgación proporciona un compuesto de fórmula (I'), (I''), (I), (I-i), (IA), (IA-i), (IA-ii), (IA-iii), (IB), (IB-i), (IB-ii), (IB-iii), (IC), (IC-i), (IC-ii), (ID), (ID-i), o (ID-ii), o una de sus sales, hidratos, solvatos, profármacos, estereoisómeros o tautómeros farmacéuticamente aceptables para el uso en un método de degradación de la proteína WIZ en un sujeto que lo necesita, donde el método comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I'), (I''), (I), (I-i), (IA), (IA-i), (IA-ii), (IA-iii), (IB), (IB-i), (IB-ii), (IB-iii), (IC), (IC-i), (IC-ii), (ID), (ID-i), o (ID-ii), o una de sus sales, hidratos, solvatos, profármacos, estereoisómeros o tautómeros farmacéuticamente aceptables.

En otro aspecto, la divulgación proporciona un compuesto de fórmula (I'), (I''), (I), (I-i), (IA), (IA-i), (IA-ii), (IA-iii), (IB), (IB-i), (IB-ii), (IB-iii), (IC), (IC-i), (IC-ii), (ID), (ID-i), o (ID-ii), o una de sus sales, hidratos, solvatos, profármacos, estereoisómeros o tautómeros farmacéuticamente aceptables para el uso en un método de inhibición, reducción o eliminación de la actividad de la proteína WIZ o de la expresión de la proteína WIZ, donde el método comprende administrar al sujeto un compuesto de fórmula (I'), (I''), (I), (I-i), (IA), (IA-i), (IA-ii), (IA-iii), (IB), (IB-i), (IB-ii), (IB-iii), (IC), (IC-i), (IC-ii), (ID), (ID-i), o (ID-ii), o una de sus sales, hidratos, solvatos, profármacos, estereoisómeros o tautómeros farmacéuticamente aceptables.

En otro aspecto, la divulgación proporciona un compuesto de fórmula (I'), (I''), (I), (I-i), (IA), (IA-i), (IA-ii), (IA-iii), (IB), (IB-i), (IB-ii), (IB-iii), (IC), (IC-i), (IC-ii), (ID), (ID-i), o (ID-ii), o una de sus sales, hidratos, solvatos, profármacos, estereoisómeros o tautómeros farmacéuticamente aceptables para el uso en un método de inducción o promoción de la hemoglobina fetal en un sujeto que lo necesita, donde el método comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I'), (I''), (I), (I-i), (IA), (IA-i), (IA-ii), (IA-iii), (IB), (IB-i), (IB-ii), (IB-iii), (IC), (IC-i), (IC-ii), (ID), (ID-i), o (ID-ii), o una de sus sales, hidratos, solvatos, profármacos, estereoisómeros o tautómeros farmacéuticamente aceptables.

En otro aspecto, la divulgación proporciona un compuesto de fórmula (I'), (I''), (I), (I-i), (IA), (IA-i), (IA-ii), (IA-iii), (IB), (IB-i), (IB-ii), (IB-iii), (IC), (IC-i), (IC-ii), (ID), (ID-i), o (ID-ii), o una de sus sales, hidratos, solvatos, profármacos, estereoisómeros o tautómeros farmacéuticamente aceptables para el uso en un método de reactivación de la producción o expresión de la hemoglobina fetal en un sujeto que lo necesita, donde el método comprende

administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I'), (I''), (I), (I-i), (IA), (IA-i), (IA-ii), (IA-iii), (IB), (IB-i), (IB-ii), (IB-iii), (IC), (IC-i), (IC-ii), (ID), (ID-i), o (ID-ii), o una de sus sales, hidratos, solvatos, profármacos, estereoisómeros o tautómeros farmacéuticamente aceptables.

5 En otro aspecto, la divulgación proporciona un compuesto de fórmula (I'), (I''), (I), (I-i), (IA), (IA-i), (IA-ii), (IA-iii), (IB), (IB-i), (IB-ii), (IB-iii), (IC), (IC-i), (IC-ii), (ID), (ID-i), o (ID-ii), o una de sus sales, hidratos, solvatos, profármacos, estereoisómeros o tautómeros farmacéuticamente aceptables para el uso en un método de aumento de la expresión de la hemoglobina fetal en un sujeto que lo necesita, donde el método comprende administrar al sujeto
10 una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I'), (I''), (I), (I-i), (IA), (IA-i), (IA-ii), (IA-iii), (IB), (IB-i), (IB-ii), (IB-iii), (IC), (IC-i), (IC-ii), (ID), (ID-i), o (ID-ii), o una de sus sales, hidratos, solvatos, profármacos, estereoisómeros o tautómeros farmacéuticamente aceptables.

En otro aspecto, la divulgación proporciona un compuesto de fórmula (I'), (I''), (I), (I-i),
15 (IA), (IA-i), (IA-ii), (IA-iii), (IB), (IB-i), (IB-ii), (IB-iii), (IC), (IC-i), (IC-ii), (ID), (ID-i), o (ID-ii), o una de sus sales, hidratos, solvatos, profármacos, estereoisómeros o tautómeros farmacéuticamente aceptables para el uso en un método de tratamiento de una hemoglobinopatía, por ejemplo, una beta-hemoglobinopatía, en un sujeto que lo necesita, donde el método comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un
20 compuesto de fórmula (I'), (I''), (I), (I-i), (IA), (IA-i), (IA-ii), (IA-iii), (IB), (IB-i), (IB-ii), (IB-iii), (IC), (IC-i), (IC-ii), (ID), (ID-i), o (ID-ii), o una de sus sales, hidratos, solvatos, profármacos, estereoisómeros o tautómeros farmacéuticamente aceptables.

En otro aspecto, la divulgación proporciona un compuesto de fórmula (I'), (I''), (I), (I-i),
(IA), (IA-i), (IA-ii), (IA-iii), (IB), (IB-i), (IB-ii), (IB-iii), (IC), (IC-i), (IC-ii), (ID), (ID-i), o (ID-ii), o
25 una de sus sales, hidratos, solvatos, profármacos, estereoisómeros o tautómeros farmacéuticamente aceptables para el uso en un método de tratamiento de una enfermedad de células falciformes en un sujeto que lo necesita, donde el método comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I'), (I''), (I), (I-i), (IA), (IA-i), (IA-ii), (IA-iii), (IB), (IB-i), (IB-ii), (IB-iii), (IC), (IC-i), (IC-ii), (ID), (ID-i), o (ID-ii), o una de sus
30 sales, hidratos, solvatos, profármacos, estereoisómeros o tautómeros farmacéuticamente aceptables.

En otro aspecto, la divulgación proporciona un compuesto de fórmula (I'), (I''), (I), (I-i),
(IA), (IA-i), (IA-ii), (IA-iii), (IB), (IB-i), (IB-ii), (IB-iii), (IC), (IC-i), (IC-ii), (ID), (ID-i), o (ID-ii), o
35 una de sus sales, hidratos, solvatos, profármacos, estereoisómeros o tautómeros farmacéuticamente aceptables para el uso en un método de tratamiento de la beta-talasemia en un sujeto que lo necesita, donde el método comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I'), (I''), (I), (I-i), (IA), (IA-i), (IA-ii), (IA-iii),

(IB), (IB-i), (IB-ii), (IB-iii), (IC), (IC-i), (IC-ii), (ID), (ID-i), o (ID-ii), o una de sus sales, hidratos, solvatos, profármacos, estereoisómeros o tautómeros farmacéuticamente aceptables.

En una forma de realización, la beta-talasemia mayor o intermedia es el resultado de mutaciones homocigóticas nulas o heterocigóticas compuestas que producen la deficiencia de beta-globina y las complicaciones fenotípicas de la beta-talasemia, ya sea dependiente de transfusión o no dependiente.

Dosificación.

La composición farmacéutica o combinación de la divulgación puede presentarse en dosificación unitaria de alrededor de 1–1000 mg de ingredientes activos para un sujeto de alrededor de 50–70 kg, o alrededor de 1–500 mg o alrededor de 1–250 mg o alrededor de 1–150 mg o alrededor de 0,5–100 mg, o alrededor de 1–50 mg de ingredientes activos. La dosificación terapéuticamente eficaz de un compuesto, de la composición farmacéutica, o de sus combinaciones depende de la especie del sujeto, el peso corporal, la edad y la condición individual, el trastorno o la enfermedad que se trata o su gravedad.

Las propiedades de dosificación citadas anteriormente son demostrables en ensayos *in vitro* e *in vivo* usando ventajosamente mamíferos, por ejemplo, ratones, ratas, perros, monos, u órganos aislados, tejidos y preparaciones de los mismos. Los compuestos de la divulgación se pueden aplicar *in vitro* en forma de soluciones, por ejemplo, soluciones acuosas, e *in vivo*, por vía enteral, parenteral, ventajosamente por vía intravenosa, por ejemplo, como una suspensión o en solución acuosa. La dosificación *in vitro* puede oscilar entre concentraciones molares de alrededor de 10^{-3} y 10^{-9} . Una cantidad terapéuticamente eficaz *in vivo* puede oscilar de acuerdo con la vía de administración, entre alrededor de 0,1 y 500 mg/kg, o entre alrededor de 1 y 100 mg/kg.

La actividad de un compuesto de acuerdo con la divulgación puede evaluarse mediante los métodos *in vitro* descritos en los Ejemplos.

Terapia de combinación.

En otro aspecto, la divulgación proporciona una combinación farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I'), (I''), (I), (I-i), (IA), (IA-i), (IA-ii), (IA-iii), (IB), (IB-i), (IB-ii), (IB-iii), (IC), (IC-i), (IC-ii), (ID), (ID-i), o (ID-ii), o una de sus sales, hidratos, solvatos, profármacos, estereoisómeros o tautómeros farmacéuticamente aceptables, y uno o más agentes terapéuticos adicionales, para uso simultáneo, separado o secuencial en terapia. En una forma de realización, el agente terapéutico adicional es un agente mielosupresor, tal como hidroxiurea.

La terapia de combinación incluye la administración de los compuestos en cuestión en combinación adicional con otros ingredientes biológicamente activos (tales como, entre otros, un segundo y diferente agente antineoplásico, o un agente terapéutico que se dirige a la Hbf u otro objetivo del cáncer) y terapias no farmacológicas (tales como, sin limitación, cirugía o

radioterapia). Por ejemplo, los compuestos de la solicitud pueden usarse en combinación con otros compuestos farmacéuticamente activos, preferentemente, compuestos que pueden mejorar el efecto de los compuestos de la solicitud.

El compuesto de la divulgación puede administrarse simultáneamente con uno o más
5 agentes terapéuticos adicionales, o antes o después. El compuesto de la divulgación puede administrarse por separado, por la misma o diferente vía de administración, o en conjunto en la misma composición farmacéutica que los otros agentes. Un agente terapéutico es, por ejemplo, un compuesto químico, péptido, anticuerpo, fragmento de anticuerpo o ácido nucleico, que es terapéuticamente activo o mejora la actividad terapéutica cuando se administra a un paciente en
10 combinación con un compuesto de la divulgación. Por lo tanto, en una forma de realización, la divulgación proporciona una combinación que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I'), (I''), (I), (I-i), (IA), (IA-i), (IA-ii), (IA-iii), (IB), (IB-i), (IB-ii), (IB-iii), (IC), (IC-i), (IC-ii), (ID), (ID-i), o (ID-ii), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y uno o más agentes terapéuticamente activos adicionales.

En una forma de realización, la divulgación proporciona un producto que comprende un
15 compuesto de fórmula (I'), (I''), (I), (I-i), (IA), (IA-i), (IA-ii), (IA-iii), (IB), (IB-i), (IB-ii), (IB-iii), (IC), (IC-i), (IC-ii), (ID), (ID-i), o (ID-ii), y por lo menos otro agente terapéutico, como una preparación combinada para uso simultáneo, separado o secuencial en terapia. En una forma de realización, la terapia es el tratamiento de una enfermedad o afección modulada por WIZ. Los productos
20 proporcionados como una preparación combinada incluyen una composición que comprende el compuesto de fórmula (I'), (I''), (I), (I-i), (IA), (IA-i), (IA-ii), (IA-iii), (IB), (IB-i), (IB-ii), (IB-iii), (IC), (IC-i), (IC-ii), (ID), (ID-i), o (ID-ii) y los otros agentes terapéuticos juntos en la misma composición farmacéutica, o el compuesto de fórmula (I'), (I''), (I), (I-i), (IA), (IA-i), (IA-ii), (IA-iii), (IB), (IB-i), (IB-ii), (IB-iii), (IC), (IC-i), (IC-ii), (ID), (ID-i), o (ID-ii) y los otros agentes
25 terapéuticos en forma separada, por ejemplo, en forma de equipo.

En una forma de realización, la divulgación proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I'), (I''), (I), (I-i), (IA), (IA-i), (IA-ii), (IA-iii), (IB), (IB-i), (IB-ii), (IB-iii), (IC), (IC-i), (IC-ii), (ID), (ID-i), o (ID-ii), y otros agentes terapéuticos. Opcionalmente, la composición farmacéutica puede comprender un portador farmacéuticamente
30 aceptable, como se describe anteriormente.

En una forma de realización, la divulgación proporciona un equipo que comprende dos o más composiciones farmacéuticas separadas, por lo menos una de las cuales contiene un
compuesto de fórmula (I'), (I''), (I), (I-i), (IA), (IA-i), (IA-ii), (IA-iii), (IB), (IB-i), (IB-ii), (IB-iii), (IC), (IC-i), (IC-ii), (ID), (ID-i), o (ID-ii). En una forma de realización, el equipo comprende medios
35 para retener por separado dichas composiciones, tales como un recipiente, una botella dividida, o un paquete de aluminio dividido. Un ejemplo de dicho equipo es un paquete de blíster, como se usa típicamente para el envasado de comprimidos, cápsulas y similares.

El equipo de la divulgación se puede usar para administrar diferentes formas de dosificación, por ejemplo, oral y parenteral, para administrar las composiciones separadas en diferentes intervalos de dosificación, o para valorar las composiciones separadas entre sí. Para ayudar al cumplimiento, el equipo de la divulgación típicamente comprende instrucciones para la administración.

En las terapias de combinación de la divulgación, el compuesto de la divulgación y el otro agente terapéutico pueden ser fabricados y/o formulados por el mismo fabricante o por diferentes fabricantes. Además, el compuesto de la divulgación y el otro agente terapéutico pueden ser combinados en una terapia de combinación: (i) antes de la liberación del producto combinado a los médicos (p. ej., en el caso de un equipo que comprende el compuesto de la divulgación y el otro agente terapéutico); (ii) por el propio médico (o bajo la dirección del médico) poco antes de la administración; (iii) en el propio paciente, por ejemplo, durante la administración secuencial del compuesto de la divulgación y el otro agente terapéutico.

Preparación de compuestos.

Se entiende que en la siguiente descripción, las combinaciones de sustituyentes y/o variables de las fórmulas representadas son permisibles solo si tales combinaciones producen compuestos estables.

Los expertos en la técnica también apreciarán que en los procesos que se describen a continuación, puede ser necesario proteger los grupos funcionales de los compuestos intermediarios mediante grupos protectores adecuados. Dichos grupos funcionales incluyen hidroxilo, fenol, amino y ácido carboxílico. Los grupos protectores adecuados para hidroxilo o fenol incluyen trialkilsililo o dialkylalkilsililo (por ejemplo, t-butildimetilsililo, t-butildifenilsililo o trimetilsililo), tetrahidropirano, bencilo, bencilo sustituido, metilo y similares. Los grupos protectores adecuados para amino, amidino y guanidino incluyen t-butoxicarbonilo, benciloxycarbonilo y similares. Los grupos protectores adecuados para el ácido carboxílico incluyen ésteres de alquilo, arilo o arilalquilo.

Los grupos protectores pueden agregarse o eliminarse de acuerdo con técnicas estándares, que son bien conocidas por los expertos en la técnica y como se describe en el presente documento. El uso de grupos protectores se describe en detalle en J. F. W. McOmie, "Protective Groups in Organic Chemistry", Plenum Press, Londres y Nueva York 1973; T. W. Greene y P. G. M. Wuts, "Greene's Protective Groups in Organic Synthesis", Cuarta Ed., Wiley, New York 2007; P. J. Kocienski, "Protecting Groups", Tercera Ed., Georg Thieme Verlag, Stuttgart y New York 2005; y en "Methoden der organischen Chemie" (Métodos de Química Orgánica), Houben Weyl, 4th edition, Volumen 15/I, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974.

El grupo protector también puede ser una resina de polímero, tal como una resina de Wang o una resina de cloruro de 2-clorotriló.

Los siguientes esquemas de reacción ilustran métodos para preparar compuestos de esta divulgación. Se entiende que un experto en la técnica podría preparar estos compuestos

mediante métodos similares o mediante métodos conocidos por un experto en la técnica. En general, los componentes y reactivos iniciales se pueden obtener de fuentes tales como Sigma Aldrich, Lancaster Synthesis, Inc., Maybridge, Matrix Scientific, TCI y Fluorochem USA, Strem, otros proveedores comerciales, o se pueden sintetizar de acuerdo con fuentes conocidas por los expertos en la técnica, o prepararse como se describe en esta divulgación.

Métodos analíticos, materiales e instrumentación.

A menos que se indique lo contrario, los reactivos y solventes se usaron tal como se recibieron de proveedores comerciales. Los espectros de resonancia magnética nuclear (RMN) protónica se obtuvieron en un espectrómetro Bruker Avance, o un espectrómetro Varian Oxford de 400 MHz, a menos que se indique lo contrario. Los espectros se dan en ppm (δ), y las constantes de acoplamiento, J , se expresan en Hertz. Se utilizó tetrametilsilano (TMS) como patrón interno. Los cambios químicos se informan en ppm en relación con el sulfóxido de dimetilo (δ 2,50), metanol (δ 3,31), cloroformo (δ 7,26) u otro solvente como se indica en los datos espectrales de RMN. Se disuelve una pequeña cantidad de la muestra seca (2–5 mg) en un disolvente deuterado apropiado (1 mL). Los nombres químicos se generaron utilizando ChemBioDraw Ultra v12, de CambridgeSoft.

Los espectros de masas (ESI–MS) se recogieron usando un sistema Waters (Acquity UPLC y un espectrómetro de masas Micromass ZQ), o Agilent–1260 Infinity (6120 Quadrupole); todas las masas informadas son m/z de los iones originales protonados, a menos que se indique lo contrario. La muestra se disolvió en un disolvente adecuado, tal como MeCN, DMSO o MeOH, y se inyectó directamente en la columna mediante un manipulador de muestras automatizado. El análisis se realiza sobre un sistema Waters Acquity UPLC (Columna: Waters Acquity UPLC BEH C18 1,7 μ m, 2,1 x 30 mm; caudal: 1 mL/min; 55°C (temperatura de columna); solvente A: 0,05 % ácido fórmico en agua, solvente B: 0,04 % ácido fórmico en MeOH; gradiente 95 % solvente A de 0 a 0,10 min; 95 % solvente A a 20 % solvente A de 0,10 a 0,50 min; 20 % solvente A a 5 % solvente A de 0,50 a 0,60 min; mantenimiento a 5 % solvente A de 0,6 min a 0,8 min; 5 % solvente A a 95 % solvente A de 0,80 a 0,90 min; y mantenimiento 95 % solvente A de 0,90 a 1,15 min.

Abreviaturas:

ACN	acetonitrilo
AcOH	ácido acético
AIBN	azobisisobutironitrilo
ac.	acuoso
B ₂ pin ₂	bis(pinacolato)diboro
BAST	trifluoruro de bis(2–metoxietil)aminoazufre
Boc ₂ O	di–ter–butilo dicarbonato
Bn	bencilo
BnBr	bromuro de bencilo
br	amplio

	d	doblete
	dd	doblete de dobletes
	ddd	doblete de doblete de dobletes
	ddq	doblete de doblete de cuartetos
5	ddt	doblete de doblete de tripletes
	dq	doblete de cuartetos
	dt	doblete de tripletes
	dtbbpy	4,4'-di-ter-butil-2,2'-dipiridilo
	dtd	doblete de triplete de dobletes
10	Cs ₂ CO ₃	carbonato de cesio
	DCE	1,2-dicloroetano
	DCM	diclorometano
	DHP	dihidropirano
	DIBAL-H	hidruro de diisobutilaluminio
15	DIPEA (DIEA)	diisopropiletilamina
	DIPEA	<i>N,N</i> -diisopropiletilamina
	DMA	<i>N,N</i> -dimetilacetamida
	DMAP	4-dimetilaminopiridina
	DME	1,2-dimetoxietano
20	DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida
	DMP	periodinano de Dess-Martin o 1,1,1-Tris(acetiloxi)-1,1-dihidro-1,2-benciodoxol-3-(1H)-ona
	DMSO	dimetilsulfóxido
	EC ₅₀	concentración eficaz máxima media
25	ELSD	detector de diseminación de luz evaporativa
	EtOH	etanol
	Et ₂ O	dietil éter
	Et ₃ N	triethylamina
	EtOAc	etil acetato
30	HATU	1-[bis(dimetilamino)metileno]-1 <i>H</i> -1,2,3-triazolo[4,5- <i>b</i>]piridinio 3-óxido hexafluorofosfato
	HCl	cloruro de hidrógeno
	hept	heptete
	HPLC	cromatografía líquida de alto rendimiento
35	h o hr	hora
	HRMS	espectrometría de masas de alta resolución
	g	gramo
	g/min	gramo por minuto

	IC ₅₀	concentración inhibitoria máxima media
	IPA (iPrOH)	isopropil alcohol
	Ir[(dF(CF ₃)ppy) ₂ dtbbpy]PF ₆	[4,4'-Bis(1,1-dimetiletil)-2,2'-bipiridina-N1,N1']bis[3,5-difluoro-2-[5-(trifluorometil)-2-piridinil-N]fenil-C]Iridio(III)
5		hexafluorofosfato
	K ₂ CO ₃	carbonato de potasio
	KI	yoduro de potasio
	KOAc	acetato de potasio
	K ₃ PO ₄	fosfato tripotásico
10	LCMS	cromatografía líquida – espectrometría de masas
	LDA	diisopropilamida de litio
	m	multiplete
	MeCN	acetonitrilo
	MeOH	metanol
15	mg	miligramo
	MHz	megahertz
	min	minutos
	mL	mililitro
	mmol	milimol
20	M	molar
	MS	espectrometría de masas
	NaH	hidruro de sodio
	NaHCO ₃	bicarbonato de sodio
	NaBH(OAc) ₃	triacetoxiborohidruro de sodio
25	Na ₂ SO ₄	sulfato de sodio
	NBS	N-bromosuccinimida
	NiCl ₂ (glima)	complejo de cloruro de níquel (II) etilenglicol dimetil éter
	NMM	N-metilmorfolina
	NMP	N-metil-2-pirrolidona
30	RMN	resonancia magnética nuclear
	on	durante la noche
	Pd/C	paladio sobre carbono
	PdCl ₂ (dppf)•DCM	complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) con diclorometano
35	Pd(PPh ₃) ₄	tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0)
	PMB	para-metoxibencilo
	q	cuartete
	qd	cuartete de dobletes

	quint	quintete
	quintd	quintete de dobles
	rbf	matraz de base redonda
	RockPhos G3 Pd	[(2-di- <i>ter</i> -butilfosfino-3-metoxi-6-metil-2',4',6'-triiisopropil-1,1'-bifenil)-
5		2-(2-aminobifenil)]paladio(II) metanosulfonato
	T. A. o t. a.	temperatura ambiente
	Rt	tiempo de retención
	s	singlete
	i	2-(trimetilsilil)etoximetilo
10	SnBu ₃	tributiestaño
	t	triplete
	td	triplete de dobles
	td	triplete de doblete de dobles
	TBAI	yoduro de tetrabutylamonio
15	TEA (NEt ₃)	trietilamina
	TFA	ácido trifluoroacético
	TFE	trifluoroetanol
	TfOH	ácido triflico
	THF	tetrahidrofurano
20	THP	tetrahidropirano
	TMP	2,2,6,6-tetrametilpiperidina
	Ts	tosilo
	tt	triplete de tripletes
	ttd	triplete de triplete de dobles
25	TLC	cromatografía de capa fina
	UPLC	cromatografía líquida de ultrarrendimiento
	XPhos Pd G2	cloro(2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triiisopropil-1,1'-bifenil)[2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]paladio(II)
	μL o uL	microlitro
30	μW o uW	microondas

Método general I – Procedimiento representativo para la catálisis fotorrédox con lactona.

Un vial de 40 mL se cargó con 5-bromoisobenzofuran-1(3H)-ona (1 equiv), un bloque de construcción de alcohol (1-1,1 equiv), NiCl₂(glim) (0,05 equiv), dtbbpy (0,05 equiv), e Ir[(dF(CF₃)ppy)₂dtbbpy]PF₆ (0,01 equiv). Luego se agregó ACN (0,186-0,3 M), seguido de

35 2,2,6,6-tetrametilpiperidina (1,05 equiv). El matraz de reacción se evacuó y se volvió a llenar con nitrógeno tres veces. La mezcla resultante se colocó en el fotorreactor PennOC m1 450nm Photoreactor bajo luz azul Blue LED a t. a. durante 18 hrs. La mezcla de reacción se filtró, se

concentró y se purificó por medio de la HPLC de fase inversa o cromatografía en gel de sílice a fin de lograr amino-éter lactona.

Método general II– Procedimiento representativo para la desprotección de Boc.

Amino-éter lactona (1 equiv) se suspendió en dioxano (0,1–25 M) y TFE (0,59 – 1,75 M).

- 5 Luego se agregó 4M HCl en dioxano (6 equiv), y la mezcla resultante se agitó a t. a. durante 18–37 hrs. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida a fin de lograr la amino-éter lactona libre. El producto obtenido se llevó a la siguiente etapa sin purificación.

Método general III– Procedimiento representativo para la aminación reductora.

La amino-éter lactona libre (1 equiv) se suspendió en DMF (0,1–0,2 M). Se agregó
10 aldehído (1,5 equiv). La reacción se agitó durante 15 minutos a t. a., luego, se agregó NaBH(OAc)₃ (2 equiv). La reacción se agitó a t. a. durante 1–18 hrs. La reacción se apagó con 50 % bicarbonato de sodio acuoso saturado y se extrajo tres veces con 4:1 DCM:iPrOH. Los extractos combinados se pasaron a través de un separador de fases y se concentraron sobre CELITE®. El material bruto se purificó por medio de la cromatografía en gel de sílice a fin de
15 lograr lactona.

Método general IV– Procedimiento representativo para la abertura de SOCl₂ lactona.

- A una solución de lactona (1 equiv) en dicloroetano (0,1 M) y EtOH (0,1 M) agitada a 70°C se agregó cloruro de tionilo (12 equiv), y la mezcla resultante se agitó a 70°C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió hasta t. a., se diluyó con agua y EtOAc y se apagó con
20 bicarbonato de sodio acuoso saturado. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc tres veces, y las capas orgánicas combinadas se pasaron a través de un separador de fases y se concentraron a fin de lograr α-cloro-éster. El material bruto se purificó por medio de la cromatografía en gel de sílice o se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación.

Método general V– Procedimiento representativo para el cierre de anillo de lactama.

- 25 Se disolvió clorhidrato de 3-aminopiperidina-2,6-diona (2 equiv) en DMF (0,25 M) en un vial de microondas de 2 mL. Luego se agregó DIPEA (5 equiv), y la reacción se evacuó y se volvió a llenar con nitrógeno tres veces. La mezcla resultante se agitó a t. a. durante 15 minutos. Se disolvió α-cloro-éster (1 equiv) en DMF (0,17 M), y la reacción se evacuó y se volvió a llenar con nitrógeno tres veces. La reacción se agitó a 85°C durante 18 hrs y luego, a 150°C durante 2
30 hrs bajo radiación de microondas. La mezcla de reacción se concentró sobre CELITE® y se purificó por medio de la cromatografía en gel de sílice o HPLC de fase inversa a fin de lograr el producto de lactama.

Método general VI– Procedimiento representativo para la catálisis de fotorredox con 3-(5-bromo-1-oxoisindolin-2-il)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)piperidina-2,6-diona.

- 35 A un vial tapado, se agregaron 3-(5-bromo-1-oxoisindolin-2-il)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)piperidina-2,6-diona (1 equiv), bloque de construcción de alcohol (1–1,2 equiv), dtbbpy (0,05 equiv), NiCl₂(glima) (0,05 equiv), e Ir[(dF(CF₃)ppy)₂dtbbpy]PF₆ (0,01 equiv). Se agregó ACN (0,2–0,3 M), y la reacción se purgó con nitrógeno durante 5–10 minutos para

garantizar que la reacción se tornara verde. Se agregó 2,2,6,6-tetrametilpiperidina (1,05–1,5 equiv). La mezcla resultante se colocó en el fotorreactor PennOC m1 450nm Photoreactor bajo luz azul Blue LED a t. a. durante 18 hrs. La mezcla de reacción se filtró, se concentró y se purificó por medio de la HPLC de fase inversa o la cromatografía en gel de sílice a fin de lograr glutarimida protegida con SEM, amina protegida con Boc y derivado de isoindolina.

Método general VII– Procedimiento representativo para la desprotección global.

A una solución del compuesto que contiene una glutarimida protegida con SEM y amina protegida con Boc (1 equiv) en ACN (0,2–0,3 M) se agregó ácido metanosulfónico (5–10,9 equiv). La mezcla resultante se agitó a t. a. durante 18 hrs y luego se enfrió hasta 0°C. Se agregó luego trietilamina (10–15 equiv), seguido de N1,N2-dimetiletano-1,2-diamina (1,6–3 equiv). La mezcla de reacción luego se agitó a t. a. durante 2–70 hrs. La reacción se apagó con solución acuosa básica, se extrajo con DCM y solvente prótico polar, y se concentró a fin de lograr amina libre, o se purificó por medio de la cromatografía en gel de sílice a fin de lograr el producto de amina libre.

Método general VIII– Procedimiento representativo para la formación de mesilación.

A una solución de alcohol (1 equiv) en DCM (0,5 M) se agregaron secuencialmente DIPEA (2 equiv), 1-metilimidazol (2 equiv) y cloruro de metanosulfonilo (1,5 equiv) por goteo. La reacción se agitó a t. a. durante 18 hrs. La reacción se diluyó con DCM (20 mL). La capa orgánica se lavó con 1 M HCl ac. tres veces, y bicarbonato de sodio acuoso saturado, dos veces. La capa orgánica se pasó a través de un separador de fases y se concentró a fin de lograr el producto mesilato.

Método general IX– Procedimiento representativo para la alquilación con mesilato de alquilo.

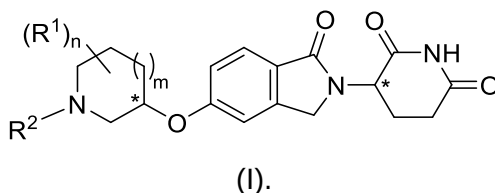
Se agregaron piperidina (1 equiv) y mesilato (1,5 equiv) a un vial de microondas, y se suspendieron en ACN (0,2 M). Se agregó DIPEA (2 equiv), y la reacción se evacuó y se volvió a llenar con nitrógeno tres veces. La reacción se agitó a 140°C durante 2–10 hrs bajo radiación de microondas. La reacción se apagó con 50 % bicarbonato de sodio acuoso saturado y se extrajo tres veces con 4:1 DCM:iPrOH. Las capas orgánicas se combinaron, se pasaron a través de un separador de fases y se concentraron sobre CELITE®. El material bruto se purificó por medio de la cromatografía en gel de sílice a fin de lograr compuesto de piperidinio alquilado.

Método general X– Procedimiento representativo para la aminación de reducción.

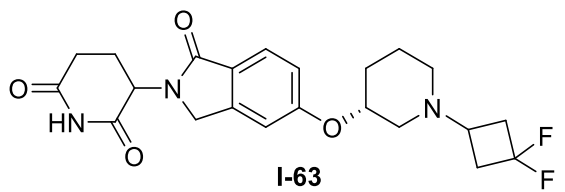
La amino-éter lactona libre (1 equiv) se suspendió en DMF (0,15–0,178 M). Se agregó NaBH(OAc)₃ (2 equiv), seguido de aldehído (1,5 equiv). La reacción se agitó a t. a. durante 1–18 hrs. La reacción se apagó con 50 % bicarbonato de sodio acuoso saturado y se extrajo tres veces con 4:1 DCM:iPrOH. Las capas orgánicas se combinaron, se pasaron a través de un separador de fases y se concentraron sobre CELITE®. El material bruto se purificó por medio de la cromatografía en gel de sílice a fin de lograr el producto de lactona.

Representación estereoquímica.

Los compuestos de fórmula (I) tienen por lo menos dos átomos de carbono asimétricos, como se ilustra a continuación, donde los átomos de carbono asimétricos se identifican mediante un *:

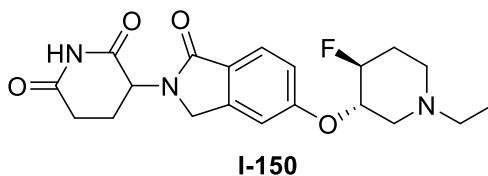


A lo largo de la sección de síntesis que sigue que describe la preparación de síntesis de los compuestos de fórmula (I), los compuestos trazados mediante los cuales el enlace del átomo de N del resto oxoisindolinilo al átomo de C de resto glutarimida se representa como plano se tomarán como una mezcla de compuestos que comprende tanto el estereoisómero (*R*) como (*S*) en relación con este estereocentro. Para fines ilustrativos, esto puede mostrarse por referencia al Ejemplo 29:



El Ejemplo 29 (denominado como 3-(5-(((*R*)-1-(3,3-difluorociclobutil)piperidin-3-il)oxi)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona), por lo tanto, existe como una mezcla diastereomérica tanto de la (*R*)-3-(5-(((*R*)-1-(3,3-difluorociclobutil)piperidin-3-il)oxi)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona como de la (*S*)-3-(5-(((*R*)-1-(3,3-difluorociclobutil)piperidin-3-il)oxi)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona.

En los casos en que el compuesto se haya separado en diastereómeros individuales o en mezclas adicionales de diastereómeros, la configuración estereoquímica del diastereómero que se designa como (*R**,*S**) indica que se conoce la estereoquímica relativa (como se representa por los enlaces en cuña), pero no la estereoquímica absoluta. En consecuencia, cualquier referencia a un compuesto designado como (*R**,*S**) se entenderá que tiene la configuración absoluta (*R*,*S*) o la configuración (*S*,*R*). Esto también se aplica a los compuestos que se han sintetizado a partir de un compuesto intermedio en el que se conoce la estereoquímica relativa, pero no se ha determinado la estereoquímica absoluta. Para fines ilustrativos, esto se puede explicar con referencia al Ejemplo 55:

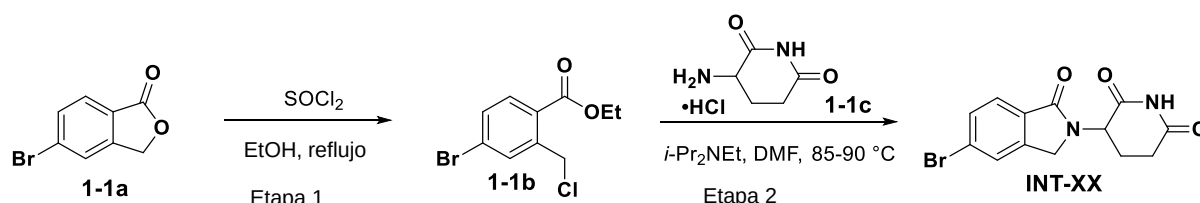


que se denomina 3-(5-(((3*S**,4*S**)-1-etil-4-fluoropiperidin-3-il)oxi)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona, y por la cual los grupos unidos a las posiciones 3 y 4 del resto piperidinilo son representados por los enlaces en cuña para indicar que se conoce la estereoquímica relativa. Esto se entenderá como que el compuesto es o bien 3-(5-(((3*S*,4*S*)-1-etil-4-fluoropiperidin-3-il)oxi)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona o 3-(5-(((3*R*,4*R*)-1-etil-4-fluoropiperidin-3-il)oxi)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (teniendo en cuenta el enlace plano al resto glutarimida como se explica anteriormente). La misma interpretación debe aplicarse a lo largo de la siguiente sección para la síntesis de todos los compuestos.

Si se conocía la estereoquímica absoluta de un átomo de carbono quiral específico en un compuesto diastereoisomérico o una mezcla de compuestos, la designación (*R**,*S**) se reemplazará por la designación absoluta (*R*,*S*) para indicar que el compuesto tiene una estereoquímica absoluta conocida en esa posición particular.

Preparación de intermediarios.

Preparación de rac-3-(5-bromo-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (INT-XX)



Etapa 1. Etilo 4-bromo-2-(clorometil)benzoato (1-1b)

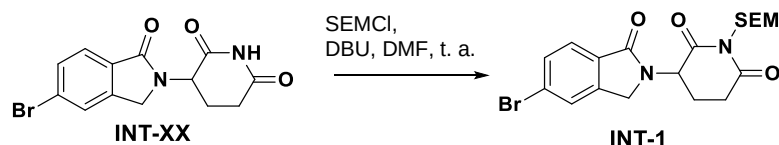
Una suspensión agitada de 5-bromoftalida **1-1a** (1200 g, 5,633 mol) en EtOH (12 L) se calentó hasta 68–72°C. Luego se agregó SOCl₂ (2,40 L, 33,0 mol) por goteo durante un período de 7 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida a alrededor de 4 L, y luego se agregaron agua (5 L) y MTBE (5 L). La mezcla resultante se agitó durante 40 min. Se separaron las fases, y la fase acuosa se extrajo con MTBE (1 x 5 L). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con 5 % ac. NaHCO₃ (5 L), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron, y se concentraron hasta sequedad a fin de lograr **1-1b** en forma de un sólido de color marrón pálido. MS [M+Na]⁺ = 298,9. ¹H RMN (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 7,85 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,72 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,52 (dd, *J* = 8,3, 2,0 Hz, 1H), 5,00 (s, 2H), 4,38 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 1,40 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H).

Etapa 2. 3-(5-bromo-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (INT-XX)

A una suspensión agitada de 3-aminopiperidina-2,6-diona, clorhidrato **1-1c** (596,3 g, 3,623 mol) e *i*-Pr₂NEt (2,50 L, 14,3 mol) en DMF (5,0 L) se agregó **1-1b** (1000 g, 3,623 mmol), y la mezcla de reacción resultante se agitó a 85–90°C durante 24 h. La mezcla de reacción luego se dejó enfriar hasta temperatura ambiente, se agregó agua (20 L), y la mezcla resultante se agitó durante 12 h. El precipitado formado se filtró y se lavó con agua (5 L) y MeOH (2 L). El sólido bruto se suspendió en MeOH (5 L) durante 1 h, se filtró y se lavó con MeOH (2 L). El sólido resultante luego se recogió en EtOAc (10 L) y se agitó durante 1 h. La suspensión obtenida luego

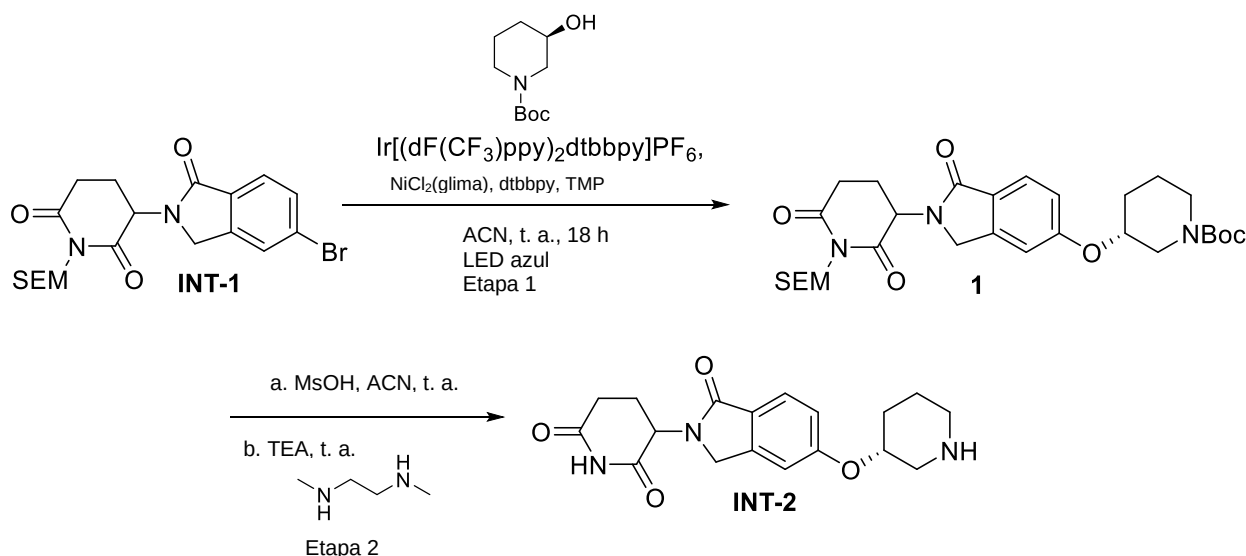
se filtró, se lavó con EtOAc (5 L), y se secó a presión reducida a 45–50°C a fin de lograr **INT-XX** en forma de un sólido blanquecino. MS $[M+1]^+ = 323,2$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,99 (s, 1H), 7,91–7,88 (m, 1H), 7,72 (dd, $J = 8,1, 1,6$ Hz, 1H), 7,67 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 5,11 (dd, $J = 13,3, 5,1$ Hz, 1H), 4,47 (d, $J = 17,7$ Hz, 1H), 4,34 (d, $J = 17,7$ Hz, 1H), 2,98–2,83 (m, 1H), 2,65–2,55 (m, 1H), 2,45–2,29 (m, 1H), 2,01 (dtd, $J = 12,7, 5,3, 2,3$ Hz, 1H).

Preparación de **rac-3-(5-bromo-1-oxoisoindolin-2-il)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)piperidina-2,6-diona (INT-1)**



A una solución agitada de **INT-XX** (10,0 g, 30,9 mmol) y DBU (6,9 mL, 46 mmol) en DMF (95 mL) se agregó SEMCl (6,6 mL, 37 mmol) a 0°C, y la mezcla de reacción resultante se dejó entibiar hasta temperatura ambiente y luego se agitó durante 5 h. Se agregaron una porción adicional de DBU (3,5 mL, 23 mmol) y SEMCl (3,3 mL, 19 mmol), y se continuó la agitación durante 2 h adicionales. La mezcla de reacción luego se apagó con NH_4Cl ac. sat. (250 mL) y se extrajo con EtOAc (x 3). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron, y se concentraron hasta sequedad. El material bruto se disolvió en una cantidad mínima de EtOAc (~50 mL), y se agregó Et_2O :heptano (v/v = 1:2, 400 mL). La solución turbia resultante se dejó reposar a -5°C durante la noche. El precipitado formado se filtró, se lavó con heptano (x3), y se secó al vacío a fin de lograr **INT-1** en forma de un sólido blanquecino. MS $[M+H]^+ = 453,4$. ^1H RMN (400 MHz, Cloroformo- d) δ 7,75 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,66–7,61 (m, 2H), 5,37–5,09 (m, 3H), 4,48 (d, $J = 16,2$ Hz, 1H), 4,32 (d, $J = 16,2$ Hz, 1H), 3,74–3,50 (m, 2H), 3,11–2,98 (m, 1H), 2,94–2,83 (m, 1H), 2,33 (qd, $J = 13,2, 4,7$ Hz, 1H), 2,24–2,15 (m, 1H), 0,97–0,90 (m, 2H), 0,00 (s, 9H).

Preparación de **3-(1-oxo-5-(((R)-piperidin-3-il)oxi)isoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (INT-2)**



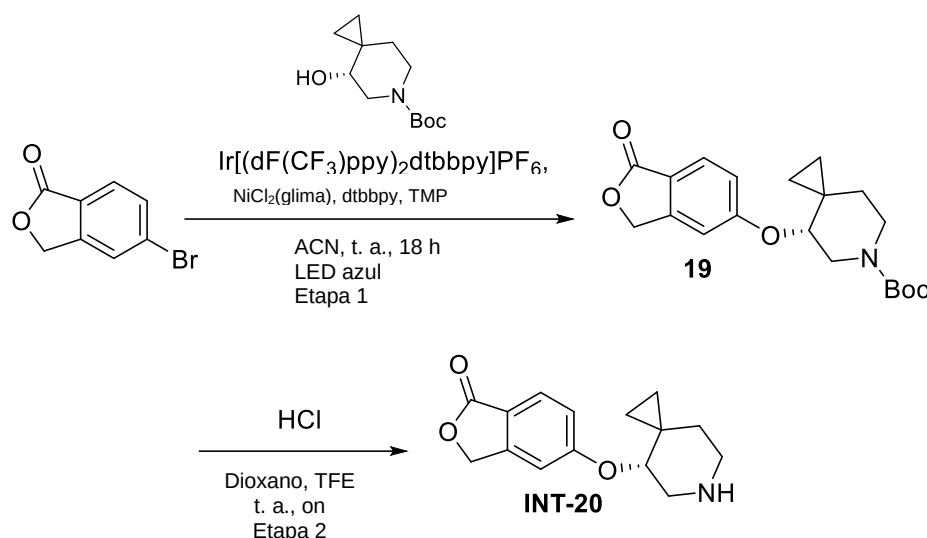
Etapas 1: Ter-butilo (3R)-3-((2-(2,6-dioxo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)piperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)oxi)piperidina-1-carboxilato (1)

A un vial de 40 mL, se agregaron 3-(5-bromo-1-oxoisindolin-2-il)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)piperidina-2,6-diona **INT-1** (4,00 g, 8,82 mmol), (*R*)-1-boc-3-hidroxi-piperidina (1,78 g, 8,82 mmol), dtbbpy (118 mg, 0,441 mmol), NiCl₂(glima) (97 mg, 0,441 mmol), e Ir[(dF(CF₃)ppy)₂dtbbpy]PF₆ (99 mg, 0,088 mmol). Se agregó ACN (29,4 mL), y la reacción se purgó con nitrógeno durante 5–10 minutos para garantizar que la reacción se tornara verde. Se agregó 2,2,6,6-tetrametilpiperidina (1,56 mL, 9,26 mmol). La reacción se colocó en un fotorreactor PennOC m1 450 nm Photoreactor bajo luz azul Blue LED durante 18 hrs. La reacción se concentró sobre CELITE® y se purificó por medio de la cromatografía en gel de sílice (0–100 % EtOAc en heptano) a fin de lograr ter-butilo (3R)-3-((2-(2,6-dioxo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)piperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)oxi)piperidina-1-carboxilato **1** en forma de un sólido de color amarillo. LCMS [M+H-156,3]⁺: 418,3. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,79 (dd, *J* = 8,4, 1,8 Hz, 1H), 7,05 – 6,99 (m, 1H), 6,96 (s, 1H), 5,25 (d, *J* = 9,4 Hz, 1H), 5,23 – 5,14 (m, 2H), 4,47 – 4,39 (m, 1H), 4,38 – 4,24 (m, 2H), 3,95 (q, *J* = 8,6 Hz, 3H), 3,66 – 3,59 (m, 2H), 3,35 – 3,16 (m, 1H), 3,06 – 2,98 (m, 1H), 2,94 – 2,83 (m, 1H), 2,38 – 2,26 (m, 1H), 2,23 – 2,14 (m, 1H), 2,10 – 2,04 (m, 1H), 1,91 – 1,72 (m, 2H), 1,61 – 1,50 (m, 1H), 1,42 (s, 9H), 0,94 (dd, *J* = 9,2, 7,3 Hz, 2H), 0,00 (s, 9H).

Etapas 2: 3-(1-oxo-5-(((*R*)-piperidin-3-il)oxi)isoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (INT-2)

A ter-butilo (3R)-3-((2-(2,6-dioxo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)piperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)oxi)piperidina-1-carboxilato **1** (4,7 g, 8,2 mmol) disuelto en ACN (27 mL) se agregó ácido metanosulfónico (5,8 mL, 89 mmol). La reacción se agitó a t. a. durante la noche. La reacción se enfrió hasta 0°C, y se agregó trietilamina (16,0 mL, 115 mmol), seguido de N1,N2-dimetiletano-1,2-diamina (1,41 mL, 13,1 mmol). La reacción se agitó a t. a. durante 2 hrs. La reacción se apagó con 50 % bicarbonato de sodio acuoso saturado y se extrajo tres veces con 4:1 DCM:iPrOH. Las capas orgánicas se combinaron, se pasaron a través de un separador de fases y se concentraron. El material bruto se purificó por medio de la cromatografía en gel de sílice (0–100 % etanol con 1 % TEA en diclorometano) a fin de lograr 3-(1-oxo-5-(((*R*)-piperidin-3-il)oxi)isoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona **INT-2** en forma de un sólido de color crema. LCMS [M+H]⁺: 344,3.

Preparación de (*R*)-5-((6-azaspiro[2,5]octan-4-il)oxi)isobenzofuran-1(3H)-ona (INT-20)



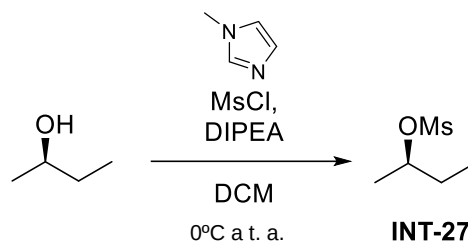
Etapas 1: Ter-butilo (*R*)-4-((1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)oxi)-6-azaspiro[2,5]octano-6-carboxilato (**19**)

5 A un vial tapado de 40 mL, se agregaron 5-bromoisobenzofuran-1(3H)-ona (220 mg, 1,03 mmol), ter-butilo (4*R*)-4-hidroxi-6-azaspiro[2,5]octano-6-carboxilato (CAS#1205542-21-7) (246 mg, 1,08 mmol), dtbbpy (28 mg, 0,10 mmol), NiCl₂(glimma) (23 mg, 0,10 mmol), e Ir[(dF(CF₃)ppy)₂dtbbpy]PF₆ (23 mg, 0,021 mmol). Se agregó ACN (4,4 mL), y la reacción se purgó con nitrógeno durante 5-10 minutos para asegurar que la reacción se tornara de color verde. A continuación, se agregó 2,2,6,6-tetrametilpiperidina (0,18 mL, 1,1 mmol). La reacción se colocó en un fotorreactor PennOC m1 450 nm Photoreactor bajo luz azul Blue LED durante 18 hrs. La reacción se concentró sobre CELITE® y se purificó por medio de la cromatografía en gel de sílice (0-100 % EtOAc en heptano) a fin de lograr producto ter-butilo (*R*)-4-((1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)oxi)-6-azaspiro[2,5]octano-6-carboxilato **19** en forma de un sólido de color crema. LCMS [M+H-ter-butil]⁺: 304,2. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,83 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,02 (dd, *J* = 8,5, 2,1 Hz, 1H), 6,91 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 5,24 (s, 2H), 4,21 – 3,63 (m, 3H), 3,46 – 3,00 (m, 2H), 1,55 – 0,99 (m, 11H), 0,77 – 0,65 (m, 1H), 0,62 – 0,44 (m, 3H).

Etapas 2: (*R*)-5-((6-azaspiro[2,5]octan-4-il)oxi)isobenzofuran-1(3H)-ona (INT-20)

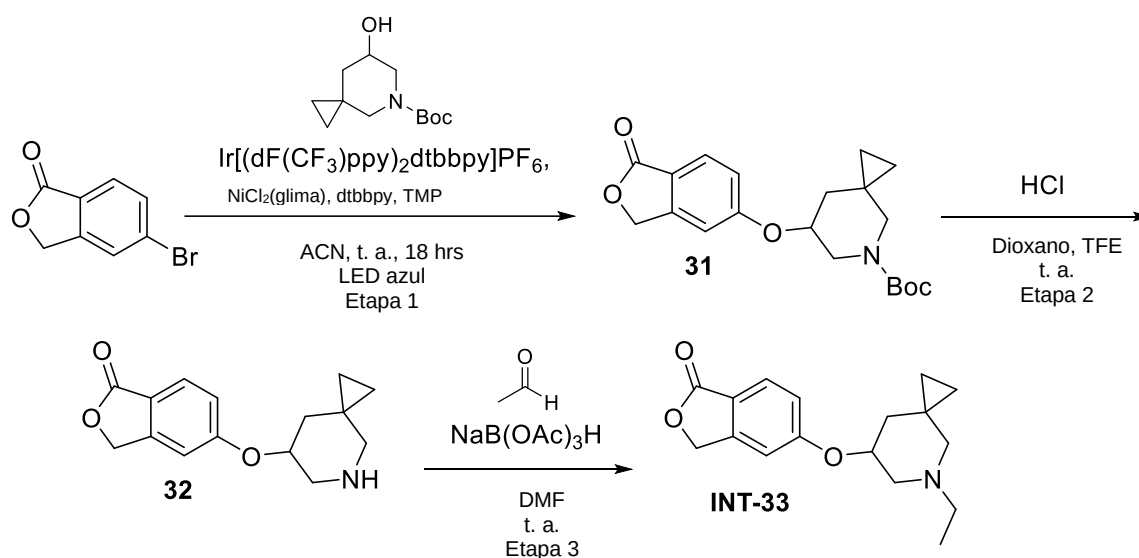
Ter-butilo (*R*)-4-((1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)oxi)-6-azaspiro[2,5]octano-6-carboxilato **19** (228 mg, 0,63 mmol) se disolvió en dioxano (3,2 mL) y trifluoroetano (0,5 mL). Se agregó 4M HCl en dioxano (0,95 mL, 3,8 mmol), y la reacción se agitó a t. a. durante 18 hrs. La reacción se concentró a fin de lograr (*R*)-5-((6-azaspiro[2,5]octan-4-il)oxi)isobenzofuran-1(3H)-ona **INT-20** en forma de un aceite de color amarillo claro. El material se usó directamente en la siguiente reacción. LCMS [M+H]⁺: 260,2.

25 Preparación de (*R*)-sec-butilo metanosulfonato (INT-27)



Compuesto **INT-27** se preparó de acuerdo con el Método general VIII iniciando a partir de (*R*)-butan-2-ol (0,2 mL, 2,177 mmol) a fin de lograr (*R*)-sec-butilo metanosulfonato **INT-27** en forma de un aceite de color anaranjado. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 4,77 (h, $J = 6,3$ Hz, 1H), 3,02 (s, 3H), 1,82 – 1,63 (m, 2H), 1,44 (d, $J = 6,3$ Hz, 3H), 1,01 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H).

Preparación de enantiómeros de 5-((5-etil-5-azaspiro[2,5]octan-7-il)oxi)isobenzofuran-1(3H)-ona (INT-33).



Etap 1: Ter-butilo 7-((1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)oxi)-5-azaspiro[2,5]octano-5-carboxilato (31)

Compuesto **31** se preparó de acuerdo con el Método general I iniciando a partir de 5-bromoisobenzofuran-1(3H)-ona (0,2 g, 0,939 mmol) y ter-butilo 7-hidroxi-5-azaspiro[2,5]octano-5-carboxilato (CAS# 2167476-06-2) (235 mg, 1,03 mmol). La reacción se concentró sobre CELITE® y se purificó por medio de la cromatografía en gel de sílice (0–100 % EtOAc en heptano) a fin de lograr ter-butilo 7-((1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)oxi)-5-azaspiro[2,5]octano-5-carboxilato **31** en forma de un aceite de color amarillo. LCMS $[\text{M}+\text{H}-\text{t-butil}]^+$: 304,3.

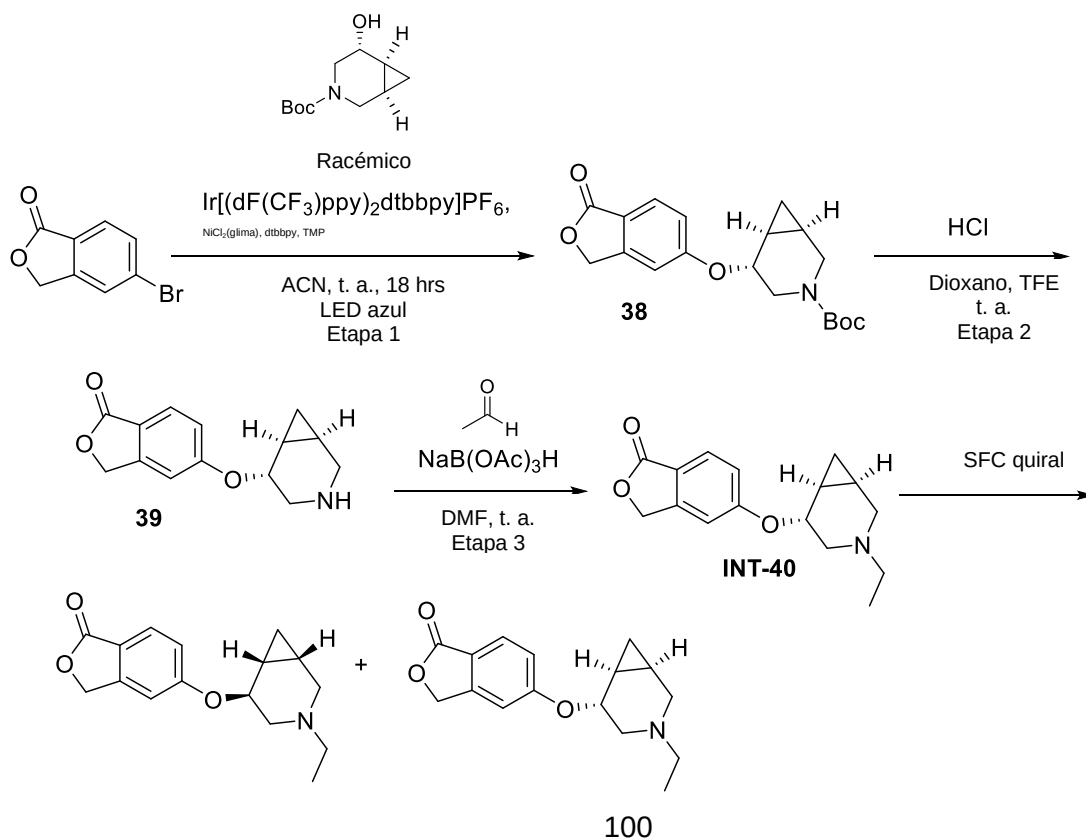
Etap 2: 5-((5-azaspiro[2,5]octan-7-il)oxi)isobenzofuran-1(3H)-ona (32)

Ter-butilo 7-((1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)oxi)-5-azaspiro[2,5]octano-5-carboxilato **31** (271 mg, 0,754 mmol) se suspendió en dioxano (7,54 mL). Se agregó 4M HCl en dioxano (1,13 mL, 4,52 mmol), y la reacción se agitó a t. a. durante 18 hrs. Se agregó trifluoroetanol (2 mL), seguido de una cantidad adicional de 4M HCl en dioxano (1,13 mL, 4,52 mmol). La reacción se agitó a t. a. durante 72 hrs. La reacción se concentró a fin de lograr 5-

((5-azaspiro[2,5]octan-7-il)oxi)isobenzofuran-1(3H)-ona **32**) en forma de un sólido de color blanco. El material se usó directamente en la siguiente reacción. LCMS $[M+H]^+$: 260,1.

Etapas 3: Enantiómeros de 5-((5-etil-5-azaspiro[2,5]octan-7-il)oxi)isobenzofuran-1(3H)-ona (INT-33)

- 5 Compuesto **INT-33** se preparó de acuerdo con el Método general X iniciando a partir de 5-((5-azaspiro[2,5]octan-7-il)oxi)isobenzofuran-1(3H)-ona **32** (196 mg, 0,754 mmol) y acetaldehído (63,9 μ L, 1,13 mmol). El material bruto se purificó por medio de la cromatografía en gel de sílice (0-100 % 3:1 EtOAc:EtOH con 1 % TEA en heptano) a fin de lograr 5-((5-etil-5-azaspiro[2,5]octan-7-il)oxi)isobenzofuran-1(3H)-ona **INT-33** en forma de un aceite de color
- 10 anaranjado. LCMS $[M+H]^+$: 288,2. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,55 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,83 – 6,74 (m, 1H), 6,74 – 6,64 (m, 1H), 4,98 (s, 2H), 4,46 – 4,38 (m, 1H), 3,00 – 2,92 (m, 1H), 2,32 – 2,16 (m, 2H), 2,08 (dd, J = 11,4, 1,3 Hz, 1H), 1,99 – 1,91 (m, 1H), 1,87 – 1,80 (m, 1H), 1,66 – 1,58 (m, 1H), 1,30 – 1,23 (m, 1H), 0,83 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 0,29 – 0,00 (m, 5H). La mezcla enantiomérica de isómeros se separó por medio de la SFC quiral [Columna 21 x 250 mm
- 15 Chiralpak IG; CO_2 Co-solvente 25 % MeOH con 10 mM NH_3 ; a 80 g/min a 12500 kPa (125 bar)] a fin de lograr dos enantiómeros individuales: **Pico 1**: Enantiómero 1 de 5-((5-etil-5-azaspiro[2,5]octan-7-il)oxi)isobenzofuran-1(3H)-ona en forma de un aceite de color anaranjado; **Pico 2**: Enantiómero 2 de 5-((5-etil-5-azaspiro[2,5]octan-7-il)oxi)isobenzofuran-1(3H)-ona en forma de un aceite de color anaranjado.
- 20 **Preparación de 5-(((1S,5S,6R)-3-etil-3-azabicyclo[4,1,0]heptan-5-il)oxi)isobenzofuran-1(3H)-ona y 5-(((1R,5R,6S)-3-etil-3-azabicyclo[4,1,0]heptan-5-il)oxi)isobenzofuran-1(3H)-ona**



Etapa 1: *rac*-Ter-butilo (1*R*,5*R*,6*S*)-5-((1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)oxi)-3-azabicyclo[4,1, 0]heptano-3-carboxilato (38)

A un vial tapado de 40 mL, se agregaron 5-bromoisobenzofuran-1(3H)-ona (225 mg, 1,056 mmol), *rac*-ter-butilo (1*R*,5*R*,6*S*)-5-hidroxi-3-azabicyclo[4,1,0]heptano-3-carboxilato (CAS# 2305079-71-2; también referido como ácido 5-exo-hidroxi-3-aza-bicyclo[4,1,0]heptano-3-carboxílico, ter-butilo éster) (248 mg, 1,16 mmol), dtbbpy (28 mg, 0,11 mmol), NiCl₂(glima) (23 mg, 0,11 mmol), e Ir[(dF(CF₃)ppy)₂dtbbpy]PF₆ (24 mg, 0,021 mmol). Se agregó ACN (4,5 mL), y la reacción se purgó con nitrógeno durante 5-10 minutos para asegurar que la reacción se tornara de color verde. A continuación, se agregó 2,2,6,6-tetrametilpiperidina (0,19 mL, 1,11 mmol). La reacción se colocó en un fotorreactor PennOC m1 450 nm Photoreactor bajo luz azul Blue LED a t. a. durante 18 hrs. La reacción se concentró sobre CELITE® y se purificó por medio de la cromatografía en gel de sílice (0-100 % EtOAc en heptano) a fin de lograr *rac*-ter-butilo (1*R*,5*R*,6*S*)-5-((1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)oxi)-3-azabicyclo[4,1,0]heptano-3-carboxilato **38** en forma de un aceite de color amarillo. LCMS [M+H-ter-butil]⁺: 290,0.

Etapa 2: *rac*-5-(((1*R*,5*R*,6*S*)-3-Azabicyclo[4,1,0]heptan-5-il)oxi)isobenzofuran-1(3H)-ona (39)

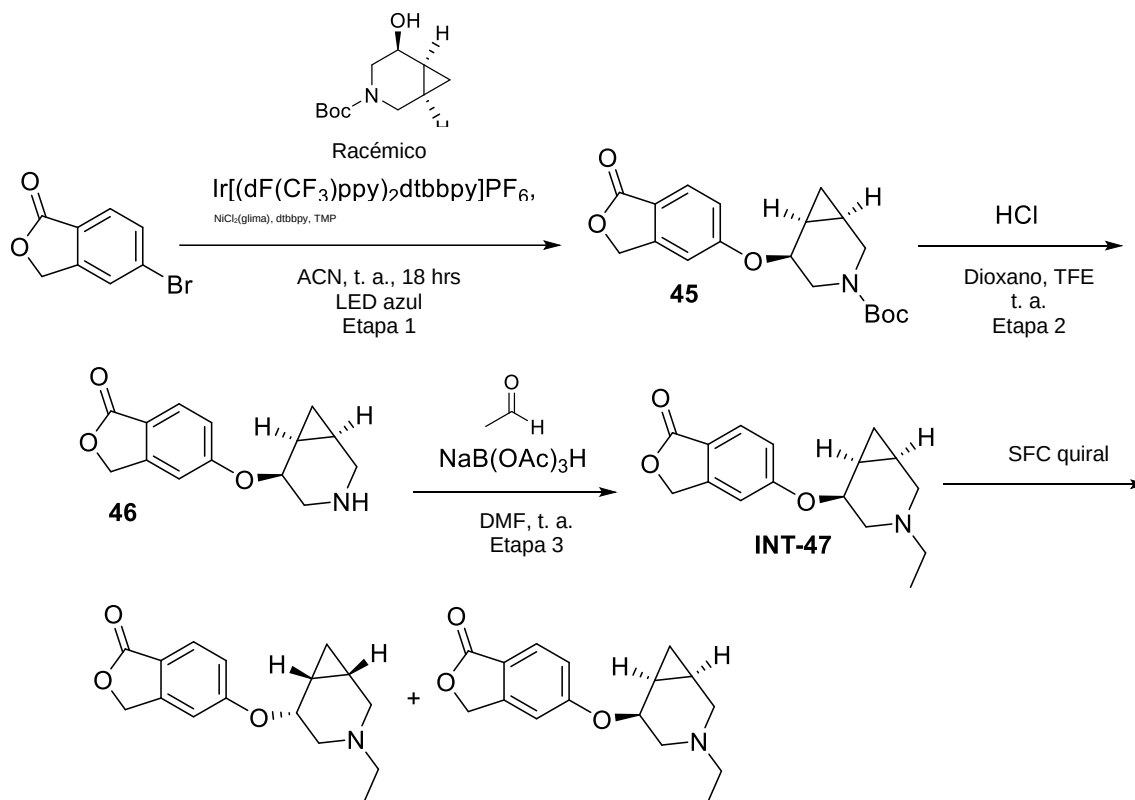
Compuesto **39** se preparó de acuerdo con el Método general II iniciando a partir de *rac*-ter-butilo (1*R*,5*R*,6*S*)-5-((1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)oxi)-3-azabicyclo[4,1,0]heptano-3-carboxilato **38** (224 mg, 0,65 mmol). La reacción se concentró a fin de lograr *rac*-5-(((1*R*,5*R*,6*S*)-3-azabicyclo[4,1,0]heptan-5-il)oxi)isobenzofuran-1(3H)-ona **39** en forma de un aceite de color amarillo. El material se usó directamente en la siguiente reacción. LCMS [M+H]⁺: 246,2.

Etapa 3: 5-(((1*S*,5*S*,6*R*)-3-etil-3-azabicyclo[4,1,0]heptan-5-il)oxi)isobenzofuran-1(3H)-ona y 5-(((1*R*,5*R*,6*S*)-3-etil-3-azabicyclo[4,1,0]heptan-5-il)oxi)isobenzofuran-1(3H)-ona

Compuesto **INT-40** se preparó de acuerdo con el Método general X iniciando a partir de *rac*-5-(((1*R*,5*R*,6*S*)-3-azabicyclo[4,1,0]heptan-5-il)oxi)isobenzofuran-1(3H)-ona **39** (159 mg, 0,65 mmol) y acetaldehído (55 µL, 0,974 mmol). El material bruto se purificó por medio de la cromatografía en gel de sílice (0-100 % etilo acetato en heptano) a fin de lograr *rac*-5-(((1*R*,5*R*,6*S*)-3-etil-3-azabicyclo[4,1,0]heptan-5-il)oxi)isobenzofuran-1(3H)-ona **INT-40** en forma de un aceite de color amarillo claro. LCMS [M+H]⁺: 274,2. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,85 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,13 (dd, *J* = 8,7, 2,1 Hz, 1H), 7,05 – 6,98 (m, 1H), 5,28 (s, 2H), 4,66 – 4,38 (m, 1H), 2,87 – 2,79 (m, 1H), 2,77 – 2,65 (m, 2H), 2,36 (d, *J* = 58,0 Hz, 3H), 1,69 – 1,50 (m, 1H), 1,32 – 1,21 (m, 1H), 1,16 – 1,00 (m, 3H), 0,82 – 0,71 (m, 1H), 0,57 – 0,47 (m, 1H). La mezcla enantiomérica de isómeros se separó por medio de la SFC quiral [Columna 21 x 250 mm IH; CO₂ Co-solvente 12 % MeOH con 0,5 % IPA; a 80 g/min a 10.000 kPa (100 bar) a 35°C] a fin de lograr dos enantiómeros individuales: 5-(((1*S**,5*S**,6*R**)-3-etil-3-azabicyclo[4,1,0]heptan-5-il)oxi)isobenzofuran-1(3H)-ona **INT-40 Pico 1**, Rt = 2,18 min, en

forma de un sólido de color crema; 5-(((1*R**,5*R**,6*S**)-3-etil-3-azabicyclo[4,1,0]heptan-5-il)oxi)isobenzofuran-1(3*H*)-ona **INT-40 Pico 2**, *R*_t = 2,34 min, en forma de un sólido de color crema. La esteoquímica absoluta de los dos enantiómeros correspondientes a los dos picos de producto no se determinó.

5 **Preparación de 5-(((1*S*,5*R*,6*R*)-3-etil-3-azabicyclo[4,1,0]heptan-5-il)oxi)isobenzofuran-1(3*H*)-ona y 5-(((1*R*,5*S*,6*S*)-3-etil-3-azabicyclo[4,1,0]heptan-5-il)oxi)isobenzofuran-1(3*H*)-ona (**INT-47**)**



10 **Etapa 1: *rac*-Ter-butilo (1*R*,5*S*,6*S*)-5-((1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)oxi)-3-azabicyclo[4,1,0]heptano-3-carboxilato (**45**)**

A un vial tapado de 40 mL, se agregaron 5-bromoisobenzofuran-1(3*H*)-ona (225 mg, 1,06 mmol), *rac*-ter-butilo (1*R*,5*S*,6*S*)-5-hidroxi-3-azabicyclo[4,1,0]heptano-3-carboxilato (CAS# 2305079-37-0; también referido como ácido 5-endo-hidroxi-3-aza-

15 bicyclo[4,1,0]heptano-3-carboxílico, ter-butil éster) (248 mg, 1,16 mmol), dtbbpy (28 mg, 0,11 mmol), $\text{NiCl}_2(\text{glima})$ (23 mg, 0,11 mmol), e $\text{Ir}[(\text{dF}(\text{CF}_3)\text{ppy})_2\text{dtbbpy}]\text{PF}_6$ (24 mg, 0,021 mmol). Se agregó ACN (4,5 mL), y la reacción se purgó con nitrógeno durante 5-10 minutos para asegurar que la reacción se tornara de color verde. A continuación, se agregó 2,2,6,6-tetrametilpiperidina (0,19 mL, 1,11 mmol). La reacción se colocó en un fotorreactor PennOC m1

20 450 nm Photoreactor bajo luz azul Blue LED a t. a. durante 18 hrs. La reacción se concentró sobre $\text{CELITE}^{\text{®}}$ y se purificó por medio de la cromatografía en gel de sílice (0-100 % EtOAc en heptano) a fin de lograr *rac*-ter-butilo (1*R*,5*S*,6*S*)-5-((1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-

il)oxi)-3-azabicyclo[4,1,0]heptano-3-carboxilato **45** en forma de un sólido de color amarillo claro. LCMS [M+H-ter-butil]⁺: 290,3.

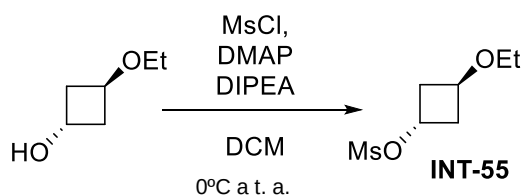
Etapas 2: *rac*-5-(((1*R*,5*S*,6*S*)-3-Azabicyclo[4,1,0]heptan-5-il)oxi)isobenzofuran-1(3*H*)-ona (46)

5 Compuesto **46** se preparó de acuerdo con el Método general II iniciando a partir de *rac*-ter-butilo (1*R*,5*S*,6*S*)-5-((1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)oxi)-3-azabicyclo[4,1,0]heptano-3-carboxilato **45** (302 mg, 0,87 mmol). La reacción se concentró a fin de lograr *rac*-5-(((1*R*,5*S*,6*S*)-3-azabicyclo[4,1,0]heptan-5-il)oxi)isobenzofuran-1(3*H*)-ona **46** (214 mg, 0,874 mmol) en forma de un aceite de color amarillo. El material se usó directamente
10 en la siguiente reacción. LCMS [M+H]⁺: 246,2.

Etapas 3: 5-(((1*S*,5*R*,6*R*)-3-etil-3-azabicyclo[4,1,0]heptan-5-il)oxi)isobenzofuran-1(3*H*)-ona y 5-(((1*R*,5*S*,6*S*)-3-etil-3-azabicyclo[4,1,0]heptan-5-il)oxi)isobenzofuran-1(3*H*)-ona

 Compuesto **INT-47** se preparó de acuerdo con el Método general X iniciando a partir de *rac*-5-(((1*R*,5*S*,6*S*)-3-azabicyclo[4,1,0]heptan-5-il)oxi)isobenzofuran-1(3*H*)-ona **46** (214 mg,
15 0,87 mmol) y acetaldehído (74 µL, 1,31 mmol). El material bruto se purificó por medio de la cromatografía en gel de sílice (0-20 % metanol en DCM) a fin de lograr *rac*-5-(((1*R*,5*S*,6*S*)-3-etil-3-azabicyclo[4,1,0]heptan-5-il)oxi)isobenzofuran-1(3*H*)-ona **INT-47** en forma de un aceite de color anaranjado. LCMS [M+H]⁺: 274,2. La mezcla enantiomérica de isómeros se separó por medio de la SFC quiral [Columna 21 x 250 mm IH; CO₂ Co-solvente 12 % MeOH con 0,5 %
20 IPA; a 80 g/min a 10.000 kPa (100 bar) a 35°C] a fin de lograr dos enantiómeros individuales: 5-(((1*S*^{*},5*R*^{*},6*R*^{*})-3-etil-3-azabicyclo[4,1,0]heptan-5-il)oxi)isobenzofuran-1(3*H*)-ona **INT-47 Pico 1**, Rt = 1,55 min, en forma de un aceite de color marrón; 5-(((1*R*^{*},5*S*^{*},6*S*^{*})-3-etil-3-azabicyclo[4,1,0]heptan-5-il)oxi)isobenzofuran-1(3*H*)-ona **INT-47 Pico 2**, Rt = 1,70 min, en forma de un aceite de color marrón. La estereoquímica absoluta de los dos enantiómeros
25 correspondientes a los dos picos de producto no se determinó.

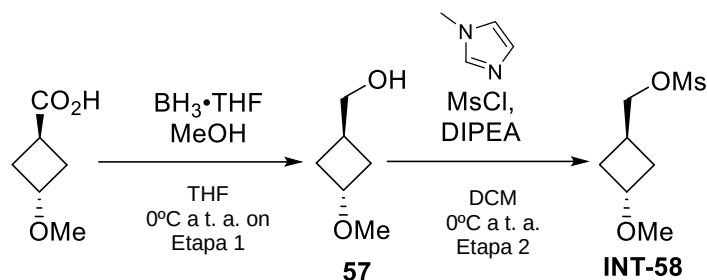
Preparación de (1*r*,3*r*)-3-etoxiciclobutilo metanosulfonato (INT-55)



Un vial de 40 mL se cargó con (1*r*,3*r*)-3-etoxiciclobutan-1-ol (570 mg, 4,9 mmol), DIPEA (1,3 mL, 7,4 mmol), DMAP (60 mg, 0,49 mmol) y DCM (3,0 mL). Se agregó MsCl (0,42
30 mL, 5,4 mmol), y la reacción se agitó a 0°C durante 1 hr, y a t. a., durante 5 hrs. La reacción se apagó con NaHCO₃ ac. sat., y se extrajo con DCM tres veces. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron, y se concentraron a fin de lograr (1*r*,3*r*)-3-etoxiciclobutilo metanosulfonato **INT-55** en forma de un aceite de color marrón. El material se llevó a la siguiente etapa sin purificación. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 5,21 (tt, J = 7,0, 5,0 Hz,

1H), 4,28 – 4,14 (m, 1H), 3,41 (q, $J = 7,0$ Hz, 2H), 3,01 (s, 3H), 2,62 – 2,45 (m, 4H), 1,22 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H).

Preparación de ((1*r*,3*r*)-3-metoxiciclobutil)metilo metanosulfonato (INT-58)



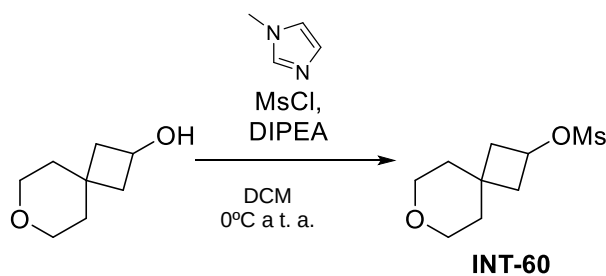
5 Etapa 1: ((1*r*,3*r*)-3-metoxiciclobutil)metanol (57)

Ácido trans-3-metoxiciclobutano-1-carboxílico (175 mg, 1,35 mmol) se disolvió en THF (4,5 mL) y se enfrió hasta 0°C. Se agregó complejo de 1M borano tetrahidrofurano en THF (4,0 mL, 4,0 mmol), por goteo. La reacción se agitó a t. a. durante 36 hrs. La reacción se enfrió hasta 0°C y se apagó con metanol (3,26 mL, 81 mmol) y se agitó a t. a. durante 2 hrs. La reacción se concentró hasta sequedad y luego se redisolvió en metanol (5 mL). La reacción se agitó a t. a. durante 18 hrs. La reacción se concentró a fin de lograr ((1*r*,3*r*)-3-metoxiciclobutil)metanol **57** (156 mg, 1,35 mmol) en forma de un aceite transparente. El material se transportó bruto a la siguiente etapa.

Etapa 2: ((1*r*,3*r*)-3-metoxiciclobutil)metilo metanosulfonato (INT-58)

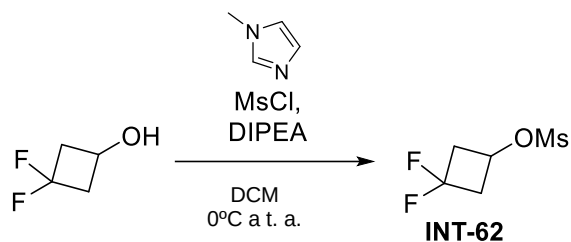
Compuesto **INT-58** se preparó de acuerdo con el Método general VIII iniciando a partir de ((1*r*,3*r*)-3-metoxiciclobutil)metanol **57** (156 mg, 1,345 mmol) a fin de lograr ((1*r*,3*r*)-3-metoxiciclobutil)metilo metanosulfonato **INT-58** en forma de un aceite de color amarillo claro. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 4,26 (d, $J = 6,8$ Hz, 2H), 4,02 (p, $J = 6,7$ Hz, 1H), 3,24 (s, 3H), 3,09 (s, 3H), 2,67 – 2,57 (m, 1H), 2,23 – 2,10 (m, 4H).

20 Preparación de 7-oxaspiro[3,5]nonan-2-ilo metanosulfonato (INT-60)



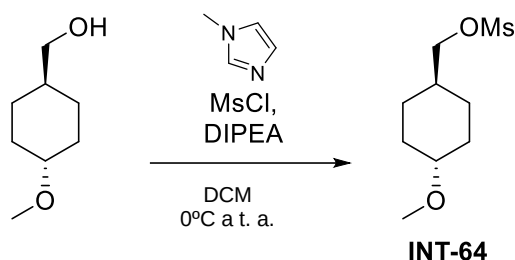
Compuesto **INT-60** se preparó de acuerdo con el Método general VIII iniciando a partir de 7-oxaspiro[3,5]nonan-2-ol (60 mg, 0,42 mmol) a fin de lograr 7-oxaspiro[3,5]nonan-2-ilo metanosulfonato **INT-60** en forma de un aceite de color anaranjado. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 5,05 (p, $J = 7,2$ Hz, 1H), 3,67 – 3,56 (m, 4H), 3,01 (s, 3H), 2,53 – 2,43 (m, 2H), 2,17 – 2,09 (m, 2H), 1,70 – 1,60 (m, 4H).

Preparación de 3,3-difluorociclobutilo metanosulfonato (INT-62)



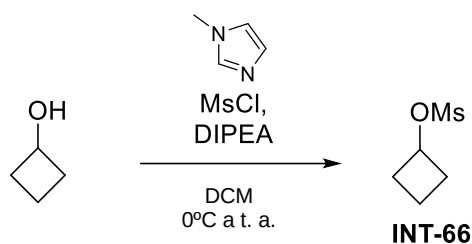
Compuesto **INT-62** se preparó de acuerdo con el Método general VIII iniciando a partir de 3,3-difluorociclobutan-1-ol (150 mg, 1,39 mmol) a fin de lograr 3,3-difluorociclobutilo metanosulfonato **INT-62** en forma de un aceite de color anaranjado. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 5,04 – 4,94 (m, 1H), 3,19 – 3,09 (m, 2H), 3,07 (s, 3H), 3,02 – 2,85 (m, 2H).

Preparación de ((1*r*,4*r*)-4-metoxiciclohexil)metilo metanosulfonato (**INT-64**)



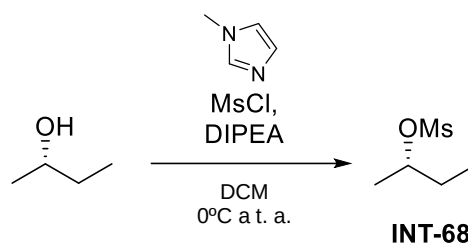
Compuesto **INT-64** se preparó de acuerdo con el Método general VIII iniciando a partir de ((1*r*,4*r*)-4-metoxiciclohexil)metanol (250 mg, 1,73 mmol) a fin de lograr ((1*r*,4*r*)-4-metoxiciclohexil)metilo metanosulfonato **INT-64** en forma de un aceite de color anaranjado. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 4,06 (d, $J = 6,4$ Hz, 2H), 3,37 (s, 3H), 3,17 – 3,06 (m, 1H), 3,02 (s, 3H), 2,18 – 2,09 (m, 2H), 1,94 – 1,85 (m, 2H), 1,82 – 1,70 (m, 1H), 1,31 – 1,18 (m, 2H), 1,16 – 1,04 (m, 2H).

Preparación de Ciclobutilo metanosulfonato (**INT-66**)



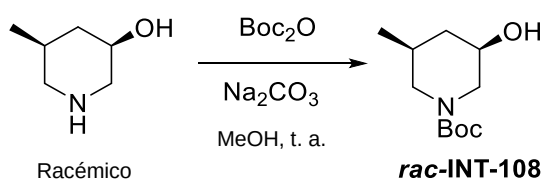
Compuesto **INT-66** se preparó de acuerdo con el Método general VIII iniciando a partir de ciclobutanol (0,2 mL, 2,55 mmol) a fin de lograr ciclobutilo metanosulfonato **INT-66** en forma de un aceite de color anaranjado. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 4,99 (pd, $J = 7,5, 1,0$ Hz, 1H), 3,00 (s, 3H), 2,48 – 2,26 (m, 4H), 1,95 – 1,82 (m, 1H), 1,71 – 1,56 (m, 1H).

Preparación de (S)-sec-butilo metanosulfonato (**INT-68**)



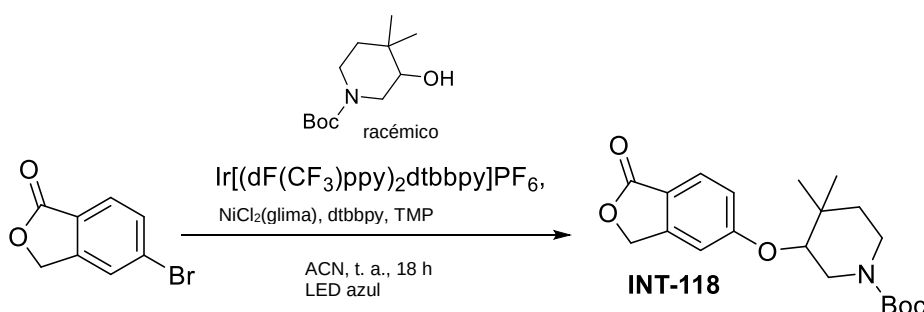
Compuesto **INT-68** se preparó de acuerdo con el Método general VIII iniciando a partir de (S)-butan-2-ol (0,2 mL, 2,17 mmol) a fin de lograr (S)-sec-butilo metanosulfonato **INT-68** en forma de un aceite de color anaranjado. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 4,77 (h, $J = 6,3$ Hz, 1H), 3,02 (s, 3H), 1,85 – 1,63 (m, 2H), 1,44 (d, $J = 6,3$ Hz, 3H), 1,01 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H).

Preparación de *rac*-ter-butilo (3*R*,5*S*)-3-hidroxi-5-metilpiperidina-1-carboxilato (**INT-108**)



A una solución de *rac*-(3*R*,5*S*)-5-metilpiperidin-3-ol (245 mg, 1,62 mmol) en MeOH (2,5 mL) se agregaron Na_2CO_3 (257 mg, 2,42 mmol) y di-ter-butilo dicarbonato (529 mg, 2,42 mmol). La mezcla de reacción se agitó a t. a. durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con H_2O (5,0 mL) y se extrajo con DCM tres veces. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron, y se concentraron a fin de lograr *rac*-ter-butilo (3*R*,5*S*)-3-hidroxi-5-metilpiperidina-1-carboxilato **INT-108** en forma de un aceite incoloro. El material se llevó a la siguiente etapa sin purificación.

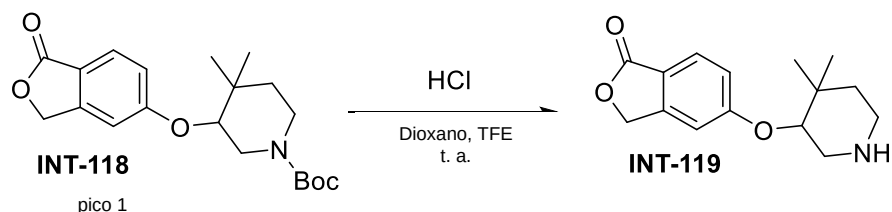
Preparación de enantiómeros de ter-butilo 4,4-dimetil-3-((1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)oxi)piperidina-1-carboxilato (**INT-118**)



A un vial tapado de 40 mL, se agregaron 5-bromoisobenzofuran-1(3H)-ona (0,5 g, 2,347 mmol), *rac*-ter-butilo 3-hidroxi-4,4-dimetilpiperidina-1-carboxilato (592 mg, 2,58 mmol), dtbbpy (63 mg, 0,235 mmol), $\text{NiCl}_2(\text{glyme})$ (52 mg, 0,235 mmol), e $\text{Ir}[(\text{dF}(\text{CF}_3)\text{ppy})_2\text{dtbbpy}]\text{PF}_6$ (53 mg, 0,047 mmol). Se agregó ACN (9,99 mL), y la reacción se purgó con nitrógeno durante 5–10 minutos para asegurar que la reacción se tornara de color verde. A continuación se agregó 2,2,6,6-tetrametilpiperidina (0,416 mL, 2,464 mmol). La reacción se colocó en un fotorreactor PennOC m1 450 nm Photoreactor bajo luz azul Blue LED a t. a. durante 18 hrs. La

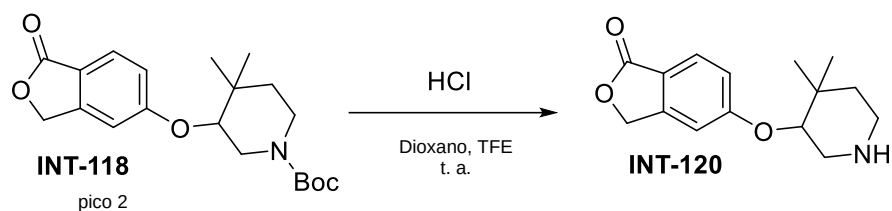
reacción se concentró sobre CELITE® y se purificó por medio de la cromatografía en gel de sílice (0–100 % EtOAc en heptano) a fin de lograr ter-butilo 4,4-dimetil-3-((1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)oxi)piperidina-1-carboxilato **INT-118** en forma de un sólido de color crema. LCMS [M+H-ter-butil]⁺: 306,2. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,85 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,09 (dd, J = 8,6, 2,1 Hz, 1H), 7,00 (s, 1H), 5,26 (s, 2H), 3,98 (dd, J = 7,7, 3,4 Hz, 1H), 3,61 – 3,28 (m, 3H), 1,76 – 1,64 (m, 1H), 1,60 – 1,52 (m, 2H), 1,49 – 1,31 (m, 9H), 1,12 (s, 3H), 1,10 (s, 3H). La mezcla enantiomérica de isómeros se separó por medio de la SFC quiral [Columna 21 x 250 mm ChiralPak IG; CO₂ Co-solvente 15 % 1:1 Metanol:iPrOH; a 80 g/min a 12500 kPa (125 bar)] a fin de lograr dos enantiómeros: **Pico 1**: Enantiómero 1 de ter-butilo 4,4-dimetil-3-((1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)oxi)piperidina-1-carboxilato (364 mg, 1,007 mmol) en forma de un aceite transparente de color amarillo claro; **Pico 2**: Enantiómero 2 de ter-butilo 4,4-dimetil-3-((1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)oxi)piperidina-1-carboxilato (214 mg, 0,592 mmol) en forma de un aceite transparente de color amarillo claro.

Preparación de 5-((4,4-dimetilpiperidin-3-il)oxi)isobenzofuran-1(3H)-ona (**INT-119**)



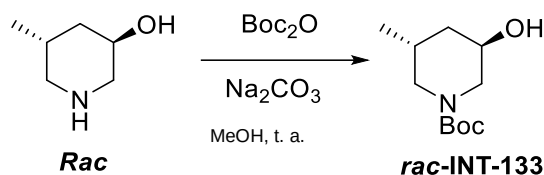
Compuesto **INT-119** se preparó de acuerdo con el Método general II iniciando a partir de Ter-butilo 4,4-dimetil-3-((1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)oxi)piperidina-1-carboxilato **INT-118 pico 1** (364 mg, 1,007 mmol). La reacción se concentró a fin de lograr 5-((4,4-dimetilpiperidin-3-il)oxi)isobenzofuran-1(3H)-ona **INT-119** en forma de un sólido de color crema. El material se usó directamente en la siguiente reacción. LCMS [M+H]⁺: 262,4.

Preparación de 5-((4,4-dimetilpiperidin-3-il)oxi)isobenzofuran-1(3H)-ona (**INT-120**)



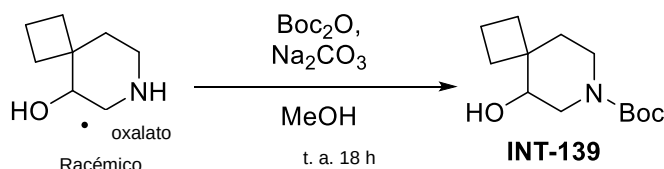
Compuesto **INT-120** se preparó de acuerdo con el Método general II iniciando a partir de Ter-butilo 4,4-dimetil-3-((1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)oxi)piperidina-1-carboxilato **INT-118 pico 2** (214 mg, 0,592 mmol). La reacción se concentró a fin de lograr 5-((4,4-dimetilpiperidin-3-il)oxi)isobenzofuran-1(3H)-ona **INT-120** en forma de un sólido de color crema. El material se usó directamente en la siguiente reacción. LCMS [M+H]⁺: 262,0.

Preparación de *rac*-ter-butilo (3*R*,5*R*)-3-hidroxi-5-metilpiperidina-1-carboxilato (INT-133)



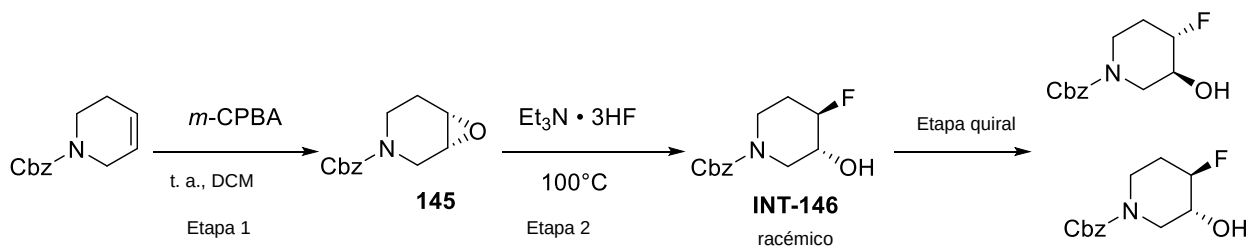
A una solución de *rac*-(3*R*,5*R*)-5-metilpiperidin-3-ol (251 mg, 2,2 mmol) en EtOH (6 mL), se agregó una solución de boc-anhídrido (523 mg, 2,4 mmol) en EtOH (3 mL) por medio de una jeringa. La reacción se agitó a t. a. durante 20 hrs. La reacción se concentró a fin de lograr *rac*-ter-butilo (3*R*,5*R*)-3-hidroxi-5-metilpiperidina-1-carboxilato **INT-133** (520 mg, 2,42 mmol). El material se usó directamente en la siguiente reacción sin purificación. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 4,06 – 3,85 (m, 2H), 2,99 (dd, *J* = 13,6, 1,9 Hz, 1H), 2,45 (s, 1H), 2,00 (dtd, *J* = 10,7, 6,7, 3,8 Hz, 1H), 1,85 (ddt, *J* = 13,7, 4,1, 2,1 Hz, 1H), 1,65 (d, *J* = 25,6 Hz, 1H), 1,46 (s, 9H), 1,32 – 1,17 (m, 2H), 0,89 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H).

Preparación de *rac*-ter-butilo 5-hidroxi-7-azaspiro[3,5]nonano-7-carboxilato (INT-139)



Un vial de 40 mL se cargó con 7-azaspiro[3,5]nonan-5-ol (50 mg, 0,22 mmol), di-ter-butilo dicarbonato (57 mg, 0,26 mmol), Na₂CO₃ (27 mg, 0,26 mmol) y MeOH (1,0 mL). La mezcla de reacción se agitó vigorosamente a t. a. durante 18 hrs. La mezcla de reacción se diluyó con salmuera y se extrajo con DCM cuatro veces. Las capas orgánicas se combinaron, se pasaron a través de un separador de fases y se concentraron a fin de lograr ter-butilo 5-hidroxi-7-azaspiro[3,5]nonano-7-carboxilato **INT-139** en forma de una mezcla racémica. El material se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 3,58 (dd, *J* = 5,8, 2,7 Hz, 1H), 3,54 – 3,43 (m, 2H), 3,28 (dd, *J* = 13,5, 2,8 Hz, 1H), 3,13 (ddd, *J* = 13,1, 9,2, 3,5 Hz, 1H), 2,16 – 2,06 (m, 1H), 2,00 – 1,82 (m, 4H), 1,77 – 1,63 (m, 3H), 1,54 – 1,49 (m, 1H), 1,47 (s, 9H).

Preparación de Bencilo (3*S*,4*S*)-4-fluoro-3-hidroxipiperidina-1-carboxilato y bencilo (3*R*,4*R*)-4-fluoro-3-hidroxipiperidina-1-carboxilato (INT-146)



Etapa 1: *rac*-Bencilo (1*R*,6*S*)-7-oxa-3-azabicyclo[4,1,0]heptano-3-carboxilato (145)

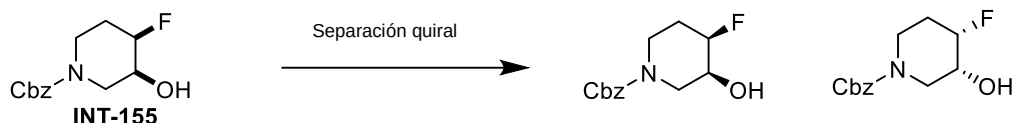
A una suspensión de bencilo 3,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato (8 g, 36,8 mmol) en DCM seco (80 mL) a 0°C bajo N₂ se agregó *m*-CPBA (9,53 g, 44,2 mmol, 85 %). La mezcla de reacción se agitó a t. a. durante 12 hrs. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (20 mL) y se lavó con Na₂S₂O₃ ac. sat. (2 x 80 mL). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con NaHCO₃ ac. sat. (2 x 80 mL), salmuera (80 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron, y se concentraron a fin de lograr *rac*-bencilo (1*R*,6*S*)-7-oxa-3-azabicyclo[4,1,0]heptano-3-carboxilato **145** en forma de un aceite de color amarillo. El material se usó en la siguiente etapa sin purificación. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,43 – 7,29 (m, 5H), 5,13 (s, 2H), 4,06 – 3,72 (m, 2H), 3,53 (br s, 1H), 3,34 – 3,16 (m, 3H), 2,19 – 1,84 (m, 2H).

Etapa 2: Bencilo (3*S*,4*S*)-4-fluoro-3-hidroxipiperidina-1-carboxilato y bencilo (3*R*,4*R*)-4-fluoro-3-hidroxipiperidina-1-carboxilato

Una mezcla pura de *rac*-bencilo (1*R*,6*S*)-7-oxa-3-azabicyclo[4,1,0]heptano-3-carboxilato **145** (8 g, 34,3 mmol) y Et₃N•3HF (5,5 g, 34,3 mmol) se agitó a 100°C durante 16 hrs. Se agregó 20 % BF₃•Et₂O en DCM (80 mL, 129,7 mmol) a la mezcla de reacción a t. a., luego la mezcla de reacción se diluyó con NaHCO₃ ac. sat. (80 mL) y se extrajo con DCM dos veces (40 mL). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (50 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron, y se concentraron. El material bruto se purificó por medio de la HPLC de fase inversa (20–50 % ACN en agua con 0,1 % ácido fórmico). Las fracciones que contenían el producto puro se concentraron a fin de eliminar ACN y se liofilizaron a fin de lograr *rac*-bencilo (3*R*,4*R*)-4-fluoro-3-hidroxipiperidina-1-carboxilato **INT-146** en forma de un aceite de color amarillo. LCMS [M+H]⁺: 254,1. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,45 – 7,26 (m, 5H), 5,46 (d, *J* = 4,4 Hz, 1H), 4,57 – 4,32 (m, 1H), 3,88 – 3,64 (m, 2H), 3,49 – 3,40 (m, 1H), 3,26 – 2,71 (m, 2H), 2,07 – 1,98 (m, 1H), 1,64 – 1,34 (m, 1H).

La mezcla racémica de isómeros se separó adicionalmente por medio de la SFC quiral [Columna: Chiralpak AD 250 × 30mm D. I.; CO₂ Co-solvente 40 % Metanol con 0,1 % NH₃•H₂O; a 70 g/min a 10.000 kPa (100 bar), a 25°C] a fin de lograr dos enantiómeros: **INT-146 Pico 1**, Rt = 2,1 min, en forma de un aceite de color amarillo. LCMS [M+H]⁺: 254,1. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,42 – 7,27 (m, 5H), 5,46 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H), 5,07 (s, 2H), 4,55 – 4,32 (m, 1H), 3,85 – 3,62 (m, 2H), 3,56 – 3,42 (m, 1H), 3,16 – 2,84 (m, 2H), 2,05 – 1,92 (m, 1H), 1,54 – 1,51 (m, 1H); **INT-146 Pico 2**, Rt = 3,9 min, en forma de un aceite de color amarillo. LCMS [M+H]⁺: 254,1. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,42 – 7,27 (m, 5H), 5,46 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H), 5,07 (s, 2H), 4,55 – 4,32 (m, 1H), 3,85 – 3,62 (m, 2H), 3,56 – 3,42 (m, 1H), 3,16 – 2,84 (m, 2H), 2,05 – 1,92 (m, 1H), 1,54 – 1,51 (m, 1H). La estereoquímica absoluta de los dos enantiómeros correspondientes a los dos picos de producto no se determinó.

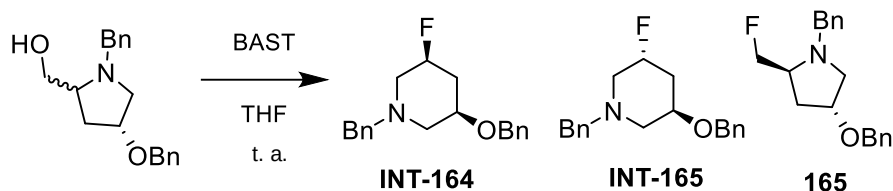
Preparación de Bencilo (3*S*,4*R*)-4-fluoro-3-hidroxipiperidina-1-carboxilato y bencilo (3*R*,4*S*)-4-fluoro-3-hidroxipiperidina-1-carboxilato (INT-155)



Preparado en este punto de acuerdo con WO 2010016005

- 5 La mezcla enantiomérica de **INT-155** (900 mg, 3,55 mmol) se separó por medio de la SFC quiral [Columna: 250 mm x 30 mm, 5 μ m DAICEL CHIRALPAK AD-H; CO₂ Co-solvente 30 % MeOH + 0,1 % NH₃·H₂O; a 60 g/min a 10.000 kPa (100 bar)] a fin de lograr dos enantiómeros. **INT-155 Pico 1**, Rt = 5,76 min, en forma de un aceite incoloro; LCMS [M+23]⁺: 276,2. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,46 – 7,27 (m, 5H), 5,15 (s, 2H), 4,94 – 4,70 (m, 1H), 3,88 – 3,57 (m, 3H), 3,49 – 3,36 (m, 2H), 2,26 – 2,04 (m, 2H), 1,89 – 1,68 (m, 1H). ¹⁹F RMN (377 MHz, CDCl₃) δ –201,8. **INT-155 Pico 2**, Rt = 6,65 min, en forma de un aceite de color marrón. LCMS [M+23]⁺: 276,2. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,52 – 7,29 (m, 5H), 5,16 (s, 2H), 4,93 – 4,74 (m, 1H), 3,95 – 3,57 (m, 3H), 3,50 – 3,35 (m, 2H), 2,23 – 2,04 (m, 2H), 1,94 – 1,68 (m, 1H). ¹⁹F RMN (377 MHz, CDCl₃) δ –201,8. La estereoquímica absoluta de los dos enantiómeros correspondientes a los dos picos de producto no se determinó.

Preparación de (3*R*,5*S*)-1-bencil-3-(benciloxi)-5-fluoropiperidina (INT-164), (3*R*,5*R*)-1-bencil-3-(benciloxi)-5-fluoropiperidina (INT-165), y (2*S*,4*R*)-1-bencil-4-(benciloxi)-2-(fluorometil)pirrolidina (165)



Sintetizado en este punto de acuerdo con US 2017/217970

- 20 Trifluoruro de bis-(2-metoxietil)aminoazufre (11,32 mL, 61,39 mmol) se agregó a una solución de ((4*R*)-1-bencil-4-(benciloxi)pirrolidin-2-il)metanol (17,9 g, 60,2 mmol) en THF (180 mL) a 0°C. La mezcla de reacción se entibió hasta t. a. y se agitó durante 3 hrs. La mezcla se diluyó con EtOAc (200 mL) y se lavó con salmuera (3 x 50 mL), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El material bruto se purificó por medio de la cromatografía en gel de sílice (0–40 % EtOAc en éter de petróleo), y las fracciones que contenían el producto se concentraron. Luego el material resultante se purificó adicionalmente por medio de la HPLC de fase inversa (60–80 % ACN en agua con 0,05 % amoníaco hidróxido como modificador). Las fracciones que contenían producto puro se concentraron a fin de lograr (3*R*,5*S*)-1-bencil-3-(benciloxi)-5-fluoropiperidina **INT-164** en forma de un aceite de color amarillo claro, (3*R*,5*R*)-

1-bencil-3-(benciloxi)-5-fluoropiperidina **INT-165** en forma de un aceite de color amarillo claro, y (2*S*,4*R*)-1-bencil-4-(benciloxi)-2-(fluorometil)pirrolidina **165** en forma de un aceite de color amarillo claro.

(3*R*,5*S*)-1-bencil-3-(benciloxi)-5-fluoropiperidina INT-164: LCMS [M+H]⁺: 300,4. ¹H RMN

(400 MHz, CDCl₃) δ 7,40 – 7,27 (m, 10H), 4,73 – 4,44 (m, 3H), 3,62 – 3,59 (m, 3H), 3,10 (br s, 2H), 2,63 – 2,50 (m, 1H), 2,23 – 1,90 (m, 2H), 1,53 – 1,41 (m, 1H). ¹⁹F RMN (377 MHz, CDCl₃) δ –183,33.

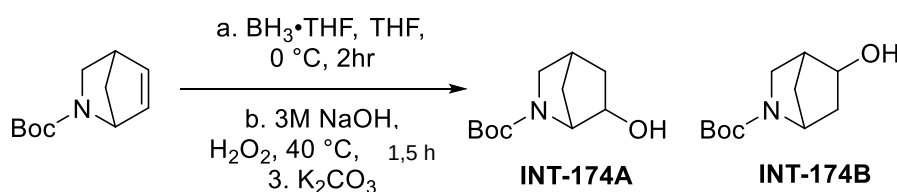
(3*R*,5*R*)-1-bencil-3-(benciloxi)-5-fluoropiperidina INT-165: LCMS [M+H]⁺: 300,4. ¹H RMN

(400 MHz, CDCl₃) δ 7,27 (s, 10H), 5,01 – 4,81 (m, 1H), 4,54 (d, *J* = 1,6 Hz, 2H), 3,92 – 3,85 (m, 1H), 3,70 – 3,59 (m, 2H), 2,98 – 2,80 (m, 2H), 2,54 – 2,35 (m, 1H), 2,31 – 2,16 (m, 2H), 1,76 – 1,60 (m, 1H). ¹⁹F RMN (377 MHz, CDCl₃) δ –182,2.

(2*S*,4*R*)-1-bencil-4-(benciloxi)-2-(fluorometil)pirrolidina 165: LCMS [M+H]⁺: 300,3. ¹H

RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,41 – 7,28 (m, 10H), 4,67 – 4,34 (m, 4H), 4,17 – 4,00 (m, 2H), 3,71 – 3,44 (m, 1H), 3,15 – 3,11 (m, 1H), 3,08 – 2,87 (m, 1H), 2,54 – 2,36 (m, 1H), 2,27 – 2,23 (m, 1H), 1,89 – 1,75 (m, 1H).

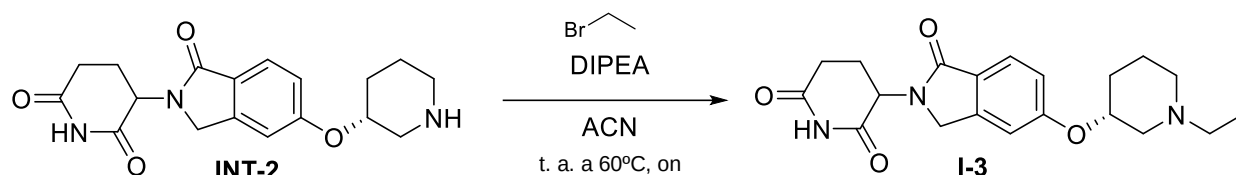
Preparación de ter-butilo 6-hidroxi-2-azabicyclo[2,2,1]heptano-2-carboxilato y ter-butilo 5-hidroxi-2-azabicyclo[2,2,1]heptano-2-carboxilato (INT-174A y INT-174B).



Una solución de ter-butilo 2-azabicyclo[2,2,1]hept-5-eno-2-carboxilato (2 g, 10,24 mmol) en 50 mL de THF anhidro, se enfrió hasta 0 ° C en un baño de agua helada. Se agregó una solución 1 M de complejo de BH₃•THF (21,0 mL, 20,5 mmol), y la agitación se continuó a 0°C durante 2 hrs. El exceso de BH₃ se destruyó mediante la cuidadosa adición de THF–H₂O (una mezcla 1:1, 100 mL). Se agregó una solución 3 M de NaOH (3 mL, 8 mmol), seguida de la adición por goteo de 50 % de peróxido de hidrógeno (3,0 mL, 44 mmol), y la mezcla se mantuvo a 35–40°C durante 1,5 hr con agitación. Después de enfriar hasta t. a., se agregó carbonato de potasio (0,92 g, 6,7 mmol), y el THF se eliminó a presión reducida. La solución restante se vertió en un matraz de Erlenmeyer que contenía cloruro de metileno y agua. La capa orgánica se extrajo, y la capa acuosa se extrajo nuevamente con más DCM. Los extractos orgánicos combinados se vertieron a través de un separador de fases y se concentraron a fin de obtener una mezcla regiosómera de productos **INT-174A** y **INT174B** en forma de un aceite incoloro. Este material se llevó bruto a la siguiente etapa sin purificación adicional.

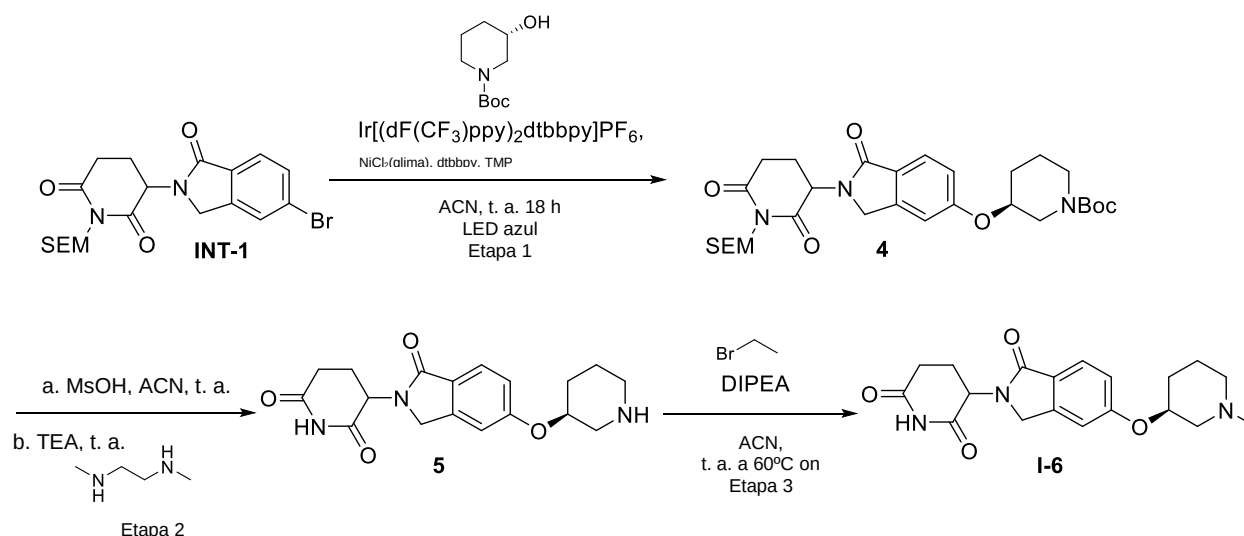
Preparación de compuestos finales.

Ejemplo 1: 3-(5-(((R)-1-etilpiperidin-3-il)oxi)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (**I-3**)



5 En un vial de reacción con barra de agitación, se disolvieron 3-(1-oxo-5-(((R)-piperidin-3-il)oxi)isindolin-2-il)piperidina-2,6-diona **INT-2** (18,6 mg, 0,054 mmol) y bromoetano (7,9 mg, 0,072 mmol) en ACN (0,5 mL). Se agregó DIPEA (0,03 mL, 0,2 mmol), y la reacción se agitó a t. a. durante 1 hr, luego se calentó hasta 60°C durante la noche. La reacción se apagó con 50 % bicarbonato de sodio acuoso saturado y se extrajo tres veces con
10 4:1 DCM:iPrOH. Las capas orgánicas se combinaron, se pasaron a través de un separador de fases y se concentraron. El material bruto se purificó por medio de la cromatografía en gel de sílice (0-100 % EtOAc:EtOH:Et₃N (v/v/v = 75:25:1) en diclorometano) a fin de lograr 3-(5-(((R)-1-etilpiperidin-3-il)oxi)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona **I-3** en forma de un sólido de color blanco. LCMS [M+H]⁺: 372,6. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,96 (s, 1H),
15 7,61 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,19 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,05 (dd, *J* = 8,4, 2,2 Hz, 1H), 5,07 (dd, *J* = 13,3, 5,1 Hz, 1H), 4,50 (dt, *J* = 8,8, 4,6 Hz, 1H), 4,43 – 4,22 (m, 2H), 3,03 – 2,81 (m, 2H), 2,72 – 2,55 (m, 2H), 2,43 – 2,31 (m, 3H), 2,15 – 1,94 (m, 4H), 1,78 – 1,67 (m, 1H), 1,53 (dd, *J* = 13,3, 10,0 Hz, 1H), 1,44 – 1,31 (m, 1H), 0,99 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H).

Ejemplo 2: 3-(5-(((S)-1-etilpiperidin-3-il)oxi)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (**I-6**)



Etapas 1: Ter-butilo (3S)-3-((2-(2,6-dioxo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)piperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)oxi)piperidina-1-carboxilato (**4**)

A un vial de 40 mL, se agregaron 3-(5-bromo-1-oxoisindolin-2-il)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)piperidina-2,6-diona **INT-1** (220,2 mg, 0,486 mmol), ter-butilo (S)-3-
25

hidroxipiperidina-1-carboxilato (116,4 mg, 0,578 mmol), dtbbpy (9,5 mg, 0,035 mmol), NiCl₂(glima) (9,3 mg, 0,042 mmol), e Ir[(dF(CF₃)ppy)₂dtbbpy]PF₆ (5,7 mg, 5,1 μmol). La reacción se evacuó y se volvió a llenar con nitrógeno tres veces. Se agregó ACN (2,5 mL) seguido de 2,2,6,6-tetrametilpiperidina (0,09 mL, 0,5 mmol). La reacción se colocó en PennOC
5 m1 450nm Photoreactor bajo luz azul Blue LED a t. a. durante 18 hrs. La reacción se concentró sobre CELITE® y se purificó por medio de la cromatografía en gel de sílice (0–100 % EtOAc en heptano) a fin de lograr ter-butilo (3S)-3-((2-(2,6-dioxo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)piperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)oxi)piperidina-1-carboxilato **4** en forma de una espuma de color amarillo. LCMS [M+H-156,3]⁺: 418,2.

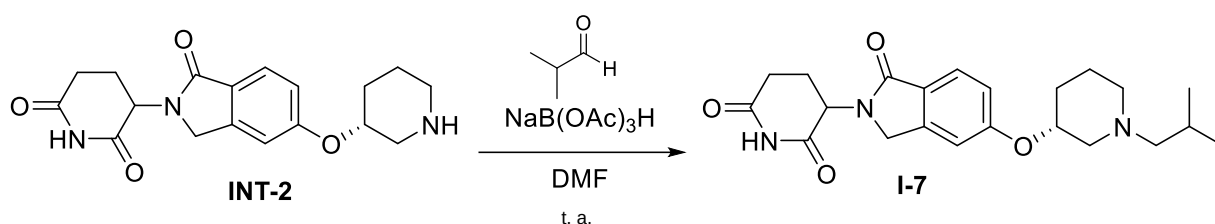
10 **Etapas 2: 3-(1-oxo-5-(((S)-piperidin-3-il)oxi)isoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (5)**

Compuesto **5** se preparó de acuerdo con el Método general VII iniciando a partir de ter-butilo (3S)-3-((2-(2,6-dioxo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)piperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)oxi)piperidina-1-carboxilato **4** (315,6 mg, 0,550 mmol). La reacción se apagó con 50 % bicarbonato de sodio acuoso saturado y se extrajo tres veces con 4:1 DCM:iPrOH. Las capas
15 orgánicas se combinaron, se pasaron a través de un separador de fases y se concentraron. El material bruto se purificó por medio de la cromatografía en gel de sílice (0–100 % EtOH:Et₃N (v/v = 100:1) en diclorometano) a fin de lograr 3-(1-oxo-5-(((S)-piperidin-3-il)oxi)isoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona **5** en forma de un sólido ligeramente blanquecino. LCMS [M+H]⁺: 344,6. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,96 (s, 1H), 7,63 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,20 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,07 (dd, *J* = 8,4, 2,2 Hz, 1H), 5,07 (dd, *J* = 13,3, 5,1 Hz, 1H), 4,48 (s, 1H), 4,43 – 4,22
20 (m, 2H), 3,17 (d, *J* = 12,4 Hz, 1H), 2,98 – 2,80 (m, 2H), 2,75 – 2,55 (m, 4H), 2,38 (dd, *J* = 13,1, 4,5 Hz, 1H), 2,08 – 1,92 (m, 2H), 1,78 – 1,67 (m, 1H), 1,67 – 1,44 (m, 2H).

Etapas 3: 3-(5-(((S)-1-etilpiperidin-3-il)oxi)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (I-6)

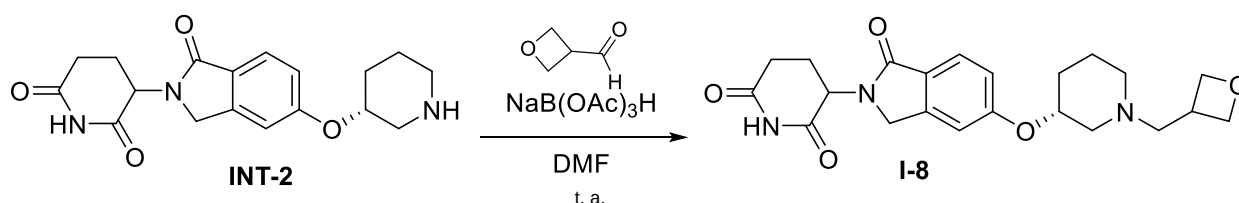
25 En un vial de reacción con barra de agitación, 3-(1-oxo-5-(((S)-piperidin-3-il)oxi)isoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona **5** (56,9 mg, 0,166 mmol) y bromoetano (22,3 mg, 0,205 mmol) se disolvieron en ACN (1,0 mL). Se agregó DIPEA (0,10 mL, 0,573 mmol), y la reacción se agitó a 60°C durante 24 hrs. La reacción se apagó con 50 % bicarbonato de sodio acuoso saturado y se extrajo tres veces con 4:1 DCM:iPrOH. Las capas orgánicas se
30 combinaron, se pasaron a través de un separador de fases y se concentraron. El material bruto se purificó por medio de la cromatografía en gel de sílice (0–100 % EtOAc:EtOH:Et₃N (v/v/v = 75:25:1) en diclorometano) a fin de lograr 3-(5-(((S)-1-etilpiperidin-3-il)oxi)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona **I-6** en forma de un sólido blanquecino. LCMS [M+H]⁺: 372,3. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,96 (s, 1H), 7,61 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,19 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,05
35 (dd, *J* = 8,4, 2,2 Hz, 1H), 5,07 (dd, *J* = 13,3, 5,1 Hz, 1H), 4,50 (tt, *J* = 8,5, 3,9 Hz, 1H), 4,44 – 4,17 (m, 2H), 3,02 – 2,82 (m, 2H), 2,70 – 2,55 (m, 2H), 2,43 – 2,30 (m, 3H), 2,16 – 1,93 (m, 4H), 1,78 – 1,67 (m, 1H), 1,66 – 1,47 (m, 1H), 1,44 – 1,31 (m, 1H), 0,99 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H).

Ejemplo 3: 3-(5-(((R)-1-isobutylpiperidin-3-il)oxi)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (I-7)



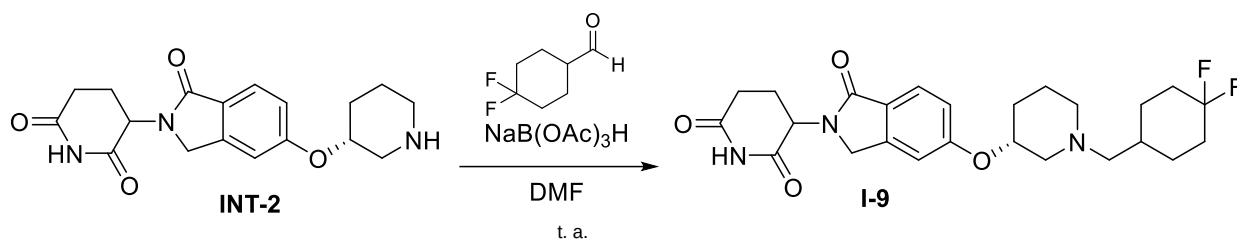
Compuesto **I-7** se preparó de acuerdo con el Método general X iniciando a partir de 3-(1-oxo-5-(((R)-piperidin-3-il)oxi)isoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona **INT-2** (61 mg, 0,18 mmol) e isobutanal (0,024 mL, 0,27 mmol). El material bruto se purificó por medio de la cromatografía en gel de sílice (0-100 % EtOAc:EtOH:Et₃N (v/v/v = 75:25:1) en heptano) a fin de lograr 3-(5-(((R)-1-isobutylpiperidin-3-il)oxi)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona **I-7** en forma de un sólido de color blanco. LCMS [M+H]⁺: 400,3. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,89 (s, 1H), 7,54 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,11 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 6,97 (dd, *J* = 8,3, 2,2 Hz, 1H), 5,00 (dd, *J* = 13,3, 5,2 Hz, 1H), 4,48 – 4,37 (m, 1H), 4,31 (d, *J* = 17,1 Hz, 1H), 4,18 (d, *J* = 17,2 Hz, 1H), 2,89 – 2,78 (m, 2H), 2,58 – 2,48 (m, 2H), 2,37 – 2,25 (m, 1H), 2,06 – 1,86 (m, 6H), 1,72 – 1,60 (m, 2H), 1,55 – 1,41 (m, 1H), 1,35 – 1,24 (m, 1H), 0,77 (t, *J* = 5,9 Hz, 6H).

Ejemplo 4: 3-(5-(((R)-1-(oxetan-3-ilmetil)piperidin-3-il)oxi)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (I-8)



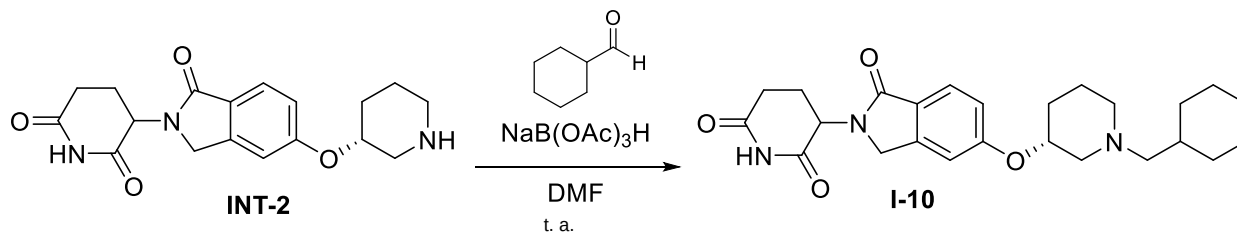
Compuesto **I-8** se preparó de acuerdo con el Método general III iniciando a partir de 3-(1-oxo-5-(((R)-piperidin-3-il)oxi)isoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona **INT-2** (72 mg, 0,21 mmol) y oxetano-3-carbaldehído (27 mg, 0,32 mmol). El material bruto se purificó por medio de la cromatografía en gel de sílice (0-100 % EtOAc:EtOH:Et₃N (v/v/v = 75:25:1) en heptano) a fin de lograr 3-(5-(((R)-1-(oxetan-3-ilmetil)piperidin-3-il)oxi)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona **I-8** en forma de un sólido de color blanco. LCMS [M+H]⁺: 414,3. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,89 (s, 1H), 7,53 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,11 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 6,97 (dd, *J* = 8,4, 2,1 Hz, 1H), 5,00 (dd, *J* = 13,4, 5,1 Hz, 1H), 4,60 – 4,49 (m, 2H), 4,44 – 4,28 (m, 2H), 4,23 – 4,13 (m, 3H), 3,23 – 3,21 (m, 1H), 3,15 – 3,04 (m, 1H), 2,90 – 2,78 (m, 2H), 2,62 – 2,56 (m, 2H), 2,55 – 2,49 (m, 1H), 2,36 – 2,28 (m, 1H), 2,10 – 2,02 (m, 1H), 2,00 – 1,87 (m, 3H), 1,68 – 1,60 (m, 1H), 1,51 – 1,38 (m, 1H), 1,34 – 1,23 (m, 1H).

Ejemplo 5: 3-(5-(((R)-1-((4,4-difluorociclohexil)metil)piperidin-3-il)oxi)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (I-9)



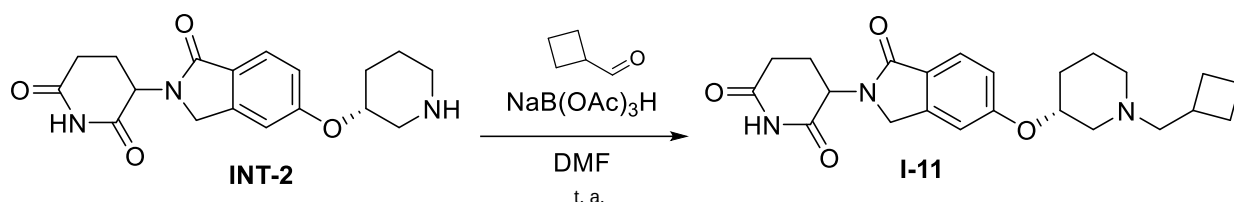
Compuesto **I-9** se preparó de acuerdo con el Método general III iniciando a partir de 1-(hidroximetil)-3-(1-oxo-5-(((R)-piperidin-3-il)oxi)isoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona **INT-2** (60 mg, 0,18 mmol) y 4,4-difluorociclohexano-1-carbaldehído (39 mg, 0,26 mmol). El material bruto se purificó por medio de la cromatografía en gel de sílice (0-100 % EtOAc:EtOH:Et₃N (v/v/v = 75:25:1) en heptano) a fin de lograr 3-(5-(((R)-1-((4,4-difluorociclohexil)metil)piperidin-3-il)oxi)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona **I-9** en forma de un sólido de color blanco. LCMS [M+H]⁺: 476,4. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,97 (s, 1H), 7,61 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,19 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,05 (dt, *J* = 8,3, 2,2 Hz, 1H), 5,07 (dd, *J* = 13,3, 5,1 Hz, 1H), 4,56 – 4,46 (m, 1H), 4,39 (dd, *J* = 17,5, 2,4 Hz, 1H), 4,26 (d, *J* = 17,1 Hz, 1H), 2,98 – 2,86 (m, 2H), 2,66 – 2,55 (m, 2H), 2,45 – 2,34 (m, 1H), 2,20 – 1,92 (m, 8H), 1,84 – 1,50 (m, 7H), 1,44 – 1,33 (m, 1H), 1,15 – 1,02 (m, 2H).

Ejemplo 6: 3-(5-(((R)-1-(ciclohexilmetil)piperidin-3-il)oxi)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (I-10)



Compuesto **I-10** se preparó de acuerdo con el Método general III iniciando a partir de 1-(hidroximetil)-3-(1-oxo-5-(((R)-piperidin-3-il)oxi)isoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona **INT-2** (60 mg, 0,18 mmol) y ciclohexanocarboxaldehído (0,032 mL, 0,26 mmol). El material bruto se purificó por medio de la cromatografía en gel de sílice (0-100 % EtOAc:EtOH:Et₃N (v/v/v = 75:25:1) en heptano) a fin de lograr 3-(5-(((R)-1-(ciclohexilmetil)piperidin-3-il)oxi)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona **I-10** en forma de un sólido de color blanco. LCMS [M+H]⁺: 440,2. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,89 (s, 1H), 7,53 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,11 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 6,97 (dt, *J* = 8,5, 1,6 Hz, 1H), 5,00 (dd, *J* = 13,3, 5,2 Hz, 1H), 4,49 – 4,39 (m, 1H), 4,31 (dd, *J* = 17,1, 3,4 Hz, 1H), 4,18 (dd, *J* = 17,1, 3,0 Hz, 1H), 2,90 – 2,78 (m, 2H), 2,58 – 2,48 (m, 2H), 2,38 – 2,24 (m, 1H), 2,06 – 1,87 (m, 6H), 1,69 – 1,25 (m, 9H), 1,17 – 1,00 (m, 3H), 0,79 – 0,65 (m, 2H).

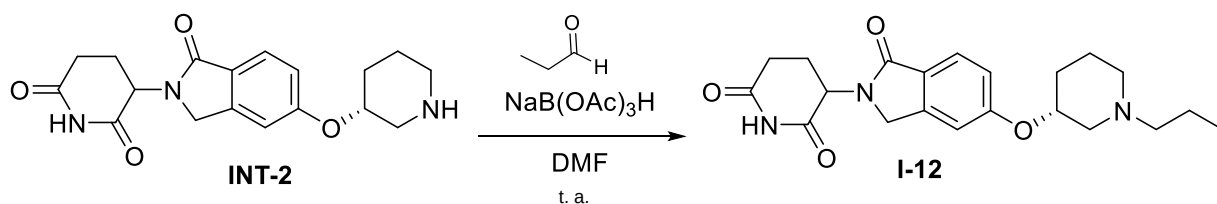
Ejemplo 7: 3-(5-(((R)-1-(ciclobutilmetil)piperidin-3-il)oxi)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (I-11)



Compuesto **I-9** se preparó de acuerdo con el Método general III iniciando a partir de 1-(hidroximetil)-3-(1-oxo-5-(((R)-piperidin-3-il)oxi)isindolin-2-il)piperidina-2,6-diona **INT-2** (68 mg, 0,20 mmol) y ciclobutanecarbaldehído (25 mg, 0,30 mmol). El material bruto se purificó por medio de la cromatografía en gel de sílice (0-100 % EtOAc:EtOH:Et₃N (v/v/v = 75:25:1) en heptano) a fin de lograr el producto. El material se purificó adicionalmente por medio de la HPLC básica de fase inversa (25-50 % ACN en agua con 5 mM NH₄OH como modificador).

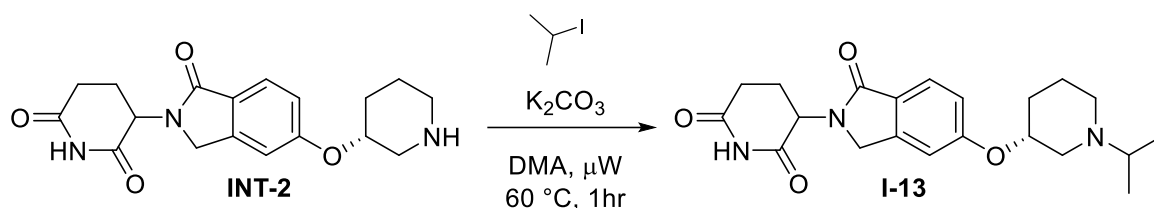
Los tubos de ensayo contenían 3 gotas de ácido fórmico antes de la recolección de muestras. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se liofilizaron a fin de lograr la sal de formiato de 3-(5-(((R)-1-(ciclobutilmetil)piperidin-3-il)oxi)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona **I-11** en forma de un sólido de color blanco. LCMS [M+H]⁺: 412,4. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,89 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,53 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,11 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 6,97 (dd, *J* = 8,3, 2,3 Hz, 1H), 5,00 (dd, *J* = 13,3, 5,1 Hz, 1H), 4,45 – 4,35 (m, 1H), 4,31 (d, *J* = 17,4 Hz, 1H), 4,18 (d, *J* = 17,1 Hz, 1H), 2,90 – 2,77 (m, 2H), 2,58 – 2,47 (m, 2H), 2,41 – 2,34 (m, 1H), 2,34 – 2,24 (m, 3H), 2,05 – 1,84 (m, 6H), 1,82 – 1,39 (m, 6H), 1,34 – 1,20 (m, 1H).

Ejemplo 8: 3-(1-oxo-5-(((R)-1-propilpiperidin-3-il)oxi)isindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (I-12)



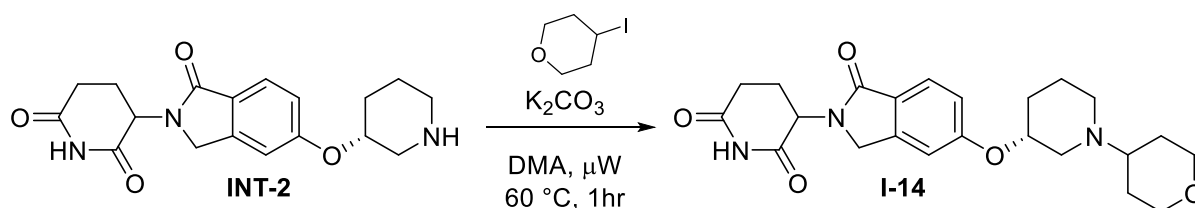
Compuesto **I-12** se preparó de acuerdo con el Método general III iniciando a partir de 1-(hidroximetil)-3-(1-oxo-5-(((R)-piperidin-3-il)oxi)isindolin-2-il)piperidina-2,6-diona **INT-2** (68 mg, 0,20 mmol) y propanal (0,021 mL, 0,30 mmol). El material bruto se purificó por medio de la cromatografía en gel de sílice (0-100 % EtOAc:EtOH:Et₃N (v/v/v = 75:25:1) en heptano) a fin de lograr 3-(1-oxo-5-(((R)-1-propilpiperidin-3-il)oxi)isindolin-2-il)piperidina-2,6-diona **I-12** en forma de un sólido de color blanco. LCMS [M+H]⁺: 386,4. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,89 (s, 1H), 7,54 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,12 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 6,97 (dd, *J* = 8,3, 2,2 Hz, 1H), 5,00 (dd, *J* = 13,3, 5,2 Hz, 1H), 4,47 – 4,36 (m, 1H), 4,31 (d, *J* = 17,4 Hz, 1H), 4,18 (d, *J* = 17,2 Hz, 1H), 2,93 – 2,78 (m, 2H), 2,59 – 2,48 (m, 2H), 2,37 – 2,16 (m, 3H), 2,07 – 1,87 (m, 4H), 1,70 – 1,61 (m, 1H), 1,54 – 1,42 (m, 1H), 1,41 – 1,25 (m, 3H), 0,76 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H).

Ejemplo 9: 3-(5-(((R)-1-isopropilpiperidin-3-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (I-13)



3-(1-oxo-5-(((R)-piperidin-3-il)oxi)isoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona **INT-2** (60 mg, 0,18 mmol) se suspendió en DMA (1,75 mL). Se agregó K_2CO_3 (36 mg, 0,26 mmol), y la reacción se evacuó y se volvió a llenar con nitrógeno tres veces. Se agregó 2-yodopropano (0,087 mL, 0,87 mmol), y la reacción se agitó a 60°C durante 1 hr bajo radiación de microondas. La reacción se apagó con 50 % bicarbonato de sodio acuoso saturado y se extrajo tres veces con 4:1 DCM:iPrOH. Las capas orgánicas se combinaron, se pasaron a través de un separador de fases, y se concentraron sobre CELITE®. El material bruto se purificó por medio de la cromatografía en gel de sílice (0–100 % EtOAc:EtOH:Et₃N (v/v/v = 75:25:1) en heptano). Las fracciones puras se combinaron, se concentraron y se liofilizaron a fin de lograr producto 3-(5-(((R)-1-isopropilpiperidin-3-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona **I-13** en forma de un sólido de color blanco. LCMS $[M+H]^+$: 386,3. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,97 (s, 1H), 7,61 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,20 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 7,05 (dd, *J* = 8,4, 2,3 Hz, 1H), 5,07 (dd, *J* = 13,3, 5,0 Hz, 1H), 4,56 – 4,44 (m, 1H), 4,39 (d, *J* = 17,1 Hz, 1H), 4,26 (d, *J* = 17,1 Hz, 1H), 3,31 – 3,27 (m, 1H), 3,01 – 2,84 (m, 2H), 2,65 – 2,56 (m, 1H), 2,44 – 2,35 (m, 1H), 2,31 – 2,24 (m, 2H), 2,18 – 1,94 (m, 4H), 1,79 – 1,71 (m, 1H), 1,62 – 1,52 (m, 1H), 1,49 – 1,32 (m, 3H), 0,84 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H).

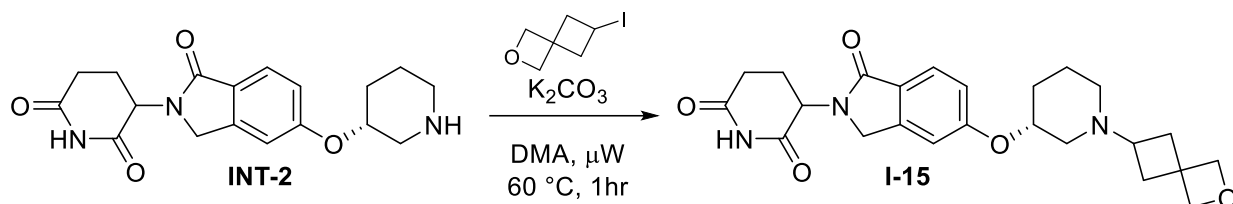
Ejemplo 10: 3-(1-oxo-5-(((R)-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)piperidin-3-il)oxi)isoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (I-14)



3-(1-oxo-5-(((R)-piperidin-3-il)oxi)isoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona **INT-2** (60 mg, 0,18 mmol) y 4-yodotetrahidro-2H-piran (0,105 mL, 0,874 mmol) se suspendieron en DMA (1,75 mL). Se agregó K_2CO_3 (36 mg, 0,26 mmol), y la reacción se evacuó y se volvió a llenar con nitrógeno 3 veces. La reacción se agitó a 100°C durante 4 hrs bajo radiación de microondas. La reacción se apagó con 50 % bicarbonato de sodio acuoso saturado y se extrajo tres veces con 4:1 DCM:iPrOH. Las capas orgánicas se combinaron, se pasaron a través de un separador de fases, y se concentraron sobre CELITE®. El material bruto se purificó por medio de la cromatografía en gel de sílice (0–100 % EtOAc:EtOH:Et₃N (v/v/v = 75:25:1) en heptano). Las fracciones puras se combinaron, se concentraron y se liofilizaron a fin de lograr 3-(1-oxo-

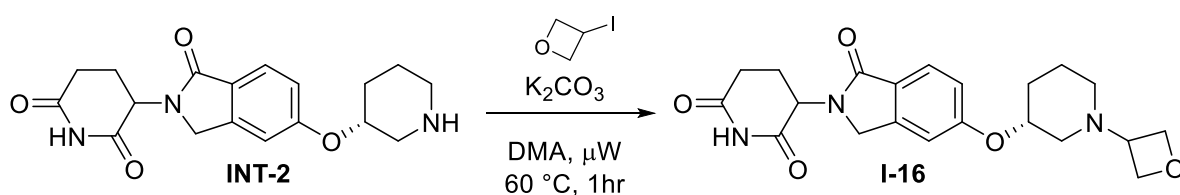
5-(((*R*)-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)piperidin-3-il)oxi)isoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona **I-14** en forma de un sólido de color blanco. LCMS $[M+H]^+$: 428,4. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 10,97 (s, 1H), 7,61 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,19 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,05 (dd, J = 8,4, 2,2 Hz, 1H), 5,07 (dd, J = 13,3, 5,0 Hz, 1H), 4,53 – 4,36 (m, 2H), 4,26 (d, J = 17,5 Hz, 1H), 3,87 (dd, J = 11,8, 3,8 Hz, 2H), 3,30 – 3,21 (m, 3H), 3,14 – 3,02 (m, 1H), 2,97 – 2,84 (m, 1H), 2,77 – 2,71 (m, 1H), 2,64 – 2,56 (m, 1H), 2,44 – 2,36 (m, 1H), 2,31 – 2,17 (m, 2H), 2,10 – 1,95 (m, 2H), 1,79 – 1,70 (m, 1H), 1,68 – 1,59 (m, 2H), 1,56 – 1,31 (m, 4H).

Ejemplo 11: 3-(5-(((*R*)-1-(2-oxaspiro[3,3]heptan-6-il)piperidin-3-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (I-15**)**



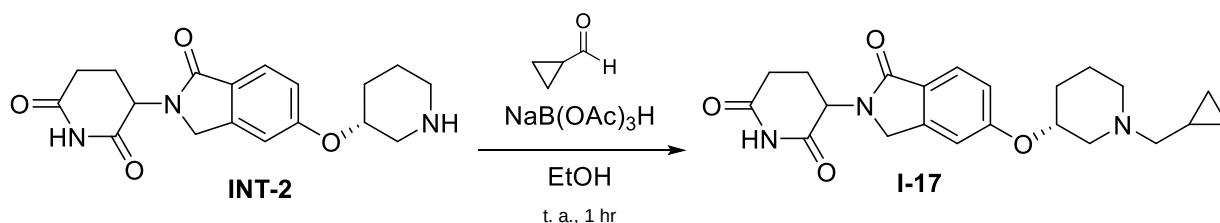
3-(1-oxo-5-(((*R*)-1-(2-oxaspiro[3,3]heptan-6-il)piperidin-3-il)oxi)isoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona **INT-2** (60 mg, 0,18 mmol) y 6-yodo-2-oxaspiro[3,3]heptano (196 mg, 0,87 mmol) se suspendieron en DMA (1,75 mL). Se agregó K_2CO_3 (36 mg, 0,26 mmol), y la reacción se evacuó y se volvió a llenar con nitrógeno 3 veces. La reacción se agitó a 60°C durante 1 hr, luego, a 100°C durante 2 hrs bajo radiación de microondas. La reacción se apagó con 50 % bicarbonato de sodio acuoso saturado y se extrajo tres veces con 4:1 DCM:iPrOH. Las capas orgánicas se combinaron, se pasaron a través de un separador de fases, y se concentraron sobre CELITE®. El material bruto se purificó por medio de la cromatografía en gel de sílice (0–100 % EtOAc:EtOH:Et₃N (v/v/v = 75:25:1) en heptano) a fin de lograr el producto. El material se purificó adicionalmente por medio de la HPLC básica de fase inversa (15–40 % ACN en agua con 5 mM NH₄OH como modificador). Los tubos de ensayo contenían 3 gotas ácido fórmico antes de la recolección de muestras. Las fracciones puras se combinaron, se concentraron y se liofilizaron a fin de lograr la sal de formiato de 3-(5-(((*R*)-1-(2-oxaspiro[3,3]heptan-6-il)piperidin-3-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona **I-15** en forma de un sólido de color blanco. LCMS $[M+H]^+$: 440,3. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 8,25 (s, 2H), 7,54 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,11 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,97 (dd, J = 8,4, 2,2 Hz, 1H), 5,00 (dd, J = 13,3, 5,1 Hz, 1H), 4,48 (s, 2H), 4,45 – 4,27 (m, 5H), 4,18 (d, J = 17,1 Hz, 1H), 2,89 – 2,72 (m, 2H), 2,56 – 2,46 (m, 2H), 2,36 – 2,17 (m, 3H), 1,99 – 1,74 (m, 6H), 1,68 – 1,61 (m, 1H), 1,48 – 1,38 (m, 1H), 1,36 – 1,25 (m, 1H).

Ejemplo 12: 3-(5-(((*R*)-1-(oxetan-3-il)piperidin-3-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (I-16**)**



3-(1-oxo-5-(((R)-piperidin-3-il)oxi)isoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona **INT-2** (60 mg, 0,18 mmol) y 3-yodooxetano (0,077 mL, 0,87 mmol) se suspendieron en DMA (1,75 mL). Se agregó K₂CO₃ (36 mg, 0,26 mmol), y la reacción se evacuó y se volvió a llenar con nitrógeno 3 veces. La reacción se agitó a 100°C durante a total de 6 hrs bajo radiación de microondas. La reacción se apagó con 50 % bicarbonato de sodio acuoso saturado y se extrajo tres veces con 4:1 DCM:iPrOH. Las capas orgánicas se combinaron, se pasaron a través de un separador de fases, y se concentraron sobre CELITE®. El material bruto se purificó por medio de la cromatografía en gel de sílice (0–100 % EtOAc:EtOH:Et₃N (v/v/v = 75:25:1) en heptano). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron, se concentraron, y se purificaron adicionalmente por medio de la HPLC básica de fase inversa (10–30 % ACN en H₂O con 5 mM NH₄OH como modificador). Los tubos de ensayo contenían 3 gotas ácido fórmico antes de la recolección de muestras. Las fracciones puras se combinaron y se liofilizaron a fin de lograr la sal de formiato de 3-(5-(((R)-1-(oxetan-3-il)piperidin-3-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona **I-16** en forma de un sólido de color blanco. LCMS [M+H]⁺: 400,3. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,78 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,54 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,15 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 6,99 (dd, *J* = 8,7, 2,2 Hz, 1H), 5,00 (dd, *J* = 13,4, 5,1 Hz, 1H), 4,51 – 4,42 (m, 3H), 4,39 (td, *J* = 6,0, 2,2 Hz, 1H), 4,36 – 4,27 (m, 2H), 4,19 (dd, *J* = 17,5, 2,1 Hz, 1H), 3,39 (p, *J* = 6,3 Hz, 2H), 2,90 – 2,71 (m, 2H), 2,56 – 2,45 (m, 1H), 2,37 – 2,23 (m, 1H), 2,02 – 1,84 (m, 4H), 1,72 – 1,62 (m, 1H), 1,56 – 1,44 (m, 1H), 1,41 – 1,29 (m, 1H).

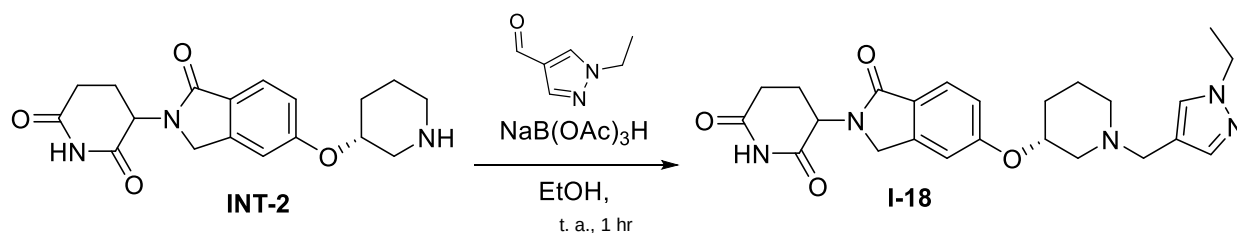
Ejemplo 13: 3-(5-(((R)-1-(ciclopropilmetil)piperidin-3-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (I-17)



A una solución de 3-(1-oxo-5-(((R)-piperidin-3-il)oxi)isoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona **INT-2** (100 mg, 0,29 mmol) en EtOH (1,5 mL), se agregó triacetoxiborohidruro de sodio (123 mg, 0,58 mmol) seguido de ciclopropanecarbaldehído (0,031 mg, 0,44 mmol). La reacción se agitó a t. a. durante 1 hr. ISOLUTE® (HM-N Parte Nro. 9800–5000) se agregó a la reacción, que se concentró. El material bruto se purificó por medio de la cromatografía en gel de sílice (0 a 100 % EtOAc:EtOH:Et₃N (v/v/v = 75:25:1) en DCM) y se concentró. El producto se diluyó con 1:1 MeCN:agua y se liofilizó a fin de lograr 3-(5-(((R)-1-(ciclopropilmetil)piperidin-3-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona **I-17**. LCMS [M+H]⁺: 398,3. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,96 (s, 1H), 7,60 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,19 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,05 (dd, *J* = 8,4, 2,2 Hz, 1H), 5,07 (dd, *J* = 13,3, 5,1 Hz, 1H), 4,57 – 4,44 (m, 1H), 4,43 – 4,18 (m, 2H), 3,08 (d, *J* = 11,0 Hz, 1H), 2,90 (ddd, *J* = 17,3, 13,6, 5,4 Hz, 1H), 2,76 (d, *J* = 11,2 Hz, 1H), 2,63 – 2,54 (m, 1H), 2,44 – 2,29 (m, 1H), 2,23 (d, *J* = 6,5 Hz, 2H), 2,19 – 1,92 (m, 3H), 1,77 – 1,67 (m, 1H), 1,64 –

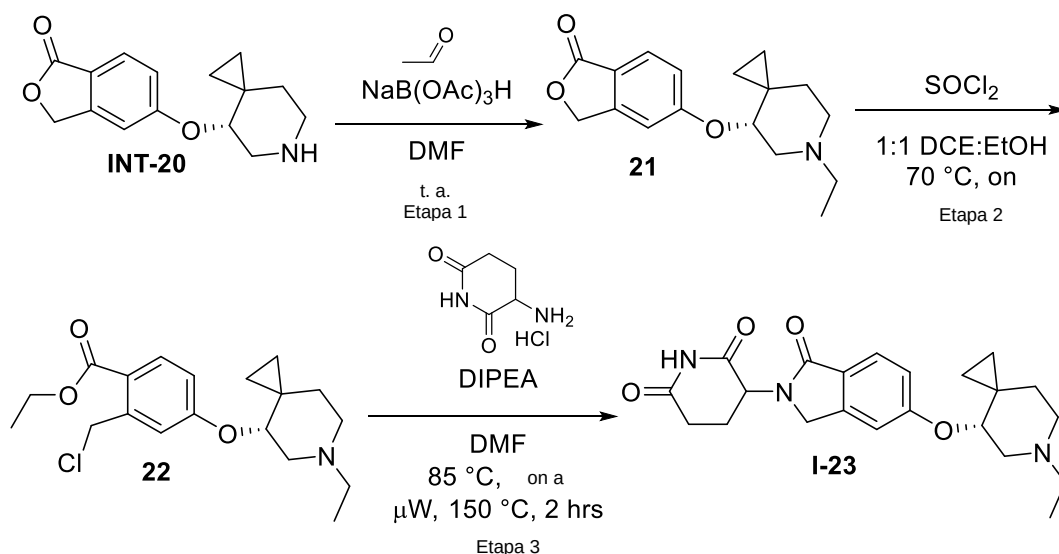
1,48 (m, 1H), 1,36 (q, $J = 11,6, 11,0$ Hz, 1H), 0,95 (m, 1H), 0,88 – 0,75 (m, 1H), 0,48 – 0,38 (m, 2H), 0,05 (d, $J = 4,9$ Hz, 2H).

Ejemplo 14: 3-(5-(((*R*)-1-((1-etil-1H-pirazol-4-il)metil)piperidin-3-il)oxi)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (I-18**)**



A una solución de 3-(1-oxo-5 (((*R*)-piperidin-3-il)oxi)isoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona **INT-2** (100 mg, 0,29 mmol) en EtOH (1,5 mL), se agregó triacetoxiborohidruro de sodio (123 mg, 0,58 mmol) seguido de la adición de 1-etil-1H-pirazol-4-carbaldehído (54,2 mg, 0,44 mmol) en EtOH (0,5 mL). La reacción se agitó a t. a. durante un total de 48 hrs. Se agregó ISOLUTE® (HM-N Parte Nro. 9800-5000) a la reacción, y la reacción se concentró. El material bruto cargado seco se purificó por medio de la cromatografía en gel de sílice (0 a 100 % EtOAc:EtOH:Et₃N (v/v/v = 75:25:1) en DCM) a fin de lograr 3-(5-(((*R*)-1-((1-etil-1H-pirazol-4-il)metil)piperidin-3-il)oxi)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona **I-18** en forma de un aceite incoloro. LCMS $[M+H]^+$: 452,5. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,97 (s, 1H), 7,65 – 7,54 (m, 2H), 7,29 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 7,17 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 7,03 (dd, $J = 8,3, 2,2$ Hz, 1H), 5,07 (dd, $J = 13,3, 5,1$ Hz, 1H), 4,50 (dt, $J = 8,8, 4,6$ Hz, 1H), 4,43 – 4,18 (m, 2H), 4,06 (q, $J = 7,3$ Hz, 2H), 3,40 (s, 2H), 2,91 (ddd, $J = 17,2, 13,6, 5,2$ Hz, 2H), 2,67 – 2,55 (m, 2H), 2,46 – 2,29 (m, 1H), 2,15 – 1,92 (m, 4H), 1,72 (dt, $J = 8,5, 4,3$ Hz, 1H), 1,55 (ddt, $J = 13,5, 6,8, 3,6$ Hz, 1H), 1,32 (m, 4H).

Ejemplo 15: 3-(5-(((*R*)-6-etil-6-azaspiro[2,5]octan-4-il)oxi)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (I-23)



Etapa 1: (*R*)-5-(((6-etil-6-azaspiro[2,5]octan-4-il)oxi)isobenzofuran-1(3H)-ona (21)

5 A una solución de (*R*)-5-(((6-etil-6-azaspiro[2,5]octan-4-il)oxi)isobenzofuran-1(3H)-ona **INT-20** (164 mg, 0,63 mmol) en DMF (4,2 mL) se agregó triacetoxiborohidruro de sodio (269 mg, 1,3 mmol). Se agregó acetaldehído (54 μ L, 0,951 mmol). La reacción se agitó a t. a. durante 1 hr. La reacción se apagó con 50 % bicarbonato de sodio acuoso saturado y se extrajo con 4:1 DCM: iPrOH tres veces. Las capas orgánicas se combinaron, se pasaron a través de un separador de fases y se concentraron sobre CELITE®. El material bruto se purificó por medio de la cromatografía en gel de sílice (0–100 % EtOAc:EtOH:Et₃N (v/v/v = 75:25:1) en heptano) a fin de lograr (*R*)-5-(((6-etil-6-azaspiro[2,5]octan-4-il)oxi)isobenzofuran-1(3H)-ona **21** en forma de un aceite de color amarillo claro. LCMS [M+H]⁺: 288,1. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,71 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 6,96 (dd, *J* = 8,5, 2,2 Hz, 1H), 6,88 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 5,15 (s, 2H), 4,13 (s, 1H), 2,75 – 2,66 (m, 1H), 2,58 – 2,34 (m, 5H), 1,72 – 1,43 (m, 2H), 0,99 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H), 0,68 – 0,60 (m, 1H), 0,52 – 0,43 (m, 1H), 0,33 – 0,24 (m, 2H).

Etapa 2: Etilo (*R*)-2-(clorometil)-4-(((6-etil-6-azaspiro[2,5]octan-4-il)oxi)benzoato (22)

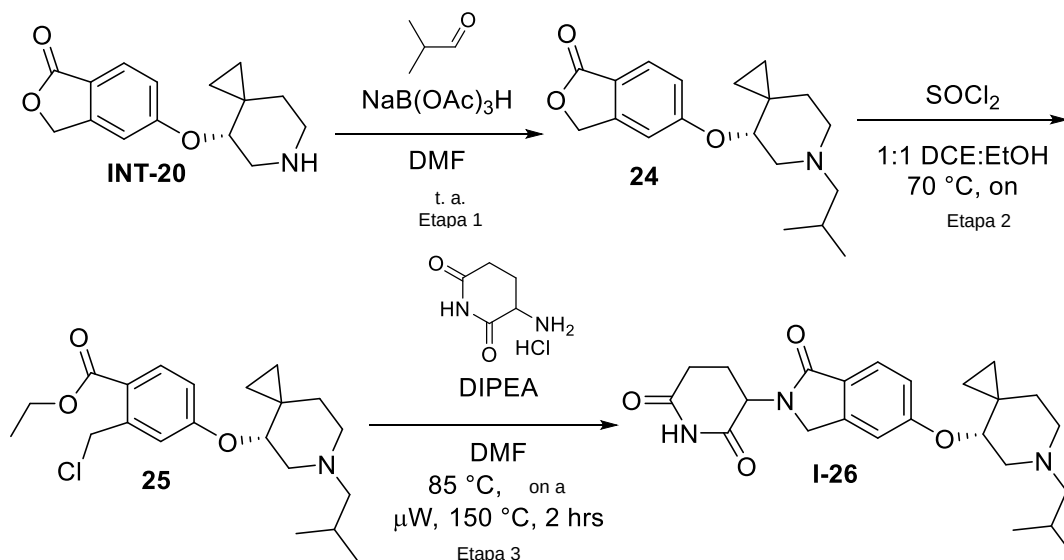
20 A una solución de (*R*)-5-(((6-etil-6-azaspiro[2,5]octan-4-il)oxi)isobenzofuran-1(3H)-ona **21** (163 mg, 0,57 mmol) en dicloroetano (2,8 mL) y etanol (2,8 mL) en un matraz de fondo redondo de 2 cuellos de 25 mL agitada a 70°C se agregó cloruro de tionilo (0,50 mL, 6,8 mmol) por goteo. La reacción se agitó a 70°C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió hasta t. a., se diluyó con agua, y se apagó con bicarbonato de sodio saturado. La mezcla de reacción se extrajo con etilo acetato tres veces. Las capas orgánicas se combinaron, se pasaron a través de un separador de fases y se concentraron. El material bruto se purificó por medio de la cromatografía en gel de sílice (0–100 % EtOAc en heptano) a fin de lograr etilo (*R*)-2-

(clorometil)-4-((6-etil-6-azaspiro[2,5]octan-4-il)oxi)benzoato **22** en forma de un aceite de color amarillo claro. LCMS $[M+H]^+$: 352,2.

Etapas 3: 3-(5-(((R)-6-etil-6-azaspiro[2,5]octan-4-il)oxi)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (I-23).

- 5 En un vial de microondas, 3-aminopiperidina-2,6-diona, clorhidrato (77 mg, 0,47 mmol) se disolvió en DMF (0,94 mL). Se agregó DIPEA (0,21 mL, 1,2 mmol), y la reacción se evacuó y se volvió a llenar con nitrógeno tres veces. La reacción se agitó a t. a. durante 15 minutos. Luego se agregó etilo (R)-2-(clorometil)-4-((6-etil-6-azaspiro[2,5]octan-4-il)oxi)benzoato **22** (82,4 mg, 0,23 mmol) disuelto en DMF (1,4 mL), y la reacción se evacuó y se volvió a llenar con
- 10 nitrógeno tres veces. La reacción se agitó a 85°C durante la noche, luego, se sometió a microondas a 150°C durante 2 hrs. La reacción se concentró y se purificó por medio de la cromatografía en gel de sílice para empujar el material bruto a través de un tapón de carbón antes de alcanzar la columna de sílice (0-100 % EtOAc:EtOH:Et₃N (v/v/v = 75:25:1) en heptano). Las fracciones puras se combinaron, se concentraron y se liofilizaron a fin de lograr
- 15 3-(5-(((R)-6-etil-6-azaspiro[2,5]octan-4-il)oxi)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona **I-23** en forma de un sólido de color crema. LCMS $[M+H]^+$: 398,4. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,89 (s, 1H), 7,52 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,96 (dd, J = 8,4, 2,3 Hz, 1H), 4,99 (dd, J = 13,3, 5,0 Hz, 1H), 4,30 (dd, J = 17,2, 6,8 Hz, 1H), 4,17 (dd, J = 17,1, 6,8 Hz, 1H), 4,06 (s, 1H), 2,83 (ddd, J = 17,2, 13,6, 5,4 Hz, 1H), 2,68 – 2,45 (m, 4H), 2,37 – 2,23 (m, 4H),
- 20 1,96 – 1,86 (m, 1H), 1,84 – 1,68 (m, 1H), 1,25 – 1,12 (m, 1H), 0,87 (td, J = 7,2, 1,7 Hz, 3H), 0,57 – 0,48 (m, 1H), 0,48 – 0,38 (m, 1H), 0,31 – 0,20 (m, 2H).

Ejemplo 16: 3-(5-(((R)-6-isobutil-6-azaspiro[2,5]octan-4-il)oxi)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (I-26)



- 25 **Etapas 1: (R)-5-(((6-isobutil-6-azaspiro[2,5]octan-4-il)oxi)isobenzofuran-1(3H)-ona (24)**

Compuesto **24** se preparó de acuerdo con el Método general III iniciando a partir de (R)-5-((6-azaspiro[2,5]octan-4-il)oxi)isobenzofuran-1(3H)-ona **INT-20** (90 mg, 0,35 mmol) e

isobutanal (48 μ L, 0,52 mmol). El material bruto se purificó por medio de la cromatografía en gel de sílice (0–100 % EtOAc:EtOH:Et₃N (v/v/v = 75:25:1) en heptano) a fin de lograr (R)–5–((6–isobutil–6–azaspiro[2,5]octan–4–il)oxi)isobenzofuran–1(3H)–ona **24** en forma de un aceite transparente. LCMS [M+H]⁺: 316,2.

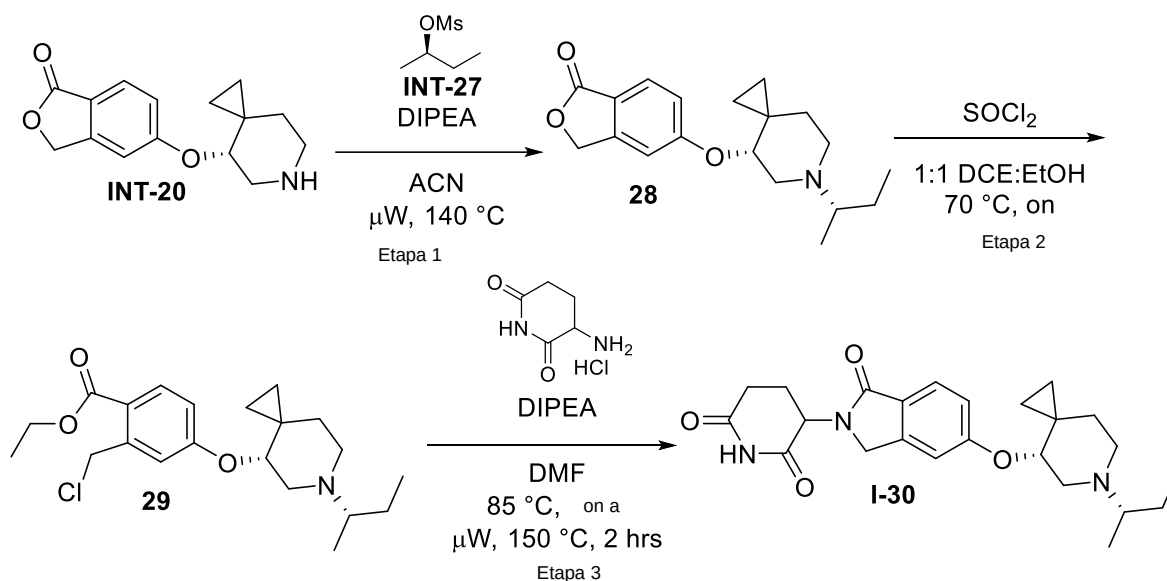
5 **Etapa 2: Etilo (R)–2–(clorometil)–4–((6–isobutil–6–azaspiro[2,5]octan–4–il)oxi)benzoato (25)**

Compuesto **25** se preparó de acuerdo con el Método general IV iniciando a partir de (R)–5–((6–etil–6–azaspiro[2,5]octan–4–il)oxi)isobenzofuran–1(3H)–ona **24** (114 mg, 0,36 mmol). El material bruto se purificó por medio de la cromatografía en gel de sílice (0–100 %
10 EtOAc en heptano) a fin de lograr (R)–2–(clorometil)–4–((6–isobutil–6–azaspiro[2,5]octan–4–il)oxi)benzoato **25** en forma de un aceite de color marrón claro. LCMS [M+H]⁺: 380,3.

Etapa 3: 3–(5–(((R)–6–isobutil–6–azaspiro[2,5]octan–4–il)oxi)–1–oxoisindolin–2–il)piperidina–2,6–diona (I–26)

Compuesto **I–26** se preparó de acuerdo con el Método general V iniciando a partir de
15 etilo (R)–2–(clorometil)–4–((6–isobutil–6–azaspiro[2,5]octan–4–il)oxi)benzoato **25** (57,5 mg, 0,15 mmol). La reacción se concentró y se purificó por medio de la cromatografía en gel de sílice (0–100 % EtOAc:EtOH:Et₃N (v/v/v = 75:25:1) en heptano). Las fracciones puras se combinaron, se concentraron y se liofilizaron a fin de lograr el producto. El material se purificó
20 adicionalmente por medio de una segunda cromatografía en gel de sílice (0–100 % EtOAc:EtOH:Et₃N (v/v/v = 75:25:1) en heptano). Las fracciones puras se combinaron, se concentraron y se liofilizaron a fin de lograr 3–(5–(((R)–6–isobutil–6–azaspiro[2,5]octan–4–il)oxi)–1–oxoisindolin–2–il)piperidina–2,6–diona **I–26** en forma de un sólido de color blanco. LCMS [M+H]⁺: 426,3. ¹H RMN (400 MHz, DMSO–d₆) δ 10,97 (s, 1H), 7,60 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,15 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,03 (dd, J = 8,7, 2,1 Hz, 1H), 5,07 (dd, J = 13,1, 5,1 Hz, 1H), 4,37 (dd, J = 17,2, 8,9 Hz, 1H), 4,25 (dd, J = 17,2, 9,1 Hz, 1H), 4,14 – 4,00 (m, 1H), 2,91 (ddd, J = 17,4, 13,6, 5,4 Hz, 1H), 2,73 – 2,68 (m, 1H), 2,64 – 2,56 (m, 1H), 2,49 – 2,29 (m, 4H), 2,10 – 1,85 (m, 4H), 1,72 – 1,59 (m, 1H), 1,27 – 1,15 (m, 1H), 0,84 – 0,74 (m, 6H), 0,64 – 0,57 (m, 1H), 0,54 – 0,48 (m, 1H), 0,39 – 0,29 (m, 2H).

Ejemplo 17: 3-(5-(((R)-6-((S)-sec-butil)-6-azaspiro[2,5]octan-4-il)oxi)-1-oxoisobenzofuran-2-il)piperidina-2,6-diona



Etapa 1: 5-(((R)-6-((S)-sec-butil)-6-azaspiro[2,5]octan-4-il)oxi)isobenzofuran-1(3H)-ona (28)

Compuesto **28** se preparó de acuerdo con el Método general IX iniciando a partir de (R)-5-((6-azaspiro[2,5]octan-4-il)oxi)isobenzofuran-1(3H)-ona **INT-20** (218 mg, 0,84 mmol) y (R)-sec-butilo metanosulfonato **INT-27** (192 mg, 1,26 mmol). Se agregaron cantidades adicionales de (R)-sec-butilo metanosulfonato **INT-27** (192 mg, 1,26 mmol) y DIPEA (293 μL , 1,68 mmol). La reacción se evacuó y se volvió a llenar con nitrógeno tres veces. La reacción se agitó a 140 °C durante 6 hrs bajo radiación de microondas. La reacción se apagó con 50 % bicarbonato de sodio acuoso saturado y se extrajo tres veces con 4:1 DCM:iPrOH. Las capas orgánicas se combinaron, se pasaron a través de un separador de fases y se concentraron sobre CELITE®. El material bruto se purificó por medio de la cromatografía en gel de sílice (0–100 % EtOAc:EtOH:Et₃N (v/v/v = 75:25:1) en heptano). Las fracciones puras se combinaron, se concentraron y se liofilizaron a fin de lograr 5-(((R)-6-((S)-sec-butil)-6-azaspiro[2,5]octan-4-il)oxi)isobenzofuran-1(3H)-ona **28** en forma de un aceite de color anaranjado claro, y material de partida recuperado (R)-5-((6-azaspiro[2,5]octan-4-il)oxi)isobenzofuran-1(3H)-ona en forma de un aceite de color anaranjado claro. LCMS $[M+H]^+$: 316,2. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,81 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,03 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,94 (s, 1H), 5,24 (s, 2H), 4,26 – 4,14 (m, 1H), 2,91 – 2,76 (m, 1H), 2,72 – 2,48 (m, 3H), 1,74 – 1,43 (m, 4H), 1,28 (s, 1H), 0,97 (d, J = 6,5 Hz, 3H), 0,89 (dt, J = 14,1, 7,4 Hz, 3H), 0,77 – 0,72 (m, 1H), 0,58 – 0,52 (m, 1H), 0,40 – 0,30 (m, 2H).

Etapa 2: Etilo 4-(((R)-6-((S)-sec-butil)-6-azaspiro[2,5]octan-4-il)oxi)-2-(clorometil)benzoato (29)

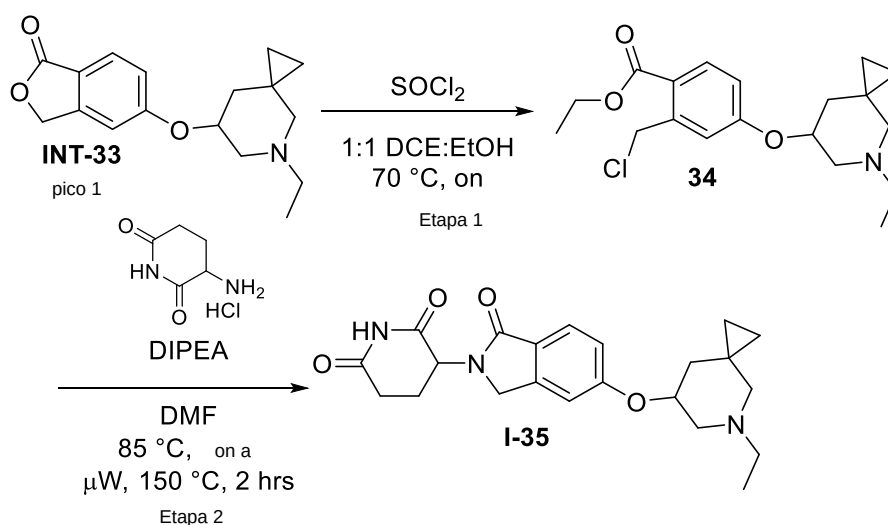
Compuesto **29** se preparó de acuerdo con el Método general IV iniciando a partir de 5-(((R)-6-((S)-sec-butil)-6-azaspiro[2,5]octan-4-il)oxi)isobenzofuran-1(3H)-ona **28** (98,8 mg,

0,31 mmol). El material bruto se purificó por medio de la cromatografía en gel de sílice (0–100 % EtOAc en heptano) a fin de lograr etilo 4-(((*R*)-6-((*S*)-sec-butil)-6-azaspiro[2,5]octan-4-il)oxi)-2-(clorometil)benzoato **29** en forma de un aceite de color anaranjado claro. LCMS [M+H]⁺: 380,3.

5 **Etapla 3: 3-(5-(((*R*)-6-((*S*)-sec-butil)-6-azaspiro[2,5]octan-4-il)oxi)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (I-30)**

Compuesto **I-30** se preparó de acuerdo con el Método general V iniciando a partir de etilo 4-(((*R*)-6-((*S*)-sec-butil)-6-azaspiro[2,5]octan-4-il)oxi)-2-(clorometil)benzoato **29** (88,3 mg, 0,23 mmol). La reacción se concentró y se purificó por medio de la cromatografía en gel de sílice, empujando el material bruto a través de un tapón de carbón antes de alcanzar la columna de sílice (0–100 % EtOAc:EtOH:Et₃N (v/v/v = 75:25:1) en heptano). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se concentraron. El material se purificó adicionalmente por medio de la HPLC básica de fase inversa (35–60 % ACN en agua con 5 mM NH₄OH como modificador). Los tubos de ensayo contenían 3 gotas ácido fórmico antes de la recolección de muestras. Las fracciones puras se combinaron y se liofilizaron a fin de lograr la sal de formiato 3-(5-(((*R*)-6-((*S*)-sec-butil)-6-azaspiro[2,5]octan-4-il)oxi)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona **I-30** en forma de un sólido de color blanco. LCMS [M+H]⁺: 426,5. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,89 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,52 (dd, *J* = 8,4, 1,9 Hz, 1H), 7,06 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 6,94 (dd, *J* = 8,5, 2,2 Hz, 1H), 4,99 (dd, *J* = 13,4, 5,2 Hz, 1H), 4,35 – 4,24 (m, 1H), 4,24 – 4,12 (m, 1H), 4,09 – 3,98 (m, 1H), 3,25 (s, 3H), 2,90 – 2,74 (m, 1H), 2,70 – 2,58 (m, 1H), 2,56 – 2,48 (m, 2H), 2,39 – 2,23 (m, 2H), 1,95 – 1,85 (m, 1H), 1,81 – 1,61 (m, 1H), 1,29 – 1,08 (m, 2H), 0,84 – 0,72 (m, 4H), 0,69 (td, *J* = 7,4, 3,5 Hz, 2H), 0,56 – 0,48 (m, 1H), 0,46 – 0,38 (m, 1H), 0,30 – 0,20 (m, 2H).

25 **Ejemplo 18: Diastereómeros 3-(5-((5-etil-5-azaspiro[2,5]octan-7-il)oxi)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (I-35)**



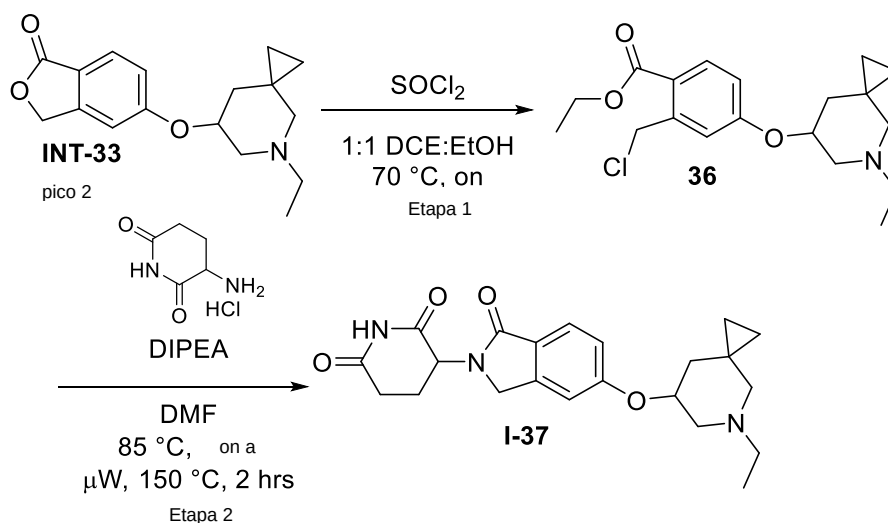
Etapla 1: Enantiómero único de Etilo 2-(clorometil)-4-((5-etil-5-azaspiro[2,5]octan-7-il)oxi)benzoato (34)

Compuesto **34** se preparó de acuerdo con el Método general IV iniciando a partir de 5-((5-etil-5-azaspiro[2,5]octan-7-il)oxi)isobenzofuran-1(3H)-ona **INT-33** **pico 1** (20,88 mg, 0,073 mmol). El material bruto se purificó por medio de la cromatografía en gel de sílice (0–100 % EtOAc en heptano) a fin de lograr etilo 2-(clorometil)-4-((5-etil-5-azaspiro[2,5]octan-7-il)oxi)benzoato **34** en forma de un aceite de color anaranjado. El material se llevó a la siguiente etapa sin purificación. LCMS $[M+H]^+$: 352,4.

Etapla 2: Diastereómeros 3-(5-((5-etil-5-azaspiro[2,5]octan-7-il)oxi)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (I-35)

Compuesto **I-35** se preparó de acuerdo con el Método general V iniciando a partir de enantiómero único de etilo 2-(clorometil)-4-((5-etil-5-azaspiro[2,5]octan-7-il)oxi)benzoato **34** (25,7 mg, 0,073 mmol). La reacción se concentró y se purificó por medio de la HPLC de fase inversa (15–40 % ACN en agua con 5 mM NH_4OH como modificador). Los tubos de ensayo contenían 3 gotas de ácido fórmico antes de la recolección de muestras. Las fracciones que contenían el producto deseado se liofilizaron a fin de lograr la sal de formiato de diastereómeros 3-(5-((5-etil-5-azaspiro[2,5]octan-7-il)oxi)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona **I-35** en forma de un sólido de color azulado. LCMS $[M+H]^+$: 398,4. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10,97 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,61 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,19 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 7,03 (dd, $J = 8,4, 2,2$ Hz, 1H), 5,07 (dd, $J = 13,3, 5,0$ Hz, 1H), 4,67 – 4,53 (m, 1H), 4,39 (d, $J = 17,1$ Hz, 1H), 4,26 (d, $J = 17,1$ Hz, 1H), 3,12 (d, $J = 10,7$ Hz, 1H), 2,91 (ddd, $J = 17,4, 13,6, 5,4$ Hz, 1H), 2,64 – 2,55 (m, 1H), 2,43 – 2,33 (m, 3H), 2,24 (d, $J = 11,1$ Hz, 1H), 2,12 – 1,93 (m, 3H), 1,69 (dd, $J = 12,4, 9,6$ Hz, 1H), 1,57 – 1,48 (m, 1H), 0,98 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H), 0,49 – 0,28 (m, 4H).

Ejemplo 19: Diastereómeros 3-(5-((5-etil-5-azaspiro[2,5]octan-7-il)oxi)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (I-37)



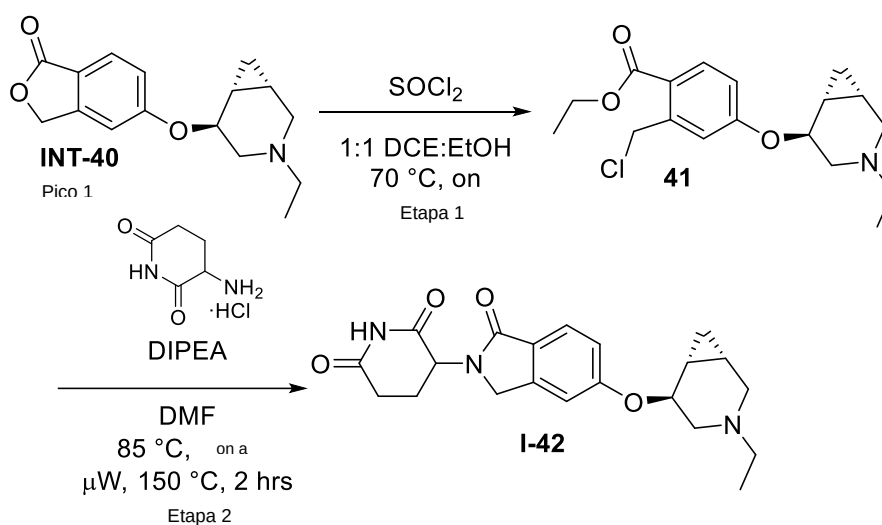
Etapla 1: Enantiómero único de Etilo 2-(clorometil)-4-((5-etil-5-azaspiro[2,5]octan-7-il)oxi)benzoato (36)

Compuesto **36** se preparó de acuerdo con el Método general IV iniciando a partir de 5-((5-etil-5-azaspiro[2,5]octan-7-il)oxi)isobenzofuran-1(3H)-ona **INT-33** **pico 2** (18,93 mg, 0,066 mmol) a fin de lograr enantiómero único de etilo 2-(clorometil)-4-((5-etil-5-azaspiro[2,5]octan-7-il)oxi)benzoato **36** en forma de un aceite de color anaranjado. El material se llevó a la siguiente etapa sin purificación. LCMS [M+H]⁺: 352,3.

Etapla 2: Diastereómeros 3-(5-((5-etil-5-azaspiro[2,5]octan-7-il)oxi)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (I-37)

Compuesto **I-37** se preparó de acuerdo con el Método general V iniciando a partir de enantiómero único de etilo 2-(clorometil)-4-((5-etil-5-azaspiro[2,5]octan-7-il)oxi)benzoato **36** (23,2 mg, 0,066 mmol). La reacción se concentró y se purificó por medio de la HPLC de fase inversa (15-40 % ACN en agua con 5 mM NH₄OH como modificador). Los tubos de ensayo contenían 3 gotas de ácido fórmico antes de la recolección de muestras. Las fracciones que contenían el producto deseado se liofilizaron a fin de lograr la sal de formiato de diastereómeros 3-(5-((5-etil-5-azaspiro[2,5]octan-7-il)oxi)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona **I-37** en forma de un sólido de color azulado. LCMS [M+H]⁺: 398,4. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,00 (s, 1H), 8,32 (s, 3H), 7,61 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,19 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,03 (dd, *J* = 8,4, 2,3 Hz, 1H), 5,07 (dd, *J* = 13,2, 5,1 Hz, 1H), 4,66 – 4,53 (m, 1H), 4,39 (d, *J* = 17,1 Hz, 1H), 4,26 (d, *J* = 17,2 Hz, 1H), 3,15 – 3,10 (m, 1H), 2,96 – 2,85 (m, 1H), 2,63 – 2,56 (m, 1H), 2,41 – 2,32 (m, 3H), 2,24 (d, *J* = 11,2 Hz, 1H), 2,11 – 1,94 (m, 3H), 1,69 (dd, *J* = 12,4, 9,6 Hz, 1H), 1,56 – 1,46 (m, 1H), 0,98 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H), 0,48 – 0,25 (m, 4H).

Ejemplo 20: 3-(5-(((1S*,5S*,6R*)-3-etil-3-azabicyclo[4,1,0]heptan-5-il)oxi)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (I-42)



Etapla 1: Etilo 2-(clorometil)-4-(((1S*,5S*,6R*)-3-etil-3-azabicyclo[4,1,0]heptan-5-il)oxi)benzoato (41)

Compuesto **41** se preparó de acuerdo con el Método general IV iniciando a partir de 5-(((1S*,5S*,6R*)-3-etil-3-azabicyclo[4,1,0]heptan-5-il)oxi)isobenzofuran-1(3H)-ona **INT-40**

5 **Pico 1** (86,4 mg, 0,32 mmol) a fin de lograr etilo 2-(clorometil)-4-(((1S*,5S*,6R*)-3-etil-3-azabicyclo[4,1,0]heptan-5-il)oxi)benzoato **41** en forma de un aceite de color marrón. El material se llevó a la siguiente etapa sin purificación. LCMS [M+H]⁺: 338,2.

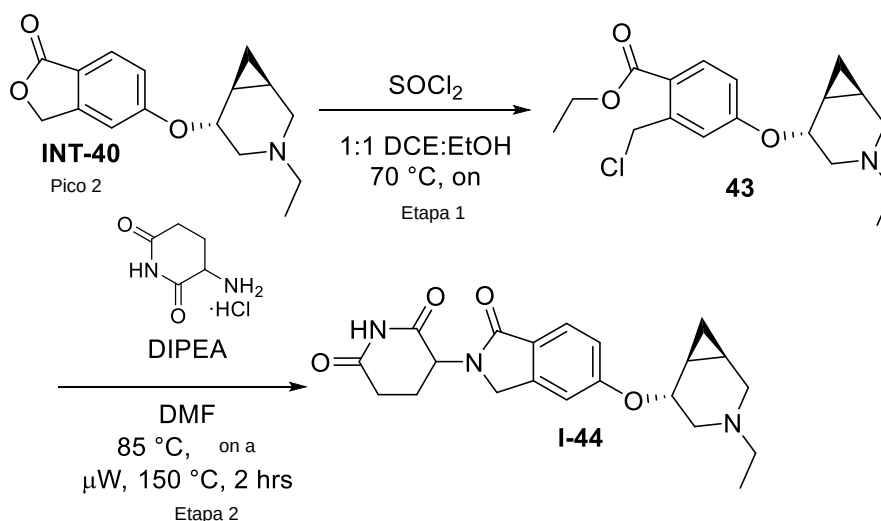
Etapla 2: 3-(5-(((1S*,5S*,6R*)-3-etil-3-azabicyclo[4,1,0]heptan-5-il)oxi)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (I-42)

10 Compuesto **I-42** se preparó de acuerdo con el Método general V iniciando a partir de etilo 2-(clorometil)-4-(((1S*,5S*,6R*)-3-etil-3-azabicyclo[4,1,0]heptan-5-il)oxi)benzoato **41** (107 mg, 0,32 mmol). La reacción se concentró y se purificó por medio de la cromatografía en gel de sílice, empujando el material bruto a través de un tapón de carbón antes de alcanzar la columna de sílice (0-100 % EtOAc:EtOH:Et₃N (v/v/v = 75:25:1) en heptano). Las fracciones

15 puras se combinaron, se concentraron y se liofilizaron a fin de lograr 3-(5-(((1S*,5S*,6R*)-3-etil-3-azabicyclo[4,1,0]heptan-5-il)oxi)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona **I-42** en forma de un sólido de color azul claro. LCMS [M+H]⁺: 384,3. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,90 (s, 1H), 7,58 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,13 (s, 1H), 7,06 – 6,96 (m, 1H), 5,01 (dd, *J* = 13,2, 5,0 Hz, 1H), 4,51 (s, 1H), 4,33 (dd, *J* = 17,2, 2,9 Hz, 1H), 4,20 (d, *J* = 17,3 Hz, 1H), 2,90 – 2,70 (m, 3H), 2,56 – 2,48 (m, 1H), 2,39 – 2,19 (m, 3H), 2,00 – 1,85 (m, 2H), 1,21 – 0,83 (m, 6H), 0,59 (s, 1H), 0,39 (s, 1H).

20

Ejemplo 21: 3-(5-(((1R*,5R*,6S*)-3-etil-3-azabicyclo[4,1,0]heptan-5-il)oxi)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (I-44)



25 **Etapla 1: Etilo 2-(clorometil)-4-(((1R*,5R*,6S*)-3-etil-3-azabicyclo[4,1,0]heptan-5-il)oxi)benzoato (43)**

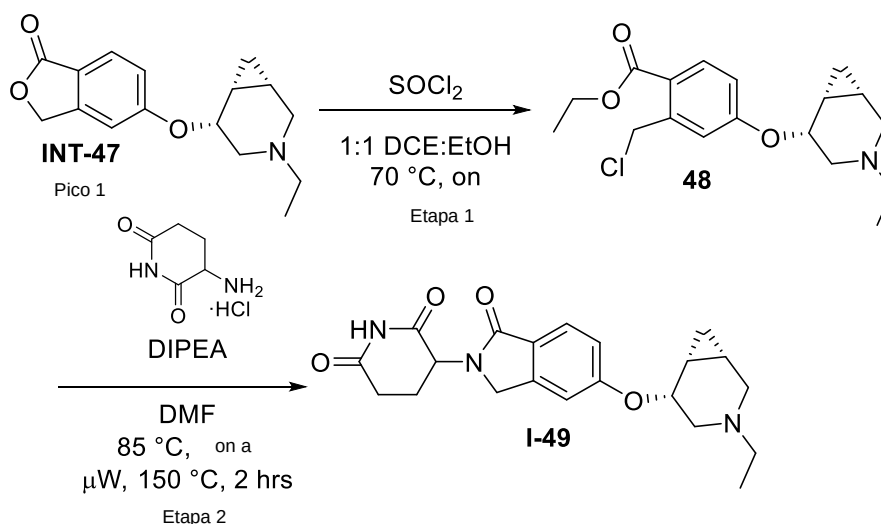
Compuesto **43** se preparó de acuerdo con el Método general IV iniciando a partir de 5-(((1R*,5R*,6S*)-3-etil-3-azabicyclo[4,1,0]heptan-5-il)oxi)isobenzofuran-1(3H)-ona **INT-40**

Pico 2 (50,7 mg, 0,19 mmol) a fin de lograr etilo 2-(clorometil)-4-(((1*R**,5*R**,6*S**)-3-etil-3-azabicyclo[4,1,0]heptan-5-il)oxi)benzoato **43** en forma de un aceite de color marrón. El material se llevó a la siguiente etapa sin purificación. LCMS [M+H]⁺: 338,2.

Etapa 2: 3-(5-(((1*R,5*R**,6*S**)-3-etil-3-azabicyclo[4,1,0]heptan-5-il)oxi)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (I-44)**

Compuesto **I-26** se preparó de acuerdo con el Método general V iniciando a partir de etilo 2-(clorometil)-4-(((1*R**,5*R**,6*S**)-3-etil-3-azabicyclo[4,1,0]heptan-5-il)oxi)benzoato **43** (62,5 mg, 0,19 mmol). La reacción se concentró y se purificó por medio de la cromatografía en gel de sílice, con el material bruto pasando a través de un tapón de carbón antes de pasar a la columna de sílice (0-100 % EtOAc:EtOH:Et₃N (v/v/v = 75:25:1) en heptano). Las fracciones puras se combinaron, se concentraron, se liofilizaron y se purificaron adicionalmente por medio de la HPLC de fase inversa (15-40 % ACN en H₂O con 5 mM NH₄OH como modificador) Los tubos de ensayo contenían 3 gotas de ácido fórmico antes de la recolección de muestras. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se liofilizaron a fin de lograr la sal de formiato de 3-(5-(((1*R**,5*R**,6*S**)-3-etil-3-azabicyclo[4,1,0]heptan-5-il)oxi)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona **I-44**. LCMS [M+H]⁺: 384,3. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,66 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,57 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,12 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,01 (dd, *J* = 8,7, 2,2 Hz, 1H), 5,00 (dd, *J* = 13,4, 5,1 Hz, 1H), 4,55 – 4,45 (m, 1H), 4,33 (dd, *J* = 17,1, 2,7 Hz, 1H), 4,20 (d, *J* = 17,2 Hz, 1H), 2,91 – 2,70 (m, 3H), 2,57 – 2,48 (m, 1H), 2,41 – 2,14 (m, 4H), 2,00 – 1,87 (m, 2H), 1,16 – 1,07 (m, 1H), 0,99 – 0,84 (m, 4H), 0,63 – 0,53 (m, 1H), 0,38 (q, *J* = 5,0 Hz, 1H).

Ejemplo 22 3-(5-(((1*S,5*R**,6*R**)-3-etil-3-azabicyclo[4,1,0]heptan-5-il)oxi)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (I-49)**



Etapa 1: Etilo 2-(clorometil)-4-(((1*S,5*R**,6*R**)-3-etil-3-azabicyclo[4,1,0]heptan-5-il)oxi)benzoato (48)**

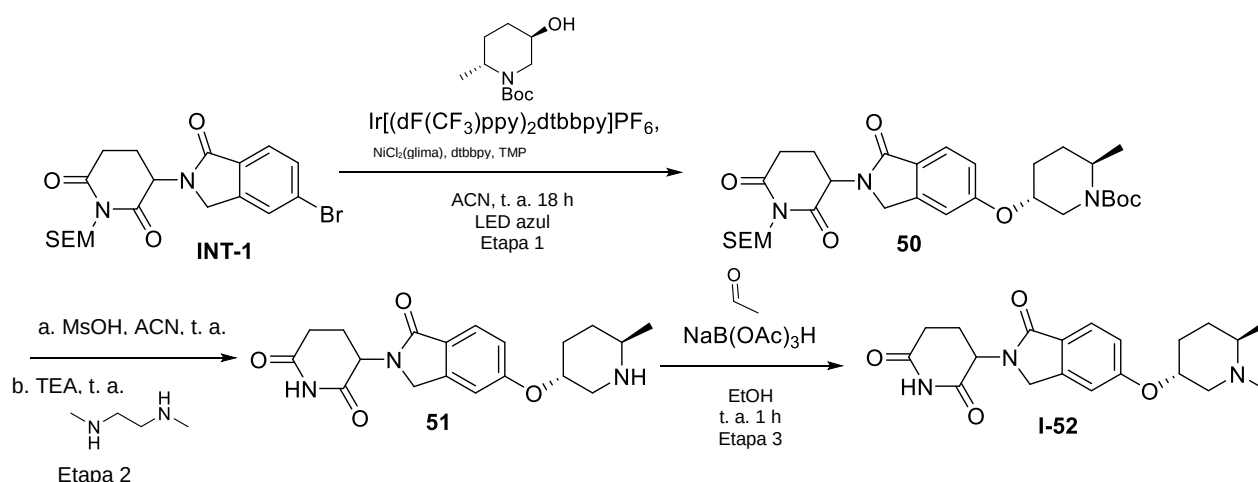
Compuesto **48** se preparó de acuerdo con el Método general IV iniciando a partir de 5-(((1*S**,5*R**,6*R**)-3-etil-3-azabicyclo[4,1,0]heptan-5-il)oxi)isobenzofuran-1(3H)-ona **INT-47**

Pico 1 (47,2 mg, 0,17 mmol) a fin de lograr etilo 2-(clorometil)-4-(((1*S**,5*R**,6*R**)-3-etil-3-azabicyclo[4,1,0]heptan-5-il)oxi)benzoato **48** en forma de un aceite de color marrón. El material se llevó a la siguiente etapa sin purificación. LCMS [M+H]⁺: 338,2.

Etapa 2: 3-(5-(((1*S,5*R**,6*R**)-3-etil-3-azabicyclo[4,1,0]heptan-5-il)oxi)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (I-49)**

Compuesto **I-49** se preparó de acuerdo con el Método general V iniciando a partir de etilo 2-(clorometil)-4-(((1*S**,5*R**,6*R**)-3-etil-3-azabicyclo[4,1,0]heptan-5-il)oxi)benzoato **48** (58,4 mg, 0,17 mmol). La reacción se concentró y se purificó por medio de la cromatografía en gel de sílice empujando el material bruto a través de un tapón de carbón antes de alcanzar la columna de sílice (0-100 % EtOAc:EtOH:Et₃N (v/v/v = 75:25:1) en heptano). Las fracciones puras se combinaron, se concentraron, se liofilizaron y se purificaron adicionalmente por medio de la HPLC de fase inversa (15-40 % ACN en agua con 5 mM NH₄OH como modificador). Los tubos de ensayo contenían 3 gotas ácido fórmico antes de la recolección de muestras. Las fracciones puras se combinaron y se liofilizaron a fin de lograr 3-(5-(((1*S**,5*R**,6*R**)-3-etil-3-azabicyclo[4,1,0]heptan-5-il)oxi)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona **I-49** en forma de un sólido de color blanco. LCMS [M+H]⁺: 384,3. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,49 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,53 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,15 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,01 (dd, *J* = 8,3, 2,3 Hz, 1H), 5,00 (dd, *J* = 13,3, 5,1 Hz, 1H), 4,93 – 4,83 (m, 1H), 4,31 (d, *J* = 17,1 Hz, 1H), 4,18 (d, *J* = 17,1 Hz, 1H), 2,91 – 2,77 (m, 1H), 2,63 (d, *J* = 11,0 Hz, 1H), 2,56 – 2,46 (m, 1H), 2,40 – 2,18 (m, 6H), 1,95 – 1,85 (m, 1H), 1,51 – 1,36 (m, 1H), 1,28 – 1,13 (m, 1H), 0,89 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H), 0,64 – 0,53 (m, 1H), 0,41 – 0,33 (m, 1H).

Ejemplo 23: 3-(5-(((3*R*,6*R*)-1-etil-6-metilpiperidin-3-il)oxi)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (I-52)



Etapa 1: Ter-butilo (2*R*,5*R*)-5-((2-(2,6-dioxo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)piperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)oxi)-2-metilpiperidina-1-carboxilato (50)

Compuesto **50** se preparó de acuerdo con el Método general VI iniciando a partir de 3-(5-bromo-1-oxoisindolin-2-il)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)piperidina-2,6-diona **INT-1** (500

mg, 1,10 mmol) y ter-butilo (2*R*,5*R*)-5-hidroxi-2-metilpiperidina-1-carboxilato (237 mg, 1,10 mmol). El material bruto se purificó por medio de la cromatografía en gel de sílice (0 a 100 % EtOAc en Heptano). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se concentraron a fin de lograr ter-butilo (2*R*,5*R*)-5-((2-(2,6-dioxo-1-((2-

5 (trimetilsilil)etoxi)metil)piperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)oxi)-2-metilpiperidina-1-carboxilato **50** en forma de un sólido blanquecino. LCMS [M-H]⁻: 586,3.

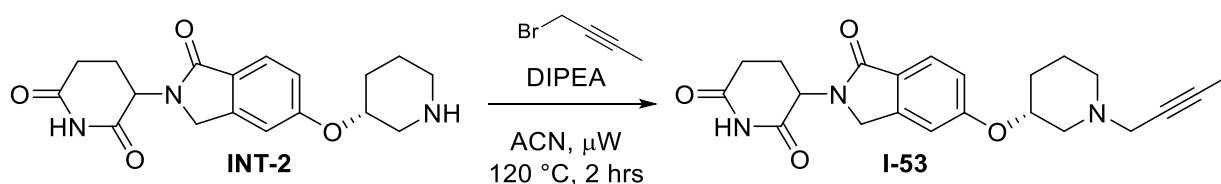
Etapla 2: 3-(5-(((3*R*,6*R*)-6-metilpiperidin-3-il)oxi)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (51)

Compuesto **51** se preparó de acuerdo con el Método general VII iniciando a partir de ter-butilo (2*R*,5*R*)-5-((2-(2,6-dioxo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)piperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)oxi)-2-metilpiperidina-1-carboxilato **50** (251 mg, 0,43 mmol). La mezcla de reacción se diluyó con bicarbonato de sodio acuoso saturado y se extrajo con 4:1 DCM:TFE tres veces. Las capas orgánicas se combinaron y se concentraron. El material bruto se purificó por medio de la cromatografía en gel de sílice (0 a 100 % EtOH:Et₃N (v/v = 100:1) en EtOAc). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se concentraron a fin de lograr 3-(5-(((3*R*,6*R*)-6-metilpiperidin-3-il)oxi)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona **51** en forma de un sólido de color blanco. LCMS [M+H]⁺: 358,1.

Etapla 3: 3-(5-(((3*R*,6*R*)-1-etil-6-metilpiperidin-3-il)oxi)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (I-52)

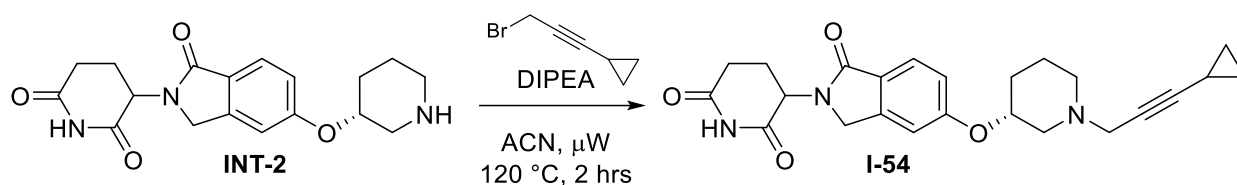
A una solución de 3-(5-(((3*R*,6*R*)-6-metilpiperidin-3-il)oxi)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona **51** (62 mg, 0,17 mmol) y triacetoxiborohidruro de sodio (55,1 mg, 0,26 mmol) en EtOH (1 mL) se agregó acetaldehído (0,015 mL, 0,260 mmol) a 0°C. La reacción se agitó a t. a. durante la noche. La reacción se concentró y se purificó por medio de la cromatografía en gel de sílice (0 a 100 % EtOAc:EtOH:Et₃N (v/v/v = 75:25:1) en heptano). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se concentraron a fin de lograr 3-(5-(((3*R*,6*R*)-1-etil-6-metilpiperidin-3-il)oxi)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona **I-52** en forma de un sólido blanquecino. LCMS [M+H]⁺: 386,3. ¹H RMN (400 MHz, CD₂Cl₂) δ 8,19 – 8,05 (m, 1H), 7,70 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,10 – 6,95 (m, 2H), 5,12 (dd, *J* = 13,4, 5,2 Hz, 1H), 4,49 (s, 1H), 4,39 – 4,26 (m, 2H), 3,25 – 3,18 (m, 1H), 2,92 – 2,75 (m, 3H), 2,61 (dq, *J* = 13,8, 7,0 Hz, 1H), 2,40 – 2,12 (m, 5H), 1,81 – 1,75 (m, 1H), 1,52 – 1,38 (m, 2H), 1,11 (d, *J* = 6,2 Hz, 3H), 1,00 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H).

Ejemplo 24: 3-(5-(((*R*)-1-(but-2-in-1-il)piperidin-3-il)oxi)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (I-53)



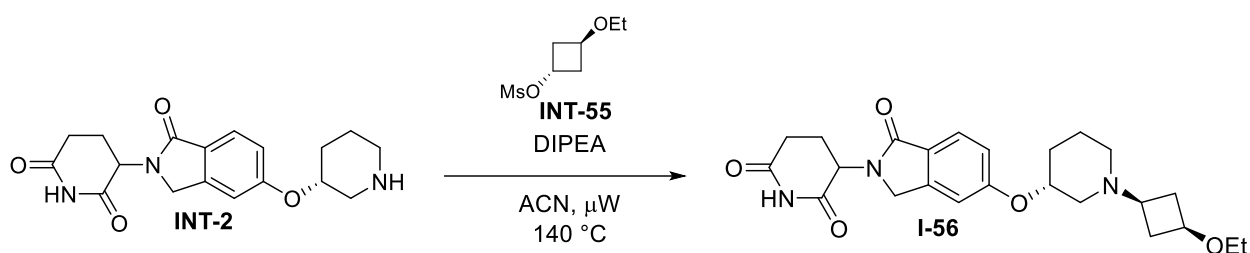
En un vial de microondas de 2 mL, DIPEA (51 uL, 0,291 mmol) y 1-bromo-2-butina (17 uL, 0,189 mmol) se agregaron a una solución de 3-(1-oxo-5-(((R)-piperidin-3-il)oxi)isoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona **INT-2** (50 mg, 0,15 mmol) en ACN (1 mL). La reacción se agitó a 120°C durante 2 hrs bajo radiación de microondas. La reacción se diluyó con acetona y se concentró sobre ISOLUTE® (HM-N Part No. 9800-5000). El material bruto se purificó por medio de la cromatografía en gel de sílice (0 a 100 % EtOAc:EtOH:Et₃N (v/v/v = 75:25:1) en DCM) a fin de lograr producto que fue un aceite incoloro que se tornó una espuma bajo alto vac. El producto se liofilizó a fin de lograr 3-(5-(((R)-1-(but-2-in-1-il)piperidin-3-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona **I-53**. LCMS [M+H]⁺: 396,5. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,96 (s, 1H), 7,61 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,19 (s, 1H), 7,05 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 5,07 (dd, *J* = 13,3, 5,1 Hz, 1H), 4,53 (s, 1H), 4,42 – 4,17 (m, 2H), 3,25 (s, 2H), 3,18 – 2,83 (m, 2H), 2,68 – 2,53 (m, 2H), 2,43 – 2,15 (m, 3H), 1,98 (d, *J* = 5,0 Hz, 2H), 1,79 (d, *J* = 2,3 Hz, 4H), 1,56 (s, 1H), 1,38 (d, *J* = 10,2 Hz, 1H).

Ejemplo 25: 3-(5-(((R)-1-(3-ciclopropilprop-2-in-1-il)piperidin-3-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (I-54**)**



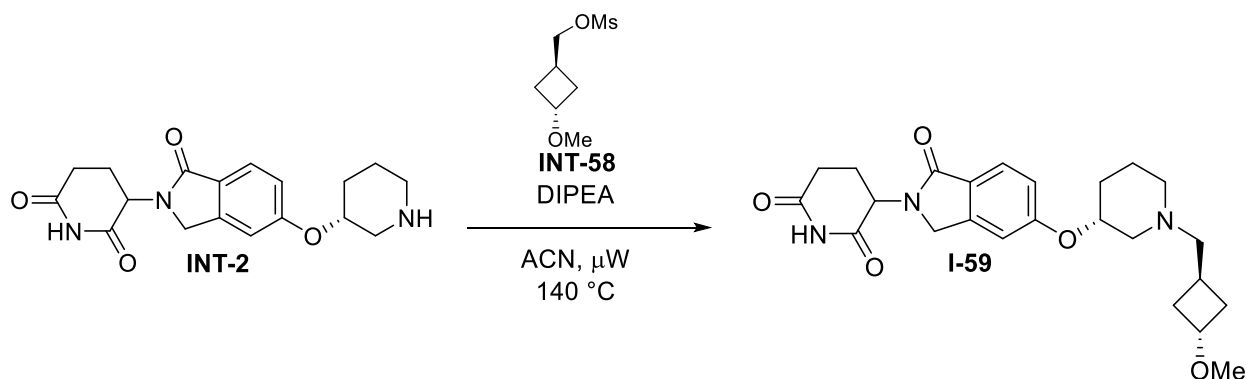
3-(1-oxo-5-(((R)-piperidin-3-il)oxi)isoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona **INT-2** (73 mg, 0,21 mmol) se agregó a un vial de microondas de 5 mL, seguido de la adición de (3-bromoprop-1-in-1-il)ciclopropano (44 mg, 0,28 mmol) en ACN (2,1 mL) y DIPEA (74 uL, 0,425 mmol). La reacción se agitó a 120°C durante 2 hrs bajo radiación de microondas. La reacción se diluyó con DCM y se concentró sobre ISOLUTE® (HM-N Parte Nro. 9800-5000). El material bruto se purificó por medio de la cromatografía en gel de sílice (0 a 100 % EtOAc:EtOH:Et₃N (v/v/v = 75:25:1) en DCM) a fin de lograr producto. El material de producto se liofilizó a fin de lograr 3-(5-(((R)-1-(3-ciclopropilprop-2-in-1-il)piperidin-3-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona **I-54** en forma de un sólido de color blanco esponjoso. LCMS [M+H]⁺: 422,4. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,97 (s, 1H), 7,61 (dt, *J* = 8,4, 3,0 Hz, 1H), 7,20 (d, *J* = 3,8 Hz, 1H), 7,11 – 6,96 (m, 1H), 5,07 (d, *J* = 13,5 Hz, 1H), 4,53 (s, 1H), 4,45 – 4,15 (m, 2H), 3,23 (s, 2H), 2,91 (m, 2H), 2,59 (d, *J* = 18,7 Hz, 2H), 2,47 – 2,13 (m, 3H), 1,97 (d, *J* = 11,1 Hz, 2H), 1,74 (m, 1H), 1,55 (m, 1H), 1,34 (d, *J* = 41,6 Hz, 2H), 0,74 (dt, *J* = 8,4, 3,0 Hz, 2H), 0,54 (dq, *J* = 5,8, 2,9 Hz, 2H).

Ejemplo 26: 3-(5-(((R)-1-((1s,3S)-3-etoxiciclobutil)piperidin-3-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (I-56)



Un vial de microondas de 5 mL se cargó con 3-(1-oxo-5-(((R)-piperidin-3-il)oxi)isoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona **INT-2** (60 mg, 0,18 mmol), (1*r*,3*r*)-3-etoxiciclobutilo metanosulfonato **INT-55** (80 mg, 0,35 mmol), DIPEA (0,06 mL, 0,35 mmol) y ACN (0,5 mL). La reacción se agitó a 140°C durante a total de 4 hrs bajo radiación de microondas. La reacción se concentró y se purificó por medio de la cromatografía en gel de sílice (0 a 100 % EtOAc:EtOH:Et₃N (v/v/v = 75:25:1) en heptano). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se concentraron a fin de lograr 3-(5-(((R)-1-((1*s*,3*S*)-3-etoxiciclobutil)piperidin-3-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona **I-56** en forma de un sólido de color blanco. LCMS [M+H]⁺: 442,3. ¹H RMN (400 MHz, CD₂Cl₂) δ 8,04 (s, 1H), 7,71 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,12 – 6,95 (m, 2H), 5,19 – 5,07 (m, 1H), 4,71 – 4,43 (m, 1H), 4,43 – 4,25 (m, 2H), 3,74 – 3,62 (m, 1H), 3,37 (q, *J* = 7,0 Hz, 2H), 3,07 (s, 1H), 2,94 – 2,66 (m, 3H), 2,53 – 2,28 (m, 4H), 2,24 – 2,15 (m, 1H), 2,13 – 1,94 (m, 3H), 1,91 – 1,74 (m, 3H), 1,14 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H).

Ejemplo 27: 3-(5-(((R)-1-(((1*r*,3*R*)-3-metoxiciclobutil)metil)piperidin-3-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (I-59)

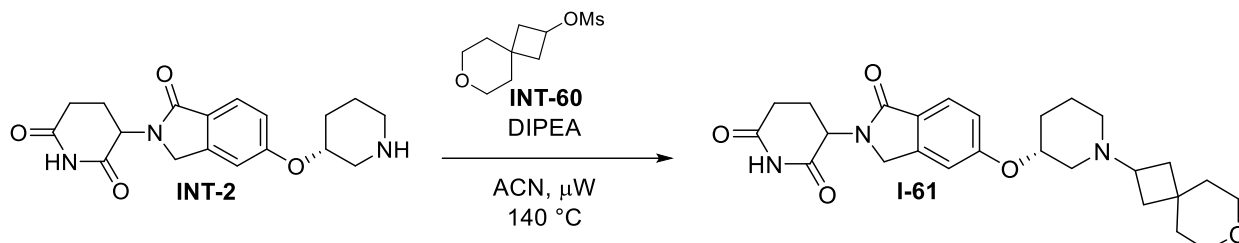


Compuesto **I-59** se preparó de acuerdo con el Método general IX iniciando a partir de 3-(1-oxo-5-(((R)-piperidin-3-il)oxi)isoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona **INT-2** (60 mg, 0,18 mmol) y ((1*r*,3*r*)-3-metoxiciclobutil)metilo metanosulfonato **INT-58** (51 mg, 0,26 mmol). El material bruto se purificó por medio de la cromatografía en gel de sílice (0–100 % EtOAc:EtOH:Et₃N (v/v/v = 75:25:1) en heptano). Las fracciones puras se combinaron, se concentraron y se liofilizaron a fin de lograr 3-(5-(((R)-1-(((1*r*,3*R*)-3-metoxiciclobutil)metil)piperidin-3-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona **I-59** en forma de un sólido de color blanco. LCMS [M+H]⁺: 442,5. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,97 (s, 1H), 7,61 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,19 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,05 (dd, *J* = 8,4, 2,3 Hz, 1H),

5,08 (dd, $J = 13,2, 5,1$ Hz, 1H), 4,53 – 4,35 (m, 2H), 4,26 (d, $J = 17,0$ Hz, 1H), 3,89 (p, $J = 6,2$ Hz, 1H), 3,30 (s, 1H), 3,09 (s, 3H), 2,97 – 2,85 (m, 2H), 2,65 – 2,56 (m, 2H), 2,38 (q, $J = 4,3$ Hz, 3H), 2,14 – 1,85 (m, 8H), 1,76 – 1,65 (m, 1H), 1,60 – 1,46 (m, 1H), 1,42 – 1,30 (m, 1H).

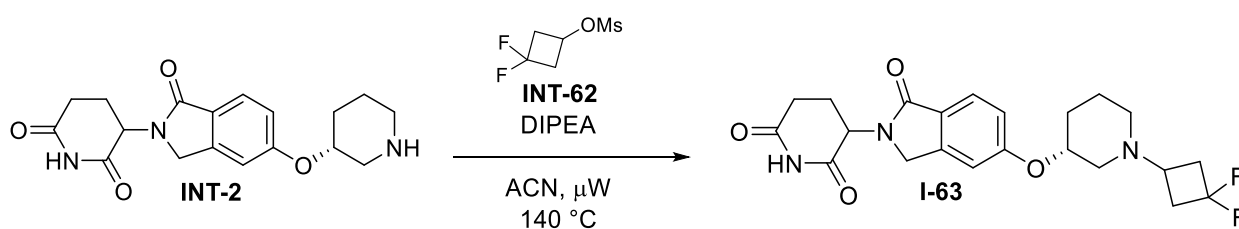
Ejemplo 28: 3-(5-(((R)-1-(7-oxaspiro[3,5]nonan-2-il)piperidin-3-il)oxi)-1-

5 oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (I-61)



Compuesto **I-61** se preparó de acuerdo con el Método general IX iniciando a partir de 3-(1-oxo-5-(((R)-piperidin-3-il)oxi)isoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona **INT-2** (70 mg, 0,20 mmol) y 7-oxaspiro[3,5]nonan-2-ilo metanosulfonato **INT-60** (79 mg, 0,36 mmol). El material
bruto se purificó por medio de la cromatografía en gel de sílice (0–100 % EtOAc:EtOH:Et₃N
(v/v/v = 75:25:1) en heptano). Las fracciones puras se combinaron, se concentraron y se
lioofilizaron a fin de lograr 3-(5-(((R)-1-(7-oxaspiro[3,5]nonan-2-il)piperidin-3-il)oxi)-1-
oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona **I-61** en forma de un sólido de color blanco. LCMS
[M+H]⁺: 468,5. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,89 (s, 1H), 7,54 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,12 (d,
 $J = 2,0$ Hz, 1H), 6,98 (dd, $J = 8,3, 2,3$ Hz, 1H), 5,00 (dd, $J = 13,4, 5,2$ Hz, 1H), 4,49 – 4,37 (m,
1H), 4,31 (dd, $J = 17,2, 2,4$ Hz, 1H), 4,25 – 4,13 (m, 1H), 3,46 – 3,39 (m, 2H), 3,39 – 3,32 (m,
2H), 3,23 – 3,21 (m, 1H), 2,89 – 2,76 (m, 2H), 2,69 – 2,62 (m, 1H), 2,56 – 2,48 (m, 2H), 2,37 –
2,28 (m, 1H), 2,01 – 1,74 (m, 6H), 1,70 – 1,62 (m, 1H), 1,52 – 1,28 (m, 7H).

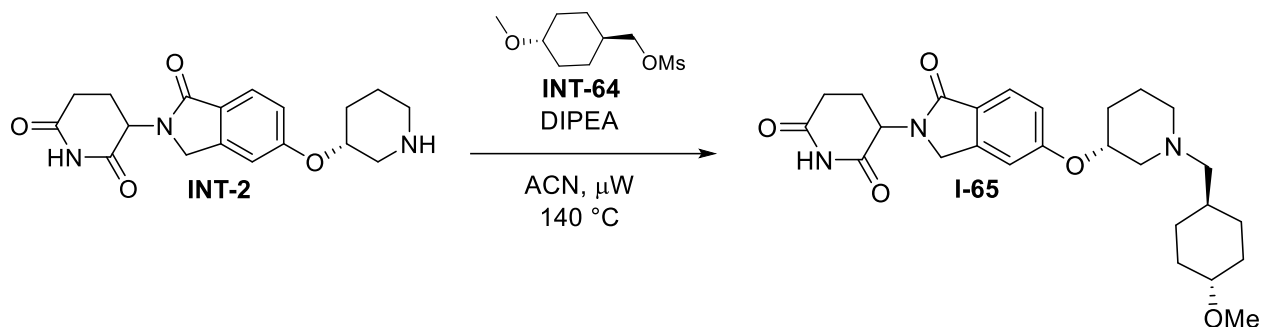
Ejemplo 29: 3-(5-(((R)-1-(3,3-difluorociclobutil)piperidin-3-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-
20 il)piperidina-2,6-diona (I-63)



3-(1-oxo-5-(((R)-piperidin-3-il)oxi)isoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona **INT-2** (50 mg, 0,15 mmol) y 3,3-difluorociclobutilo metanosulfonato **INT-62** (54 mg, 0,29 mmol) se agregaron a un vial de microondas de 2 mL y se suspendieron en ACN (0,73 mL). Se agregó DIPEA (0,06
mL, 0,34 mmol), y la reacción se evacuó y se volvió a llenar con nitrógeno tres veces. La
reacción se agitó a 140°C durante a total de 14 hrs bajo radiación de microondas. La reacción
se apagó con 50 % bicarbonato de sodio acuoso saturado y se extrajo tres veces con 4:1
DCM:iPrOH. Las capas orgánicas se combinaron, se pasaron a través de un separador de
fases y se concentraron sobre CELITE®. El material bruto se purificó por medio de la
cromatografía en gel de sílice (0–100 % EtOAc:EtOH:Et₃N (v/v/v = 75:25:1) en heptano). Las

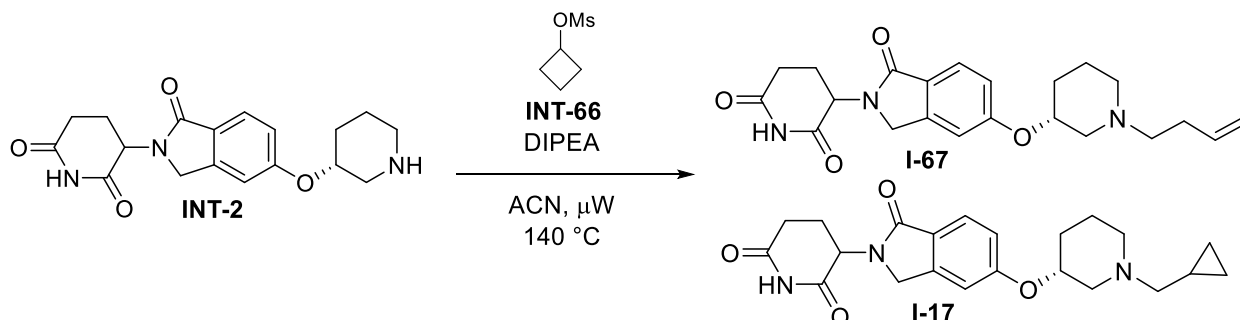
fracciones puras se combinaron, se concentraron y se liofilizaron a fin de lograr 3-(5-(((R)-1-(3,3-difluorociclobutil)piperidin-3-il)oxi)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona **I-63** en forma de un sólido de color blanco. LCMS [M+H]⁺: 434,2. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,89 (s, 1H), 7,54 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,14 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 6,99 (dd, *J* = 8,4, 2,2 Hz, 1H), 5,00 (dd, *J* = 13,3, 5,0 Hz, 1H), 4,50 – 4,37 (m, 1H), 4,31 (dd, *J* = 17,2, 2,6 Hz, 1H), 4,19 (dd, *J* = 17,4, 2,5 Hz, 1H), 2,90 – 2,77 (m, 2H), 2,70 – 2,48 (m, 5H), 2,39 – 2,27 (m, 3H), 2,02 – 1,85 (m, 4H), 1,75 – 1,63 (m, 1H), 1,57 – 1,26 (m, 2H).

Ejemplo 30: 3-(5-(((R)-1-(((1*r*,4*R*)-4-metoxiciclohexil)metil)piperidin-3-il)oxi)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (I-65**)**



Compuesto **I-65** se preparó de acuerdo con el Método general IX iniciando a partir de 3-(1-oxo-5-(((R)-piperidin-3-il)oxi)isindolin-2-il)piperidina-2,6-diona **INT-2** (60 mg, 0,18 mmol) y ((1*r*,4*r*)-4-metoxiciclohexil)metilo metanosulfonato **INT-64** (58 mg, 0,26 mmol). El material bruto se purificó por medio de la cromatografía en gel de sílice (0–100 % EtOAc:EtOH:Et₃N (v/v/v = 75:25:1) en heptano). Las fracciones puras se combinaron, se concentraron y se liofilizaron a fin de lograr 3-(5-(((R)-1-(((1*r*,4*R*)-4-metoxiciclohexil)metil)piperidin-3-il)oxi)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona **I-65** en forma de un sólido de color blanco. LCMS [M+H]⁺: 470,3. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,97 (s, 1H), 7,62 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,19 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,05 (dd, *J* = 8,6, 2,2 Hz, 1H), 5,08 (dd, *J* = 13,2, 5,0 Hz, 1H), 4,54 – 4,46 (m, 1H), 4,39 (dd, *J* = 17,2, 3,4 Hz, 1H), 4,26 (dd, *J* = 17,2, 3,2 Hz, 1H), 3,22 (s, 3H), 3,07 – 2,96 (m, 1H), 2,96 – 2,84 (m, 2H), 2,67 – 2,56 (m, 2H), 2,45 – 2,33 (m, 1H), 2,16 – 1,93 (m, 8H), 1,82 – 1,67 (m, 3H), 1,61 – 1,33 (m, 3H), 1,13 – 0,96 (m, 2H), 0,90 – 0,78 (m, 2H).

Ejemplo 31: 3-(5-(((R)-1-(but-3-en-1-il)piperidin-3-il)oxi)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (I-67**)**

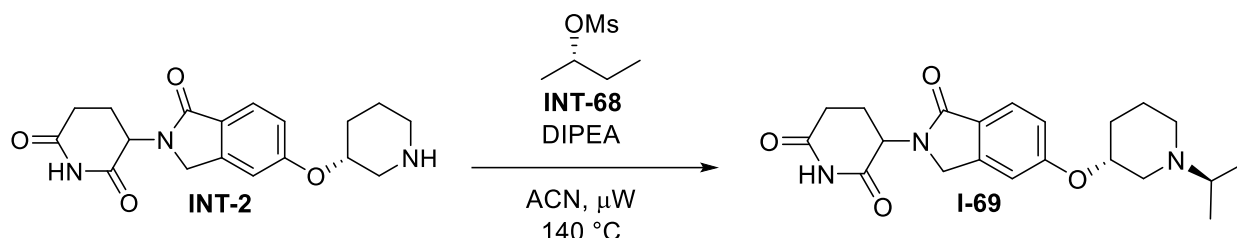


3-(1-oxo-5-(((R)-piperidin-3-il)oxi)isoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona **INT-2** (100 mg, 0,29 mmol) y ciclobutilo metanosulfonato **INT-66** (66 mg, 0,44 mmol) se agregaron a un vial de microondas de 2 mL y se suspendieron en ACN (1,5 mL). Se agregó DIPEA (0,10 mL, 0,58 mmol), y la reacción se evacuó y se volvió a llenar con nitrógeno tres veces. La reacción se agitó a 140°C durante 2 hrs bajo radiación de microondas. La reacción se apagó con 50 % bicarbonato de sodio acuoso saturado y se extrajo tres veces con 4:1 DCM:iPrOH. Las capas orgánicas se combinaron, se pasaron a través de un separador de fases y se concentraron sobre CELITE®. El material bruto se purificó por medio de la cromatografía en gel de sílice (0–100 % EtOAc:EtOH:Et₃N (v/v/v = 75:25:1) en heptano). Las fracciones puras se combinaron, se concentraron y se liofilizaron a fin de lograr 3-(5-(((R)-1-(but-3-en-1-il)piperidin-3-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona **I-67** en forma de un sólido de color blanco, y 3-(5-(((R)-1-(ciclopropilmetil)piperidin-3-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona **I-17**, en forma de un sólido de color blanco.

3-(5-(((R)-1-(but-3-en-1-il)piperidin-3-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-

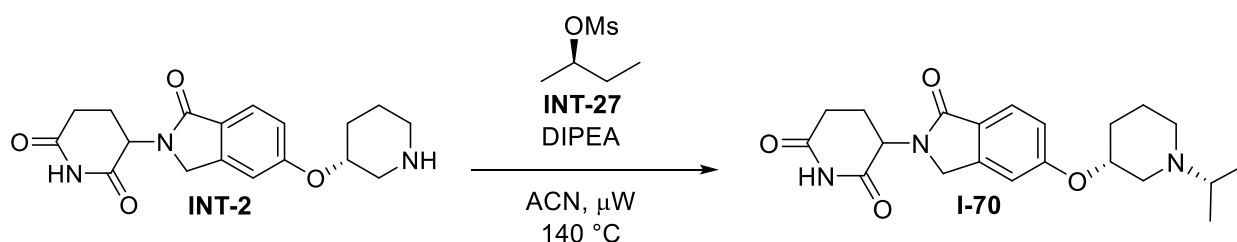
diona (I-67): LCMS [M+H]⁺: 398,3. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,89 (s, 1H), 7,54 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,12 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 6,97 (dd, *J* = 8,4, 2,3 Hz, 1H), 5,81 – 5,63 (m, 1H), 5,08 – 4,93 (m, 2H), 4,89 (dd, *J* = 10,2, 2,0 Hz, 1H), 4,47 – 4,35 (m, 1H), 4,31 (d, *J* = 17,2 Hz, 1H), 4,19 (d, *J* = 17,2 Hz, 1H), 2,98 – 2,78 (m, 2H), 2,64 – 2,56 (m, 1H), 2,56 – 2,47 (m, 1H), 2,38 – 2,24 (m, 3H), 2,20 – 1,85 (m, 6H), 1,71 – 1,59 (m, 1H), 1,58 – 1,40 (m, 1H), 1,37 – 1,23 (m, 1H).

Ejemplo 32: 3-(5-(((R)-1-((R)-sec-butil)piperidin-3-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (I-69)



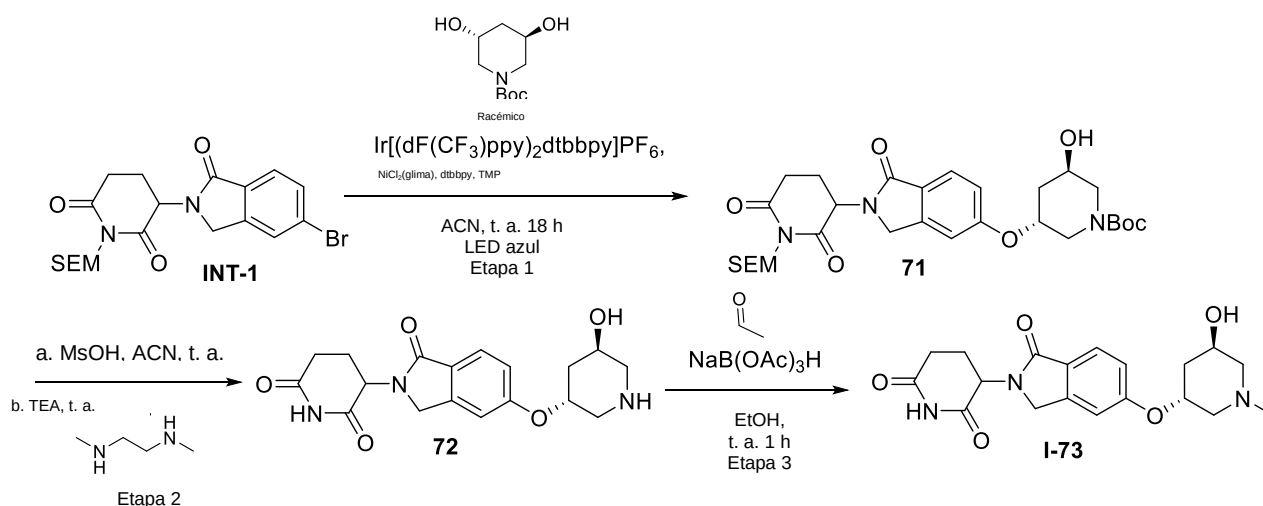
Compuesto **I-69** se preparó de acuerdo con el Método general IX iniciando a partir de 1-(hidroximetil)-3-(1-oxo-5-(((R)-piperidin-3-il)oxi)isoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona **INT-2** (100 mg, 0,29 mmol) y (*S*)-sec-butilo metanosulfonato **INT-68** (66 mg, 0,44 mmol). El material bruto se purificó por medio de la cromatografía en gel de sílice (0–100 % EtOAc:EtOH:Et₃N (v/v/v = 75:25:1) en heptano). Las fracciones puras se combinaron, se concentraron y se liofilizaron a fin de lograr 3-(5-(((R)-1-((R)-sec-butil)piperidin-3-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona **I-69** en forma de un sólido de color blanco. LCMS [M+H]⁺: 400,3. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,89 (s, 1H), 7,54 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,10 (dd, *J* = 4,6, 2,2 Hz, 1H), 6,96 (dd, *J* = 8,4, 2,3 Hz, 1H), 5,00 (dd, *J* = 13,3, 5,2 Hz, 1H), 4,46 – 4,25 (m, 2H), 4,18 (d, *J* = 17,1 Hz, 1H), 2,93 – 2,74 (m, 2H), 2,58 – 2,47 (m, 2H), 2,40 – 2,19 (m, 3H), 2,15 – 1,85 (m, 3H), 1,70 – 1,59 (m, 1H), 1,55 – 1,11 (m, 4H), 0,86 – 0,71 (m, 6H).

Ejemplo 33: 3-(5-(((R)-1-((S)-sec-butil)piperidin-3-il)oxi)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (I-70)



Compuesto **I-70** se preparó de acuerdo con el Método general IX iniciando a partir de 1-(hidroximetil)-3-(1-oxo-5-(((R)-piperidin-3-il)oxi)isoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona **INT-2** (100 mg, 0,29 mmol) y (*R*)-sec-butilo metanosulfonato **INT-27** (66 mg, 0,44 mmol). El material bruto se purificó por medio de la cromatografía en gel de sílice (0-100 % EtOAc:EtOH:Et₃N (v/v/v = 75:25:1) en heptano). Las fracciones puras se combinaron, se concentraron y se liofilizaron a fin de lograr 3-(5-(((R)-1-((S)-sec-butil)piperidin-3-il)oxi)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona **I-70** en forma de un sólido de color blanco. LCMS [M+H]⁺: 400,4. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,89 (s, 1H), 7,53 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,10 (dd, *J* = 4,6, 2,2 Hz, 1H), 6,96 (dd, *J* = 8,3, 2,1 Hz, 1H), 5,00 (dd, *J* = 13,3, 5,0 Hz, 1H), 4,45 – 4,24 (m, 2H), 4,18 (d, *J* = 17,1 Hz, 1H), 2,92 – 2,79 (m, 2H), 2,58 – 2,47 (m, 2H), 2,40 – 2,19 (m, 3H), 2,14 – 1,86 (m, 3H), 1,71 – 1,59 (m, 1H), 1,49 – 1,10 (m, 4H), 0,87 – 0,73 (m, 6H).

Ejemplo 34: rac-3-(5-(((3*R*,5*R*)-1-Etil-5-hidroxipiperidin-3-il)oxi)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (I-73)



Etapa 1: rac-Ter-butilo (3*R*,5*R*)-3-((2-(2,6-dioxo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)piperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)oxi)-5-hidroxipiperidina-1-carboxilato (71)

71 se preparó de acuerdo con el Método general VI iniciando a partir de 3-(5-bromo-1-oxoisindolin-2-il)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)piperidina-2,6-diona **INT-1** (850 mg, 1,88 mmol) *rac-ter-butilo* (3*R*,5*R*)-3,5-dihidroxipiperidina-1-carboxilato (489 mg, 2,25 mmol). El material bruto se purificó por medio de la cromatografía en gel de sílice (0 a 50 % Acetona en Heptano). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se concentraron

a fin de lograr *rac*-*ter*-butilo (3*R*,5*R*)-3-((2-(2,6-dioxo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)piperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)oxi)-5-hidroxipiperidina-1-carboxilato **71** en forma de un sólido de color amarillo pálido. LCMS [M-H]⁻: 588,3.

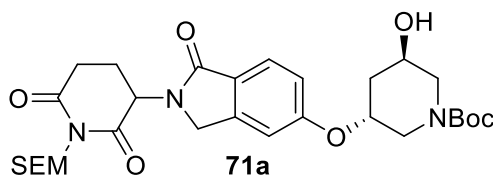
Etapas 2: *rac*-3-(5-(((3*R*,5*R*)-5-hidroxipiperidin-3-il)oxi)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (72**)**

72 se preparó de acuerdo con el Método general VII iniciando a partir de **71** (453 mg, 0,77 mmol). La reacción se apagó con NaHCO₃ ac. sat. y se extrajo con 4:1 DCM:EtOH tres veces. Las capas orgánicas se combinaron y se concentraron a fin de lograr *rac*-3-(5-(((3*R*,5*R*)-5-hidroxipiperidin-3-il)oxi)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona **72** (276 mg, 0,768 mmol). El material se usó directamente en la siguiente reacción. LCMS [M+H]⁺: 360,2.

Etapas 3: *rac*-3-(5-(((3*R*,5*R*)-1-etil-5-hidroxipiperidin-3-il)oxi)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (1-73**)**

A una solución de *rac*-3-(5-(((3*R*,5*R*)-5-hidroxipiperidin-3-il)oxi)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona **72** (276 mg, 0,77 mmol) y triacetoxiborohidruro de sodio (1,30 g, 6,14 mmol) en EtOH (5,0 mL) se agregó acetaldehído (0,34 mL, 6,14 mmol) a 0°C. La reacción se agitó a t. a. durante 1 hr. La reacción se concentró y se purificó por medio de la cromatografía en gel de sílice (0 a 100 % EtOAc:EtOH:Et₃N (v/v/v = 75:25:1) en Heptano). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se concentraron a fin de lograr *rac*-3-(5-(((3*R*,5*R*)-1-etil-5-hidroxipiperidin-3-il)oxi)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona **1-73** en forma de un sólido de color blanco. LCMS [M+H]⁺: 388,4. ¹H RMN (400 MHz, Deuterio Óxido) δ 8,43 (s, 1H), 7,74 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,23 – 7,20 (m, 1H), 7,15 (dd, *J* = 8,5, 2,3 Hz, 1H), 5,17 (s, 1H), 5,10 (dd, *J* = 13,3, 5,2 Hz, 1H), 4,56 – 4,41 (m, 2H), 4,32 (s, 1H), 3,92 – 3,44 (m, 2H), 3,32 (q, *J* = 7,3 Hz, 2H), 2,98 – 2,79 (m, 3H), 2,49 (qd, *J* = 12,9, 5,5 Hz, 2H), 2,23 (dtd, *J* = 13,0, 5,2, 2,7 Hz, 1H), 1,78 (s, 1H), 1,34 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H).

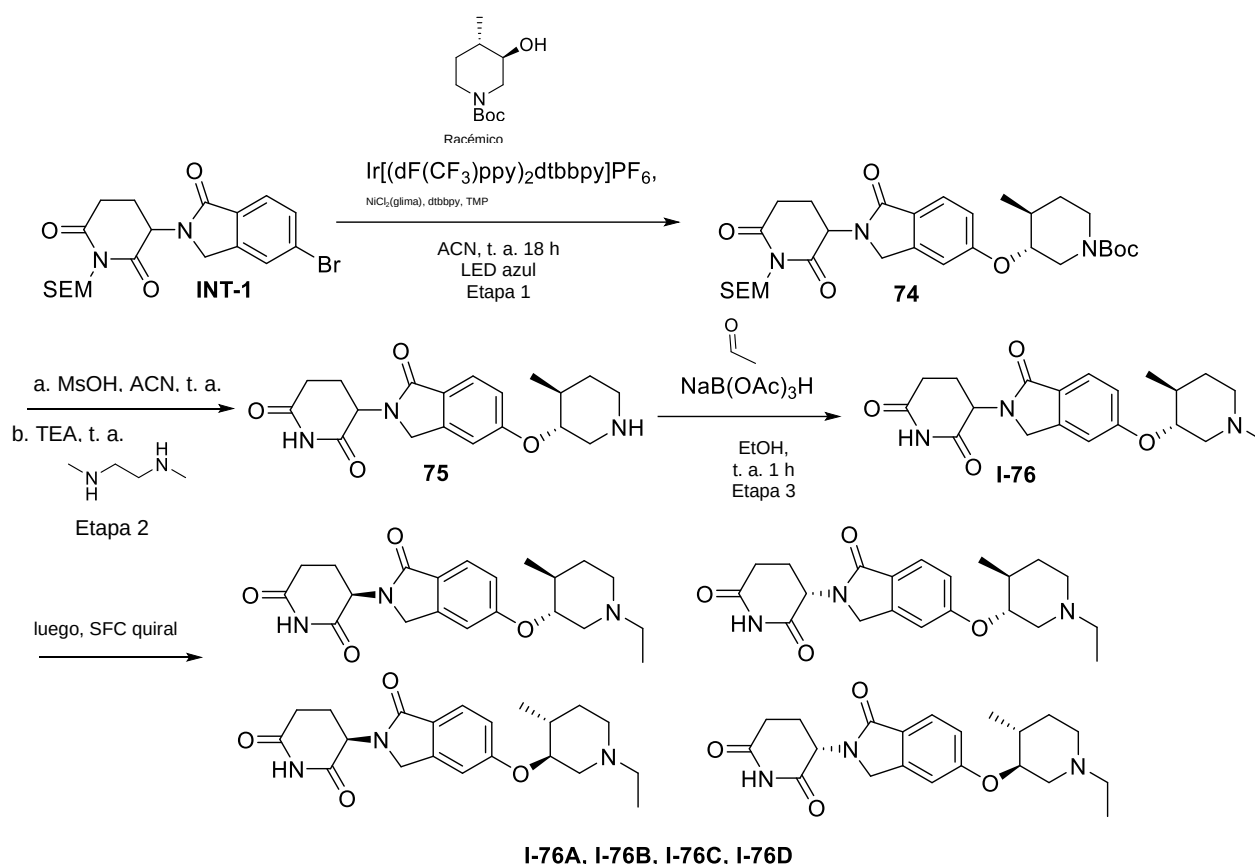
Ejemplo 34a: *ter*-butilo (3*R*,5*R*)-3-((2-(2,6-dioxo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)piperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)oxi)-5-hidroxipiperidina-1-carboxilato (71a**)**



Ejemplo **34a** se sintetizó por analogía al **Ejemplo 34** anterior, comenzando con *ter*-butilo (3*R*,5*R*)-3,5-dihidroxipiperidina-1-carboxilato. LCMS [M-H]⁻: 588,3.

Ejemplo 35: *rac*-3-(5-(((3*R*,4*S*)-1-etil-4-metilpiperidin-3-il)oxi)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (1-76**); (*R*)-3-(5-(((3*R*,4*S*)-1-etil-4-metilpiperidin-3-il)oxi)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona, (*S*)-3-(5-(((3*R*,4*S*)-1-etil-4-metilpiperidin-3-il)oxi)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona, (*R*)-3-(5-(((3*S*,4*R*)-1-etil-4-**

metilpiperidin-3-il)oxi)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona, y (S)-3-(5-(((3S,4R)-1-etil-4-metilpiperidin-3-il)oxi)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona



Etapa 1: *rac*-ter-butilo (3R,4S)-3-((2-(2,6-dioxo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)piperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)oxi)-4-metilpiperidina-1-carboxilato (74)

74 se preparó de acuerdo con el Método general VI iniciando a partir de 3-(5-bromo-1-oxoisindolin-2-il)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)piperidina-2,6-diona **INT-1** (1,85 g, 4,08 mmol) y *rac*-ter-butilo (3R,4S)-3-hidroxi-4-metilpiperidina-1-carboxilato (966 mg, 4,49 mmol). La mezcla de reacción se filtró y se concentró a fin de lograr *rac*-ter-butilo (3R,4S)-3-((2-(2,6-dioxo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)piperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)oxi)-4-metilpiperidina-1-carboxilato **74** en forma de un aceite de color amarillo. El material se llevó a la siguiente etapa sin purificación. LCMS $[M-H]^-$: 586,7

Etapa 2: *rac*-3-(5-(((3R,4S)-4-metilpiperidin-3-il)oxi)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (75)

75 se preparó de acuerdo con el Método general VII iniciando a partir de *rac*-ter-butilo (3R,4S)-3-((2-(2,6-dioxo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)piperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)oxi)-4-metilpiperidina-1-carboxilato **74** (2,4 g, 4,08 mmol). La reacción se apagó con NaHCO_3 ac. sat., y se extrajo con 4:1 DCM:TFE tres veces. Las capas orgánicas se combinaron, se concentraron, y el material bruto se purificó por medio de la cromatografía en gel de sílice (0 a 100 % EtOAc:EtOH:Et₃N (v/v/v = 75:25:1 en heptano). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se concentraron a fin de lograr *rac*-3-(5-

(((3R,4S)-4-metilpiperidin-3-il)oxi)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona **75** en forma de sólido de color blanco. LCMS [M+H]⁺: 358,4.

Etapa 3: rac-3-(5-(((3R,4S)-1-etil-4-metilpiperidin-3-il)oxi)-1-oxoisindolin-2-

il)piperidina-2,6-diona (I-76), (R)-3-(5-(((3R,4S)-1-etil-4-metilpiperidin-3-il)oxi)-1-

5 *oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona, (S)-3-(5-(((3R,4S)-1-etil-4-metilpiperidin-3-*
il)oxi)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona, (R)-3-(5-(((3S,4R)-1-etil-4-
metilpiperidin-3-il)oxi)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona, y (S)-3-(5-(((3S,4R)-
1-etil-4-metilpiperidin-3-il)oxi)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona

A una solución de *rac-3-(5-(((3R,4S)-4-metilpiperidin-3-il)oxi)-1-oxoisindolin-2-*

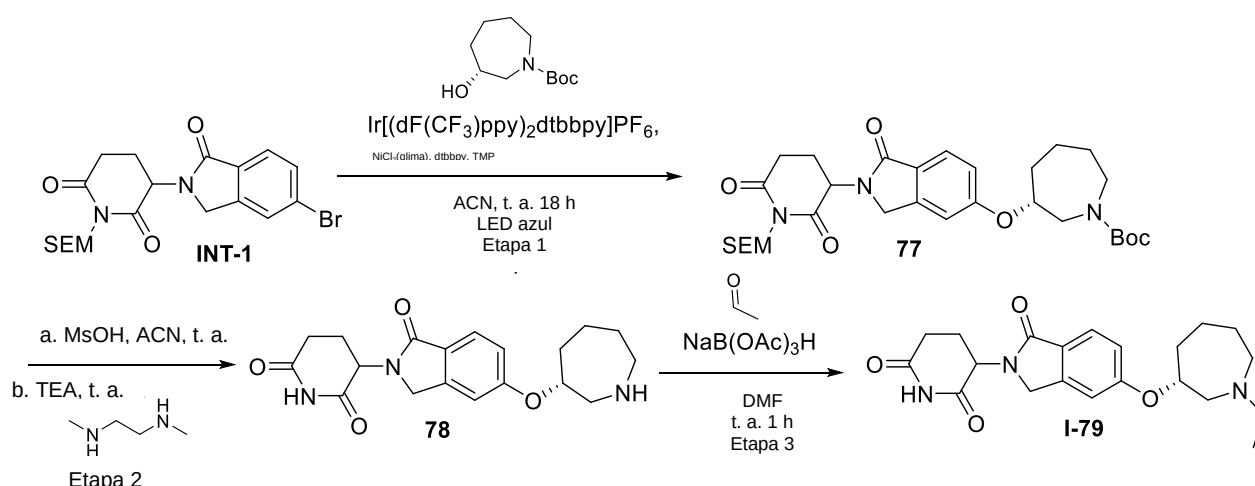
10 *il)piperidina-2,6-diona 75* (350 mg, 0,979 mmol) y triacetoxiborohidruro de sodio (311 mg, 1,469 mmol) en EtOH (5 mL) a 0°C se agregó acetaldehído (64,7 mg, 1,469 mmol). La reacción se agitó a t. a. durante 2 hrs. La reacción se concentró y se purificó por medio de la cromatografía en gel de sílice (0 a 100 % EtOAc:EtOH:Et₃N (v/v/v = 75:25:1) en Heptano). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se concentraron a fin de lograr
15 *rac-3-(5-(((3R,4S)-1-etil-4-metilpiperidin-3-il)oxi)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona*
I-76 en forma de un sólido de color blanco. LCMS [M+H]⁺: 386,3. ¹H RMN (400 MHz, CD₂Cl₂) δ 7,69 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,10 (s, 1H), 7,03 (ddd, J = 8,5, 3,9, 2,2 Hz, 1H), 5,12 (ddd, J = 13,4, 5,2, 3,5 Hz, 1H), 4,41 – 4,19 (m, 2H), 4,07 (qd, J = 9,4, 4,2 Hz, 1H), 3,31 – 3,12 (m, 1H), 2,98 – 2,73 (m, 3H), 2,53 – 2,37 (m, 2H), 2,37 – 2,23 (m, 1H), 2,20 – 2,10 (m, 1H), 2,07 – 1,87 (m, 2H),
20 1,84 – 1,75 (m, 1H), 1,73 – 1,61 (m, 1H), 1,47 – 1,36 (m, 1H), 1,09 – 0,96 (m, 6H).

La mezcla diastereomérica de isómeros se separó por medio de la SFC quiral [Columna 20 x 250 mm ChromegaChiral CC4 de ES; CO₂ Co-solvente 55 % Etanol/ACN (1:3) con 0,25 % trietilamina; a 80 g/min a 10.000 kPa (100 bar), a 25°C] a fin de lograr cuatro

estereoisómeros: **Pico 1 (Ex. 35A)**, Rt = 1,74 min, en forma de un sólido de color blanco; **Pico**

25 **2 (Ex. 35B)**, Rt = 1,56 min, en forma de un sólido de color blanco. Dos estereoisómeros requirieron separación adicional por medio de SFC quiral [Columna 30 x 250 mm RegisPack, de Regis Technologies; CO₂ Co-solvente 35 % isopropanol con 0,25 % trietilamina; a 80 g/min a 10.000 kPa (100 bar), a 25°C] a fin de lograr dos estereoisómeros únicos: **Pico 3 (Ex. 35C)**, Rt = 2,98 min, obtenido en forma de un sólido de color blanco; **Pico 4 (Ex. 35D)**, Rt = obtenido
30 en forma de un sólido de color blanco. La estereoquímica absoluta de los cuatro estereoisómeros correspondientes a los cuatro picos de producto no se determinó.

Ejemplo 36: 3-(5-(((R)-1-etilazepan-3-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (I-79)



Etapa 1: Ter-butilo (3R)-3-((2-(2,6-dioxo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)piperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)oxi)azepano-1-carboxilato (77)

Compuesto **77** se preparó de acuerdo con el Método general VI iniciando a partir de 3-(5-bromo-1-oxoisoindolin-2-il)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)piperidina-2,6-diona **INT-1** (200 mg, 0,44 mmol) y ter-butilo (3R)-3-hidroxiazepano-1-carboxilato (104 mg, 0,49 mmol). La reacción se concentró sobre CELITE® y se purificó por medio de la cromatografía en gel de sílice (0-100 % EtOAc en heptano) a fin de lograr ter-butilo (3R)-3-((2-(2,6-dioxo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)piperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)oxi)azepano-1-carboxilato **77** en forma de un aceite de color amarillo. LCMS $[\text{M}+\text{H}-156,34]^+$: 432,4.

Etapa 2: 3-(5-(((R)-azepan-3-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-1-(hidroximetil)piperidina-2,6-diona (78)

A ter-butilo (3R)-3-((2-(2,6-dioxo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)piperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)oxi)azepano-1-carboxilato **77** (44,4 mg, 0,076 mmol) disuelto en ACN (1,0 mL) se agregó ácido metanosulfónico (0,1 mL, 1,54 mmol). La reacción se agitó a t. a. durante 2 hrs. La reacción se enfrió hasta 0°C, y se agregó trietilamina (0,43 mL, 3,1 mmol) seguido de N1,N2-dimetiletano-1,2-diamina (0,016 mL, 0,15 mmol). La reacción se agitó a t. a. durante 96 hrs. La reacción se apagó con 50 % bicarbonato de sodio acuoso saturado y se extrajo con 4:1 DCM:iPrOH tres veces. Las capas orgánicas se combinaron, se pasaron a través de un separador de fases y se concentraron a fin de lograr 3-(5-(((R)-azepan-3-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona **78** en forma de un sólido de color amarillo. LCMS $[\text{M}+\text{H}]^+$: 358,2.

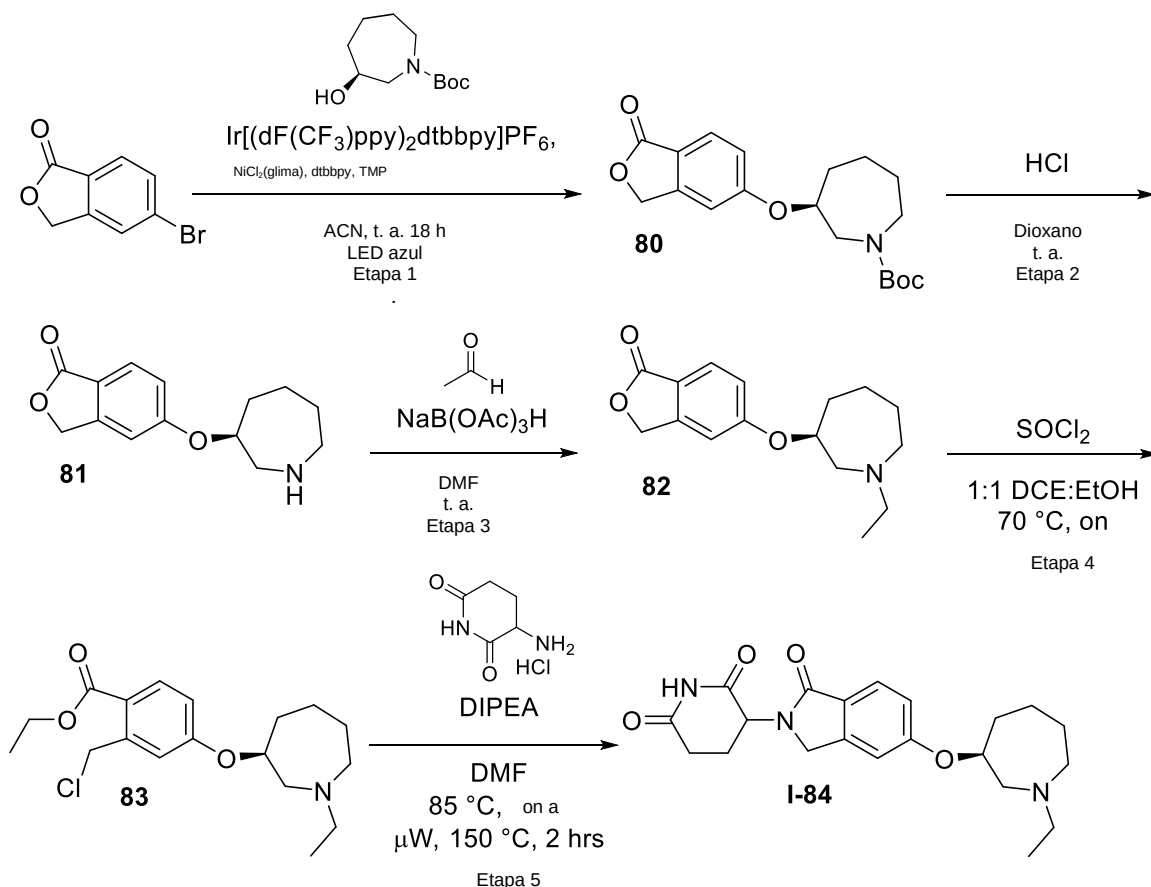
Etapa 3: 3-(5-(((R)-1-etilazepan-3-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (I-79)

A una solución de 3-(5-(((R)-azepan-3-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-1-(hidroximetil)piperidina-2,6-diona **78** (28 mg, 0,078 mmol) en DMF (0,522 mL), se agregó triacetoxiborohidruro de sodio (50 mg, 0,24 mmol), seguido de acetaldehído (0,01 mL, 0,18

mmol). La reacción se agitó a t. a. durante 18 hrs. La reacción se apagó con 50 % bicarbonato de sodio acuoso saturado y se extrajo con 4:1 DCM: iPrOH tres veces. Las capas orgánicas se combinaron, se pasaron a través de un separador de fases y se concentraron sobre CELITE®. El material bruto se purificó por medio de la cromatografía en gel de sílice (0–100 %

- 5 EtOAc:EtOH:Et₃N (v/v/v = 75:25:1) en heptano). El producto se purificó adicionalmente por medio de la HPLC de fase inversa (25–50 % ACN en H₂O con 5 mM NH₄OH como modificador). Los tubos de ensayo contenían 3 gotas ácido fórmico antes de la recolección de muestras. Las fracciones que contenían producto puro se combinaron y se liofilizaron a fin de lograr la sal de formiato 3–(5–(((*R*)–1-etilazepan–3-il)oxi)–1-oxoisindolin–2-il)piperidina–2,6–
- 10 diona **I-79** en forma de un sólido de color blanco. LCMS [M+H]⁺: 386,4. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,88 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,54 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,06 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 6,94 (dd, *J* = 8,4, 2,2 Hz, 1H), 5,00 (dd, *J* = 13,3, 5,1 Hz, 1H), 4,59 – 4,43 (m, 1H), 4,31 (dd, *J* = 17,1, 1,9 Hz, 1H), 4,18 (d, *J* = 17,1 Hz, 1H), 2,89 – 2,77 (m, 2H), 2,67 – 2,45 (m, 6H), 2,37 – 2,23 (m, 1H), 2,01 – 1,86 (m, 2H), 1,70 – 1,39 (m, 5H), 0,88 (td, *J* = 7,0, 1,7 Hz, 3H).

- 15 **Ejemplo 37: 3–(5–(((*S*)–1-etilazepan–3-il)oxi)–1-oxoisindolin–2-il)piperidina–2,6–diona (**I-84**)**



Etapa 1: Ter-butilo (*S*)–3–((1-oxo–1,3-dihidroisobenzofuran–5-il)oxi)azepano–1-carboxilato (80**)**

- 20 A un vial de 40 mL, se agregaron 5-bromoisobenzofuranona (100 mg, 0,47 mmol), (*S*)–3-hidroxi–1–N–Boc–azepano (101 mg, 0,47 mmol), dtbbpy (12,6 mg, 0,047 mmol), NiCl₂(glyme)

(10,3 mg, 0,047 mmol), e Ir[dF(CF₃)ppy]₂dtbbpy]PF₆ (13,1 mg, 0,012 mmol). Se agregó ACN (1,6 mL), y la reacción se purgó con nitrógeno durante 5–10 minutos para asegurar que la reacción se tornara de color verde. A continuación se agregó 2,2,6,6-tetrametilpiperidina (84 µL, 0,49 mmol). La reacción se colocó en un fotorreactor PennOC m1 450 nm Photoreactor
5 bajo luz azul Blue LED a t. a. durante 18 hrs. La reacción se concentró sobre CELITE® y se purificó por medio de la cromatografía en gel de sílice (0–100 % etilo acetato en heptano) a fin de lograr ter-butilo (S)–3–((1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)oxi)azepano-1-carboxilato **80** en forma de un sólido de color amarillo. LCMS [M+H-ter-butil]⁺: 292,1.

Etapas 2: (S)–5–(azepan-3-iloxi)isobenzofuran-1(3H)-ona (81)

10 Ter-butilo (S)–3–((1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)oxi)azepano-1-carboxilato **80** (104 mg, 0,30 mmol) se suspendió en dioxano (3,0 mL). Se agregó 4 M HCl en dioxano (449 µL, 1,8 mmol), y la reacción se agitó a t. a. durante 5 hrs. La reacción se concentró a fin de lograr (S)–5–(azepan-3-iloxi)isobenzofuran-1(3H)-ona **81** en forma de un semisólido de color marrón. El material se usó directamente en la siguiente reacción. LCMS [M+H]⁺: 248,2.

15 **Etapas 3: (S)–5–((1-etilazepan-3-il)oxi)isobenzofuran-1(3H)-ona (82)**

Compuesto **82** se preparó de acuerdo con el Método general X iniciando a partir de (S)–5–(azepan-3-iloxi)isobenzofuran-1(3H)-ona **81** (74 mg, 0,30 mmol) y acetaldehído (25 µL, 0,45 mmol). El material bruto se purificó por medio de la cromatografía en gel de sílice (0–100 % EtOAc:EtOH:Et₃N (v/v/v = 75:25:1) en heptano) a fin de lograr (S)–5–((1-etilazepan-3-il)oxi)isobenzofuran-1(3H)-ona **82** en forma de un aceite de color marrón. LCMS [M+H]⁺: 276,2

20 **Etapas 4: Etilo (S)–2–(clorometil)-4–((1-etilazepan-3-il)oxi)benzoato (83)**

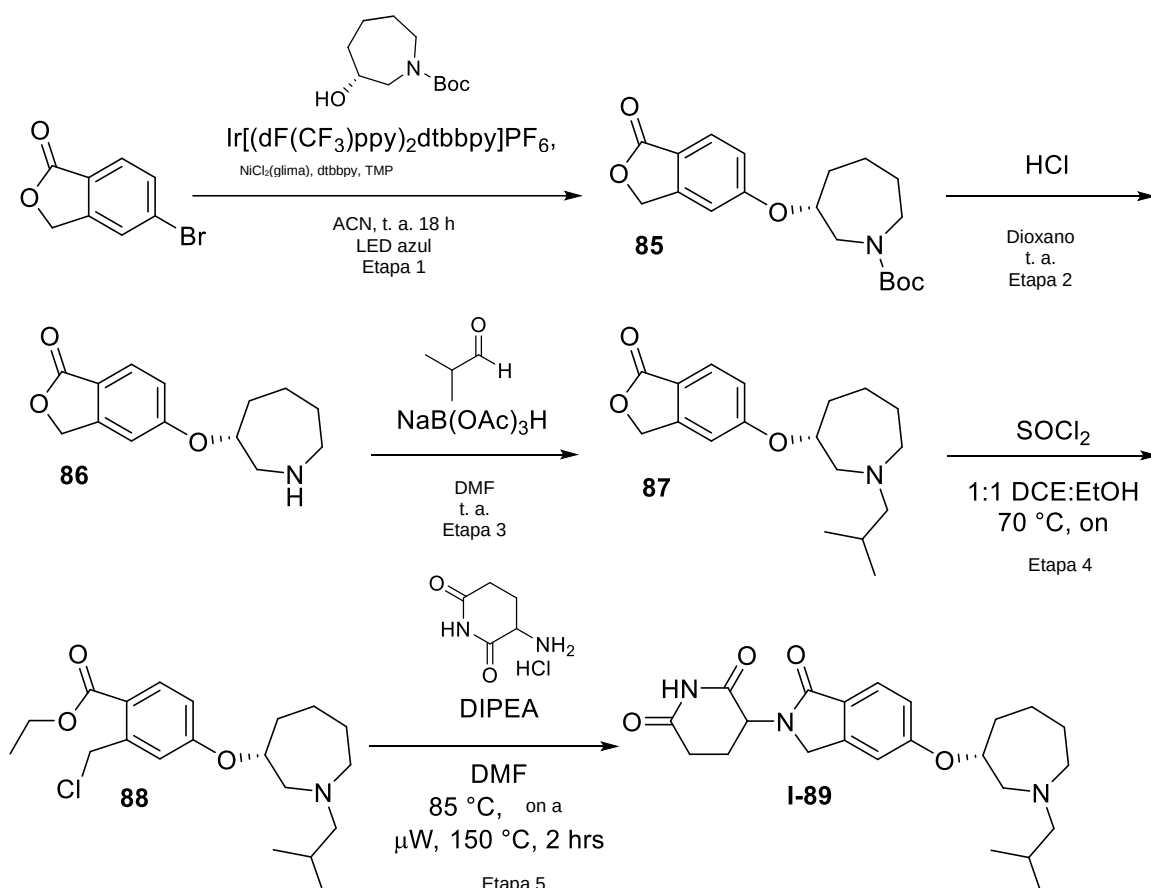
Compuesto **83** se preparó de acuerdo con el Método general IV iniciando a partir de (S)–5–((1-etilazepan-3-il)oxi)isobenzofuran-1(3H)-ona **82** (7 mg, 0,025 mmol) a fin de lograr etilo (S)–2–(clorometil)-4–((1-etilazepan-3-il)oxi)benzoato **83** en forma de un aceite de color
25 marrón. El material se llevó a la siguiente etapa sin purificación. LCMS [M+H]⁺: 340,4.

Etapas 5: 3–(5–(((S)–1-etilazepan-3-il)oxi)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (I-84)

Compuesto **I-84** se preparó de acuerdo con el Método general V iniciando a partir de etilo (S)–2–(clorometil)-4–((1-etilazepan-3-il)oxi)benzoato **83** (20 mg, 0,059 mmol). La
30 reacción se concentró y se purificó por medio de la HPLC básica de fase inversa (15–40 % ACN en agua con 5 mM NH₄OH como modificador). Los tubos de ensayo contenían 3 gotas de ácido fórmico antes de la recolección de muestras. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se concentraron a fin de lograr producto como un sólido de color índigo. El material se purificó adicionalmente por medio de la HPLC básica de fase inversa (15–
35 40 % ACN en agua con 5 mM NH₄OH como modificador). Los tubos de ensayo contenían 3 gotas de ácido fórmico antes de la recolección de muestras. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se concentraron a fin de lograr 3–(5–(((S)–1-etilazepan-3-il)oxi)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona **I-84** en forma de un aceite transparente.

LCMS [M+H]⁺: 386,4. ¹H RMN (400 MHz, Acetonitrilo-d₃) δ 8,84 (s, 1H), 7,69 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 7,11 (dt, J = 8,4, 2,3 Hz, 1H), 5,07 (dd, J = 13,4, 5,1 Hz, 1H), 4,92 (dd, J = 7,0, 3,6 Hz, 1H), 4,44 – 4,27 (m, 2H), 3,89 (p, J = 6,1 Hz, 3H), 3,32 (dd, J = 13,8, 3,0 Hz, 2H), 3,26 – 3,19 (m, 2H), 3,11 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 2,99 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 2,86 – 2,79 (m, 1H), 2,74 (ddd, J = 17,6, 4,8, 2,6 Hz, 1H), 2,43 (qd, J = 13,2, 4,9 Hz, 1H), 2,18 – 2,06 (m, 2H), 1,21 (td, J = 7,2, 1,2 Hz, 3H).

Ejemplo 38: 3-((5-(((R)-1-isobutilazepan-3-il)oxi)-1-oxoisobenzofuran-2-il)piperidina-2,6-diona (I-89)



Etapa 1: Ter-butilo (R)-3-((1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)oxi)azepano-1-carboxilato (85)

Compuesto **85** se preparó de acuerdo con el Método general I iniciando a partir de 5-bromoisobenzofuran-1(3H)-ona (250 mg, 1,17 mmol) y ter-butilo (3R)-3-hidroxiazepano-1-carboxilato (278 mg, 1,29 mmol). La reacción se concentró sobre CELITE® y se purificó por medio de la cromatografía en gel de sílice (0–100 % EtOAc en heptano) a fin de lograr ter-butilo (R)-3-((1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)oxi)azepano-1-carboxilato **85** en forma de un aceite transparente. LCMS [M+H-ter-butil]⁺: 292,3.

Etapa 2: (R)-5-(azepan-3-iloxi)isobenzofuran-1(3H)-ona (86)

Ter-butilo (R)-3-((1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)oxi)azepano-1-carboxilato **85** (305 mg, 0,88 mmol) se suspendió en dioxano (4,4 mL). Se agregó 4M HCl en dioxano (1,3 mL, 5,3 mmol), y la reacción se agitó a t. a. durante 72 hrs. La reacción se concentró a fin de lograr

(*R*)-5-(azepan-3-iloxi)isobenzofuran-1(3*H*)-ona **86** en forma de un aceite transparente. El material se usó directamente en la siguiente reacción. LCMS [M+H]⁺: 248,3.

Etapas 3: (*R*)-5-((1-isobutilazepan-3-il)oxi)isobenzofuran-1(3*H*)-ona (87**)**

Compuesto **87** se preparó de acuerdo con el Método general III iniciando a partir de (*R*)-5-(azepan-3-iloxi)isobenzofuran-1(3*H*)-ona **86** (64 mg, 0,26 mmol) e isobutanal (0,04 mL, 0,44 mmol). El material bruto se purificó por medio de la cromatografía en gel de sílice (0–100 % EtOAc:EtOH:Et₃N (v/v/v = 75:25:1) en heptano) a fin de lograr (*R*)-5-((1-isobutilazepan-3-il)oxi)isobenzofuran-1(3*H*)-ona **87** en forma de un aceite transparente. LCMS [M+H]⁺: 304,2.

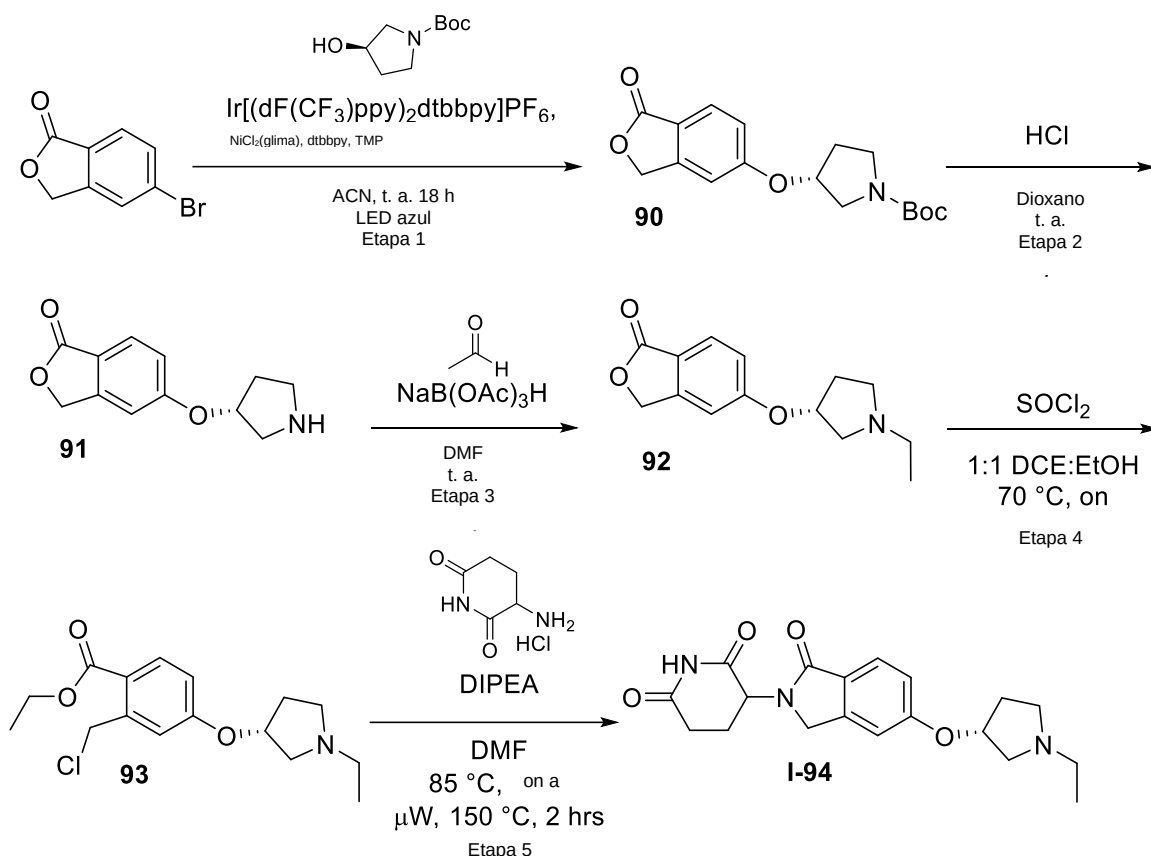
Etapas 4: Etilo (*R*)-2-(clorometil)-4-((1-isobutilazepan-3-il)oxi)benzoato (88**)**

Compuesto **88** se preparó de acuerdo con el Método general IV iniciando a partir de (*R*)-5-((1-isobutilazepan-3-il)oxi)isobenzofuran-1(3*H*)-ona **87** (30,3 mg, 0,10 mmol) a fin de lograr etilo (*R*)-2-(clorometil)-4-((1-isobutilazepan-3-il)oxi)benzoato **88** en forma de un aceite de color marrón. El material se llevó a la siguiente etapa sin purificación. LCMS [M+H]⁺: 368,5.

Etapas 5: 3-(5-(((*R*)-1-isobutilazepan-3-il)oxi)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (I-89**)**

Compuesto **I-89** se preparó de acuerdo con el Método general V iniciando a partir de etilo (*R*)-2-(clorometil)-4-((1-isobutilazepan-3-il)oxi)benzoato **88** (36,8 mg, 0,10 mmol). La reacción se concentró sobre CELITE®. El tubo de carga seco primero se llenó con 1,27 cm (1/2 pulgada) de carbón activado, luego, una almohadilla filtro, luego residuo de CELITE® y una segunda almohadilla filtro. El material bruto se purificó por medio de la cromatografía en gel de sílice (0–100 % EtOAc:EtOH:Et₃N (v/v/v = 75:25:1) en heptano) a fin de lograr 3-(5-(((*R*)-1-isobutilazepan-3-il)oxi)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona **I-89** en forma de un sólido de color blanco. LCMS [M+H]⁺: 414,4. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,97 (s, 1H), 7,61 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,12 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 7,00 (dd, *J* = 8,4, 2,2 Hz, 1H), 5,07 (dd, *J* = 13,2, 5,0 Hz, 1H), 4,68 – 4,51 (m, 1H), 4,38 (dd, *J* = 17,2, 3,3 Hz, 1H), 4,26 (dd, *J* = 17,1, 2,0 Hz, 1H), 2,96 – 2,85 (m, 2H), 2,75 (dd, *J* = 13,9, 6,6 Hz, 1H), 2,66 – 2,56 (m, 3H), 2,45 – 2,36 (m, 1H), 2,24 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H), 2,12 – 1,94 (m, 2H), 1,81 – 1,48 (m, 6H), 0,86 (dd, *J* = 6,4, 2,8 Hz, 6H).

Ejemplo 39: 3-(5-(((R)-1-etilpirrolidin-3-il)oxi)-1-oxoisobenzofuran-2-il)piperidina-2,6-diona (I-94)



Etapa 1: Ter-butilo (R)-3-((1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)oxi)pirrolidina-1-carboxilato (90)

Compuesto **90** se preparó de acuerdo con el Método general I iniciando a partir de 5-bromoisobenzofuran-1(3H)-ona (100 mg, 0,47 mmol) y (R)-1-N-Boc-3-hidroxi-pirrolidina (97 mg, 0,52 mmol). La reacción se concentró sobre CELITE® y se purificó por medio de la cromatografía en gel de sílice (0–100 % EtOAc en heptano) a fin de lograr ter-butilo (R)-3-((1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)oxi)pirrolidina-1-carboxilato **90** en forma de un aceite de color amarillo. LCMS $[\text{M}+\text{H}-\text{ter-butil}]^+$: 264,1.

Etapa 2: (R)-5-(pirrolidin-3-iloxi)isobenzofuran-1(3H)-ona (91)

Ter-butilo (R)-3-((1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)oxi)pirrolidina-1-carboxilato **90** (98 mg, 0,31 mmol) se suspendió en dioxano (3,1 mL). Se agregó 4M HCl en dioxano (0,46 mL, 1,84 mmol), y la reacción se agitó a t. a. durante 2 hrs. Se agregó trifluoroetanol (1 mL) seguido de 4M HCl adicional en dioxano (0,46 mL, 1,84 mmol). La reacción se agitó a t. a. durante 72 hrs. La reacción se concentró a fin de lograr (R)-5-(pirrolidin-3-iloxi)isobenzofuran-1(3H)-ona **91** en forma de un sólido de color blanco. El material se usó directamente en la siguiente reacción. LCMS $[\text{M}+\text{H}]^+$: 220,1.

Etapa 3: (R)-5-((1-etilpirrolidin-3-il)oxi)isobenzofuran-1(3H)-ona (92)

Compuesto **92** se preparó de acuerdo con el Método general X iniciando a partir de (*R*)-5-(pirrolidin-3-iloxi)isobenzofuran-1(3H)-ona **91** (67,3 mg, 0,31 mmol) y acetaldehído (26 µL, 0,46 mmol). El material bruto se purificó por medio de la cromatografía en gel de sílice (0–100 % EtOAc:EtOH:Et₃N (v/v/v = 75:25:1) en heptano) a fin de lograr (*R*)-5-((1-etilpirrolidin-3-il)oxi)isobenzofuran-1(3H)-ona **92** en forma de un aceite de color marrón. LCMS [M+H]⁺: 248,2. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,74 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 6,92 (dd, *J* = 8,5, 2,1 Hz, 1H), 6,78 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 5,17 (s, 2H), 4,87 – 4,78 (m, 1H), 2,84 – 2,76 (m, 3H), 2,53 – 2,43 (m, 2H), 2,35 – 2,26 (m, 1H), 2,00 – 1,90 (m, 1H), 1,74 – 1,65 (m, 1H), 1,08 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H).

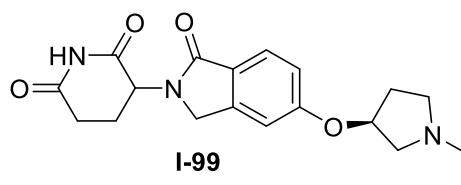
Etapas 4: Etilo (*R*)-2-(clorometil)-4-((1-etilpirrolidin-3-il)oxi)benzoato (93**)**

Compuesto **93** se preparó de acuerdo con el Método general IV iniciando a partir de (*R*)-5-((1-etilpirrolidin-3-il)oxi)isobenzofuran-1(3H)-ona **92** (17,5 mg, 0,071 mmol) a fin de lograr etilo (*R*)-2-(clorometil)-4-((1-etilpirrolidin-3-il)oxi)benzoato **93** en forma de un aceite de color marrón. El material se llevó a la siguiente etapa sin purificación. LCMS [M+H]⁺: 312,3.

Etapas 5: 3-(5-(((*R*)-1-etilpirrolidin-3-il)oxi)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (I-94**)**

Compuesto **I-94** se preparó de acuerdo con el Método general V iniciando a partir de etilo (*R*)-2-(clorometil)-4-((1-etilpirrolidin-3-il)oxi)benzoato **93** (22 mg, 0,071 mmol). La reacción se concentró y se purificó por medio de la HPLC de fase inversa (10–30 % ACN en agua con 5 mM NH₄OH como modificador). Los tubos de ensayo contenían 3 gotas de ácido fórmico antes de la recolección de muestras. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se liofilizaron a fin de lograr la sal de formiato de 3-(5-(((*R*)-1-etilpirrolidin-3-il)oxi)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona **I-94** en forma de un sólido de color blanco. LCMS [M+H]⁺: 358,2. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,89 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,54 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,04 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 6,93 (dd, *J* = 8,3, 2,4 Hz, 1H), 5,00 (dd, *J* = 13,4, 5,1 Hz, 1H), 4,93 – 4,85 (m, 1H), 4,32 (d, *J* = 17,1 Hz, 1H), 4,19 (d, *J* = 17,2 Hz, 1H), 2,89 – 2,72 (m, 2H), 2,68 – 2,58 (m, 1H), 2,56 – 2,49 (m, 1H), 2,39 – 2,20 (m, 6H), 1,95 – 1,86 (m, 1H), 1,75 – 1,62 (m, 1H), 0,96 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H).

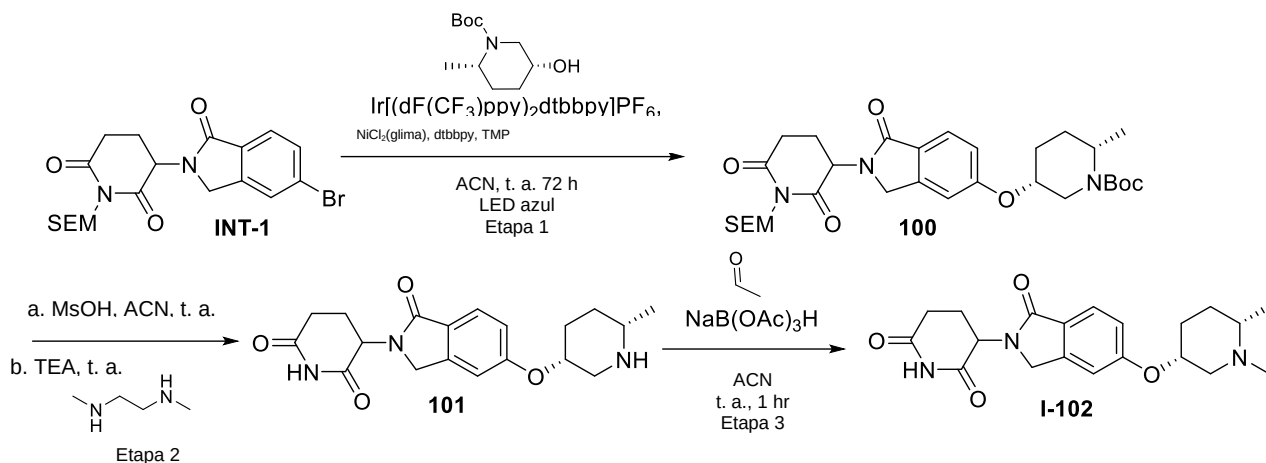
Ejemplo 40: 3-(5-(((*S*)-1-etilpirrolidin-3-il)oxi)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (I-99**)**



Compuesto **I-99** se preparó de acuerdo con el **Ejemplo 39** anterior, excepto que la etapa 1 empleó (*S*)-1-N-boc-3-hidroxi-pirrolidina. En la etapa final 5, la reacción se concentró y se purificó por medio de la cromatografía en gel de sílice (0–100 % EtOAc:EtOH:Et₃N (v/v/v = 75:25:1) en heptano) a fin de lograr 3-(5-(((*S*)-1-etilpirrolidin-3-il)oxi)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona **I-99** en forma de un sólido de color negro. LCMS [M+H]⁺: 358,1. ¹H

RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,71 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 6,89 (dd, *J* = 8,4, 2,2 Hz, 1H), 6,82 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 5,13 (dd, *J* = 13,2, 5,2 Hz, 1H), 4,86 (q, *J* = 4,8, 3,0 Hz, 1H), 4,36 (dd, *J* = 15,9, 4,7 Hz, 1H), 4,21 (d, *J* = 15,9 Hz, 1H), 3,38 (q, *J* = 7,3 Hz, 1H), 3,04 (dt, *J* = 14,1, 7,1 Hz, 1H), 2,84 – 2,74 (m, 5H), 2,58 (ddt, *J* = 11,4, 8,1, 3,5 Hz, 3H), 2,34 – 2,24 (m, 2H), 1,11 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H).

Ejemplo 41: 3-(5-(((3*R*,6*S*)-1-etil-6-metilpiperidin-3-il)oxi)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (I-102)



Etapa 1: Ter-butilo (2*S*,5*R*)-5-((2-(2,6-dioxo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)piperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)oxi)-2-metilpiperidina-1-carboxilato (100)

A un vial de 40 mL, se agregaron 3-(5-bromo-1-oxoisindolin-2-il)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)piperidina-2,6-diona INT-1 (527 mg, 1,16 mmol), dtbbpy (16 mg, 0,058 mmol), NiCl₂(glimma) (13 mg, 0,058 mmol), e Ir[(dF(CF₃)ppy)₂dtbbpy]PF₆ (13 mg, 0,012 mmol). Se agregó ter-butilo (2*S*,5*R*)-5-hidroxi-2-metilpiperidina-1-carboxilato (250 mg, 1,16 mmol) en ACN (6,0 mL), y la reacción se purgó con nitrógeno durante 5–10 minutos para asegurar que la reacción se tornara de color verde. A continuación se agregó 2,2,6,6-tetrametilpiperidina (0,206 mL, 1,2 mmol). La reacción se colocó en un fotorreactor PennOC m1 450 nm Photoreactor bajo luz azul Blue LED a t. a. durante 72 hrs. La reacción se concentró sobre CELITE® y se purificó por medio de la cromatografía en gel de sílice (0–100 % EtOAc en heptanos) a fin de lograr ter-butilo (2*S*,5*R*)-5-((2-(2,6-dioxo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)piperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)oxi)-2-metilpiperidina-1-carboxilato 100 en forma de una espuma de color amarillo. LCMS [M–H][–]: 586,1.

Etapa 2: 3-(5-(((3*R*,6*S*)-6-metilpiperidin-3-il)oxi)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (101)

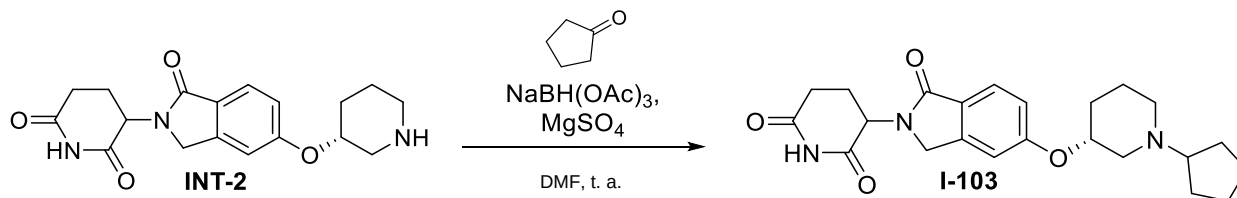
Compuesto 101 se preparó de acuerdo con el Método general VII iniciando a partir de ter-butilo (2*S*,5*R*)-5-((2-(2,6-dioxo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)piperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)oxi)-2-metilpiperidina-1-carboxilato 100 (525 mg, 0,89 mmol). La reacción se apagó con 50 % bicarbonato de sodio acuoso saturado y se extrajo con 4:1 DCM:iPrOH tres veces. Las capas orgánicas se combinaron, se pasaron a través de un separador de fases y se

concentraron a fin de eliminar DCM. Un sólido de color blanco se separó de la solución, con iPrOH restante. El sólido se filtró a fin de lograr 3-(5-(((3*R*,6*S*)-6-metilpiperidin-3-il)oxi)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona **101** en forma de un polvo de color blanco. LCMS [M+H]⁺: 358,1. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,96 (s, 1H), 7,61 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,17 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,07 (dd, *J* = 8,4, 2,2 Hz, 1H), 5,07 (dd, *J* = 13,3, 5,1 Hz, 1H), 4,59 – 4,17 (m, 4H), 3,32 (s, 3H), 3,09 (d, *J* = 13,7 Hz, 1H), 2,95 – 2,72 (m, 2H), 2,65 – 2,54 (m, 2H), 2,43 – 2,26 (m, 1H), 2,01 – 1,89 (m, 2H), 1,70 (t, *J* = 13,9 Hz, 1H), 1,46 – 1,22 (m, 2H).

Etapas 3: 3-(5-(((3*R*,6*S*)-1-etil-6-metilpiperidin-3-il)oxi)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (I-102**)**

A un vial que contenía 3-(5-(((3*R*,6*S*)-6-metilpiperidin-3-il)oxi)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona **101** (200 mg, 0,56 mmol) y ACN (4,0 mL) se agregó triacetoxiborohidruro de sodio (356 mg, 1,68 mmol) seguido de acetaldehído (63 uL, 1,12 mmol). La reacción se agitó a t. a. durante la noche. La reacción se apagó con bicarbonato de sodio acuoso saturado y se extrajo con 4:1 DCM/iPrOH tres veces. Las capas orgánicas se combinaron, se pasaron a través de un separador de fases, y se concentraron. El material bruto se purificó por medio de la HPLC básica de fase inversa (15–40 % ACN en agua con 5 mM NH₄OH como modificador). Los tubos de ensayo contenían 3 gotas ácido fórmico antes de la recolección de muestras. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se liofilizaron a fin de lograr 3-(5-(((3*R*,6*S*)-1-etil-6-metilpiperidin-3-il)oxi)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona **I-102** en forma de un sólido de color blanco. LCMS [M+H]⁺: 386,3. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,95 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,60 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,18 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,05 (dd, *J* = 8,5, 2,2 Hz, 1H), 5,07 (dd, *J* = 13,3, 5,1 Hz, 1H), 4,61 – 4,48 (m, 1H), 4,45 – 4,15 (m, 2H), 2,90 (ddd, *J* = 17,3, 13,6, 5,4 Hz, 1H), 2,77 – 2,58 (m, 4H), 2,58 – 2,51 (m, 2H), 2,37 (qd, *J* = 13,2, 4,4 Hz, 1H), 2,02 – 1,91 (m, 1H), 1,82 – 1,67 (m, 2H), 1,67 – 1,47 (m, 2H), 0,99 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H), 0,95 (s, 3H).

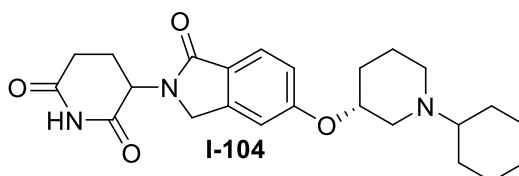
Ejemplo 42: 3-(5-(((*R*)-1-ciclopentilpiperidin-3-il)oxi)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (I-103**)**



A una suspensión de 3-(1-oxo-5-(((*R*)-piperidin-3-il)oxi)isindolin-2-il)piperidina-2,6-diona **INT-2** (109 mg, 0,32 mmol), MgSO₄ (76 mg, 0,64 mmol), triacetoxiborohidruro de sodio (101 mg, 0,48 mmol) en DMF (1,5 mL) se agregó ciclopentanona (0,28 mL, 3,2 mmol). La reacción se agitó a t. a. durante 1 hr. La reacción se diluyó con 4:1 DCM:iPrOH y se lavó con bicarbonato de sodio acuoso saturado. La capa orgánica se pasó a través de un separador de fases y se concentró sobre CELITE®. El material bruto se purificó por medio de la

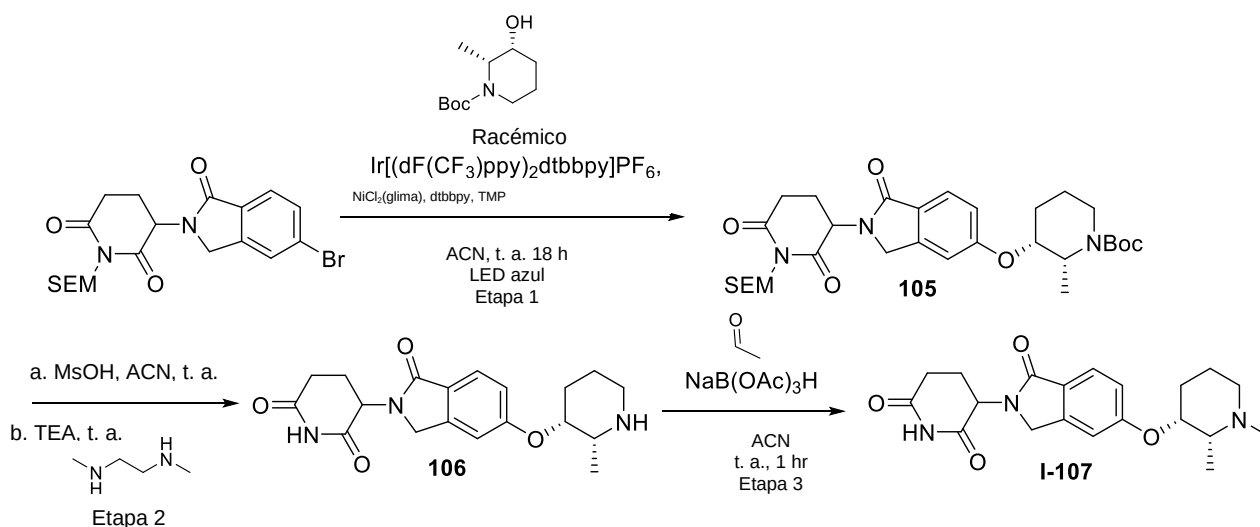
cromatografía en gel de sílice (0 a 100 % EtOAc:EtOH:Et₃N (v/v/v = 75:25:1) en DCM). El material se diluyó con 1:3 ACN:agua y se liofilizó a fin de lograr 3-(5-(((R)-1-ciclopentilpiperidin-3-il)oxi)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona **I-103** en forma de un sólido de color blanco. LCMS [M+H]⁺: 412,9. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,96 (s, 1H), 7,60 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,18 (s, 1H), 7,04 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 5,06 (dd, *J* = 13,3, 5,1 Hz, 1H), 4,47 (s, 1H), 4,43 – 4,16 (m, 2H), 3,03 (d, *J* = 10,7 Hz, 1H), 2,96 – 2,81 (m, 1H), 2,71 (m, 1H), 2,53 (m, 3H), 2,35 (dd, *J* = 16,2, 11,7 Hz, 1H), 2,15 – 1,91 (m, 3H), 1,73 (m, 3H), 1,62 – 1,23 (m, 8H).

Ejemplo 43: 3-(5-(((R)-1-ciclohexilpiperidin-3-il)oxi)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (I-104**)**



Compuesto **I-104** se preparó de manera análoga al **Ejemplo 42** anterior (**I-103**). El material bruto se purificó por medio de la cromatografía en gel de sílice (0 a 100 % EtOAc:EtOH:Et₃N (v/v/v = 75:25:1) en DCM) a fin de lograr producto. El material se diluyó con 1:3 ACN:agua y se liofilizó a fin de lograr 3-(5-(((R)-1-ciclohexilpiperidin-3-il)oxi)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona **I-104** en forma de un sólido de color blanco. LCMS [M+H]⁺: 426,5. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,97 (s, 1H), 7,61 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,18 (s, 1H), 7,04 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 5,08 (dd, *J* = 13,3, 5,1 Hz, 1H), 4,55 – 4,13 (m, 3H), 3,02 (s, 1H), 2,91 (ddd, *J* = 18,0, 13,5, 5,4 Hz, 1H), 2,55 (s, 2H), 2,32 (dp, *J* = 34,3, 12,5, 12,0 Hz, 5H), 2,12 – 1,91 (m, 2H), 1,72 (d, *J* = 8,7 Hz, 4H), 1,54 (t, *J* = 14,9 Hz, 2H), 1,34 (d, *J* = 11,5 Hz, 1H), 1,19 (s, 4H), 1,06 (s, 1H).

Ejemplo 44: *rac*-3-(5-(((2*R*,3*R*)-1-etil-2-metilpiperidin-3-il)oxi)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (I-107**)**



Etapas 1: *rac*-Ter-butilo (2*R*,3*R*)-3-((2-(2,6-dioxo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)piperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)oxi)-2-metilpiperidina-1-carboxilato (105)

A un vial de 40 mL, se agregaron 3-(5-bromo-1-oxoisindolin-2-il)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)piperidina-2,6-diona **INT-1** (500 mg, 1,1 mmol), dtbbpy (15 mg, 0,055 mmol), NiCl₂(glima) (12 mg, 0,055 mmol), e Ir[(dF(CF₃)ppy)₂dtbbpy]PF₆ (12 mg, 0,011 mmol). Se agregó *rac*-ter-butilo (2*R*,3*R*)-3-hidroxi-2-metilpiperidina-1-carboxilato (237 mg, 1,1 mmol) en ACN (5,0 mL), y la reacción se purgó con nitrógeno durante 5-10 minutos para asegurar que la reacción se tornara de color verde. A continuación se agregó 2,2,6,6-tetrametilpiperidina (0,20 mL, 1,2 mmol). La reacción se colocó en un fotorreactor PennOC m1 450 nm Photoreactor bajo luz azul Blue LED a t. a. durante 24 hrs. La reacción se concentró sobre CELITE® y se purificó por medio de la cromatografía en gel de sílice (0-100 % EtOAc en heptano) a fin de lograr *rac*-ter-butilo (2*R*,3*R*)-3-((2-(2,6-dioxo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)piperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)oxi)-2-metilpiperidina-1-carboxilato **105** en forma de una espuma de color amarillo. LCMS [M-H]⁻: 586,5.

Etapas 2: *rac*-3-(5-(((2*R*,3*R*)-2-Metilpiperidin-3-il)oxi)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (106)

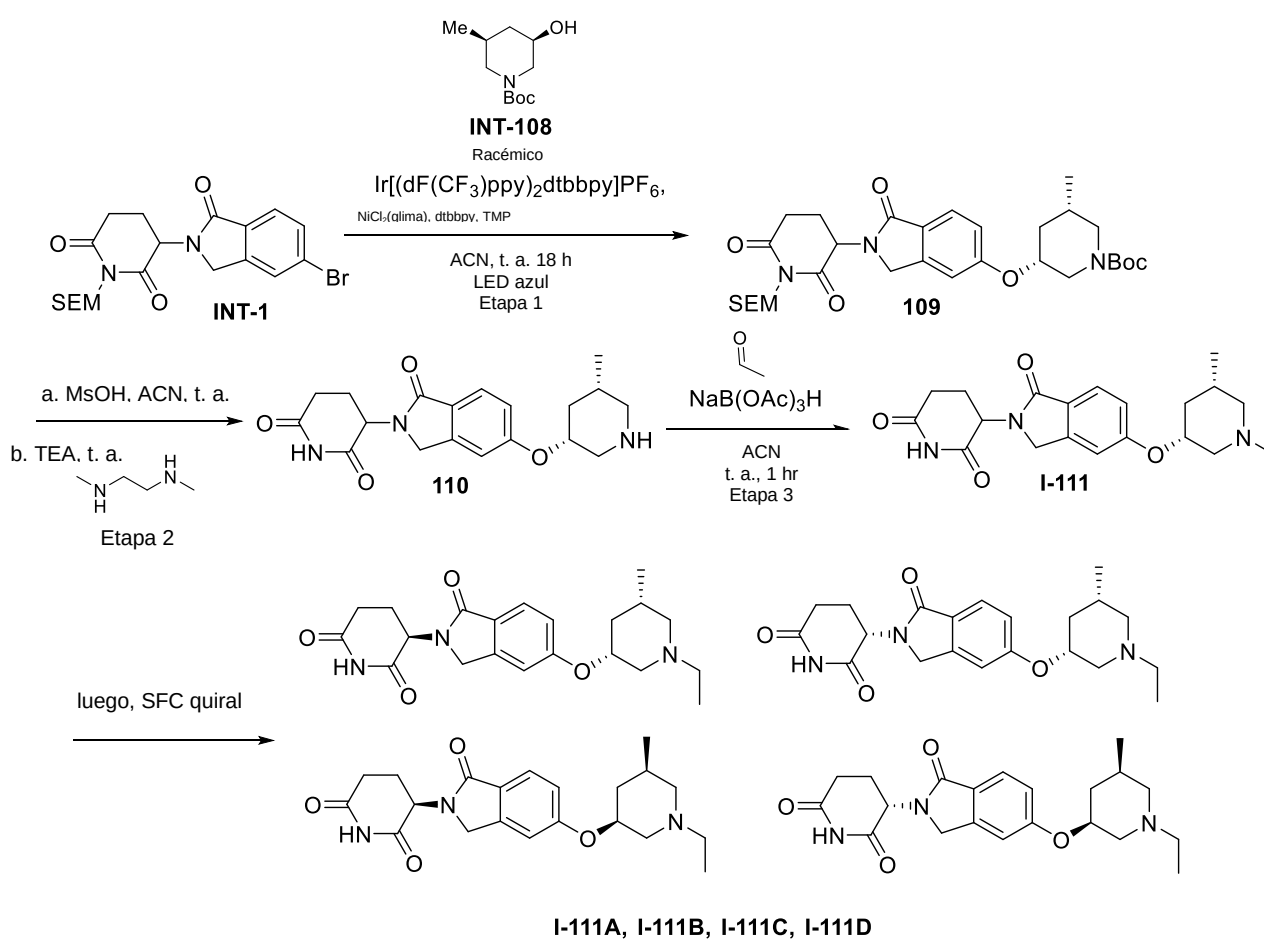
Compuesto **106** se preparó de acuerdo con el Método general VII iniciando a partir de *rac*-ter-butilo (2*R*,3*R*)-3-((2-(2,6-dioxo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)piperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)oxi)-2-metilpiperidina-1-carboxilato **105** (588 mg, 1,0 mmol). La reacción se apagó con 50 % bicarbonato de sodio acuoso saturado y se extrajo con 4:1 DCM:iPrOH tres veces. Las capas orgánicas se combinaron, se pasaron a través de un separador de fases y se concentraron sobre CELITE®. El material bruto se purificó por medio de la cromatografía en gel de sílice (0-100 % EtOH:Et₃N (v/v = 100:1) en diclorometano) a fin de lograr *rac*-3-(5-(((2*R*,3*R*)-2-metilpiperidin-3-il)oxi)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona **106** en forma de un sólido crema blanco. LCMS [M+H]⁺: 358,2.

Etapas 3: *rac*-3-(5-(((2*R*,3*R*)-1-Etil-2-metilpiperidin-3-il)oxi)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (I-107)

A un vial que contenía *rac*-3-(5-(((2*R*,3*R*)-2-metilpiperidin-3-il)oxi)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona **106** (177 mg, 0,50 mmol) y ACN (4,0 mL) se agregó triacetoxiborohidruro de sodio (315 mg, 1,5 mmol) seguido de acetaldehído (60 uL, 0,99 mmol). La reacción se agitó a t. a. durante 1 hr. La reacción se concentró sobre CELITE® y se purificó por medio de la cromatografía en gel de sílice (0 a 100 % EtOAc:EtOH:Et₃N (v/v/v = 75:25:1) en DCM) a fin de lograr producto. El material se diluyó con 1:3 ACN:agua, se liofilizó y se purificó adicionalmente por medio de la HPLC básica de fase inversa (15-40 % ACN en agua con 5 mM NH₄OH como modificador). Los tubos de ensayo contenían 3 gotas ácido fórmico antes de la recolección de muestras. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se liofilizaron a fin de lograr la sal de formiato de *rac*-3-(5-(((2*R*,3*R*)-1-etil-2-metilpiperidin-

3-il)oxi)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona **I-107** en forma de un sólido de color blanco. LCMS [M+H]⁺: 386,4. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,97 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,61 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,20 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,06 (dd, *J* = 8,4, 2,2 Hz, 1H), 5,07 (dd, *J* = 13,3, 5,1 Hz, 1H), 4,53 (dt, *J* = 8,5, 4,1 Hz, 1H), 4,46 – 4,19 (m, 2H), 3,14 (dd, *J* = 6,8, 4,4 Hz, 1H), 2,91 (ddd, *J* = 17,9, 13,5, 5,4 Hz, 1H), 2,65 – 2,52 (m, 2H), 2,45 – 2,29 (m, 4H), 2,06 – 1,91 (m, 1H), 1,70 (dd, *J* = 22,3, 8,7 Hz, 3H), 1,54 (s, 1H), 1,04 – 0,87 (m, 6H).

Ejemplo 45: *rac*-3-(5-(((3*R*,5*S*)-1-etil-5-metilpiperidin-3-il)oxi)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (**I-111**); (*R*)-3-(5-(((3*R*,5*S*)-1-etil-5-metilpiperidin-3-il)oxi)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona, (*S*)-3-(5-(((3*R*,5*S*)-1-etil-5-metilpiperidin-3-il)oxi)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona, (*R*)-3-(5-(((3*S*,5*R*)-1-etil-5-metilpiperidin-3-il)oxi)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona, y (*S*)-3-(5-(((3*S*,5*R*)-1-etil-5-metilpiperidin-3-il)oxi)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona



Etapa 1: *rac*-Ter-butilo (3*R*,5*S*)-3-((2-(2,6-dioxo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)piperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)oxi)-5-metilpiperidina-1-carboxilato (**109**)

Compuesto **109** se preparó de acuerdo con el Método general VI iniciando a partir de 3-(5-bromo-1-oxoisindolin-2-il)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)piperidina-2,6-diona **INT-1** (750 mg, 1,65 mmol) y *rac*-ter-butilo (3*R*,5*S*)-3-hidroxi-5-metilpiperidina-1-carboxilato (356 mg, 1,65 mmol). La reacción se concentró a fin de lograr *rac*-ter-butilo (3*R*,5*S*)-3-((2-(2,6-dioxo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)piperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)oxi)-5-metilpiperidina-1-

carboxilato **109** en forma de un sólido de color amarillo pálido. El material se llevó a la siguiente etapa sin purificación. LCMS $[M-H]^-$: 586,8.

Etapa 2: *rac*-3-(5-(((3*R*,5*S*)-5-metilpiperidin-3-il)oxi)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (110**)**

5 Compuesto **110** se preparó de acuerdo con el Método general VII iniciando a partir de *rac*-ter-butilo (3*R*,5*S*)-3-((2-(2,6-dioxo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)piperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)oxi)-5-metilpiperidina-1-carboxilato **109** (970 mg, 1,65 mmol). La reacción se apagó con bicarbonato de sodio acuoso saturado y se extrajo con 4:1 DCM:TFE tres veces. Las capas orgánicas se combinaron y se concentraron a fin de lograr *rac*-3-(5-(((3*R*,5*S*)-5-metilpiperidin-3-il)oxi)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona **110**. El material se llevó a la siguiente etapa sin purificación. LCMS $[M+H]^+$: 358,3.

Etapa 3: *rac*-3-(5-(((3*R*,5*S*)-1-etil-5-metilpiperidin-3-il)oxi)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (I-111**); (*R*)-3-(5-(((3*R*,5*S*)-1-etil-5-metilpiperidin-3-il)oxi)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona, (*S*)-3-(5-(((3*R*,5*S*)-1-etil-5-metilpiperidin-3-il)oxi)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona, (*R*)-3-(5-(((3*S*,5*R*)-1-etil-5-metilpiperidin-3-il)oxi)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona, y (*S*)-3-(5-(((3*S*,5*R*)-1-etil-5-metilpiperidin-3-il)oxi)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona**

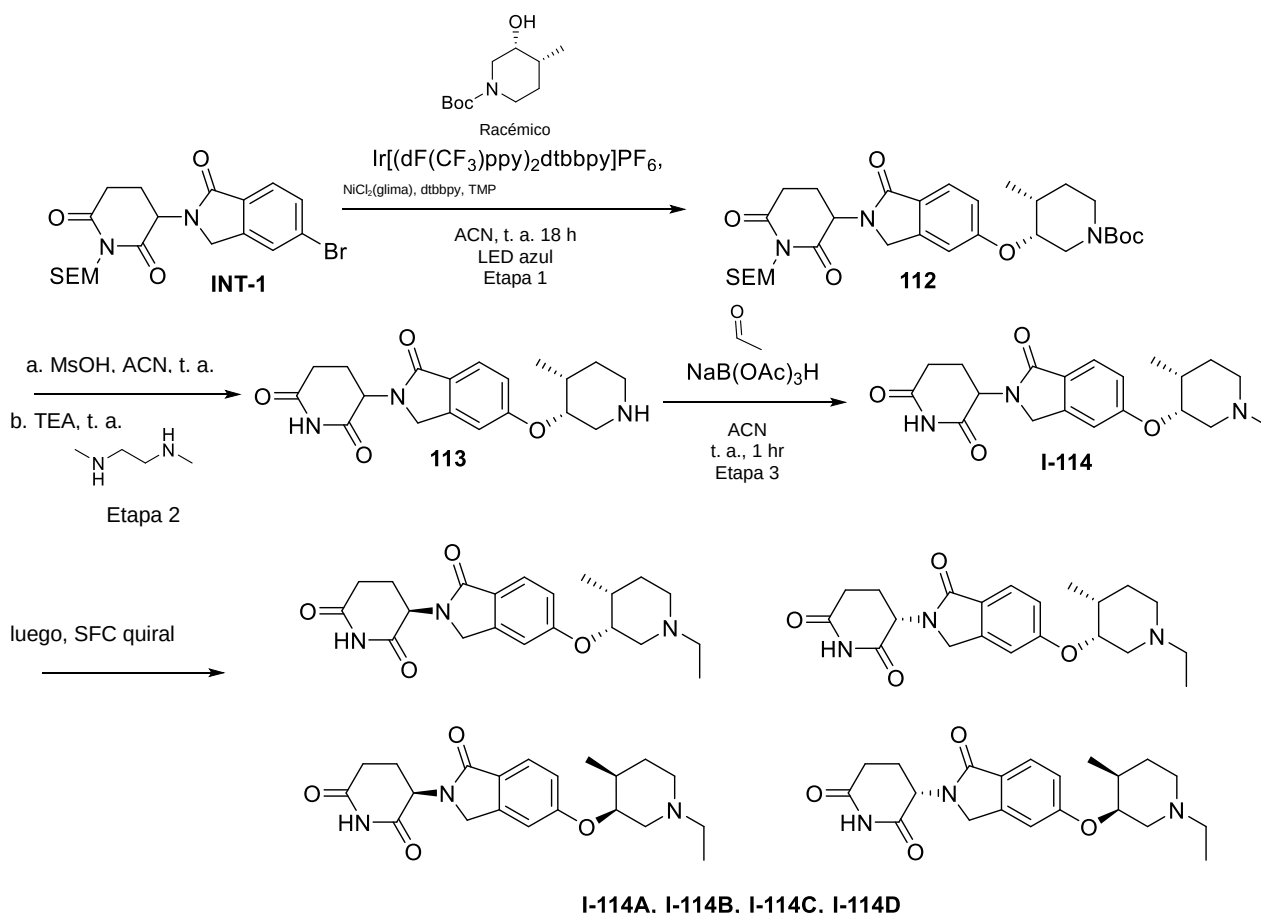
20 A una solución de *rac*-3-(5-(((3*R*,5*S*)-5-metilpiperidin-3-il)oxi)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona **110** (590 mg, 1,65 mmol) y triacetoxiborohidruro de sodio (2,8 g, 13,2 mmol) en EtOH (5,0 mL) se agregó acetaldehído (0,74 mL, 13,2 mmol) a 0°C. La reacción se agitó a t. a. durante la noche. La reacción se concentró y se purificó por medio de la cromatografía en gel de sílice (0 a 100 % EtOAc:EtOH:Et₃N (v/v/v = 75:25:1) en Heptano). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se concentraron a fin de lograr *rac*-3-(5-(((3*R*,5*S*)-1-etil-5-metilpiperidin-3-il)oxi)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona **I-111** en forma de un sólido de color blanco. LCMS $[M+H]^+$: 386,4. ¹H RMN (400 MHz, CD₂Cl₂) δ 8,40 (s, 1H), 7,70 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,20 (dd, *J* = 10,8, 2,2 Hz, 1H), 7,04 (ddd, *J* = 8,1, 5,4, 2,2 Hz, 1H), 5,11 (dd, *J* = 13,4, 5,1 Hz, 1H), 4,89 – 4,74 (m, 1H), 4,43 – 4,25 (m, 2H), 3,73 – 3,55 (m, 1H), 3,28 – 3,13 (m, 1H), 2,93 – 2,71 (m, 4H), 2,40 – 2,03 (m, 5H), 1,96 (t, *J* = 11,5 Hz, 1H), 1,30 – 1,10 (m, 4H), 1,00 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H).

30 La mezcla diastereomérica de isómeros se separó adicionalmente por medio de una primera SFC quiral [Columna 20 x 250 mm ChromegaChiral CC4 de ES Industries; CO₂ Co-solvente 60 % Etanol con 0,25 % trietilamina; a 60 g/min a 10.000 kPa (100 bar), a 25°C], luego, una segunda SFC quiral [Columna 21 x 250 mm Chiralpak AD-H de Chiral Technologies; CO₂ Co-solvente 50 % Etanol con 0,25 % trietilamina; a 60 g/min a 10.000 kPa (100 bar), a 25°C] a fin de lograr cuatro estereoisómeros: **Pico 1 (Ex. 45A)**, *Rt* = 9,87 min, en forma de un sólido de color blanco; **Pico 2 (Ex. 45B)**, *Rt* = 8,80 min, en forma de un sólido de color blanco; **Pico 3 (Ex. 45C)**, *Rt* = 4,54 min, en forma de un sólido de color blanco; **Pico 4**

(Ex. 45D), Rt =6,53 min, en forma de un sólido de color blanco. La estereoquímica absoluta de los cuatro estereoisómeros correspondientes a los cuatro picos de producto no se determinó.

Ejemplo 46: *rac*-3-(5-(((3*R*,4*R*)-1-etil-4-metilpiperidin-3-il)oxi)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (I-114); (*R*)-3-(5-(((3*R*,4*S*)-1-etil-4-metilpiperidin-3-il)oxi)-1-

5 oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona, (*S*)-3-(5-(((3*R*,4*S*)-1-etil-4-metilpiperidin-3-il)oxi)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona, (*R*)-3-(5-(((3*S*,4*R*)-1-etil-4-metilpiperidin-3-il)oxi)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona, (*S*)-3-(5-(((3*S*,4*R*)-1-etil-4-metilpiperidin-3-il)oxi)-1-oxoisindolin-2-il) piperidina-2,6-diona



10 **Etapa 1:** *rac*-Ter-butilo (3*R*,4*R*)-3-((2-(2,6-dioxo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)piperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)oxi)-4-metilpiperidina-1-carboxilato (112)

A un vial de 40 mL, se agregaron 3-(5-bromo-1-oxoisindolin-2-il)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)piperidina-2,6-diona **INT-1** (527 mg, 1,16 mmol), dtbbpy (16 mg, 0,058 mmol), NiCl₂(glyme) (13 mg, 0,058 mmol), e Ir[(dF(CF₃)ppy)₂dtbbpy]PF₆ (13 mg, 0,012 mmol).

15 Se agregó ter-butilo (3*R**,4*R**)-3-hidroxi-4-metilpiperidina-1-carboxilato (250 mg, 1,16 mmol) en ACN (6,0 mL), y la reacción se purgó con nitrógeno durante 5–10 minutos para asegurar que la reacción se tornara de color verde. A continuación se agregó 2,2,6,6-tetrametilpiperidina (0,21 mL, 1,2 mmol). La reacción se colocó en un fotorreactor PennOC m1 450 nm

Photoreactor bajo luz azul Blue LED a t. a. durante 24 hrs. La reacción se concentró sobre

20 CELITE® y se purificó por medio de la cromatografía en gel de sílice (0–100 % EtOAc/heptano)

a fin de lograr *rac*-ter-butilo (3*R*,4*R*)-3-((2-(2,6-dioxo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)piperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)oxi)-4-metilpiperidina-1-carboxilato **112** (448 mg, 0,762 mmol) en forma de una espuma oleosa de color amarillo. LCMS [M-H]⁻: 586,4.

Etapas 2: rac-3-(5-(((3*R*,4*R*)-4-metilpiperidin-3-il)oxi)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (**113**)

Compuesto **113** se preparó de acuerdo con el Método general VII iniciando a partir de *rac*-ter-butilo (3*R*,4*R*)-3-((2-(2,6-dioxo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)piperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)oxi)-4-metilpiperidina-1-carboxilato **112** (448 mg, 0,76 mmol). La reacción se apagó con 50 % bicarbonato de sodio acuoso saturado y se extrajo con 4:1 DCM:iPrOH tres veces. Las capas orgánicas se combinaron, se pasaron a través de un separador de fases y se concentraron a fin de lograr *rac*-3-(5-(((3*R*,4*R*)-4-metilpiperidin-3-il)oxi)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona bruta **113** (418 mg, 1,17 mmol). El material se llevó a la siguiente etapa sin purificación. LCMS [M+H]⁺: 358,3.

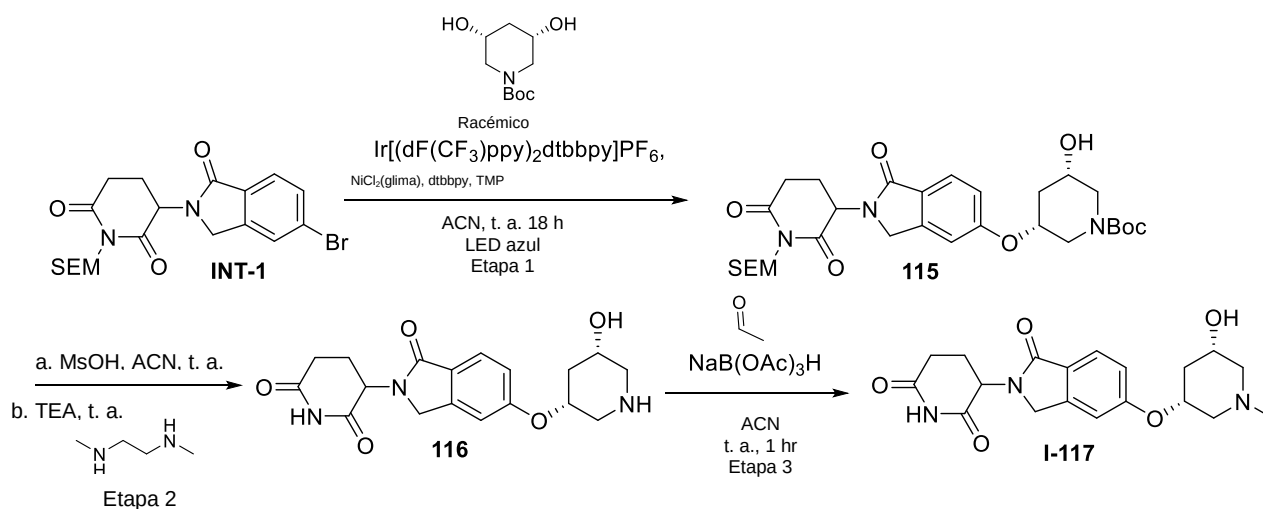
Etapas 3: rac-3-(5-(((3*R*,4*R*)-1-etil-4-metilpiperidin-3-il)oxi)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (**I-114**); (*R*)-3-(5-(((3*R*,4*S*)-1-etil-4-metilpiperidin-3-il)oxi)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona, (*S*)-3-(5-(((3*R*,4*S*)-1-etil-4-metilpiperidin-3-il)oxi)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona, (*R*)-3-(5-(((3*S*,4*R*)-1-etil-4-metilpiperidin-3-il)oxi)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona, y (*S*)-3-(5-(((3*S*,4*R*)-1-etil-4-metilpiperidin-3-il)oxi)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona

A un vial que contenía *rac*-3-(5-(((3*R*,4*R*)-4-metilpiperidin-3-il)oxi)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona **113** (418 mg, 1,17 mmol) y ACN (6,0 mL) se agregó triacetoxiborohidruro de sodio (744 mg, 3,51 mmol) seguido de acetaldehído (132 μ L, 2,4 mmol). La reacción se agitó a t. a. durante 1 hr. La reacción se concentró sobre CELITE® y se purificó por medio de la cromatografía en gel de sílice (0 a 100 % EtOAc:EtOH:Et₃N (v/v/v = 75:25:1) en DCM). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron, se concentraron, y se diluyeron con DMSO:H₂O:ACN (1:1:1). El precipitado se filtró y se lavó con acetona a fin de lograr *rac*-3-(5-(((3*R*,4*R*)-1-etil-4-metilpiperidin-3-il)oxi)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona **I-114** en forma de un sólido de color blanco. LCMS [M+H]⁺: 386,5. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,96 (s, 1H), 7,60 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,18 (s, 1H), 7,06 (dd, *J* = 8,4, 2,2 Hz, 1H), 5,07 (dd, *J* = 13,3, 5,1 Hz, 1H), 4,51 (s, 1H), 4,43 – 4,15 (m, 2H), 2,90 (ddd, *J* = 17,7, 13,6, 5,3 Hz, 2H), 2,55 (d, *J* = 9,4 Hz, 2H), 2,37 (dd, *J* = 13,1, 4,4 Hz, 1H), 2,30 (q, *J* = 7,0 Hz, 3H), 2,11 (m, 1H), 1,99 – 1,82 (m, 2H), 1,72 – 1,47 (m, 2H), 0,93 (ddd, *J* = 13,2, 7,3, 3,9 Hz, 6H). El filtrado se purificó por medio de la HPLC ácida de fase inversa (2–12 % ACN en agua con 0,1 % ácido fórmico como modificador). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron, y se liofilizaron.

La mezcla diastereomérica de isómeros se separó por medio de la SFC quiral [Columna 2 x 25 mm ChromegaChiral CC4 de ES; CO₂ Co-solvente 70 % Etanol con 0,25 % trietilamina; a 60 g/min a 10.000 kPa (100 bar), a 25°C] a fin de lograr cuatro estereoisómeros: **Pico 1 (Ex.**

46A), Rt = 3,2 min, en forma de un sólido de color blanco; **Pico 2 (Ex. 46B)**, Rt = 3,1 min, en forma de un sólido de color blanco. Dos estereoisómeros requirieron separación adicional por medio de SFC quiral [Columna 2,1 x 25 cm Chiralpak AD-H de Chiral Technologies; CO₂ Co-solvente 50 % etanol con 0,25 % trietilamina; a 70 g/min a 10.000 kPa (100 bar), a 25°C] a fin de lograr dos estereoisómeros individuales: **Pico 3 (Ex. 46C)**, Rt = 3,5 min, obtenido en forma de un sólido de color blanco; **Pico 4 (Ex. 46D)**, Rt = 3,7 min, obtenido en forma de un sólido de color blanco. La estereoquímica absoluta de los cuatro estereoisómeros correspondientes a los cuatro picos de producto no se determinó.

Ejemplo 47: *rac*-3-(5-(((3*R*,5*S*)-1-etil-5-hidroxipiperidin-3-il)oxi)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (I-117**)**



Etapa 1: *rac*-Ter-butilo (3*R*,5*S*)-3-((2-(2,6-dioxo-1-((2-(trimethylsilyl)etoxi)metil)piperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)oxi)-5-hidroxipiperidina-1-carboxilato (115**)**

A un vial tapado de 40 mL, se agregaron 3-(5-bromo-1-oxoisindolin-2-il)-1-((2-(trimethylsilyl)etoxi)metil)piperidina-2,6-diona **INT-1** (500 mg, 1,1 mmol), dtbbpy (15 mg, 0,055 mmol), $\text{NiCl}_2(\text{glyme})$ (12 mg, 0,055 mmol), e $\text{Ir}[(\text{dF}(\text{CF}_3)\text{ppy})_2\text{dtbbpy}]\text{PF}_6$ (12 mg, 0,011 mmol). Se agregó *rac*-ter-butilo (3*R*,5*S*)-3,5-dihidroxipiperidina-1-carboxilato (240 mg, 1,1 mmol) en ACN (5,0 mL), y la reacción se purgó con nitrógeno durante 5-10 minutos para asegurar que la reacción se tornara de color verde. A continuación se agregó 2,2,6,6-tetrametilpiperidina (0,20 mL, 1,2 mmol) se agregó. La reacción se colocó en un fotorreactor PennOC m1 450 nm Photoreactor bajo luz azul Blue LED a t. a. durante 18 hrs. La reacción se concentró sobre ISOLUTE® (HM-N Parte Nro. 9800-5000) y se purificó por medio de la cromatografía en gel de sílice (0 a 100 % EtOAc:EtOH:Et₃N (v/v/v = 75:25:1) en DCM) a fin de lograr *rac*-ter-butilo (3*R*,5*S*)-3-((2-(2,6-dioxo-1-((2-(trimethylsilyl)etoxi)metil)piperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)oxi)-5-hidroxipiperidina-1-carboxilato **115** en forma de una espuma incolora. LCMS [$\text{M}+\text{H}^+$]: 434,2.

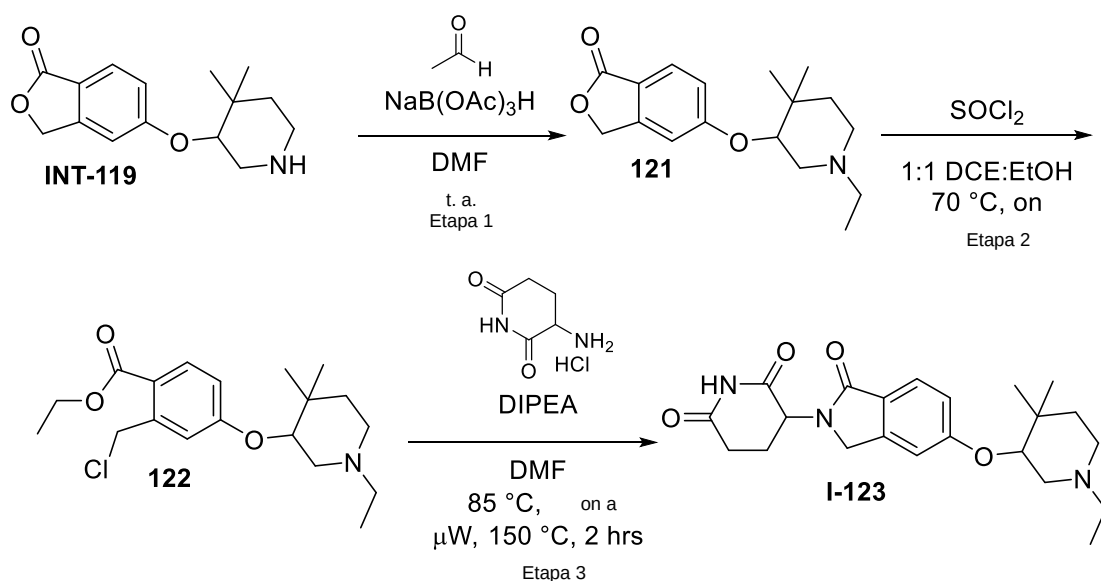
Etapla 2: *rac*-3-(5-(((3*R*,5*S*)-5-hidroxipiperidin-3-il)oxi)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (116**)**

El Compuesto **116** se preparó de acuerdo con el Método general VII iniciando a partir de *rac*-ter-butilo (3*R*,5*S*)-3-((2-(2,6-dioxo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)piperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)oxi)-5-hidroxipiperidina-1-carboxilato **115** (550 mg, 0,93 mmol). La reacción se apagó con 50 % bicarbonato de sodio saturado y se extrajo con 4:1 DCM:iPrOH tres veces. Las capas orgánicas se combinaron, se pasaron a través de un separador de fases y se concentraron. El material bruto se purificó por medio de la cromatografía en gel de sílice (0–100 % EtOH:Et₃N (v/v = 100:1) en diclorometano). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron, se concentraron, se suspendieron en 2:1 de agua:ACN y se liofilizaron a fin de lograr *rac*-3-(5-(((3*R*,5*S*)-5-hidroxipiperidin-3-il)oxi)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona **116** en forma de un sólido de color blanco. LCMS [M+H]⁺: 360,2. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,98 (s, 1H), 7,65 (t, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,24 (d, *J* = 11,1 Hz, 1H), 7,10 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 5,16 (d, *J* = 39,1 Hz, 1H), 4,73 – 4,15 (m, 4H), 3,77 (s, 1H), 3,22 – 2,66 (m, 5H), 2,38 – 2,27 (m, 3H), 1,96 (d, *J* = 34,9 Hz, 2H), 1,57 (d, *J* = 11,2 Hz, 1H).

Etapla 3: *rac*-3-(5-(((3*R*,5*S*)-1-etil-5-hidroxipiperidin-3-il)oxi)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (I-117**)**

A un vial que contenía *rac*-3-(5-(((3*R*,5*S*)-5-hidroxipiperidin-3-il)oxi)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona **116** (34 mg, 0,095 mmol) y ACN (2,0 mL) se agregó triacetoxiborohidruro de sodio (60 mg, 0,28 mmol) seguido de acetaldehído (11 uL, 0,19 mmol). La reacción se agitó a t. a. durante 1 hr. La reacción se concentró sobre CELITE® y se purificó por medio de la cromatografía en gel de sílice (0 a 100 % EtOAc:EtOH:Et₃N (v/v/v = 75:25:1) en DCM). El material se purificó adicionalmente por medio de la HPLC básica de fase inversa (10–30 % ACN en agua con 5 mM NH₄OH como modificador). Los tubos de ensayo contenían 3 gotas ácido fórmico antes de la recolección de muestras. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se liofilizaron a fin de lograr *rac*-3-(5-(((3*R*,5*S*)-1-etil-5-hidroxipiperidin-3-il)oxi)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona **I-117** en forma de un sólido de color blanco. LCMS [M+H]⁺: 388,5. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,94 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,60 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,20 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,10 – 6,97 (m, 1H), 5,06 (dd, *J* = 13,3, 5,0 Hz, 1H), 4,48 (dt, *J* = 10,3, 5,3 Hz, 1H), 4,42 – 4,18 (m, 2H), 3,62 (tt, *J* = 9,7, 4,4 Hz, 1H), 3,10 (d, *J* = 10,3 Hz, 1H), 2,90 (ddd, *J* = 18,8, 11,8, 5,2 Hz, 2H), 2,69 – 2,53 (m, 1H), 2,46 – 2,28 (m, 4H), 2,04 – 1,91 (m, 1H), 1,84 (td, *J* = 10,1, 2,8 Hz, 1H), 1,68 (t, *J* = 10,2 Hz, 1H), 1,17 (qd, *J* = 11,1, 2,8 Hz, 1H), 0,99 (td, *J* = 7,1, 5,0 Hz, 4H).

Ejemplo 48: 3-(5-((1-etil-4,4-dimetilpiperidin-3-il)oxi)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (I-123)



Etapa 1: 5-((1-etil-4,4-dimetilpiperidin-3-il)oxi)isobenzofuran-1(3H)-ona (121)

5 Compuesto **121** se preparó de acuerdo con el Método general X iniciando a partir de enantiómero único 5-((4,4-dimetilpiperidin-3-il)oxi)isobenzofuran-1(3H)-ona **INT-119** (0,1 g, 0,336 mmol) y acetaldehído (0,028 mL, 0,504 mmol). El material bruto se purificó por medio de la cromatografía en gel de sílice (0–100 % 3:1 EtOAc:EtOH con 1 % TEA en heptano) a fin de lograr 5-((1-etil-4,4-dimetilpiperidin-3-il)oxi)isobenzofuran-1(3H)-ona **121** en forma de un
10 aceite de color amarillo. LCMS $[\text{M}+\text{H}]^+$: 290,1.

Etapa 2: Etilo 2-(clorometil)-4-((1-etil-4,4-dimetilpiperidin-3-il)oxi)benzoato (122)

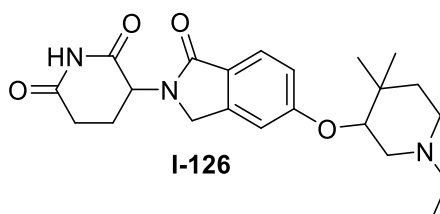
15 A una solución de 5-((1-etil-4,4-dimetilpiperidin-3-il)oxi)isobenzofuran-1(3H)-ona **121** (0,033 g, 0,114 mmol) en dicloroetano (1,0 mL) y etanol (1,0 mL) en un matraz de fondo redondo de 2 cuellos de 25 mL agitado a 70°C se agregó cloruro de tionilo (0,10 mL, 1,368 mmol) por goteo. La reacción se agitó a 70°C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió hasta t. a., se diluyó con agua, y se apagó con bicarbonato de sodio saturado. La mezcla de reacción se extrajo con etilo acetato tres veces. Las capas orgánicas se combinaron, se pasaron a través de un separador de fases y se concentraron. El material bruto se purificó por medio de la cromatografía en gel de sílice (0–100 % EtOAc en heptano) a fin de lograr etilo 2-(clorometil)-4-((1-etil-4,4-dimetilpiperidin-3-il)oxi)benzoato **122** en forma de un aceite de
20 color anaranjado claro. LCMS $[\text{M}+\text{H}]^+$: 354,3.

Etapa 3: 3-(5-((1-etil-4,4-dimetilpiperidin-3-il)oxi)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (I-123)

25 Compuesto **I-123** se preparó de acuerdo con el Método general V iniciando a partir de etilo 2-(clorometil)-4-((1-etil-4,4-dimetilpiperidin-3-il)oxi)benzoato **122** (22,9 mg, 0,065 mmol). La reacción se concentró y se purificó por medio de la cromatografía en gel de sílice empujando el material bruto a través de un tapón de carbón antes de alcanzar la columna de

sílice (0–100 % 3:1 etilo acetato:etanol con 1 % trietilamina en heptano). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se concentraron. El material se purificó adicionalmente por medio de la HPLC básica de fase inversa (25–50 % ACN en agua con 5 mM NH₄OH como modificador). Los tubos de ensayo contenían 3 gotas ácido fórmico antes de la recolección de muestras. Las fracciones puras se combinaron y se liofilizaron a fin de lograr la sal de formiato 3–(5–((1-etil-4,4-dimetilpiperidin-3-il)oxi)–1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona **I-123** en forma de un sólido de color crema. LCMS [M+H]⁺: 400,4. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,76 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,54 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 6,99 (dd, J = 8,3, 2,2 Hz, 1H), 5,00 (dd, J = 13,3, 5,0 Hz, 1H), 4,32 (dd, J = 17,2, 6,1 Hz, 1H), 4,25 – 4,06 (m, 2H), 2,89 – 2,69 (m, 2H), 2,56 – 2,47 (m, 2H), 2,36 – 2,22 (m, 3H), 2,16 – 2,05 (m, 2H), 1,96 – 1,87 (m, 1H), 1,47 – 1,40 (m, 2H), 0,96 – 0,87 (m, 9H). La estereoquímica absoluta en la posición 3 del anillo piperidina de **I-123** no se determinó.

Ejemplo 49: 3–(5–((1-etil-4,4-dimetilpiperidin-3-il)oxi)–1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (I-126)



Ejemplo 49 (I-126) se sintetizó por analogía al **Ejemplo 48** anterior, comenzando con enantiómero único **INT-120**. La estereoquímica absoluta en la posición 3 del anillo piperidina de **I-126** no se determinó.

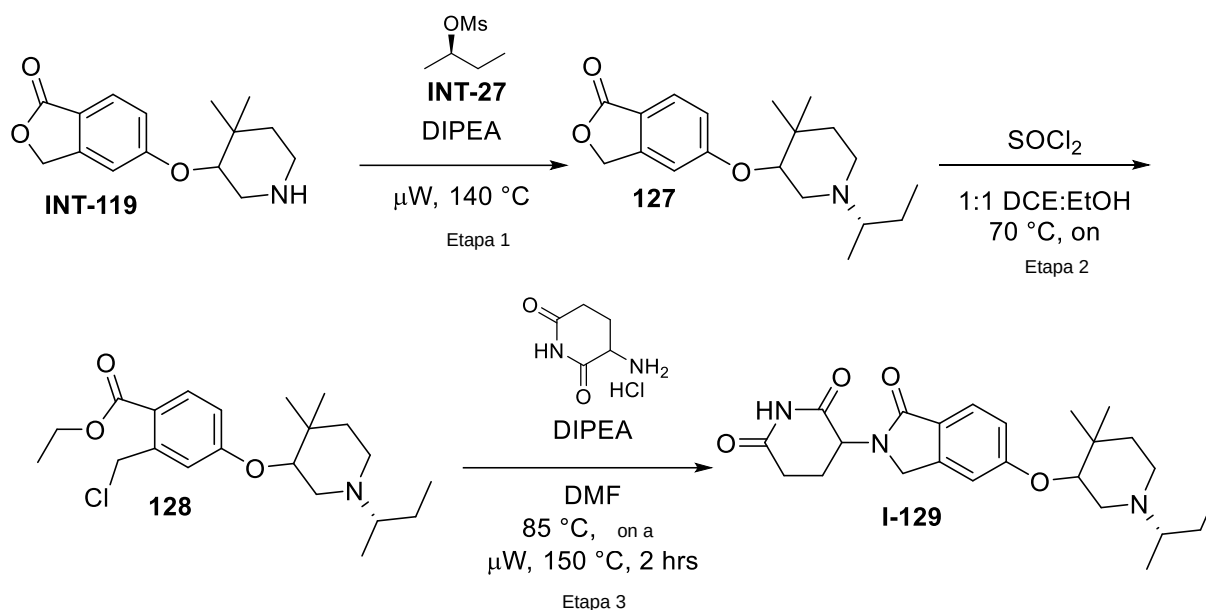
Etapas 1: 5–((1-etil-4,4-dimetilpiperidin-3-il)oxi)isobenzofuran-1(3H)-ona (124) LCMS [M+H]⁺: 290,1.

Etapas 2: 5–((1-etil-4,4-dimetilpiperidin-3-il)oxi)isobenzofuran-1(3H)-ona (125) El material se usó directamente en la siguiente reacción sin purificación. LCMS [M+H]⁺: 354,3.

En la etapa final 3, la reacción se concentró y se purificó por medio de la cromatografía en gel de sílice empujando el material bruto a través de un tapón de carbón antes de alcanzar la columna de sílice (0–100 % 3:1 etilo acetato:etanol con 1 % trietilamina en heptano). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se concentraron. El material se purificó adicionalmente por medio de la HPLC básica de fase inversa (25–50 % ACN en agua con 5 mM NH₄OH como modificador). Los tubos de ensayo contenían 3 gotas de ácido fórmico antes de la recolección de muestras. Las fracciones puras se combinaron y se liofilizaron a fin de lograr la sal de formiato 3–(5–((1-etil-4,4-dimetilpiperidin-3-il)oxi)–1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona **I-126** en forma de un sólido de color blanco. LCMS [M+H]⁺: 400,3. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,28 (s, 1H), 8,21 (s, 2H), 7,55 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,14 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 6,99 (dd, J = 8,3, 2,3 Hz, 1H), 5,00 (dd, J = 13,3, 5,1 Hz, 1H), 4,32 (dd, J = 17,2,

6,2 Hz, 1H), 4,25 – 4,10 (m, 2H), 2,89 – 2,72 (m, 2H), 2,56 – 2,45 (m, 2H), 2,37 – 2,23 (m, 3H), 2,17 – 2,06 (m, 2H), 1,95 – 1,85 (m, 1H), 1,49 – 1,36 (m, 2H), 0,98 – 0,85 (m, 9H).

Ejemplo 50: 3-((1-((S)-sec-butil)-4,4-dimetilpiperidin-3-il)oxi)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (I-129)



5

Etapa 1: 5-((1-((S)-sec-butil)-4,4-dimetilpiperidin-3-il)oxi)isobenzofuran-1(3H)-ona (127)

Compuesto **127** se preparó de acuerdo con el Método general IX iniciando a partir de enantiómero único 5-((4,4-dimetilpiperidin-3-il)oxi)isobenzofuran-1(3H)-ona **INT-119** (0,1 g, 0,383 mmol) y (*R*)-sec-butilo metanosulfonato **INT-27** (0,2 g, 1,314 mmol). El material bruto se purificó por medio de la cromatografía en gel de sílice (0–100 % 3:1 etilo acetato:etanol con 1 % trietilamina en heptano). Las fracciones que contenían producto se combinaron y se concentraron a fin de lograr 5-((1-((S)-sec-butil)-4,4-dimetilpiperidin-3-il)oxi)isobenzofuran-1(3H)-ona **127** en forma de un aceite de color anaranjado claro. LCMS [M+H]⁺: 318,3. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,73 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,02 – 6,94 (m, 1H), 6,95 – 6,86 (m, 1H), 5,16 (s, 2H), 4,21 – 3,98 (m, 1H), 2,78 – 2,71 (m, 1H), 2,54 – 2,26 (m, 4H), 1,60 – 1,43 (m, 3H), 1,27 – 1,12 (m, 1H), 0,99 (s, 3H), 0,97 – 0,86 (m, 6H), 0,85 – 0,79 (m, 3H).

15

Etapa 2: Etilo 4-((1-((S)-sec-butil)-4,4-dimetilpiperidin-3-il)oxi)-2-(clorometil)benzoato (128)

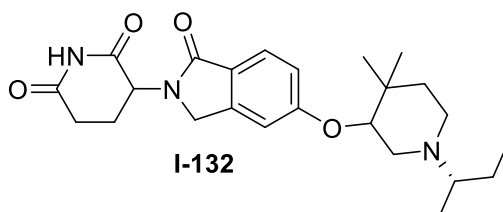
Compuesto **128** se preparó de acuerdo con el Método general IV iniciando a partir de 5-((1-((S)-sec-butil)-4,4-dimetilpiperidin-3-il)oxi)isobenzofuran-1(3H)-ona **127** (0,0408 g, 0,129 mmol). El material bruto se purificó por medio de la cromatografía en gel de sílice (0–100 % EtOAc en heptano) a fin de lograr etilo 4-((1-((S)-sec-butil)-4,4-dimetilpiperidin-3-il)oxi)-2-(clorometil)benzoato **128** en forma de un aceite de color anaranjado marrón. El material se usó directamente en la siguiente reacción. LCMS [M+H]⁺: 382,2.

25

Etapa 3: 3-(5-((1-((S)-sec-butil)-4,4-dimetilpiperidin-3-il)oxi)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (I-129)

Compuesto **I-129** se preparó de acuerdo con el Método general V iniciando a partir de etilo 4-((1-((S)-sec-butil)-4,4-dimetilpiperidin-3-il)oxi)-2-(clorometil)benzoato **128** (49,3 mg, 0,129 mmol). La reacción se concentró y se purificó por medio de la cromatografía en gel de sílice empujando el material bruto a través de un tapón de carbón antes de alcanzar la columna de sílice (0–100 % 3:1 etilo acetato:etanol con 1 % trietilamina en heptano). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se concentraron. El material se purificó adicionalmente por medio de la HPLC básica de fase inversa (35–60 % ACN en agua con 5 mM NH₄OH como modificador). Los tubos de ensayo contenían 3 gotas ácido fórmico antes de la recolección de muestras. Las fracciones puras se combinaron y se liofilizaron a fin de lograr la sal de formiato 3-(5-((1-((S)-sec-butil)-4,4-dimetilpiperidin-3-il)oxi)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona **I-129** en forma de un sólido de color blanco. LCMS [M+H]⁺: 428,4. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,89 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,54 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,13 – 7,07 (m, 1H), 6,99 – 6,94 (m, 1H), 5,00 (dd, *J* = 13,3, 5,1 Hz, 1H), 4,32 (dd, *J* = 17,2, 4,3 Hz, 1H), 4,19 (dd, *J* = 17,3, 3,9 Hz, 1H), 4,14 – 4,03 (m, 1H), 2,83 (ddd, *J* = 17,3, 13,5, 5,4 Hz, 1H), 2,72 – 2,58 (m, 1H), 2,56 – 2,48 (m, 1H), 2,40 – 2,17 (m, 5H), 1,95 – 1,81 (m, 1H), 1,49 – 1,30 (m, 3H), 1,21 – 1,07 (m, 1H), 0,97 – 0,88 (m, 6H), 0,83 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H), 0,81 – 0,68 (m, 3H). La estereoquímica absoluta en la posición 3 del anillo piperidina de **I-129** no se determinó.

Ejemplo 51: 3-(5-((1-((S)-sec-butil)-4,4-dimetilpiperidin-3-il)oxi)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (I-132)



Ejemplo 51 (I-132) se sintetizó por analogía al **Ejemplo 50** anterior comenzando con el enantiómero único **INT-120**. La estereoquímica absoluta en la posición 3 del anillo piperidina de **I-132** no se determinó.

Etapa 1: 5-((1-((S)-sec-butil)-4,4-dimetilpiperidin-3-il)oxi)isobenzofuran-1(3H)-ona (130)

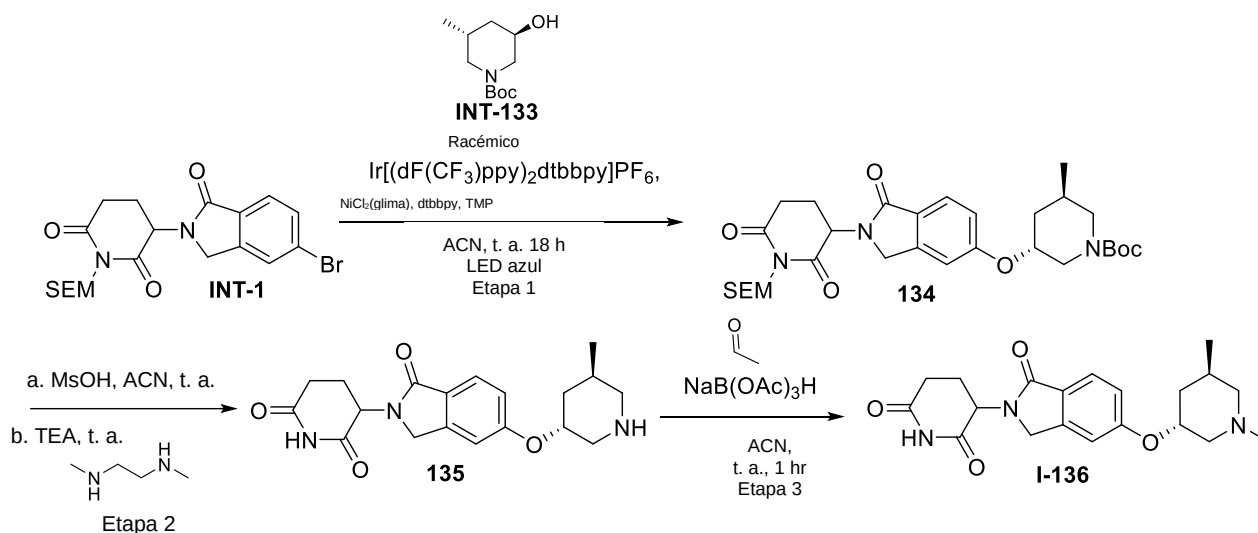
LCMS [M+H]⁺: 318,4. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,81 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,10 – 7,03 (m, 1H), 7,00 – 6,94 (m, 1H), 5,24 (s, 2H), 4,24 – 4,10 (m, 1H), 2,85 – 2,76 (m, 1H), 2,60 – 2,33 (m, 4H), 1,64 – 1,47 (m, 3H), 1,35 – 1,21 (m, 1H), 1,07 (s, 3H), 1,03 (s, 3H), 1,00 – 0,95 (m, 3H), 0,94 – 0,87 (m, 3H).

Etapa 2: Etilo 4-((1-((S)-sec-butil)-4,4-dimetilpiperidin-3-il)oxi)-2-(clorometil)benzoato (131)

El material se usó directamente en la siguiente reacción. LCMS [M+H]⁺: 382,3.

En la etapa final 3, el material se purificó adicionalmente por medio de la HPLC básica de fase inversa (35–60 % ACN en agua con 5 mM NH₄OH como modificador). Los tubos de ensayo contenían 3 gotas ácido fórmico antes de la recolección de muestras. Las fracciones puras se combinaron y se liofilizaron a fin de lograr la sal de formiato 3–(5–((1–((S)–sec–butil)–4,4–dimetilpiperidin–3–il)oxi)–1–oxoisindolin–2–il)piperidina–2,6–diona **I-132** en forma de un sólido de color blanco. LCMS [M+H]⁺: 428,5. ¹H RMN (400 MHz, DMSO–d₆) δ 10,89 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,54 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,10 (dd, J = 8,1, 2,2 Hz, 1H), 7,01 – 6,95 (m, 1H), 5,00 (dd, J = 13,3, 5,1 Hz, 1H), 4,32 (dd, J = 17,3, 5,1 Hz, 1H), 4,19 (dd, J = 17,3, 5,9 Hz, 1H), 4,14 – 4,05 (m, 1H), 2,83 (ddd, J = 17,1, 13,5, 5,4 Hz, 1H), 2,70 – 2,62 (m, 1H), 2,56 – 2,49 (m, 1H), 2,36 – 2,19 (m, 5H), 1,96 – 1,86 (m, 1H), 1,49 – 1,31 (m, 3H), 1,22 – 1,07 (m, 1H), 0,96 – 0,89 (m, 6H), 0,83 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 0,80 – 0,71 (m, 3H).

Ejemplo 52: *rac*–3–(5–(((3*R*,5*R*)–1–Etil–5–metilpiperidin–3–il)oxi)–1–oxoisindolin–2–il)piperidina–2,6–diona (I-136**)**



Etapa 1: *rac*–Ter–butilo (3*R*,5*R*)–3–((2–(2,6–dioxo–1–((2–(trimetilsilil)etoxi)metil)piperidin–3–il)–1–oxoisindolin–5–il)oxi)–5–metilpiperidina–1–carboxilato (134**)**

A un vial tapado de 40 mL, se agregaron 3–(5–bromo–1–oxoisindolin–2–il)–1–((2–(trimetilsilil)etoxi)metil)piperidina–2,6–diona **INT-1** (988 mg, 2,2 mmol), dtbbpy (29,2 mg, 0,11 mmol), NiCl₂(glimma) (24 mg, 0,11 mmol), e Ir[(dF(CF₃)ppy)₂dtbbpy]PF₆ (24 mg, 0,022 mmol). Se agregó *rac*–Ter–butilo (3*R*,5*R*)–3–hidroxi–5–metilpiperidina–1–carboxilato **INT-133** (469 mg, 2,2 mmol) en ACN (10,0 mL), y la reacción se purgó con nitrógeno durante 5–10 minutos para asegurar que la reacción se tornara de color verde. A continuación se agregó 2,2,6,6–tetrametilpiperidina (0,39 mL, 2,3 mmol). La reacción se colocó en un fotorreactor PennOC m1 450 nm Photoreactor bajo luz azul Blue LED a t. a. durante 24 hrs, y 48 hrs, sin LED. La reacción se concentró sobre CELITE® y se purificó por medio de la cromatografía en gel de sílice (0–100 % EtOAc en heptano) a fin de lograr *rac*–ter–butilo (3*R*,5*R*)–3–((2–(2,6–dioxo–1–

((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)piperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)oxi)-5-metilpiperidina-1-carboxilato **134**. LCMS [M-H]⁻: 586,3.

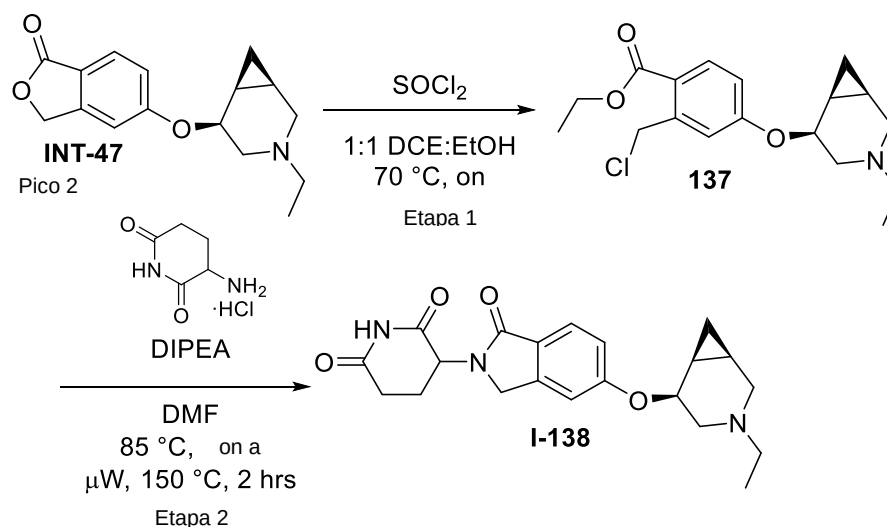
Etapla 2: *rac*-3-(5-(((3*R*,5*R*)-5-metilpiperidin-3-il)oxi)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (135)

5 Compuesto **135** se preparó de acuerdo con el Método general VII iniciando a partir de *rac*-ter-butilo (3*R*,5*R*)-3-((2-(2,6-dioxo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)piperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)oxi)-5-metilpiperidina-1-carboxilato **134** (1,11 g, 1,89 mmol). La reacción se apagó con 50 % bicarbonato de sodio acuoso saturado y se extrajo con 4:1 DCM:iPrOH tres veces. Las capas orgánicas se combinaron, se pasaron a través de un separador de fases y se
10 concentraron a fin de lograr *rac*-3-(5-(((3*R*,5*R*)-5-metilpiperidin-3-il)oxi)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona **135**. El material se usó directamente en la siguiente reacción sin purificación. LCMS [M+H]⁺: 358,2.

Etapla 3: *rac*-3-(5-(((3*R*,5*R*)-1-etil-5-metilpiperidin-3-il)oxi)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (I-136)

15 A un vial que contenía *rac*-3-(5-(((3*R*,5*R*)-5-metilpiperidin-3-il)oxi)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona **135** (629 mg, 1,76 mmol) y ACN (10,0 mL) se agregó triacetoxiborohidruro de sodio (1,12 g, 5,28 mmol) seguido de acetaldehído (200 μ L, 3,5 mmol). La reacción se agitó a t. a. durante 1 hr. La reacción se vertió en bicarbonato de sodio acuoso saturado y se extrajo con 4:1 DCM/iPrOH tres veces. Las capas orgánicas se combinaron, se
20 pasaron a través de un separador de fases, y se concentraron sobre CELITE®. El material bruto se purificó por medio de la cromatografía en gel de sílice (0 a 100 % EtOAc:EtOH:Et₃N (v/v/v = 75:25:1) en DCM) a fin de lograr producto. El material se disolvió en 1:1:1 DMSO:agua:ACN (v/v/v = 1:1:1) y se purificó adicionalmente por medio de la HPLC básica de fase inversa (15–40 % ACN en agua con 5 mM NH₄OH como modificador). Los tubos de
25 ensayo contenían 3 gotas ácido fórmico antes de la recolección de muestras. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se liofilizaron a fin de lograr *rac*-3-(5-(((3*R*,5*R*)-1-etil-5-metilpiperidin-3-il)oxi)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona **I-136**. LCMS [M+H]⁺: 386,3. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,95 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,60 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,16 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,04 (dd, *J* = 8,4, 2,2 Hz, 1H), 5,07 (dd, *J* = 13,3, 5,1 Hz, 1H), 4,77 – 4,64 (m, 1H), 4,46 – 4,15 (m, 2H), 2,94 – 2,84 (m, 2H), 2,71 (d, *J* = 10,8 Hz, 1H), 2,59 (ddd, *J* = 17,3, 4,5, 2,4 Hz, 1H), 2,39 – 2,29 (m, 3H), 2,23 (d, *J* = 12,2 Hz, 1H), 1,98 (ddd, *J* = 9,9, 5,4, 2,7 Hz, 2H), 1,86 (d, *J* = 13,9 Hz, 1H), 1,72 (t, *J* = 10,1 Hz, 1H), 1,29 (t, *J* = 12,2 Hz, 1H), 0,95 (td, *J* = 7,2, 1,6 Hz, 3H), 0,87 (dd, *J* = 6,8, 1,2 Hz, 3H).

Ejemplo 53: 3-(5-(((1*R,5*R**,6*R**)-3-etil-3-azabicyclo[4,1,0]heptan-5-il)oxi)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (I-138)**



Etapa 1: Etilo 2-(clorometil)-4-(((1*R,5*S**,6*S**)-3-etil-3-azabicyclo[4,1,0]heptan-5-il)oxi)benzoato (137)**

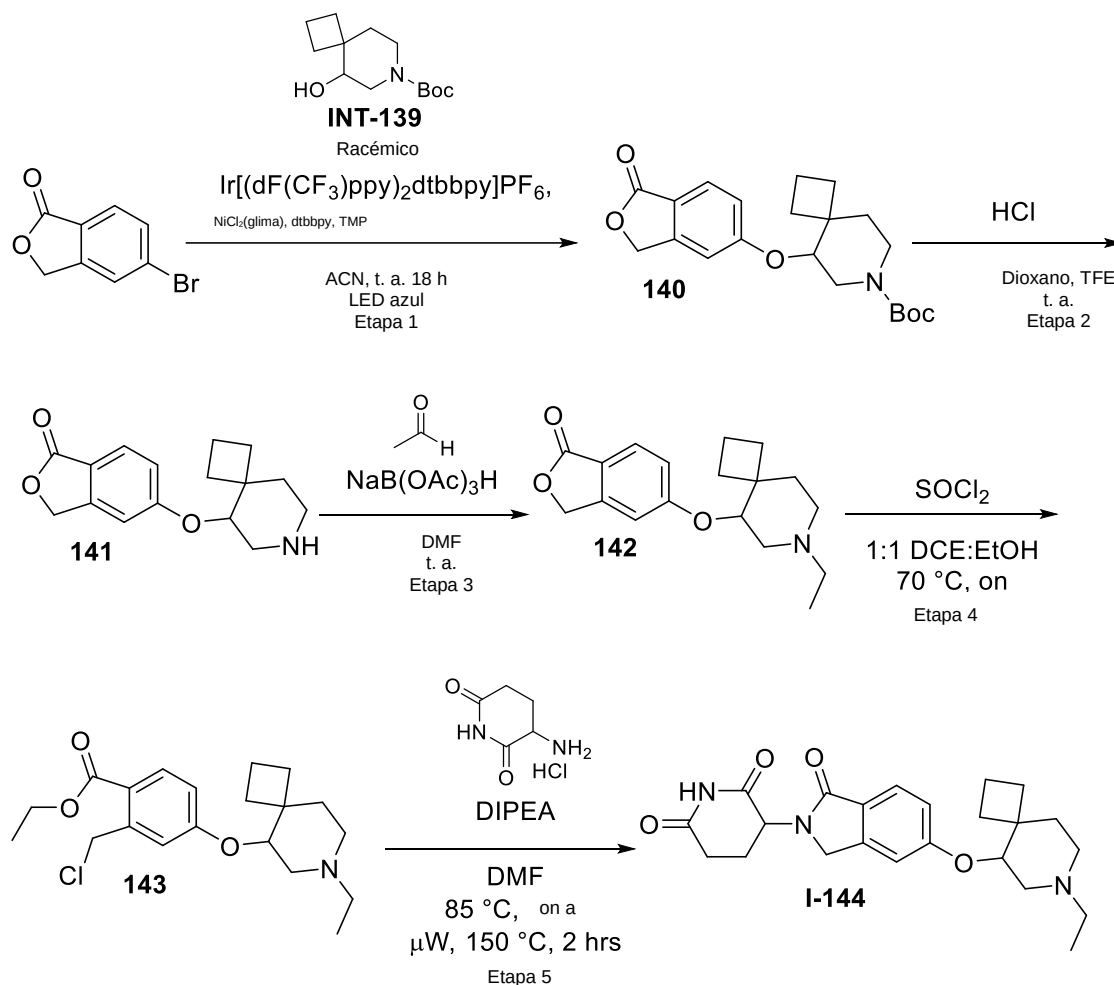
Compuesto **137** se preparó de acuerdo con el Método general IV iniciando a partir de 5-(((1*R**,5*S**,6*S**)-3-etil-3-azabicyclo[4,1,0]heptan-5-il)oxi)isobenzofuran-1(3*H*)-ona **INT-47 Pico 2** (77,8 mg, 0,29 mmol). El material bruto se purificó por medio de la cromatografía en gel de sílice (0–100 % EtOAc en heptano) a fin de lograr etilo 2-(clorometil)-4-(((1*R**,5*S**,6*S**)-3-etil-3-azabicyclo[4,1,0]heptan-5-il)oxi)benzoato **137** en forma de un aceite de color marrón. LCMS [M+H]⁺: 338,2.

Etapa 2: 3-(5-(((1*R,5*S**,6*S**)-3-etil-3-azabicyclo[4,1,0]heptan-5-il)oxi)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (I-138)**

Compuesto **I-138** se preparó de acuerdo con el Método general V iniciando a partir de etilo 2-(clorometil)-4-(((1*R**,5*S**,6*S**)-3-etil-3-azabicyclo[4,1,0]heptan-5-il)oxi)benzoato **137** (70 mg, 0,21 mmol). La reacción se concentró y se purificó por medio de la cromatografía en gel de sílice empujando el material bruto a través de un tapón de carbón antes de alcanzar la columna de sílice (0–100 % EtOAc:EtOH:Et₃N (v/v/v = 75:25:1) en heptano). Las fracciones puras se combinaron, se concentraron, y se purificaron adicionalmente por medio de la HPLC de fase inversa (15–40 % ACN en agua con 5 mM NH₄OH como modificador). Los tubos de ensayo contenían 3 gotas ácido fórmico antes de la recolección de muestras. Las fracciones puras se combinaron y se liofilizaron a fin de lograr la sal de formiato de 3-(5-(((1*R**,5*S**,6*S**)-3-etil-3-azabicyclo[4,1,0]heptan-5-il)oxi)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona **I-138** en forma de un sólido de color blanco. LCMS [M+H]⁺: 384,2. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,30 (s, 2H), 7,60 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,23 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,08 (dd, *J* = 8,7, 2,4 Hz, 1H), 5,08 (dd, *J* = 13,3, 5,0 Hz, 1H), 5,02 – 4,91 (m, 1H), 4,39 (d, *J* = 17,1 Hz, 1H), 4,26 (d, *J* = 17,0 Hz, 1H), 2,92 (ddd, *J* = 18,0, 13,5, 5,4 Hz, 1H), 2,71 (d, *J* = 11,0 Hz, 1H), 2,65 – 2,56 (m, 1H), 2,47 – 2,36 (m, 3H), 2,35 – 2,25 (m, 3H), 2,04 – 1,93 (m, 1H), 1,57 – 1,46 (m, 1H), 1,33 – 1,20 (m,

1H), 0,97 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H), 0,73 – 0,65 (m, 1H), 0,48 – 0,39 (m, 1H). La estereoquímica absoluta de **I-138** no se determinó.

Ejemplo 54: *rac*-3-(5-((-7-etil-7-azaspiro[3,5]nonan-5-il)oxi)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (I-144**)**



5

Etapa 1: *rac*-Ter-butilo 5-((1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)oxi)-7-azaspiro[3,5]nonano-7-carboxilato (140**)**

A un vial tapado de 40 mL, se agregaron 5-bromoisobenzofuran-1(3H)-ona (45 mg, 0,21 mmol), *rac*-ter-butilo 5-hidroxi-7-azaspiro[3,5]nonano-7-carboxilato (52 mg, 0,22 mmol),
 10 dtbbpy (5,7 mg, 0,021 mmol), $\text{NiCl}_2(\text{glimma})$ (4,6 mg, 0,021 mmol), e $\text{Ir}[(\text{dF}(\text{CF}_3)\text{ppy})_2\text{dtbbpy}]\text{PF}_6$ (4,7 mg, 4,2 μmol). Se agregó ACN (0,9 mL), y la reacción se purgó con nitrógeno durante 5–10 minutos para asegurar que la reacción se tornara de color verde. A continuación se agregó 2,2,6,6-tetrametilpiperidina (37 μL , 0,22 mmol). La reacción se colocó en un fotorreactor PennOC m1 450 nm Photoreactor bajo luz azul Blue LED a t. a. durante 18 hrs. La reacción se
 15 concentró sobre CELITE® y se purificó por medio de la cromatografía en gel de sílice (0–100 % EtOAc en heptano) a fin de lograr *rac*-ter-butilo 5-((1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)oxi)-7-azaspiro[3,5]nonano-7-carboxilato **140** en forma de un sólido de color amarillo claro. LCMS $[\text{M}+\text{H}-\text{ter-butil}]^+$: 318,3.

Etapa 2: *rac*-5-((7-azaspiro[3,5]nonan-5-il)oxi)isobenzofuran-1(3H)-ona (141**)**

Compuesto **141** se preparó de acuerdo con el Método general II iniciando a partir de *rac*-ter-butilo 5-((1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)oxi)-7-azaspiro[3,5]nonano-7-carboxilato **140** (23 mg, 0,062 mmol). La reacción se concentró a fin de lograr *rac*-5-((7-azaspiro[3,5]nonan-5-il)oxi)isobenzofuran-1(3H)-ona **141** en forma de un aceite de color amarillo claro. El material se usó directamente en la siguiente etapa. LCMS [M+H]⁺: 274,1.

Etapas 3: *rac*-5-((7-etil-7-azaspiro[3,5]nonan-5-il)oxi)isobenzofuran-1(3H)-ona (142)

Compuesto **142** se preparó de acuerdo con el Método general X iniciando a partir de *rac*-5-((7-azaspiro[3,5]nonan-5-il)oxi)isobenzofuran-1(3H)-ona **141** (17 mg, 0,062 mmol) y acetaldehído (5,3 µL, 0,093 mmol). El material bruto se purificó por medio de la cromatografía en gel de sílice (0-20 % metanol en DCM) a fin de lograr *rac*-5-((7-etil-7-azaspiro[3,5]nonan-5-il)oxi)isobenzofuran-1(3H)-ona **142** en forma de un sólido de color anaranjado claro. LCMS [M+H]⁺: 302,2.

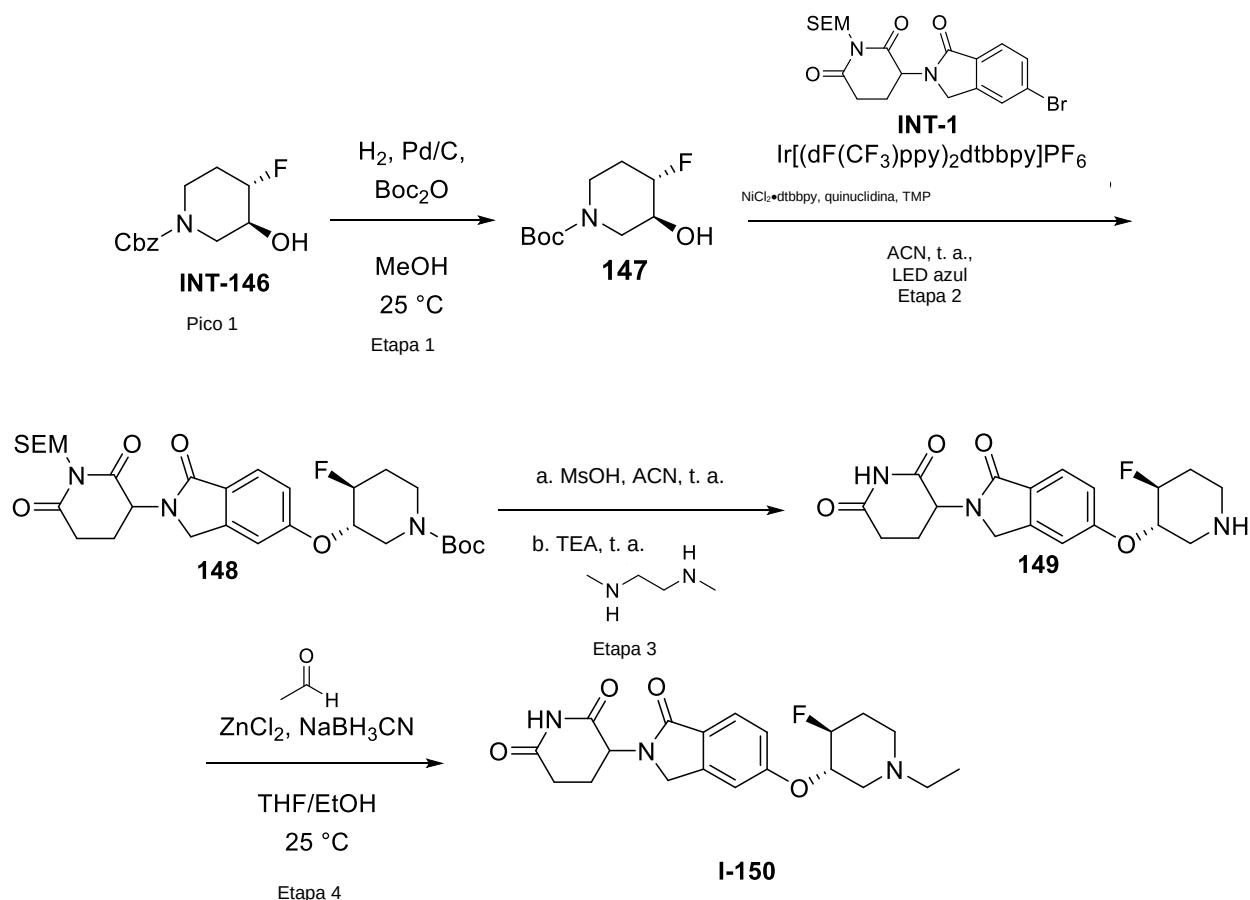
Etapas 4: *rac*-Étilo 2-(clorometil)-4-((7-etil-7-azaspiro[3,5]nonan-5-il)oxi)benzoato (143)

Compuesto **143** se preparó de acuerdo con el Método general IV iniciando a partir de *rac*-5-((7-etil-7-azaspiro[3,5]nonan-5-il)oxi)isobenzofuran-1(3H)-ona **142** (12,5 mg, 0,041 mmol) a fin de lograr *rac*-étilo 2-(clorometil)-4-((7-etil-7-azaspiro[3,5]nonan-5-il)oxi)benzoato **143** en forma de un aceite de color naranja marrón. El material se llevó a la siguiente etapa sin purificación. LCMS [M+H]⁺: 366,3.

Etapas 5: *rac*-3-(5-((7-etil-7-azaspiro[3,5]nonan-5-il)oxi)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (I-144)

Compuesto **I-144** se preparó de acuerdo con el Método general V iniciando a partir de *rac*-étilo 2-(clorometil)-4-((7-etil-7-azaspiro[3,5]nonan-5-il)oxi)benzoato **143** (15 mg, 0,041 mmol). La reacción se concentró y se purificó por medio de la HPLC básica de fase inversa (25-50 % ACN en agua con 5 mM NH₄OH como modificador). Los tubos de ensayo contenían 3 gotas ácido fórmico antes de la recolección de muestras. Las fracciones puras se combinaron y se liofilizaron a fin de lograr la sal de formiato de *rac*-3-(5-((7-etil-7-azaspiro[3,5]nonan-5-il)oxi)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona **I-144** en forma de un sólido de color azul claro. LCMS [M+H]⁺: 412,2. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,88 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,56 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,17 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,03 (dd, *J* = 8,4, 2,2 Hz, 1H), 5,00 (dd, *J* = 13,3, 5,0 Hz, 1H), 4,32 (dd, *J* = 17,2, 7,3 Hz, 1H), 4,26 - 4,13 (m, 2H), 3,00 - 2,90 (m, 1H), 2,84 (ddd, *J* = 17,3, 13,7, 5,4 Hz, 1H), 2,52 (ddd, *J* = 17,4, 4,5, 2,4 Hz, 1H), 2,33 (td, *J* = 13,2, 4,5 Hz, 1H), 2,27 - 2,17 (m, 2H), 2,11 (d, *J* = 14,1 Hz, 2H), 1,95 - 1,70 (m, 4H), 1,55 (dtd, *J* = 26,1, 9,6, 4,1 Hz, 2H), 0,91 (d, *J* = 6,7 Hz, 4H), 0,86 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H).

Ejemplo 55: 3-(5-(((3S*,4S*)-1-etil-4-fluoropiperidin-3-il)oxi)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (I-150)



5 Etapa 1: Ter-butilo (3S*,4S*)-4-fluoro-3-hidroxipiperidina-1-carboxilato (147)

A una solución de bencilo (3S*,4S*)-4-fluoro-3-hidroxipiperidina-1-carboxilato **INT-146 Pico 1** (estereoquímica absoluta desconocida) (230 mg, 0,91 mmol) en MeOH (2 mL) se agregaron Boc_2O (218 mg, 0,23 mL, 1,0 mmol) y 10 % Pd/C (50 mg, 0,047 mmol). La mezcla se agitó bajo una atmósfera de gas hidrógeno a t. a. durante 16 hrs. La suspensión se filtró a través de una almohadilla de CELITE®, la almohadilla se lavó con MeOH (3 x 5 mL), y los filtrados combinados se concentraron. El material bruto se purificó por medio de la cromatografía en gel de sílice (30–55 % etilo acetato en éter de petróleo), y las fracciones con producto puro se concentraron a fin de lograr ter-butilo (3S*,4S*)-4-fluoro-3-hidroxipiperidina-1-carboxilato **147** en forma de un aceite incoloro. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4,60 – 4,41 (m, 1H), 4,00 – 3,72 (m, 3H), 3,11 (br s, 2H), 2,69 – 2,38 (m, 1H), 2,16 – 2,06 (m, 1H), 1,72 (br s, 1H), 1,48 (s, 9H).

Etapa 2: Ter-butilo (3S*,4S*)-3-((2-(2,6-dioxo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)piperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)oxi)-4-fluoropiperidina-1-carboxilato (148)

Una mezcla de 3-(5-bromo-1-oxoisindolin-2-il)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)piperidina-2,6-diona **INT-1** (100 mg, 0,22 mmol), ter-butilo (3S*,4S*)-4-fluoro-3-hidroxipiperidina-1-carboxilato (97 mg, 0,44 mmol), $Ir[dF(CF_3)ppy]_2(dtbbpy)(PF_6)$ (3 mg, 0,002 mmol) y $NiCl_2 \cdot dtbbpy$

(4 mg, 0,011 mmol), quinuclidina (3 mg, 0,022 mmol), TMP (62 mg, 0,44 mmol) en ACN (2,0 mL) se desgasificó con gas nitrógeno tres veces. El vial de reacción se selló con parafilm, se colocó a 2 cm de una LED azul, y se irradió a t. a. durante 16 hrs. La mezcla de reacción se filtró, y la torta filtro se lavó con ACN (3 x 5 mL). Los filtrados combinados se concentraron. El

5 material bruto se purificó por medio de la cromatografía en gel de sílice (20–60 % EtOAc en éter de petróleo), y las fracciones que contenían el producto puro se concentraron a fin de lograr ter–butilo (3S*,4S*)–3–((2–(2,6–dioxo–1–((2–(trimetilsilil)etoxi)metil)piperidin–3–il)–1–oxoisindolin–5–il)oxi)–4–fluoropiperidina–1–carboxilato **148** en forma de un aceite de color amarillo brillante. LCMS [M–27]⁺: 564,4. ¹H RMN (400 MHz, DMSO–d₆) δ 7,66 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,27 (br s, 1H), 7,19 – 7,07 (m, 1H), 5,20 – 5,12 (m, 1H), 5,11 – 4,79 (m, 3H), 4,68 – 4,52 (m, 1H), 4,47 – 4,18 (m, 2H), 3,58 – 3,46 (m, 3H), 3,12 – 2,98 (m, 1H), 2,86 – 2,73 (m, 1H), 2,38 – 2,30 (m, 1H), 2,07 (s, 9H), 1,75 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 1,26 (br s, 5H), 0,89 – 0,77 (m, 2H), –0,02 (s, 9H).

Etapas 3: 3–(5–(((3S*,4S*)–4–fluoropiperidin–3–il)oxi)–1–oxoisindolin–2–il)piperidina–2,6–diona (149)

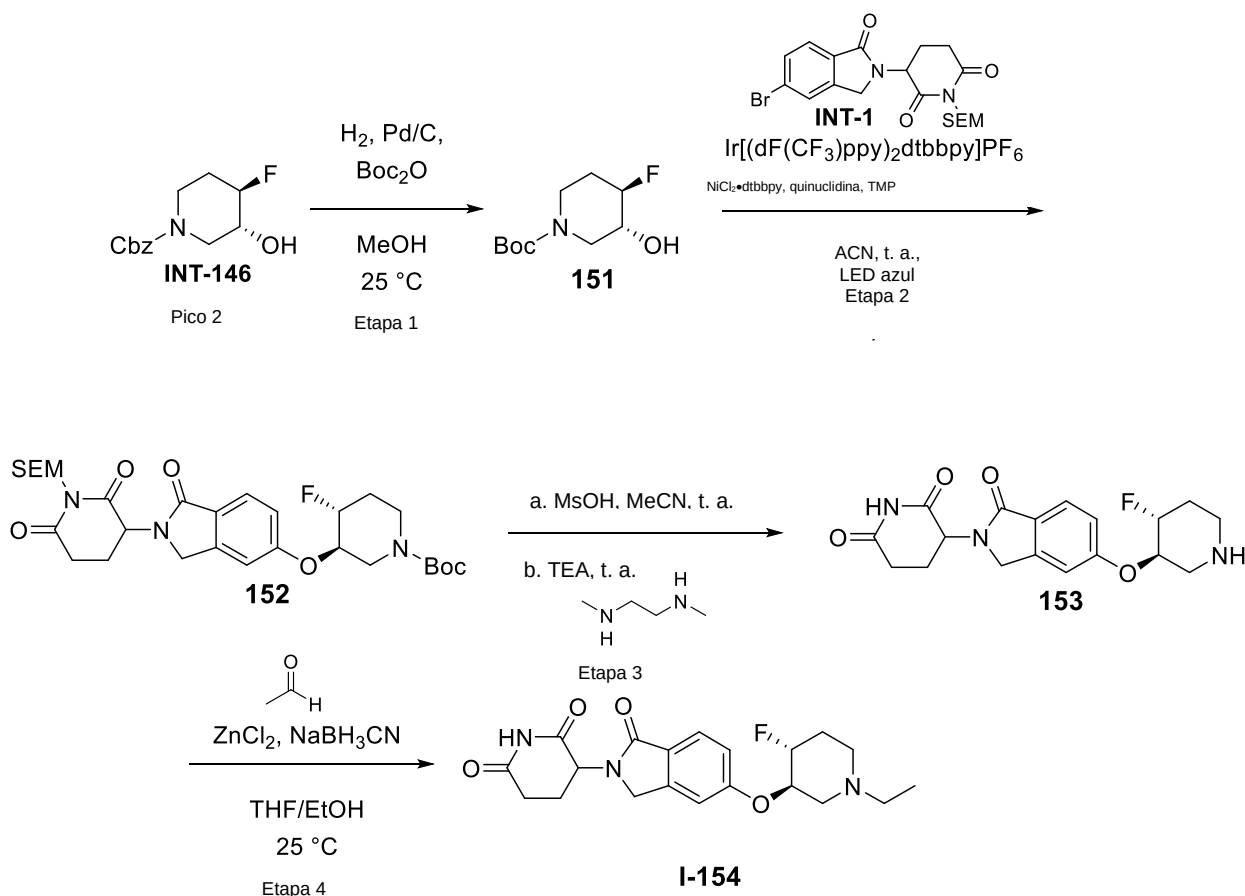
A una mezcla de ter–butilo (3S*,4S*)–3–((2–(2,6–dioxo–1–((2–(trimetilsilil)etoxi)metil)piperidin–3–il)–1–oxoisindolin–5–il)oxi)–4–fluoropiperidina–1–carboxilato **148** (80 mg, 0,13 mmol) en ACN (1,0 mL) se agregó MsOH (130 mg, 0,09 mL, 1,35 mmol). La reacción se agitó a t. a. durante 12 hrs. Luego se agregaron Et₃N (178 mg, 0,24 mL, 1,76 mmol) y DMEDA (20 mg, 0,02 mL, 0,23 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a t. a. durante 8 hrs. La mezcla de reacción se concentró, se disolvió en DMSO y se purificó por medio de la cromatografía de columna de fase inversa (fase sólida: XB–C18, 20–35 μm, 100 Å, 0–18 % acetonitrilo en agua con 0,1 % ácido fórmico). Las fracciones que contenían producto puro se concentraron a fin de eliminar ACN y luego se liofilizaron a fin de lograr 3–(5–(((3S*,4S*)–4–fluoropiperidin–3–il)oxi)–1–oxoisindolin–2–il)piperidina–2,6–diona **149** en forma de un sólido de color amarillo. LCMS [M+H]⁺: 362,1.

Etapas 4: 3–(5–(((3S*,4S*)–1–etil–4–fluoropiperidin–3–il)oxi)–1–oxoisindolin–2–il)piperidina–2,6–diona (I–150)

A una mezcla de 3–(5–(((3S*,4S*)–4–fluoropiperidin–3–il)oxi)–1–oxoisindolin–2–il)piperidina–2,6–diona **149** (20 mg, 0,06 mmol) y acetaldehído (49 mg, 0,44 mmol, 40 %) en THF:EtOH (1:1, 0,5 mL) se agregó 2M ZnCl₂ en THF (0,08 mL, 0,17 mmol), y la mezcla se agitó a t. a. durante 1 hr. Se agregó NaBH₃CN (10 mg, 0,17 mmol) a la mezcla de reacción, y la mezcla de reacción se agitó a t. a. durante 15 hrs. Se agregó más acetaldehído (30 mg, 0,26 mmol 40 %) a la mezcla de reacción, que se agitó a t. a. durante 16 hrs. La suspensión se filtró, y la torta filtro se lavó con ACN (3 x 5 mL). Los filtrados combinados se concentraron. El material bruto se disolvió en DMSO y se purificó por medio de la HPLC de fase inversa (1–25 % ACN en agua con 0,225 % ácido fórmico como modificador). Las fracciones que contenían el producto puro se concentraron a fin de eliminar el ACN y se liofilizaron a fin de lograr la sal de

formiato 3-(5-(((3*S**,4*S**)-1-etil-4-fluoropiperidin-3-il)oxi)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona **I-150** en forma de un sólido blanquecino. LCMS [M+H]⁺: 390,1. ¹H RMN(400 MHz, ACETONITRILÓ-d₃) δ 9,04 (br s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,65 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,11 – 7,00(m, 1H), 5,04 – 5,95 (m, 1H), 4,82 – 4,59 (m, 2H), 4,40 – 4,23 (m, 2H), 3,32 – 3,22 (m, 1H), 3,02 – 2,93 (m, 1H), 2,87 – 2,68 (m, 2H), 2,61 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 2,48 – 2,32 (m, 3H), 2,28 – 2,16 (m, 1H), 2,10 – 1,98 (m, 1H), 1,93 (br s, 1H), 1,08 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). ¹⁹F RMN(400 MHz, ACETONITRILÓ-d₃) δ –185,5. La estereoquímica absoluta en las posiciones 3 y 4 del anillo piperidina no se determinó.

Ejemplo 56: 3-(5-(((3*R,4*R**)-1-etil-4-fluoropiperidin-3-il)oxi)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (**I-154**)**



Etapa 1: Ter-butilo (3*R,4*R**)-4-fluoro-3-hidroxipiperidina-1-carboxilato (**151**)**

A una mezcla de bencilo (3*R**,4*R**)-4-fluoro-3-hidroxipiperidina-1-carboxilato **INT-146** **pico 2** (estereoquímica absoluta no determinada) (240 mg, 0,95 mmol) en MeOH (2,0 mL) se agregaron Boc₂O (227 mg, 0,24 mL, 1,04 mmol) y 10 % Pd/C (50 mg, 0,047 mmol). La mezcla se agitó bajo una atmósfera de gas hidrógeno a t. a. durante 16 hrs. La suspensión se filtró a través de una almohadilla de CELITE®, la almohadilla se lavó con MeOH (3 x 5 mL), y los filtrados combinados se concentraron. El material bruto se purificó por medio de la cromatografía en gel de sílice (20–50 % etilo acetato en éter de petróleo), y las fracciones con producto puro se concentraron a fin de lograr ter-butilo (3*R**,4*R**)-4-fluoro-3-hidroxipiperidina-1-carboxilato **151** en forma de un aceite incoloro. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃)

δ 4,60 – 4,39 (m, 1H), 4,04 – 3,72 (m, 3H), 3,10 (d, J = 1,6 Hz, 2H), 2,54 – 2,30 (m, 1H), 2,16 – 2,03 (m, 1H), 1,82 – 1,68 (m, 1H), 1,48 (s, 9H).

Etapla 2: Ter-butilo (3*R,4*R**)-3-((2-(2,6-dioxo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)piperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)oxi)-4-fluoropiperidina-1-carboxilato (152)**

5 Una mezcla de 3-(5-bromo-1-oxoisindolin-2-il)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)piperidina-2,6-diona **INT-1** (100 mg, 0,22 mmol), ter-butilo (3*R**,4*R**)-4-fluoro-3-hidroxipiperidina-1-carboxilato **151** (73 mg, 0,33 mmol), Ir[dF(CF₃)ppy]₂(dtbpy)(PF₆) (3 mg, 0,002 mmol) y NiCl₂•dtbbpy (4 mg, 0,011 mmol), quinuclidina (2 mg, 0,022 mmol), TMP (62 mg, 0,44 mmol) en ACN (2,0 mL) se desgasificó tres veces bajo N₂. El vial de reacción se selló con parafilm, se
10 colocó a 2 cm de una LED azul, y se irradió a t. a. durante 16 hrs. La mezcla de reacción se filtró, la torta filtro se lavó con ACN (3 x 5 mL), y los filtrados combinados se concentraron. El material bruto se purificó por medio de la cromatografía de columna de fase inversa (Fase sólida: XB-C18, 20–35 μ m, 100 Å, fase móvil: 0–24 % acetonitrilo en agua con 0,1 % ácido fórmico como modificador), y las fracciones con producto puro se concentraron a fin de lograr
15 ter-butilo (3*R**,4*R**)-3-((2-(2,6-dioxo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)piperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)oxi)-4-fluoropiperidina-1-carboxilato **152** en forma de un sólido de color blanco. LCMS [M+H-28]⁺: 564,4.

Etapla 3: 3-(5-(((3*R,4*R**)-4-fluoropiperidin-3-il)oxi)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (153).**

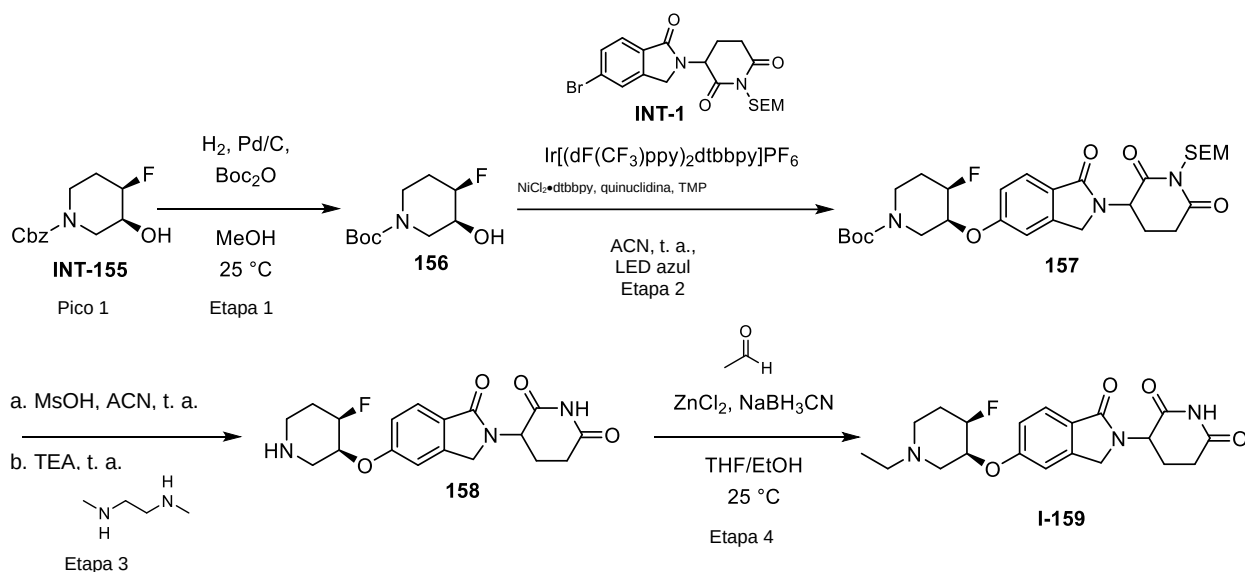
20 MsOH (57 mg, 0,04 mL, 0,59 mmol) se agregó a una mezcla de ter-butilo (3*R**,4*R**)-3-((2-(2,6-dioxo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)piperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)oxi)-4-fluoropiperidina-1-carboxilato **152** (30 mg, 0,059 mmol) en ACN (0,5 mL). La mezcla de reacción se agitó a t. a. durante 12 hrs. Et₃N (79 mg, 0,1 mL, 0,77 mmol) y DMEDA (9 mg, 0,01 mL, 0,10 mmol) se agregaron por goteo, y la mezcla se agitó a t. a. durante 8 hrs. La reacción
25 se concentró a fin de lograr 3-(5-(((3*R**,4*R**)-4-fluoropiperidin-3-il)oxi)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona bruta **153**. El material se llevó a la siguiente etapa sin purificación. LCMS [M+H]⁺: 362,1.

Etapla 4: 3-(5-(((3*R,4*R**)-1-etil-4-fluoropiperidin-3-il)oxi)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (I-154)**

30 Se agregó 2M ZnCl₂ en THF (0,2 mL, 0,42 mmol) a una mezcla de 3-(5-(((3*R**,4*R**)-4-fluoropiperidin-3-il)oxi)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona **153** (50 mg, 0,12 mmol) y acetaldehído (64 mg, 0,6 mmol, 40 %) en THF:EtOH (1:1, 0,5 mL) a t. a., y la mezcla se agitó durante 1 hr. Se agregó NaBH₃CN (26 mg, 0,42 mmol), y la reacción se agitó a t. a. durante 15 hrs. Se agregó cantidad adicional de acetaldehído (64 mg, 0,6 mmol, 40 %), y la reacción se
35 agitó a t. a. durante 32 hrs. La mezcla de reacción se concentró. El material bruto se disolvió en DMSO y se purificó por medio de la HPLC de fase inversa (1–25 % ACN en agua con 0,225 % ácido fórmico como modificador). Las fracciones con producto puro se concentraron a fin de lograr la sal de formiato 3-(5-(((3*R**,4*R**)-1-etil-4-fluoropiperidin-3-il)oxi)-1-oxoisindolin-2-

il)piperidina-2,6-diona **I-154** en forma de un sólido de color amarillo. LCMS $[M+H]^+$: 390,1 m/z. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,99 (br s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,64 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,13 – 6,50 (m, 1H), 5,09 – 4,95 (m, 1H), 4,81 – 4,58 (m, 2H), 4,46 – 4,25 (m, 2H), 3,15 – 3,09 (m, 1H), 2,97 – 2,88 (m, 1H), 2,87 – 2,80 (m, 1H), 2,65 – 2,60 (m, 1H), 2,42 – 2,35 (m, 3H), 2,17 – 2,05 (m, 3H), 2,04 – 1,97 (m, 1H), 1,86 – 1,74 (m, 1H), 1,00 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H). ^{19}F RMN (377 MHz, DMSO- d_6) δ –181,9. La esteoquímica absoluta en las posiciones 3 y 4 del anillo piperidina no se determinó.

Ejemplo 57: 3-(5-(((3*S,4*R**)-1-etil-4-fluoropiperidin-3-il)oxi)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2, 6-diona (**I-159**)**



Etapa 1: Ter-butilo (3*S,4*R**)-4-fluoro-3-hidroxipiperidina-1-carboxilato (**156**)**

Boc₂O (371 mg, 0,39 mL, 1,7 mmol) y 10 % Pd/C (100 mg, 0,094 mmol) se agregaron a una solución de bencilo (3*S*,4*R*)-4-fluoro-3-hidroxipiperidina-1-carboxilato **INT-155 Pico 1** (estereoquímica absoluta no determinada) (430 mg, 1,7 mmol) en MeOH (5,0 mL) a t. a., y la mezcla se agitó bajo una atmósfera de gas hidrógeno durante 16 hrs. La suspensión se filtró a través de una almohadilla de CELITE®, y la torta filtro se lavó con MeOH (3 x 5 mL). Los filtrados combinados se concentraron. El material bruto se purificó por medio de la cromatografía en gel de sílice (40–60 % EtOAc en éter de petróleo), y las fracciones que contenían el producto puro se recogieron y se concentraron a fin de lograr ter-butilo (3*S**,4*R**)-4-fluoro-3-hidroxipiperidina-1-carboxilato **156** en forma de un aceite incoloro. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 5,17 (d, $J = 4,8$ Hz, 1H), 4,83 – 4,60 (m, 1H), 3,64 – 3,39 (m, 3H), 3,22 – 3,00 (m, 2H), 1,94 – 1,82 (m, 1H), 1,73 – 1,53 (m, 1H), 1,39 (s, 9H)

Etapa 2: Ter-butilo (3*S,4*R**)-3-(((2-(2,6-dioxo-1-((2-(trimetilsilil)etoxy)metil)piperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)oxi)-4-fluoropiperidina-1-carboxilato (**157**)**

Una mezcla de 3-(5-bromo-1-oxoisindolin-2-il)-1-((2-(trimetilsilil)etoxy)metil)piperidina-2,6-diona **INT-1** (250 mg, 0,55 mmol), ter-butilo (3*S**,4*R**)-4-fluoro-3-hidroxipiperidina-1-carboxilato **156** (242 mg, 1,1 mmol), Ir[dF(CF₃)ppy]₂(dtbbpy)(PF₆) (7 mg, 0,006 mmol),

NiCl₂•dtbbpy (1 mg, 0,003 mmol), quinuclidina (7 mg, 0,06 mmol), TMP (155 mg, 1,1 mmol) en ACN (4,0 mL) se desgasificó tres veces bajo N₂. El vial de reacción se selló con parafilm, se colocó a 2 cm de una LED azul, y se irradió a t. a. durante 16 hrs. La mezcla de reacción se filtró, y la torta filtro se lavó con ACN (3 x 5 mL). El filtrados se combinaron y se concentraron.

- 5 El material bruto se purificó por medio de la cromatografía en gel de sílice (0–100 % EtOAc en éter de petróleo), y las fracciones que contenían producto puro se concentraron a fin de lograr ter–butilo (3S*,4R*)–3–((2–(2,6–dioxo–1–((2–(trimetilsilil)etoxi)metil)piperidin–3–il)–1–oxoisindolin–5–il)oxi)–4–fluoropiperidina–1–carboxilato **157** en forma de un aceite de color verde. LCMS [M+H–28]⁺: 564,4 m/z. ¹H RMN (400 MHz, DMSO–d₆) δ 7,65 (d, J = 8,4 Hz, 1H),
10 7,28 – 7,22 (m, 1H), 7,17 – 7,06 (m, 1H), 5,19 – 5,17(m, 1H), 5,11 – 4,94 (m, 3H), 4,86 – 4,73 (m, 1H), 4,43 – 4,41(m, 1H), 4,23 – 4,20 (m, 1H), 3,55 – 3,53 (m, 1H), 3,52 – 3,50 (m, 3H), 3,13 – 2,98 (m, 2H), 2,78 – 2,76(m, 2H), 2,38 – 2,30(m, 1H), 2,03 – 1,79 (m, 3H), 1,40 – 1,10 (m, 9H), 0,83 – 0,81(m, 2H), –0,02 (s, 9H).

Etapas 3: 3–(5–(((3S*,4R*)–4–fluoropiperidin–3–il)oxi)–1–oxoisindolin–2–il)piperidina–2,6–diona (158)

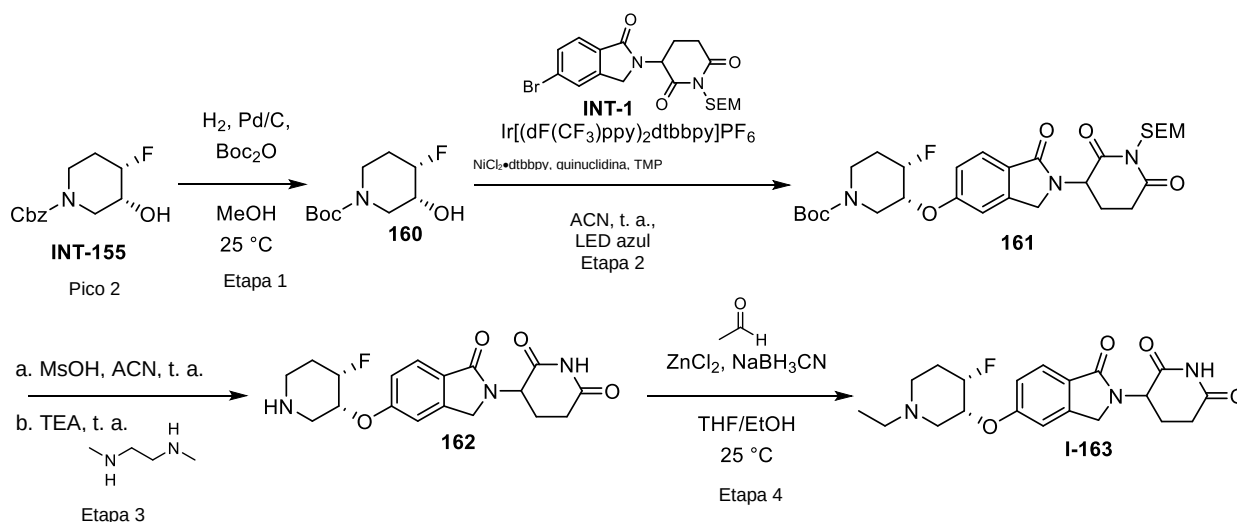
- MsOH (406 mg, 0,27 mL, 4,22 mmol) se agregó a una solución de ter–butilo (3S*,4R*)–3–((2–(2,6–dioxo–1–((2–(trimetilsilil)etoxi)metil)piperidin–3–il)–1–oxoisindolin–5–il)oxi)–4–fluoropiperidina–1–carboxilato **157** (250 mg, 0,42 mmol) en ACN (3,0 mL), y la mezcla se agitó a 40°C durante 2 hrs. Se agregaron Et₃N (556 mg, 0,76 mL, 5,5 mmol) y DMEDA (63 mg, 0,08
20 mL, 0,71 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a t. a. durante 14 hrs. La mezcla de reacción se concentró. El material bruto se disolvió en DMSO y se purificó por medio de la cromatografía de columna de fase inversa [Columna: XB–C18 (20–35 µm, 100 Å); 0 %–20 % ACN en H₂O con 0,1 % ácido fórmico como modificador]. Las fracciones con producto puro se concentraron a fin de lograr la sal de formiato de 3–(5–(((3S*,4R*)–4–fluoropiperidin–3–il)oxi)–1–oxoisindolin–2–
25 il)piperidina–2,6–diona **158** en forma de un sólido de color amarillo. LCMS [M+H]⁺: 362,2 m/z. ¹H RMN (400 MHz, DMSO–d₆) δ 10,98 (br s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,64 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,14 – 7,12 (m, 1H), 5,09 – 5,05 (m, 2H), 4,73 – 4,68(m, 1H), 4,42 – 4,24 (m, 2H), 3,06 – 2,82 (m, 4H), 2,79 – 2,71 (m, 1H), 2,60 – 2,55 (m, 1H), 2,40 – 2,35 (m, 2H), 2,06 – 1,77 (m, 3H).

Etapas 4: 3–(5–(((3S*,4R*)–1–etil–4–fluoropiperidin–3–il)oxi)–1–oxoisindolin–2–il)piperidina–2,6–diona (I–159)

- Se agregó 2M ZnCl₂ en THF (0,37 mL, 0,74 mmol) a una solución de 3–(5–(((3S*,4R*)–4–fluoropiperidin–3–il)oxi)–1–oxoisindolin–2–il)piperidina–2,6–diona **158** (100 mg, 0,25 mmol) y acetaldehído (270 mg, 2,45 mmol, 40 %) en THF:EtOH (1:1, 1 mL) a t. a., y la mezcla se agitó durante 1 hr. Se agregó NaBH₃CN (46 mg, 0,74 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a t. a.
35 durante 15 hrs. La suspensión se concentró. El material bruto se disolvió en DMSO y se purificó por medio de la HPLC de fase inversa (1–25 % ACN en agua con 0,225 % ácido fórmico como modificador). Las fracciones que contenían el producto puro se concentraron a fin de lograr la sal de formiato de 3–(5–(((3S*,4R*)–1–etil–4–fluoropiperidin–3–il)oxi)–1–

oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona **I-159** en forma de un sólido de color blanco. LCMS $[M+H]^+$: 390,1. ^1H RMN (400 MHz, ACETONITRILLO- d_3) δ 9,02 (br s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,66 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,18 (s, 1H), 7,10 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 5,11 – 4,91 (m, 2H), 4,84 – 4,71 (m, 1H), 4,39 – 4,25 (m, 2H), 3,05 (d, $J = 10,4$ Hz, 1H), 2,86 – 2,70 (m, 4H), 2,67 – 2,55 (m, 3H), 2,45 – 2,34 (m, 1H), 2,23 – 1,98 (m, 3H), 1,10 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H). La estereoquímica absoluta en las posiciones 3 y 4 del anillo piperidina no se determinó.

Ejemplo 58: 3-(5-(((3*R,4*S**)-1-etil-4-fluoropiperidin-3-il)oxi)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (**I-163**)**



Etapa 1: Ter-butilo (3*R,4*S**)-4-fluoro-3-hidroxipiperidina-1-carboxilato (**160**)**

Se agregaron Boc_2O (389 mg, 0,41 mL, 1,78 mmol) y 10 % Pd/C (100 mg, 0,094 mmol) a una solución de bencilo (3*R*,4*S*)-4-fluoro-3-hidroxipiperidina-1-carboxilato **INT-155** **Pico 2** (estereoquímica absoluta no determinada) (430 mg, 1,7 mmol) en MeOH (5,0 mL) a 25°C, y la mezcla se agitó bajo una atmósfera de gas hidrógeno durante 16 hrs. La suspensión se filtró a través de una almohadilla de CELITE®, y la torta filtro se lavó con MeOH (3 x 5 mL). Los filtrados combinados se concentraron. El material bruto se purificó por medio de la cromatografía en gel de sílice (40–60 % EtOAc en éter de petróleo), y las fracciones que contenían el producto puro se recogieron y se concentraron a fin de lograr ter-butilo (3*R**,4*S**)-4-fluoro-3-hidroxipiperidina-1-carboxilato **160** en forma de un aceite incoloro. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 5,17 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H), 4,86 – 4,58 (m, 1H), 3,65 – 3,37 (m, 3H), 3,23 – 3,00 (m, 2H), 1,94 – 1,80 (m, 1H), 1,74 – 1,54 (m, 1H), 1,39 (s, 9H).

Etapa 2: Ter-butilo (3*R,4*S**)-3-((2-(2,6-dioxo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)piperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)oxi)-4-fluoropiperidina-1-carboxilato (**161**)**

Una mezcla de 3-(5-bromo-1-oxoisindolin-2-il)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)piperidina-2,6-diona **INT-1** (260 mg, 0,57 mmol), ter-butilo (3*R**,4*S**)-4-fluoro-3-hidroxipiperidina-1-carboxilato **160** (250 mg, 1,15 mmol), $Ir[dF(CF_3)ppy]_2(dtbbpy)(PF_6)$ (7 mg, 0,006 mmol), $NiCl_2 \cdot dtbbpy$ (1 mg, 0,003 mmol), quinuclidina (7 mg, 0,006 mmol), TMP (162 mg, 1,15 mmol) en

ACN (4,0 mL) se desgasificó tres veces bajo N₂. El vial de reacción se selló con parafilm, se colocó a 2 cm de una LED azul, y se irradió a t. a. durante 16 hrs. La mezcla de reacción se filtró, y la torta filtro se lavó con ACN (3 x 5 mL). El filtrados se combinaron y se concentraron. El material bruto se purificó por medio de la cromatografía en gel de sílice (0–100 % EtOAc en éter de petróleo), y las fracciones que contenían producto puro se concentraron a fin de lograr ter-butilo (3*R**,4*S**)–3–((2–(2,6–dioxo–1–((2–(trimetilsilil)etoxi)metil)piperidin–3–il)–1–oxoisindolin–5–il)oxi)–4–fluoropiperidina–1–carboxilato en forma de un aceite de color verde. LCMS [M–27]⁺: 564,4. ¹H RMN (400 MHz, DMSO–*d*₆) δ 7,66 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,25 – 7,11 (m, 1H), 7,16 – 7,09 (m, 1H), 5,22 – 5,20 (m, 1H), 5,11 – 4,97 (m, 3H), 4,86 – 4,73 (m, 1H), 4,42 – 4,39 (m, 1H), 4,24 – 4,21 (m, 1H), 3,55 – 3,52 (m, 3H), 3,22 – 2,91 (m, 2H), 2,85 – 2,74 (m, 1H), 2,39 – 2,30 (m, 1H), 2,07 – 2,01 (m, 2H), 1,95 – 1,81 (m, 1H), 1,41 (br d, *J* = 6,8 Hz, 2H), 1,18 (t, *J* = 7,2 Hz, 9H), 0,84 – 0,80 (m, 2H), 0,01 – –0,04 (m, 9H).

Etapa 3: 3–(5–(((3*R**,4*S**)–4–fluoropiperidin–3–il)oxi)–1–oxoisindolin–2–il)piperidina–2,6–diona (162)

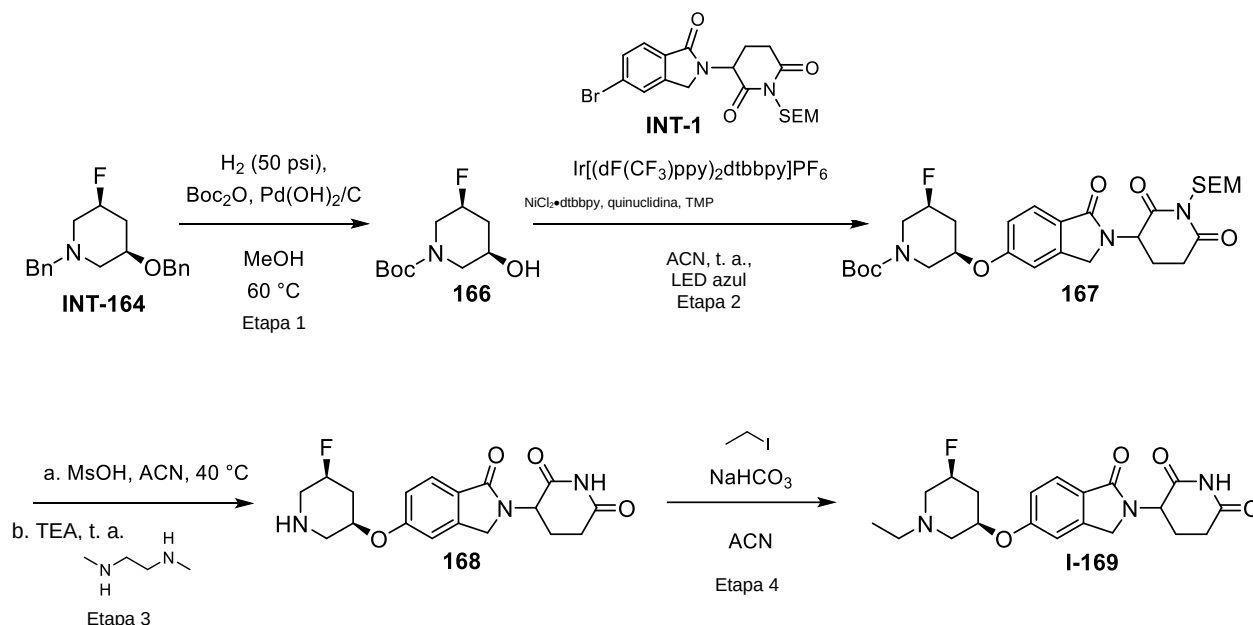
MsOH (422 mg, 0,29 mL, 4,4 mmol) se agregó a una solución de ter-butilo (3*R**,4*S**)–3–((2–(2,6–dioxo–1–((2–(trimetilsilil)etoxi)metil)piperidin–3–il)–1–oxoisindolin–5–il)oxi)–4–fluoropiperidina–1–carboxilato **161** (260 mg, 0,44 mmol) en ACN (3,0 mL), y la mezcla se agitó a 40°C durante 2 hrs. Se agregaron Et₃N (578 mg, 0,79 mL, 5,7 mmol) y DMEDA (65 mg, 0,08 mL, 0,74 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a t. a. durante 14 hrs. La mezcla de reacción se concentró. El material bruto se disolvió en DMSO y se purificó por medio de la cromatografía de columna de fase inversa [Columna: XB–C18 (20–35 μm, 100 Å); 0 %–20 % ACN en H₂O con 0,1 % ácido fórmico como modificador]. Las fracciones con producto puro se concentraron a fin de lograr la sal de formiato de 3–(5–(((3*R**,4*S**)–4–fluoropiperidin–3–il)oxi)–1–oxoisindolin–2–il)piperidina–2,6–diona **162** en forma de un sólido de color amarillo. LCMS [M+H]⁺: 362,2. ¹H RMN (400 MHz, DMSO–*d*₆) δ 10,98 (br s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,64 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,13 – 7,10 (m, 1H), 5,13 – 4,95 (m, 2H), 4,69 – 4,65 (m, 1H), 4,37 – 4,30 (m, 1H), 4,29 (d, *J* = 4,0 Hz, 1H), 3,06 – 2,65 (m, 5H), 2,63 – 2,55 (m, 1H), 2,39 – 2,30 (m, 2H), 2,06 – 1,78 (m, 3H).

Etapa 4: 3–(5–(((3*R**,4*S**)–1–etil–4–fluoropiperidin–3–il)oxi)–1–oxoisindolin–2–il)piperidina–2,6–diona (I–163)

2M ZnCl₂ en THF (0,37 mL, 0,74 mmol) se agregó a una solución de 3–(5–(((3*R**,4*S**)–4–fluoropiperidin–3–il)oxi)–1–oxoisindolin–2–il)piperidina–2,6–diona **162** (100 mg, 0,25 mmol) y acetaldehído (270 mg, 2,45 mmol, 40 %) en THF:EtOH (1:1, 1 mL) a t. a., y la mezcla se agitó durante 1 hr. Se agregó NaBH₃CN (46 mg, 0,74 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a t. a. durante 15 hrs. La suspensión se concentró. El material bruto se disolvió en DMSO y se purificó por medio de la HPLC de fase inversa (1–25 % ACN en agua con 0,225 % ácido fórmico como modificador). Las fracciones que contenían el producto puro se concentraron a fin de lograr la sal de formiato de 3–(5–(((3*R**,4*S**)–1–etil–4–fluoropiperidin–3–il)oxi)–1–

oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona **I-163** en forma de un sólido de color blanco. LCMS $[M+H]^+$: 390,1. ^1H RMN (400 MHz, ACETONITRIL- d_3) δ 9,08 – 8,80 (m, 1H), 8,15 (br s, 1H), 7,66 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,26 – 6,99 (m, 2H), 5,10 – 4,87 (m, 2H), 4,75 – 4,62 (m, 1H), 4,40 – 4,22 (m, 2H), 2,91 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 2,82 – 2,60 (m, 4H), 2,56 – 2,49 (m, 3H), 2,17 – 2,06 (m, 2H), 2,02 – 1,95 (m, 1H), 1,92 – 1,82 (m, 1H), 1,06 (t, J = 7,2 Hz, 3H). La estereoquímica absoluta en las posiciones 3 y 4 del anillo piperidina no se determinó.

Ejemplo 59: 3-(5-(((3R,5S)-1-etil-5-fluoropiperidin-3-il)oxi)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (I-169)



Etapa 1: Ter-butilo (3S,5R)-3-fluoro-5-hidroxipiperidina-1-carboxilato (166)

Boc_2O (1,2 g, 5,5 mmol) y 10 % $Pd(OH)_2/C$ (300 mg, 0,21 mmol) se agregaron a una solución de (3R,5S)-1-bencil-3-(benciloxi)-5-fluoropiperidina **INT-164** (1,4 g, 4,5 mmol) en MeOH (20,0 mL) a t. a. La mezcla de reacción se agitó a 60°C durante 16 hrs bajo gas hidrógeno (0,34 MPa (50 psi)). La suspensión se filtró a través de una almohadilla de CELITE®, la almohadilla se lavó con MeOH (3 x 10 mL), y el filtrado se concentró. El material bruto se purificó por medio de la cromatografía en gel de sílice (30–60 % EtOAc en éter de petróleo), y las fracciones que contenían compuesto puro se combinaron y se concentraron a fin de lograr ter-butilo (3S,5R)-3-fluoro-5-hidroxipiperidina-1-carboxilato **166** en forma de un aceite incoloro. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4,91 – 4,61 (m, 1H), 3,85 (br s, 2H), 3,65 (br d, J = 9,9 Hz, 1H), 3,54 – 3,27 (m, 2H), 2,41 – 2,23 (m, 1H), 2,16 – 1,99 (m, 2H), 1,48 (s, 9H). ^{19}F RMN (377 MHz, $CDCl_3$) δ -181,4.

Etapa 2: Ter-butilo (3R,5S)-3-((2-(2,6-dioxo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)piperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)oxi)-5-fluoropiperidina-1-carboxilato (167)

Una mezcla de (3S,5R)-3-fluoro-5-hidroxipiperidina-1-carboxilato **166** (387 mg, 1,8 mmol), 3-(5-bromo-1-oxoisindolin-2-il)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)piperidina-2,6-diona **INT-1** (400 mg, 0,88 mmol), $Ir[dF(CF_3)ppy]_2(dtbbpy)(PF_6)$ (10 mg, 0,009 mmol) y $NiCl_2 \cdot dtbbpy$

(18 mg, 0,044 mmol), quinuclidina (10 mg, 0,088 mmol), TMP (249 mg, 1,76 mmol) en ACN (8,0 mL) se desgasificó tres veces bajo N₂. El vial de reacción se selló con parafilm, se colocó a 2 cm de una LED azul, y se irradió a t. a. durante 16 hr. La mezcla de reacción se filtró, la torta filtro se lavó con EtOAc (3 x 10 mL) y los filtrados combinados se concentraron. El material
5 bruto se purificó por medio de la cromatografía en gel de sílice (50–80 % EtOAc en éter de petróleo) y se concentró a fin de lograr ter–butilo (3*R*,5*S*)–3–((2–(2,6–dioxo–1–((2–(trimetilsilil)etoxi)metil)piperidin–3–il)–1–oxoisindolin–5–il)oxi)–5–fluoropiperidina–1–carboxilato **167** en forma de un sólido de color amarillo brillante. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,82 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,14 – 6,92 (m, 2H), 5,32 – 5,13 (m, 3H), 4,72 – 4,02 (m, 6H), 3,72 –
10 3,55 (m, 2H), 3,36 – 2,81 (m, 4H), 2,57 – 2,50 (m, 1H), 2,43 – 2,14 (m, 2H), 2,05 – 1,90 (m, 1H), 1,47 (br s, 9H), 1,00 – 0,90 (m, 2H), 0,01 (s, 9H). ¹⁹F RMN (377 MHz, CDCl₃) δ –182,6.

Etapa 3: 3–(5–(((3*R*,5*S*)–5–fluoropiperidin–3–il)oxi)–1–oxoisindolin–2–il)piperidina–2,6–diona (168)

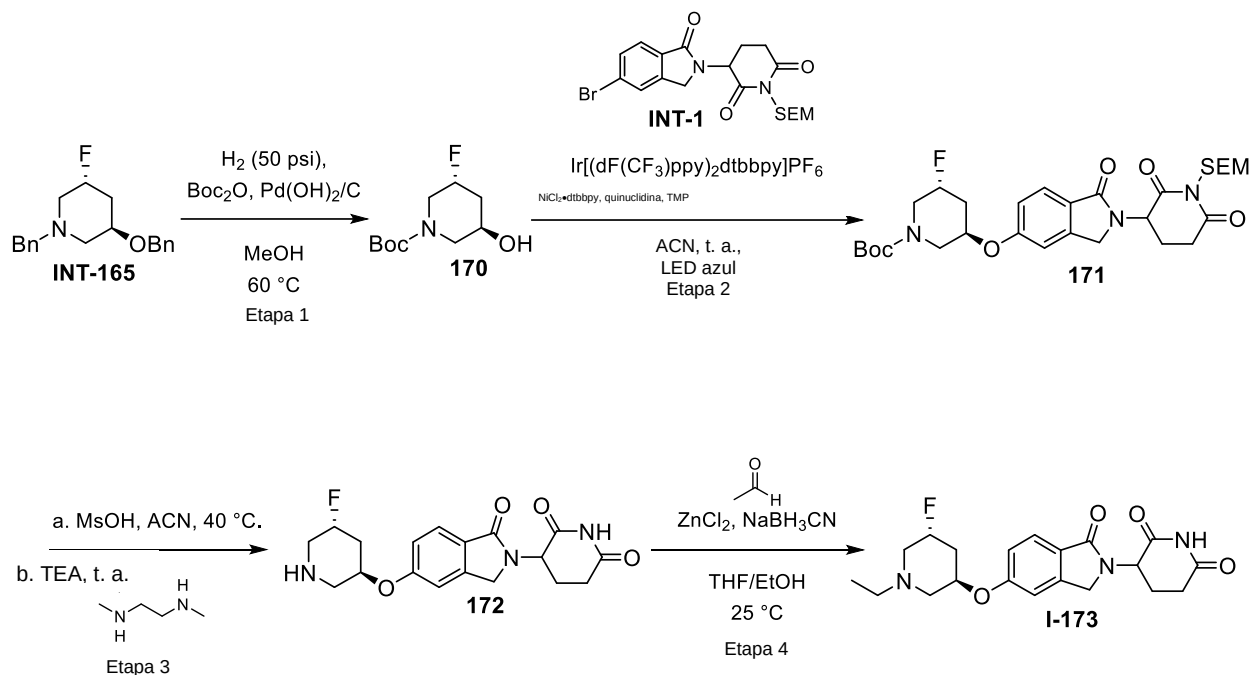
MsOH (568 mg, 0,38 mL, 5,9 mmol) se agregó a una solución de ter–butilo (3*R*,5*S*)–3–((2–(2,6–dioxo–1–((2–(trimetilsilil)etoxi)metil)piperidin–3–il)–1–oxoisindolin–5–il)oxi)–5–
15 fluoropiperidina–1–carboxilato **167** (350 mg, 0,59 mmol) en ACN (2,1 mL), y la mezcla se agitó a 40°C durante 2 hrs. La mezcla de reacción se enfrió hasta 0°C, se agregó Et₃N (777 mg, 1,1 mL, 7,7 mmol) por goteo, seguido de DMEDA (104 mg, 0,13 mL, 1,2 mmol). La mezcla de reacción se agitó a t. a. durante 14 hrs. La mezcla de reacción se concentró, y el material bruto
20 se purificó por medio de la HPLC de fase inversa (2–32 % ACN en agua con 10 mM NH₄HCO₃ como modificador). Las fracciones que contenían material puro se recogieron y se concentraron a fin de lograr la sal de formiato de ter–butilo (3*R*,5*S*)–3–((2–(2,6–dioxo–1–((2–(trimetilsilil)etoxi)metil)piperidin–3–il)–1–oxoisindolin–5–il)oxi)–5–fluoropiperidina–1–carboxilato **168** en forma de un sólido de color amarillo claro. ¹H RMN (400 MHz, DMSO–*d*₆) δ
25 7,62 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,08 – 7,05 (m, 1H), 5,10 – 5,04 (m, 1H), 4,77 – 4,34 (m, 6H), 4,33 – 4,20 (m, 1H), 3,12 – 3,09 (m, 2H), 2,95 – 2,85 (m, 1H), 2,65 – 2,56 (m, 2H), 2,44 – 2,29 (m, 2H), 2,01 – 1,95 (m, 1H), 1,70 – 1,62 (m, 1H).

Etapa 4: 3–(5–(((3*R*,5*S*)–1–etil–5–fluoropiperidin–3–il)oxi)–1–oxoisindolin–2–il)piperidina–2,6–diona (I–169)

Una mezcla de ter–butilo (3*R*,5*S*)–3–((2–(2,6–dioxo–1–((2–(trimetilsilil)etoxi)metil)piperidin–3–il)–1–oxoisindolin–5–il)oxi)–5–fluoropiperidina–1–carboxilato **168** (80 mg, 0,22 mmol),
30 yodoetano (41 mg, 0,27 mmol) y NaHCO₃ (56 mg, 0,68 mmol) en ACN (1,0 mL) se agitó a 80°C durante 16 hrs. La mezcla de reacción se concentró, y el material bruto se purificó por medio de la HPLC de fase inversa (15–48 % ACN en agua con 10 mM NH₄HCO₃ como modificador).
35 Las fracciones que contenían producto puro se acidificaron con ácido fórmico hasta pH 6 y se concentraron a fin de lograr 3–(5–(((3*R*,5*S*)–1–etil–5–fluoropiperidin–3–il)oxi)–1–oxoisindolin–2–il)piperidina–2,6–diona **I–169** en forma de un sólido blanquecino. LCMS [M+H]⁺: 390,3. ¹H RMN (400 MHz, ACETONITRIL–*d*₃) δ 9,04 – 8,75 (m, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,65 (d, *J* = 8,4 Hz,

1H), 7,12 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,05 – 7,02 (m, 1H), 5,06 – 5,01 (m, 1H), 4,84 – 4,60 (m, 1H), 4,53 – 4,49 (m, 1H), 4,41 – 4,23 (m, 2H), 3,13 – 3,01 (m, 2H), 2,87 – 2,77 (m, 1H), 2,73 – 2,72 (m, 1H), 2,59 – 2,53 (m, 3H), 2,45 – 2,34 (m, 1H), 2,32 – 2,20 (m, 2H), 2,10 – 2,09 (m, 1H), 1,74 – 1,60 (m, 1H), 1,06 – 1,03 (m, 3H). ¹⁹F RMN (377 MHz, ACETONITRILÓ-d₃) δ –183,1.

5 **Ejemplo 60: 3–(5–(((3*R*,5*R*)–1-etil–5–fluoropiperidin–3-il)oxi)–1-oxoisindolin–2–il)piperidina–2,6–diona (I–173)**



Etapa 1: Ter–butilo (3*R*,5*R*)–3–fluoro–5–hidroxipiperidina–1–carboxilato (170)

Boc₂O (1,3 g, 6,0 mmol) y 10 % Pd(OH)₂/C (300 mg, 0,21 mmol) se agregaron a una solución de (3*R*,5*R*)–1–bencil–3–(benciloxi)–5–fluoropiperidina **INT–165** (1,5 g, 5,0 mmol) en MeOH (30,0 mL) a t. a. La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 16 hrs bajo H₂ (0,34 MPa (50 psi)). La suspensión se filtró a través de una almohadilla de CELITE®, y la almohadilla se lavó con MeOH (3 x 20 mL). El filtrado se concentró a fin de lograr ter–butilo (3*R*,5*R*)–3–fluoro–5–hidroxipiperidina–1–carboxilato en forma de un sólido de color blanco. El material se llevó bruto a la siguiente reacción sin purificación adicional. ¹H RMN (400 MHz, DMSO–d₆) δ = 5,03 (s, 1H), 4,95 – 4,72 (m, 1H), 3,99 – 3,74 (m, 2H), 3,67 (s, 1H), 3,15 – 2,96 (m, 1H), 2,80 – 2,53 (m, 1H), 2,09 (s, 1H), 1,69 – 1,47 (m, 1H), 1,39 (s, 9H).

Etapa 2: ter–butilo (3*R*,5*R*)–3–((2–(2,6–dioxo–1–((2–(trimetilsilil)etoxi)metil)piperidin–3–il)–1–oxoisindolin–5–il)oxi)–5–fluoropiperidina–1–carboxilato (171)

Una mezcla de ter–butilo (3*R*,5*R*)–3–fluoro–5–hidroxipiperidina–1–carboxilato **170** (289 mg, 1,32 mmol), 3–(5–bromo–1–oxoisindolin–2–il)–1–((2–(trimetilsilil)etoxi)metil)piperidina–2,6–diona **INT–1** (300 mg, 0,66 mmol), Ir[dF(CF₃)ppy]₂(dtbbpy)(PF₆) (7 mg, 0,006 mmol) y NiCl₂•dtbbpy (13 mg, 0,033 mmol), quinuclidina (7 mg, 0,066 mmol), TMP (186 mg, 1,3 mmol) en ACN (6,0 mL) se desgasificó tres veces bajo N₂. El vial de reacción se selló con parafilm, se colocó a 2 cm de una LED azul, y se irradió a t. a. durante 16 hrs. La mezcla de reacción se

filtró, la torta filtro se lavó con EtOAc (3 x 5 mL), y el filtrado se concentró. El material bruto se purificó por medio de la cromatografía en gel de sílice (0–70 % EtOAc en éter de petróleo), y las fracciones que contenían el producto puro se recogieron y se concentraron a fin de lograr

5 oxoisindolin–5–il)oxi)–5–fluoropiperidina–1–carboxilato **171** en forma de un sólido de color amarillo brillante. LCMS [M+H]⁺: 362,3 m/z. ¹H RMN (400 MHz, DMSO–d₆) δ 7,66 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,20 (br s, 1H), 7,08 – 7,05 (m, 1H), 5,21 – 5,17 (m, 1H), 5,08 – 5,00 (m, 3H), 4,92 – 4,60 (m, 2H), 4,48 – 4,36 (m, 1H), 4,29 – 4,17 (m, 1H), 3,92 – 3,79 (m, 1H), 3,66 – 3,64 (m, 1H), 3,57 – 3,44 (m, 3H), 3,17 – 2,95 (m, 2H), 2,84 – 2,73 (m, 1H), 2,36 – 2,32 (m 1H), 2,26 – 2,12
10 (m, 1H), 2,07 – 2,01 (m, 1H), 1,40 – 1,25 (m, 9H), 0,85 – 0,81 (m, 2H), –0,02 (s, 9H).) δ 7,66 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,20 (br s, 1H), 7,08 – 7,05 (m, 1H), 5,21 – 5,17 (m, 1H), 5,08 – 5,00 (m, 3H), 4,92 – 4,60 (m, 2H), 4,48 – 4,36 (m, 1H), 4,29 – 4,17 (m, 1H), 3,92 – 3,79 (m, 1H), 3,66 – 3,64 (m, 1H), 3,57 – 3,44 (m, 3H), 3,17 – 2,95 (m, 2H), 2,84 – 2,73 (m, 1H), 2,36 – 2,32 (m 1H), 2,26 – 2,12 (m, 1H), 2,07 – 2,01 (m, 1H), 1,40 – 1,25 (m, 9H), 0,85 – 0,81 (m, 2H), –0,02 (s, 9H).

15 **Etapa 3: 3–(5–(((3R,5R)–5–fluoropiperidin–3–il)oxi)–1–oxoisindolin–2–il)piperidina–2,6–diona (172)**

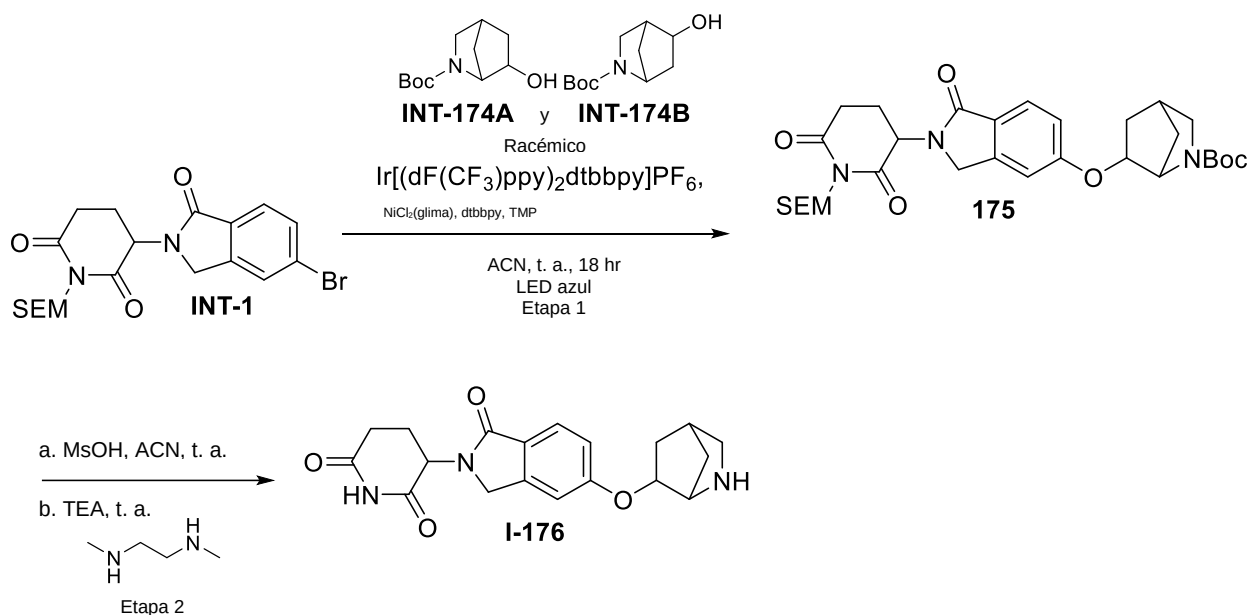
MsOH (487 mg, 0,33 mL, 5,1 mmol) se agregó a una solución de ter–butilo (3R,5R)–3–((2–(2,6–dioxo–1–((2–(trimetilsilil)etoxi)metil)piperidin–3–il)–1–oxoisindolin–5–il)oxi)–5–fluoropiperidina–1–carboxilato **171** (300 mg, 0,51 mmol) en ACN (3,0 mL). La reacción se agitó
20 a 40°C durante 2 hrs. La mezcla de reacción se enfrió hasta 0°C, se agregó Et₃N (667 mg, 0,92 mL, 6,6 mmol) por goteo seguido de DMEDA (89 mg, 0,11 mL, 1,0 mmol). La mezcla de reacción se agitó a t. a. durante 14 hrs. La mezcla de reacción se concentró, y el material bruto se purificó por medio de la HPLC de fase inversa (10–40 % ACN en agua con 10 mM NH₄HCO₃ como modificador). Las fracciones con producto puro se recogieron y se concentraron a fin de
25 lograr 3–(5–(((3R,5R)–5–fluoropiperidin–3–il)oxi)–1–oxoisindolin–2–il)piperidina–2,6–diona **172** en forma de un sólido de color blanco. ¹H RMN (400 MHz, DMSO–d₆) δ 10,95 (s, 1H), 7,62 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,19 (s, 1H), 7,07 – 7,04 (s, 1H), 5,08 – 5,04 (m, 1H), 4,94 – 4,73 (m, 1H), 4,70 – 4,58 (m, 1H), 4,44 – 4,34 (m, 1H), 4,33 – 4,20 (m, 1H), 3,11 – 3,03 (m, 1H), 2,95 – 2,71 (m, 3H), 2,62 – 2,55 (m, 2H), 2,40 – 2,36 (m, 1H), 2,28 – 2,20 (m, 1H), 2,02 – 1,86 (m, 2H). ¹⁹F
30 RMN (400 MHz, DMSO–d₆) δ 182,6.

Etapa 4: 3–(5–(((3R,5R)–1–etil–5–fluoropiperidin–3–il)oxi)–1–oxoisindolin–2–il)piperidina–2,6–diona (I–173)

Acetaldehído (107 mg, 0,97 mmol, 40 %) y 2M ZnCl₂ en THF (132 mg, 0,48 mL, 0,97 mmol) se agregaron a una solución de 3–(5–(((3R,5R)–5–fluoropiperidin–3–il)oxi)–1–oxoisindolin–2–
35 il)piperidina–2,6–diona **172** (70 mg, 0,19 mmol) en 1:1 THF/EtOH (1,0 mL) a t. a., y la mezcla se agitó durante 1 hr. Se agregó NaBH₃CN (37 mg, 0,58 mmol), y la mezcla se agitó a t. a. durante 15 hrs. La mezcla de reacción se concentró, y el material bruto resultante se purificó por medio de la HPLC de fase inversa (0–20 % ACN en agua con 0,225 % ácido fórmico como

modificador). Las fracciones que contenían producto puro se recogieron y se concentraron a fin de lograr la sal de formiato 3-(5-(((3*R*,5*R*)-1-etil-5-fluoropiperidin-3-il)oxi)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona **I-173** en forma de un sólido blanquecino. LCMS [M+H]⁺: 390,2. ¹H RMN (400 MHz, ACETONITRILÓ-d₃+D₂O) δ 8,35 – 8,27 (m, 1H), 7,70 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,13 (br s, 1H), 7,06 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 5,13 – 4,92 (m, 2H), 4,89 – 4,80 (m, 1H), 4,44 – 4,27 (m, 2H), 3,15 – 3,12 (m, 1H), 3,07 – 2,96 (m, 1H), 2,84 – 2,66 (m, 5H), 2,55 – 2,54 (m, 1H), 2,44 – 2,29 (m, 2H), 2,15 – 2,06 (m, 1H), 2,02 – 1,96 (m, 0,5H), 1,91 – 1,83 (m, 0,5H), 1,14 – 1,04 (m, 3H). ¹⁹F RMN (400 MHz, ACETONITRILÓ-d₃) δ 182,5.

Ejemplo 61: 3-(5-((2-azabicyclo[2,2,1]heptan-6-il)oxi)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (I-176**)**



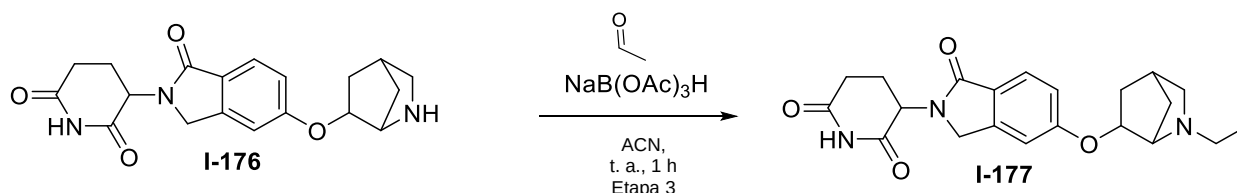
Etapa 1: rac-Ter-butilo 6-((2-(2,6-dioxo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)piperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)oxi)-2-azabicyclo[2,2,1]heptano-2-carboxilato (175)

Una mezcla racémica de regioisómeros ter-butilo 5-hidroxi-2-azabicyclo[2,2,1]heptano-2-carboxilato **INT-174A y INT-174B** (941 mg, 4,41 mmol), 3-(5-bromo-1-oxoisindolin-2-il)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)piperidina-2,6-diona **INT-1** (2,00 g, 4,41 mmol), Ir[dF(CF₃)ppy]₂(dtbbpy)(PF₆) (0,050 g, 0,044 mmol) y NiCl₂(glyme) (48 mg, 0,22 mmol), dtbbpy (59 mg, 0,221 mmol) en ACN (20 mL) se purgó con nitrógeno durante 10 min. A continuación, se agregó TMP (0,78 mL, 4,6 mmol). La reacción se colocó en un fotorreactor PennOC m1 450 nm Photoreactor bajo luz azul Blue LED a t. a. durante 24 hrs. La mezcla de reacción se concentró sobre CELITE®, y se purificó por medio de la cromatografía en gel de sílice (0–100 % EtOAc en heptanos) a fin de lograr **175** (1,8 g), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. LCMS [M–H][–]: 584,4

Etapa 2: rac-3-(5-((2-azabicyclo[2,2,1]heptan-6-il)oxi)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (**I-176**)

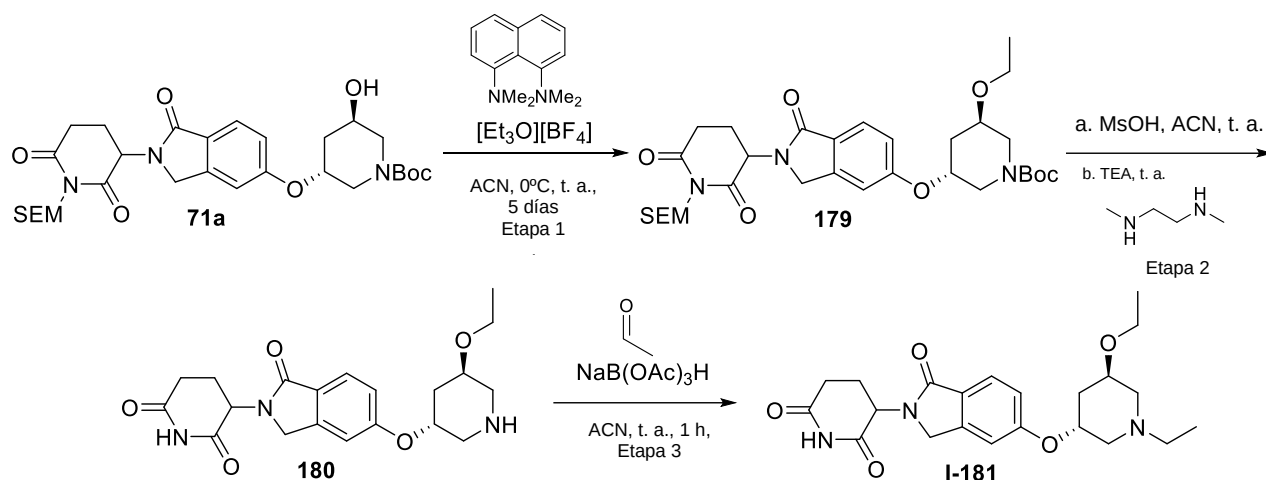
Compuesto **I-176** se preparó de acuerdo con el Método general VII iniciando a partir de **175** (1,0 g, 1,7 mmol). La reacción se apagó con 50 % bicarbonato de sodio acuoso saturado y se extrajo con 4:1 DCM:iPrOH tres veces. Las capas orgánicas se combinaron, se pasaron a través de un separador de fases y se concentraron, y se purificaron por medio de la cromatografía en gel de sílice (0–100 % EtOAc:EtOH:Et3N (v/v/v = 75:25:1) en DCM), luego, el eluyente se cambió a (0–100 % EtOH/DCM con 1 % trietilamina) a fin de lograr **I-176**. LCMS [M+H]⁺: 356,2.

Ejemplo 62: *rac*-3-(5-((2-etil-2-azabicyclo[2,2,1]heptan-6-il)oxi)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona



A un vial que contenía 3-(5-((2-azabicyclo[2,2,1]heptan-6-il)oxi)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona **I-176** (140 mg, 0,394 mmol) y ACN (4,0 mL) se agregó triacetoxiborohidruro de sodio (250 mg, 1,2 mmol) seguido de acetaldehído (45 uL, 0,79 mmol). La reacción se agitó a t. a. durante 1 hr. La reacción se vertió en bicarbonato de sodio acuoso saturado y se extrajo con 4:1 DCM/iPrOH tres veces. Las capas orgánicas se combinaron, se pasaron a través de un separador de fases, y se concentraron. El material bruto se purificó por medio de la HPLC básica de fase inversa (15–40 % ACN en agua con 5 mM NH₄OH como modificador). Los tubos de ensayo contenían 3 gotas ácido fórmico antes de la recolección de muestras. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se liofilizaron a fin de lograr **I-177** *rac*-3-(5-((2-etil-2-azabicyclo[2,2,1]heptan-6-il)oxi)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona LCMS [M+H]⁺: 384,3. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,97 (s, 1H), 7,61 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,11 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,04 – 6,92 (m, 1H), 5,07 (dd, J = 13,2, 5,1 Hz, 1H), 4,52 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 4,46 – 4,11 (m, 2H), 2,98 – 2,78 (m, 1H), 2,70 – 2,59 (m, 2H), 2,55 (d, J = 4,3 Hz, 2H), 2,46 – 2,25 (m, 4H), 1,95 (d, J = 17,0 Hz, 2H), 1,52 (s, 2H), 1,42 (d, J = 13,4 Hz, 1H), 1,00 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

Ejemplo 63: 3-(5-(((3*R*,5*R*)-5-etoxi-1-etilpiperidin-3-il)oxi)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (I-181)



5 Etapa 1: *ter*-butilo (3*R*,5*R*)-3-((2-(2,6-dioxo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)piperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)oxi)-5-etoxipiperidina-1-carboxilato (179)

A una solución agitada de *N*¹,*N*¹,*N*⁸,*N*⁸-tetrametilnaftaleno-1,8-diamina (155 mg, 0,725 mmol) y *ter*-butilo (3*R*,5*R*)-3-((2-(2,6-dioxo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)piperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)oxi)-5-etoxipiperidina-1-carboxilato **71a** (Ejemplo 34a) (225 mg, 0,382 mmol) en ACN (2 mL) se agregó por goteo trietiloxonio tetrafluoroborato como una solución 1 M en DCM (650 µL, 0,650 mmol) a 0°C bajo presión positiva de nitrógeno. Después de completarse la adición, la reacción se entibió hasta t. a. y se agitó durante 5 días. La reacción se filtró sobre CELITE® con acetona, y los solventes se eliminaron a presión reducida. Este material bruto **179** se llevó como tal sin purificación adicional. LCMS [M+NH₄]⁺: 634,4

15 Etapa 2: 3-(5-(((3*R*,5*R*)-5-etoxipiperidin-3-il)oxi)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (180)

Compuesto **180** se preparó de acuerdo con el Método general VII iniciando a partir de *ter*-butilo (3*R*,5*R*)-3-((2-(2,6-dioxo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)piperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)oxi)-5-etoxipiperidina-1-carboxilato **179** (236 mg, 0,382 mmol). La reacción se apagó con 50 % bicarbonato de sodio acuoso saturado y se extrajo con 4:1 DCM:iPrOH tres veces. Las capas orgánicas se combinaron, se pasaron a través de un separador de fases y se concentraron. El material se usó directamente en la siguiente reacción sin purificación. LCMS [M+H]⁺: 388,3.

25 Etapa 3: 3-(5-(((3*R*,5*R*)-5-etoxi-1-etilpiperidin-3-il)oxi)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (I-181)

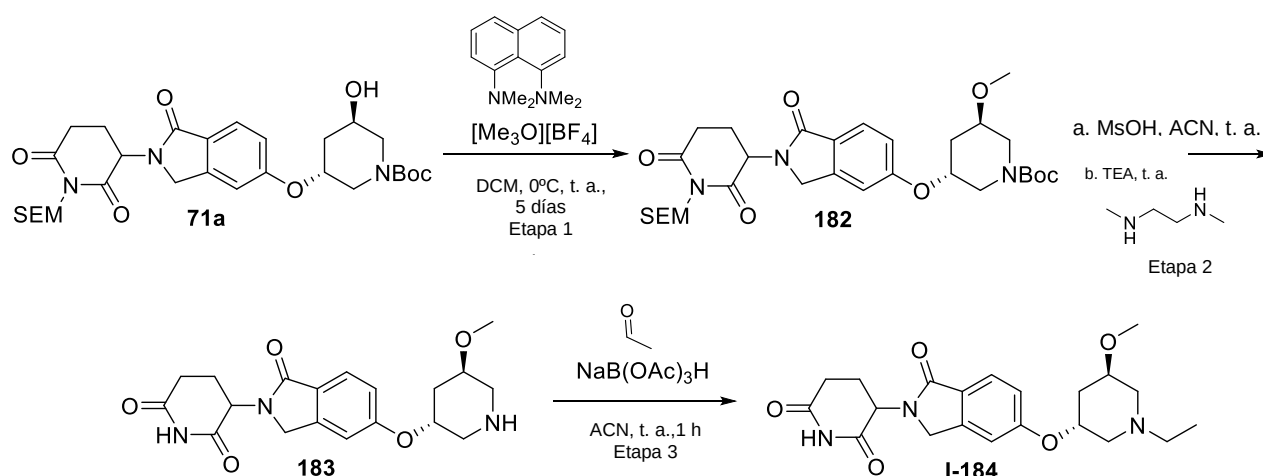
A un vial que contenía 3-(5-(((3*R*,5*R*)-5-etoxipiperidin-3-il)oxi)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona **180** (148 mg, 0,382 mmol) y ACN (2,0 mL) se agregó triacetoxiborohidruro de sodio (243 mg, 1,2 mmol) seguido de acetaldehído (43 µL, 0,764 mmol). La reacción se agitó a t. a. durante 5 días. La reacción se vertió en bicarbonato de

sodio acuoso saturado y se extrajo con 4:1 DCM/iPrOH tres veces. Las capas orgánicas se combinaron, se pasaron a través de un separador de fases, y se concentraron sobre CELITE®. El material bruto se purificó por medio de la cromatografía en gel de sílice (0– 100 %

EtOAc:EtOH:Et3N (v/v/v = 75:25:1) en DCM), luego, por HPLC básica de fase inversa (15–40

5 % ACN en agua con 5 mM NH₄OH como modificador). Los tubos de ensayo contenían 3 gotas ácido fórmico antes de la recolección de muestras. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se liofilizaron a fin de lograr 3–(5–(((3*R*,5*R*)–5–etoxi–1–etilpiperidin–3–il)oxi)–1–oxoisindolin–2–il)piperidina–2,6–diona **I-181**. LCMS [M+H]⁺: 416,3. ¹H RMN (400 MHz, DMSO–d₆) δ 8,46 – 8,27 (m, 1H), 7,62 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,04 (dd, J = 8,4, 2,2 Hz, 1H), 5,07 (dd, J = 13,3, 5,1 Hz, 1H), 4,75 (dd, J = 6,6, 3,5 Hz, 1H), 4,42 – 4,21 (m, 2H), 3,67 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 3,56 – 3,36 (m, 2H), 2,91 (ddd, J = 17,3, 13,6, 5,4 Hz, 1H), 2,73 – 2,54 (m, 4H), 2,42 – 2,32 (m, 3H), 2,22 (dd, J = 11,0, 7,1 Hz, 1H), 1,97 (ddd, J = 11,3, 5,7, 3,0 Hz, 2H), 1,73 (t, J = 10,1 Hz, 1H), 1,09 (td, J = 6,9, 1,3 Hz, 3H), 0,96 (td, J = 7,2, 1,5 Hz, 3H).

15 **Ejemplo 64: 3–(5–(((3*R*,5*R*)–1–etil–5–metoxipiperidin–3–il)oxi)–1–oxoisindolin–2–il)piperidina–2,6–diona (**I-184**)**



Etapa 1: *ter*-butilo (3*R*,5*R*)–3–((2–(2,6–dioxo–1–((2–(trimetilsilil)etoxi)metil)piperidin–3–il)–1–oxoisindolin–5–il)oxi)–5–metoxipiperidina–1–carboxilato (182**)**

20 A una solución agitada de *N*¹,*N*¹,*N*⁸,*N*⁸–tetrametilnaftaleno–1,8–diamina (155 mg, 0,725 mmol) y *ter*-butilo (3*R*,5*R*)–3–((2–(2,6–dioxo–1–((2–(trimetilsilil)etoxi)metil)piperidin–3–il)–1–oxoisindolin–5–il)oxi)–5–hidroxipiperidina–1–carboxilato **71a** (Ejemplo 34a) (225 mg, 0,382 mmol) en DCM (3 mL) se agregó trimetiloxonio tetrafluoroborato (96 mg, 0,649 mmol), a 0°C
 25 bajo presión positiva de nitrógeno. Después de completarse la adición, la reacción se entibió hasta t. a. y se agitó 24 hrs. La reacción se filtró sobre CELITE® con acetona, y los solventes se eliminaron a presión reducida. Este material bruto **182** se llevó como tal sin purificación adicional. LCMS [M–H][–]: 602,2

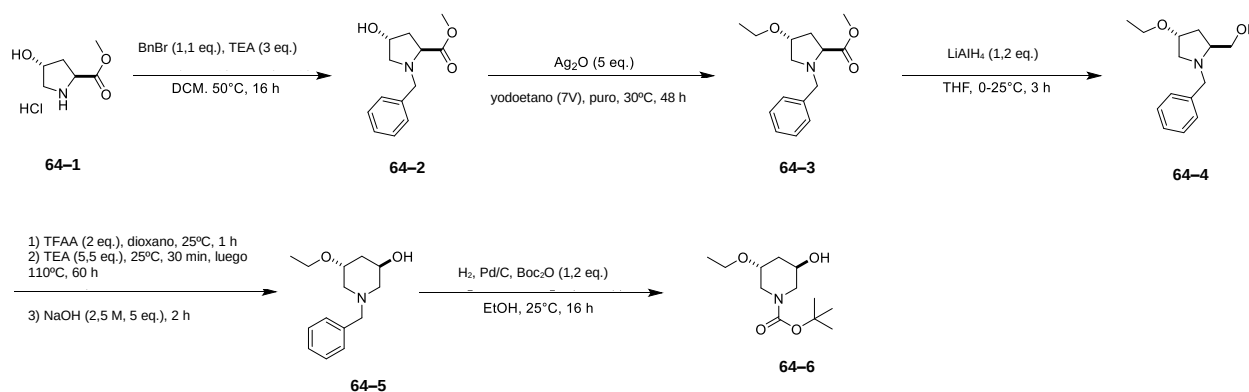
Etapla 2: 3-(5-(((3R,5R)-5-metoxipiperidin-3-il)oxi)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (183)

Compuesto **183** se preparó de acuerdo con el Método general VII iniciando a partir de *ter*-butilo (3R,5R)-3-((2-(2,6-dioxo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)piperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)oxi)-5-metoxipiperidina-1-carboxilato **182** (230 mg, 0,381 mmol). La reacción se apagó con 50 % bicarbonato de sodio acuoso saturado y se extrajo con 4:1 DCM:iPrOH tres veces. Las capas orgánicas se combinaron, se pasaron a través de un separador de fases y se concentraron. El material se usó directamente en la siguiente reacción sin purificación. LCMS [M+H]⁺: 374,3.

Etapla 3: 3-(5-(((3R,5R)-1-etil-5-metoxipiperidin-3-il)oxi)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (I-184)

A un vial que contenía 3-(5-(((3R,5R)-5-metoxipiperidin-3-il)oxi)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona **183** (142 mg, 0,380 mmol) y ACN (2,0 mL) se agregó triacetoxiborohidruro de sodio (242 mg, 1,1 mmol) seguido de acetaldehído (43 uL, 0,761 mmol). La reacción se agitó a t. a. durante 5 días. La reacción se concentró, se diluyó en DMSO/agua/MeCN (v/v/v = 1:1:1) y se purificó por medio de la HPLC básica de fase inversa (15–40 % ACN en agua con 5 mM NH₄OH como modificador). Los tubos de ensayo contenían 3 gotas ácido fórmico antes de la recolección de muestras. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se liofilizaron a fin de lograr 3-(5-(((3R,5R)-1-etil-5-metoxipiperidin-3-il)oxi)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona **I-184**. LCMS [M+H]⁺: 402,3. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,42 – 8,24 (m, 1H), 7,60 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,15 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,02 (dd, J = 8,4, 2,2 Hz, 1H), 5,06 (dd, J = 13,2, 5,1 Hz, 1H), 4,72 (dd, J = 6,3, 3,2 Hz, 1H), 4,46 – 4,17 (m, 2H), 3,55 (q, J = 3,6 Hz, 1H), 3,24 (d, J = 1,2 Hz, 3H), 2,98 – 2,81 (m, 1H), 2,62 – 2,51 (m, 3H), 2,44 – 2,25 (m, 5H), 2,03 – 1,84 (m, 2H), 1,84 – 1,72 (m, 1H), 0,96 (td, J = 7,2, 1,5 Hz, 3H).

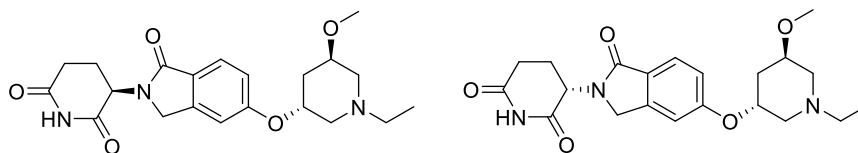
Alternativamente, el Ejemplo 64 se puede sintetizar de acuerdo con el esquema a continuación, mediante el cual el grupo etoxilo se reemplaza con el grupo metoxilo (p. ej., usando yodometano):



La síntesis se puede llevar a cabo de acuerdo con los procedimientos de la literatura, p. ej., de acuerdo con Cossy, J. et al., *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 1693–1699. El compuesto

intermediario **64-6** luego se acopla con **INT-1**, p. ej., de acuerdo con el procedimiento en el Método general VI. Las etapas restantes representadas en el Ejemplo 64 se pueden emplear entonces a fin de lograr 3-(5-(((3*R*,5*R*)-1-etil-5-metoxipiperidin-3-il)oxi)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona.

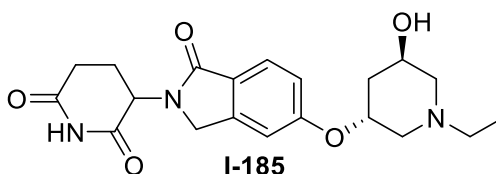
5 Ejemplo 65-1 y 65-2: 3-(5-(((3*R*,5*R*)-1-etil-5-metoxipiperidin-3-il)oxi)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona, Pico 1 y Pico 2



La mezcla diastereomérica de **I-184** (0,22 g, 0,53 mmol) se separó por medio de la SFC quiral [Columna 21 x 250 mm: (S,S) Whelk-O1; CO₂ Co-solvente 35 % ACN:IPA con 0,1 % trietilamina; a 80 g/min a 12.500 kPa (125 bar) a 25 °C] a fin de lograr dos diastereómeros.

Ejemplo 65-1, Pico 1: Diastereómero 1 de 3-(5-(((3*R*,5*R*)-1-etil-5-metoxipiperidin-3-il)oxi)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona en forma de un sólido de color blanco. SFC quiral Rt 3,77 min. ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 10,96 (s, 1H), 7,61 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,16 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,03 (dd, *J* = 8,4, 2,2 Hz, 1H), 5,07 (dd, *J* = 13,3, 5,1 Hz, 1H), 4,78 – 4,67 (m, 1H), 4,39 (d, *J* = 17,2 Hz, 1H), 4,26 (d, *J* = 17,2 Hz, 1H), 3,75 – 3,48 (m, 1H), 3,25 (s, 3H), 2,90 (ddd, *J* = 18,1, 13,6, 5,4 Hz, 1H), 2,75 – 2,54 (m, 3H), 2,48 – 2,27 (m, 5H), 2,05 – 1,85 (m, 2H), 1,85 – 1,73 (m, 1H), 0,97 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H). **Ejemplo 65-2, Pico 2:** Diastereómero 2 de 3-(5-(((3*R*,5*R*)-1-etil-5-metoxipiperidin-3-il)oxi)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona en forma de un sólido de color blanco. SFC quiral Rt 5,29 min. ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 10,96 (s, 1H), 7,61 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,16 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,03 (dd, *J* = 8,4, 2,2 Hz, 1H), 5,07 (dd, *J* = 13,3, 5,1 Hz, 1H), 4,78 – 4,67 (m, 1H), 4,39 (d, *J* = 17,2 Hz, 1H), 4,26 (d, *J* = 17,2 Hz, 1H), 3,75 – 3,48 (m, 1H), 3,25 (s, 3H), 2,90 (ddd, *J* = 18,1, 13,6, 5,4 Hz, 1H), 2,75 – 2,54 (m, 3H), 2,48 – 2,27 (m, 5H), 2,05 – 1,85 (m, 2H), 1,85 – 1,73 (m, 1H), 0,97 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H). La estereoquímica absoluta en el carbono de glutarimida de los dos estereoisómeros correspondientes a los dos picos de producto no se determinó.

Ejemplo 66: 3-(5-(((3*R*,5*R*)-1-etil-5-hidroxipiperidin-3-il)oxi)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (I-185)



Ejemplo 66 (I-185) se sintetizó por analogía al **Ejemplo 34** iniciando con **Ejemplo 34a (71a)**

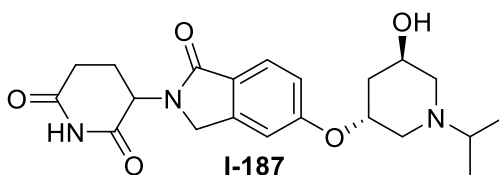
Etapas 1: 3-(5-(((3*R*,5*R*)-5-hidroxipiperidin-3-il)oxi)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (**186**)

LCMS $[M+H]^+$: 360,2.

Etapla 2: 3-(5-(((3R,5R)-1-etil-5-hidroxipiperidin-3-il)oxi)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (I-185)

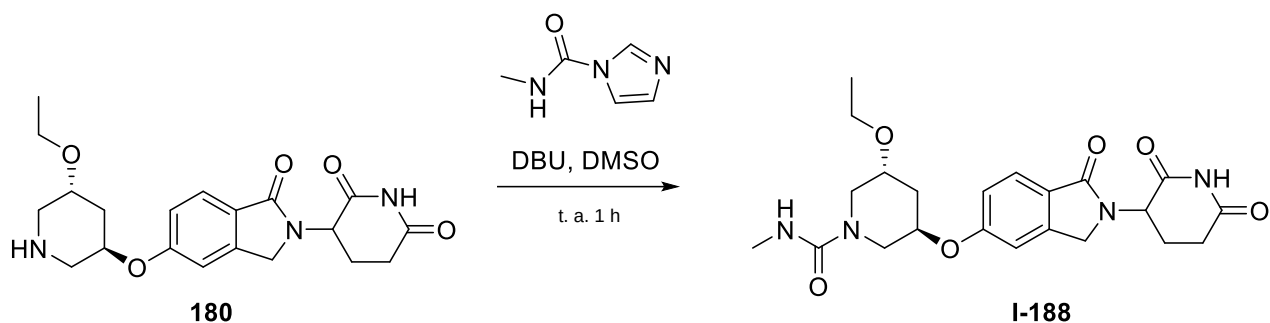
A una solución de 3-(5-(((3R,5R)-5-hidroxipiperidin-3-il)oxi)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona **186** (200 mg, 0,56 mmol) y triacetoxiborohidruro de sodio (354 mg, 1,67 mmol) en EtOH (2 mL) y MeCN (1 mL) se agregó acetaldérido (0,063 mL, 1,1 mmol). La reacción se agitó durante 1 hr. La reacción se apagó con bicarbonato de sodio acuoso saturado y se extrajo con 4:1 DCM:trifluoroetanol (3x). La reacción se concentró y se purificó por medio de la cromatografía de columna de fase inversa (5–20 % acetonitrilo en agua con 0,1 % NH_4OH como modificador). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se concentraron a fin de lograr 3-(5-(((3R,5R)-1-etil-5-hidroxipiperidin-3-il)oxi)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona **I-185** en forma de un sólido de color blanco. LCMS $[M+H]^+$: 388,4. ^1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 10,97 (s, 1H), 7,62 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,16 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 7,04 (dd, $J = 8,5, 2,2$ Hz, 1H), 5,08 (dd, $J = 13,3, 5,1$ Hz, 1H), 4,80 (s, 1H), 4,67 (s, 1H), 4,47 – 4,18 (m, 2H), 3,86 (br. s, 1H), 2,98 – 2,82 (m, 1H), 2,63 (d, $J = 12,2$ Hz, 3H), 2,45 – 2,35 (m, 4H), 2,10 (d, $J = 9,1$ Hz, 1H), 2,03 – 1,85 (m, 2H), 1,64 (t, $J = 11,4$ Hz, 1H), 0,99 – 0,96 (m, 3H).

Ejemplo 67: 3-(5-(((3R,5R)-5-hidroxi-1-isopropilpiperidin-3-il)oxi)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (I-187)



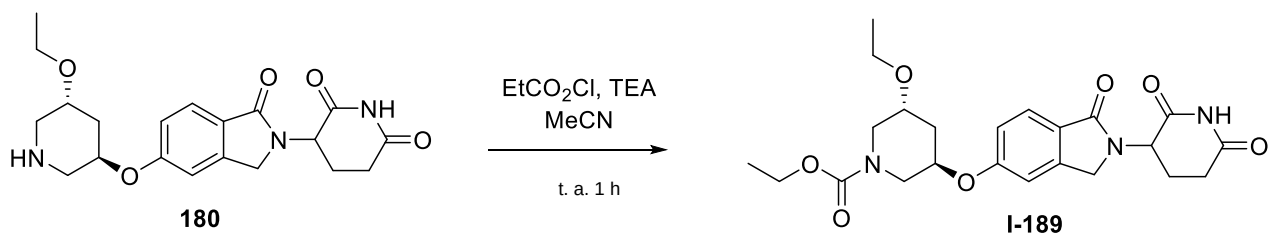
A una suspensión de 3-(5-(((3R,5R)-5-hidroxipiperidin-3-il)oxi)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona **186** (Ejemplo 66, Etapa 1) (2,41 g, 6,71 mmol), en acetona (15 mL) y DMF (5 mL) se agregó triacetoxiborohidruro de sodio (2,84 g, 13,4 mmol) seguido de ácido acético (0,77 mL, 13 mmol). La reacción se agitó durante 4 horas. La reacción se apagó con bicarbonato de sodio acuoso saturado y se extrajo con 4:1 DCM:trifluoroetanol (3x). El material bruto se purificó por medio de la cromatografía en gel de sílice (sílice saturado en Et_3N , 1 a 15 % EtOH en DCM). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se concentraron a fin de lograr 3-(5-(((3R,5R)-5-hidroxi-1-isopropilpiperidin-3-il)oxi)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (**I-187**) en forma de un sólido de color blanco. LCMS $[M+H]^+$: 402,4. ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,72 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,18 (s, 1H), 7,12 (dd, $J = 8,5, 2,2$ Hz, 1H), 5,13 (dd, $J = 13,3, 5,2$ Hz, 1H), 4,45 (d, $J = 7,2$ Hz, 2H), 4,08 (s, 1H), 3,87 (q, $J = 9,2$ Hz, 1H), 3,01 – 2,68 (m, 6H), 2,47 (td, $J = 13,2, 4,8$ Hz, 2H), 2,24 – 2,10 (m, 1H), 1,99 (s, 1H), 1,86 (s, 1H), 1,07 (d, $J = 6,4$ Hz, 6H).

Ejemplo 68: (3R,5R)-3-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)oxi)-5-etoxi-N-metilpiperidina-1-carboxamida (I-188)



A un vial que contenía 3-(5-((5-ethoxypiperidin-3-yl)oxy)-1-oxoisindolin-2-yl)piperidina-2,6-diona **180** (Ejemplo 63, Etapa 2) (100 mg, 0,258 mmol) y DBU (78 μ l, 0,516 mmol) en DMSO (1,0 mL) se agregó N-metil-1-imidazolecarboxamida (58 mg, 0,464 mmol). La reacción se agitó a t. a. durante 1 hr. La reacción se purificó por medio de la HPLC de fase inversa (15–35 % ACN en agua con 0,1 % ácido fórmico como modificador). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se liofilizaron a fin de lograr (3R,5R)-3-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)-1-oxoisindolin-5-yl)oxy)-5-ethoxy-N-metilpiperidine-1-carboxamide **I-188**. LCMS $[M+H]^+$: 445,3. ^1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 10,96 (s, 1H), 7,62 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,17 (s, 1H), 7,03 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,43 (t, J = 3,9 Hz, 1H), 5,07 (dd, J = 13,2, 5,0 Hz, 1H), 4,65 (s, 1H), 4,49 – 4,17 (m, 2H), 3,67 – 3,47 (m, 4H), 3,42 (ddd, J = 9,3, 6,9, 2,2 Hz, 2H), 3,25 (dd, J = 15,7, 9,1 Hz, 1H), 3,00 – 2,79 (m, 1H), 2,54 (m, 4H), 2,38 (d, J = 13,1 Hz, 1H), 2,10 – 1,84 (m, 3H), 1,08 (td, J = 7,0, 0,9 Hz, 3H).

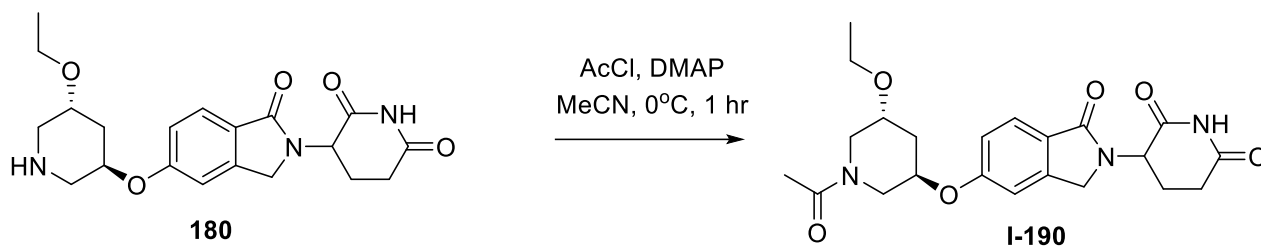
Ejemplo 69: etilo (3R,5R)-3-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)-1-oxoisindolin-5-yl)oxy)-5-ethoxypiperidine-1-carboxilato (I-189)



A un vial que contenía 3-(5-((5-ethoxypiperidin-3-yl)oxy)-1-oxoisindolin-2-yl)piperidina-2,6-diona **180** (Ejemplo 63, Etapa 2) (130 mg, 0,336 mmol) y TEA (94 μ l, 0,67 mmol) en ACN (2,0 mL), enfriado en un baño de agua helada se agregó etilo cloroformiato (65 mg, 0,60 mmol). La reacción se agitó a t. a. durante 1 hr. La reacción se vertió en agua y se extrajo con DCM tres veces. Las capas orgánicas se combinaron, se pasaron a través de un separador de fases, y se concentraron. El material bruto se purificó por medio de la HPLC de fase inversa (25–45 % ACN en agua con 0,1 % ácido fórmico como modificador, ciano, columna 30 x 100). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se liofilizaron a fin de lograr etilo (3R,5R)-3-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)-1-oxoisindolin-5-yl)oxy)-5-ethoxypiperidine-1-carboxilato **I-189**. LCMS $[M+H]^+$: 460,4. ^1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 10,96 (s, 1H), 7,63 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,16 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,03 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 5,06 (dd, J = 13,3, 5,1 Hz, 1H),

4,69 (d, J = 32,1 Hz, 1H), 4,47 – 4,18 (m, 2H), 4,08 – 3,36 (m, 8H), 3,22 – 2,82 (m, 2H), 2,64 – 2,52 (m, 1H), 2,44 – 2,28 (m, 1H), 2,20 – 1,77 (m, 3H), 1,09 (t, J = 7,0 Hz, 5H), 0,93 (s, 1H).

Ejemplo 70: 3-(5-(((3R,5R)-1-acetil-5-etoxipiperidin-3-il)oxi)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (I-190)



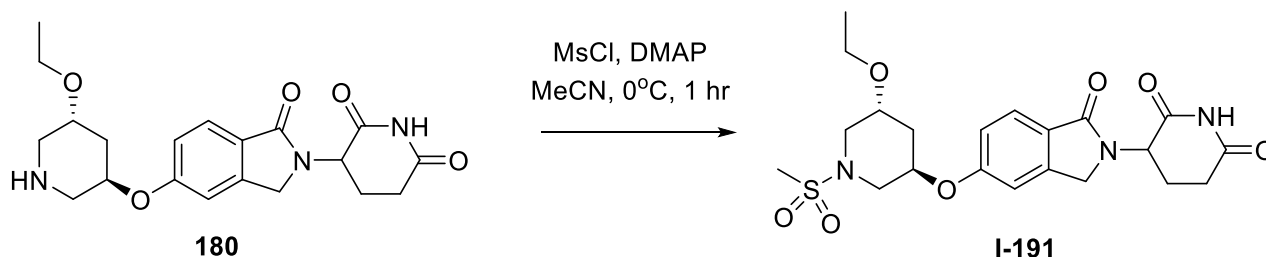
5

A un vial que contenía 3-(5-((5-etoxipiperidin-3-il)oxi)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona **180** (Ejemplo 63, Etapa 2) (100 mg, 0,258 mmol) y DMAP (63 mg, 0,52 mmol) en ACN (3,0 mL), enfriado en un baño de agua helada se agregó cloruro de acetilo (27 μ L, 0,39 mmol). Después de 1 hr, la reacción se purificó por medio de la HPLC de fase inversa (15–35 % ACN en agua con 0,1 % ácido fórmico como modificador). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se liofilizaron a fin de lograr 3-(5-(((3R,5R)-1-acetil-5-etoxipiperidin-3-il)oxi)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona **I-190**. LCMS $[M+H]^+$: 430,4. ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,72 (dd, J = 12,2, 8,3 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,09 (t, J = 9,4 Hz, 1H), 5,18 – 5,05 (m, 1H), 4,88 – 4,58 (m, 1H), 4,45 (dd, J = 7,3, 3,3 Hz, 2H), 4,33 – 4,15 (m, 1H), 3,89 – 3,74 (m, 1H), 3,74 – 3,42 (m, 4H), 3,19 – 3,07 (m, 1H), 2,96 – 2,71 (m, 2H), 2,47 (dd, J = 13,2, 4,7 Hz, 1H), 2,31 – 2,22 (m, 1H), 2,17 – 2,14 (m, 1H), 2,14 – 1,98 (m, 3H), 2,02 – 1,86 (m, 1H), 1,26 – 1,11 (m, 3H).

10

15

Ejemplo 71: 3-(5-(((3R,5R)-5-etoxi-1-(metilsulfonil)piperidin-3-il)oxi)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (I-191)



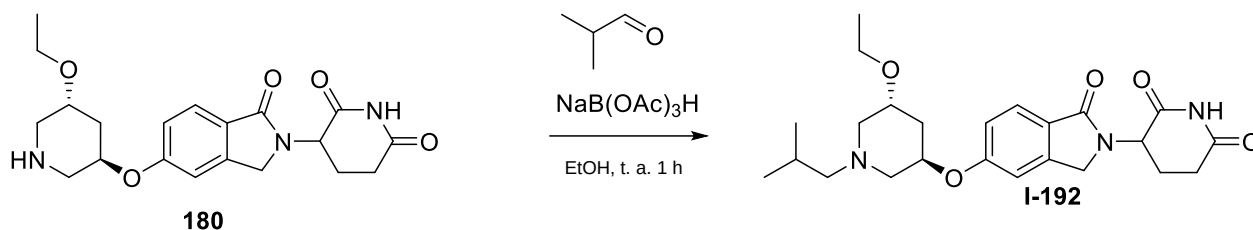
20

A un vial que contenía 3-(5-((5-etoxipiperidin-3-il)oxi)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona **180** (100 mg, 0,258 mmol) y DMAP (63 mg, 0,52 mmol) en ACN (4,0 mL), enfriado en un baño de agua helada se agregó cloruro de metansulfonilo (24 μ L, 0,31 mmol). La reacción se agitó a t. a. durante 1 hr. La reacción se vertió en una solución de bicarbonato de sodio acuoso saturado y se extrajo con 4:1 DCM/iPrOH tres veces. Las capas orgánicas se combinaron, se pasaron a través de un separador de fases, y se concentraron. La reacción se purificó por medio de la HPLC de fase inversa (5–95 % ACN en agua con 0,1 % ácido fórmico como modificador, columna 30 x 100 ciano). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se liofilizaron a fin de lograr 3-(5-(((3R,5R)-5-etoxi-1-(metilsulfonil)piperidin-

25

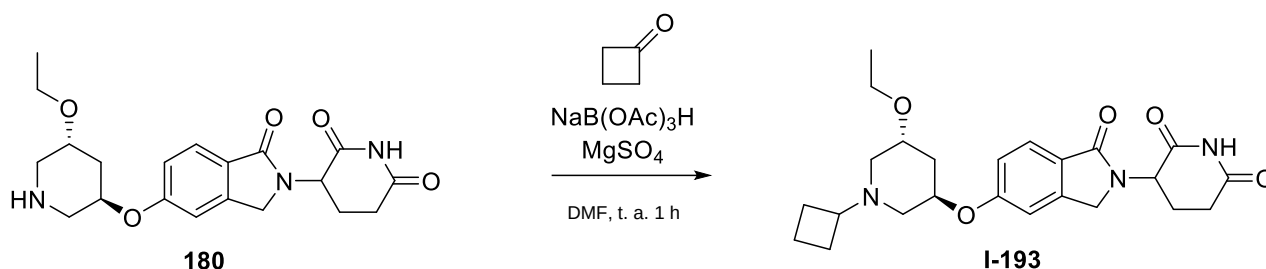
3-il)oxi)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona **I-191**. LCMS [M+H]⁺: 466,3. ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 10,97 (s, 1H), 7,65 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,08 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 5,08 (dd, J = 13,3, 5,1 Hz, 1H), 4,84 (m, 1H), 4,50 – 4,20 (m, 2H), 3,75 (m, 1H), 3,61 – 3,42 (m, 3H), 3,38 (d, J = 4,2 Hz, 2H), 3,05 (dd, J = 12,2, 7,2 Hz, 1H), 2,94 (s, 3H), 2,93 – 2,85 (m, 1H),
 5 2,62 (t, J = 20,5 Hz, 1H), 2,46 – 2,30 (m, 1H), 2,06 (d, J = 11,1 Hz, 1H), 2,03 – 1,93 (m, 1H), 1,87 (m, 1H), 1,11 (t, J = 7,0 Hz, 3H).

Ejemplo 72: 3-(5-(((3R,5R)-5-etoxi-1-isobutilpiperidin-3-il)oxi)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (I-192)



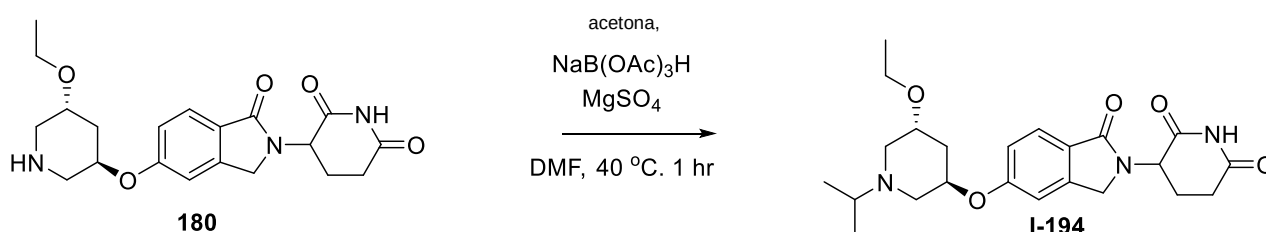
10 A un vial que contenía 3-(5-((5-etoxipiperidin-3-il)oxi)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona **180** (Ejemplo 63, Etapa 2) (150 mg, 0,387 mmol) y EtOH (2,0 mL) se agregó triacetoxiborohidruro de sodio (164 mg, 0,774 mmol) seguido de isobutiraldehído (42 uL, 0,58 mmol). Después de 15 min, se agregó una cantidad adicional de 1,5 eq (53 uL, 0,58 mmol) de
 15 isobutiraldehído. Después de 1 hr, se agregó una cantidad adicional de 1,5 eq (53 uL, 0,58 mmol) de isobutiraldehído. La reacción se vertió en bicarbonato de sodio acuoso saturado y se extrajo con 4:1 DCM/iPrOH tres veces. Las capas orgánicas se combinaron, se pasaron a través de un separador de fases, y se concentraron. El material bruto se purificó por medio de la cromatografía en gel de sílice (0– 100 % EtOAc:EtOH:Et₃N (v/v/v = 75:25:1) en DCM). Las
 20 fracciones que contenían el producto deseado se concentraron. El aceite bruto se diluyó en 2:1 agua:MeCN y se liofilizó a fin de lograr 3-(5-(((3R,5R)-5-etoxi-1-isobutilpiperidin-3-il)oxi)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona **I-192**. LCMS [M+H]⁺: 444,4. ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 10,96 (s, 1H), 7,60 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,14 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,01 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,06 (dd, J = 13,3, 5,1 Hz, 1H), 4,74 (m, 1H), 4,45 – 4,14 (m, 2H), 3,67 (m, 1H), 3,57 –
 25 3,37 (m, 2H), 3,03 – 2,83 (m, 1H), 2,70 – 2,54 (m, 3H), 2,44 – 2,29 (m, 2H), 2,19 (t, J = 9,4 Hz, 1H), 2,06 (dd, J = 7,9, 2,0 Hz, 2H), 1,97 (d, J = 4,5 Hz, 2H), 1,69 (t, J = 10,1 Hz, 2H), 1,08 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 0,79 (ddd, J = 9,9, 6,6, 2,3 Hz, 6H).

Ejemplo 73: 3-(5-(((3R,5R)-1-ciclobutil-5-etoxipiperidin-3-il)oxi)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (I-193)



A un vial que contenía 3-(5-((5-etoxipiperidin-3-il)oxi)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona **180** (Ejemplo 63, Etapa 2) (150 mg, 0,387 mmol), MgSO₄ (95,5 mg, 0,774 mmol) y DMF (2,0 mL) se agregó triacetoxiborohidruro de sodio (123 mg, 0,581 mmol) seguido de ciclobutanona (290 uL, 3,87 mmol). La reacción se agitó a t. a. durante 1 hr. La reacción se vertió en bicarbonato de sodio acuoso saturado y se extrajo con 4:1 DCM/TFE tres veces. Las capas orgánicas se combinaron, se pasaron a través de un separador de fases, y se concentraron. El material bruto se purificó por medio de la cromatografía en gel de sílice (0–100 % EtOAc:EtOH:Et3N (v/v/v = 75:25:1) en heptano). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y concentraron, luego, se diluyeron en 2:1 de agua/MeCN y se liofilizaron a fin de lograr 3-(5-(((3R,5R)-1-ciclobutil-5-etoxipiperidin-3-il)oxi)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona **I-193**. LCMS [M+H]⁺: 442,4. ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 10,96 (s, 1H), 7,61 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,16 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,03 (dd, J = 8,5, 2,2 Hz, 1H), 5,06 (dd, J = 13,3, 5,1 Hz, 1H), 4,72 (m, 1H), 4,45 – 4,18 (m, 2H), 3,65 (m, 1H), 3,54 – 3,37 (m, 2H), 2,98 – 2,55 (m, 3H), 2,46 – 2,27 (m, 3H), 2,19 – 1,50 (m, 11H), 1,09 (t, J = 7,0 Hz, 3H).

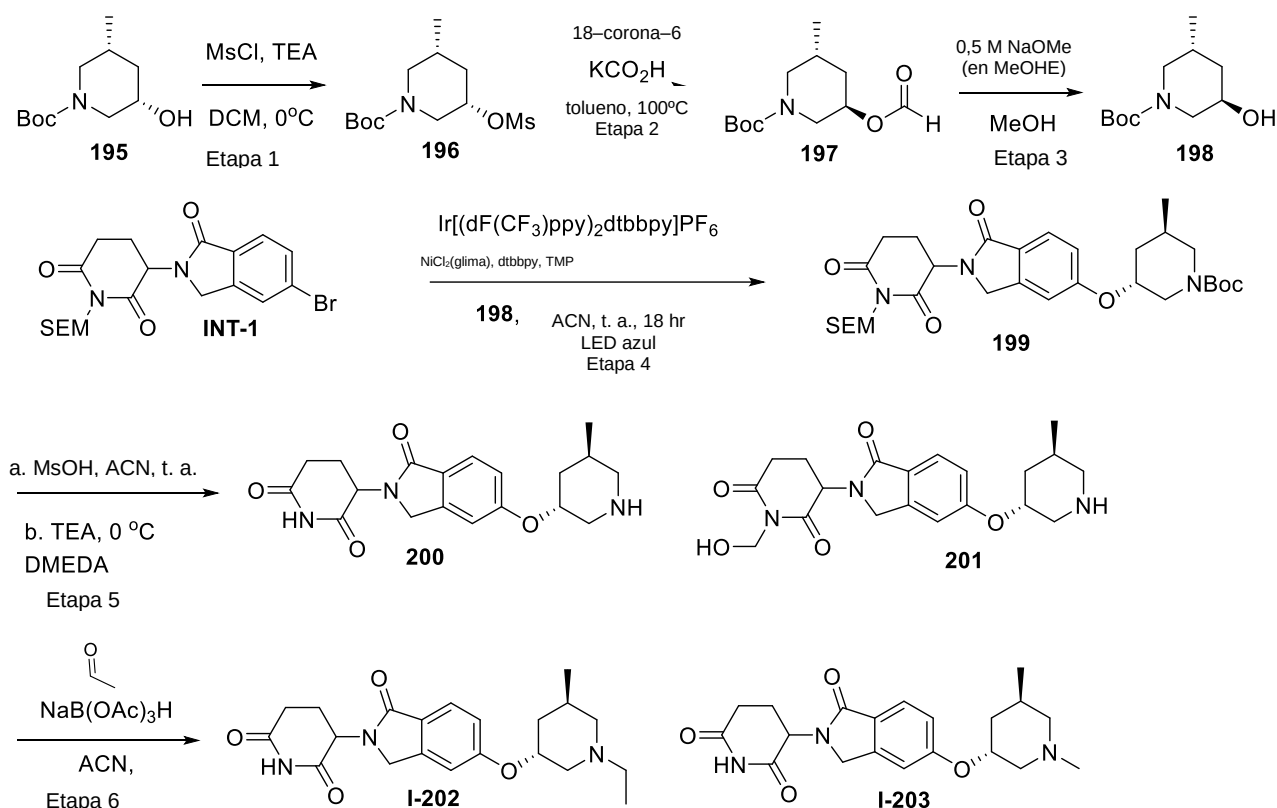
Ejemplo 74: 3-(5-(((3R,5R)-5-etoxi-1-isopropilpiperidin-3-il)oxi)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (I-194)



A un vial que contenía 3-(5-((5-etoxipiperidin-3-il)oxi)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona **180** (Ejemplo 63, Etapa 2) (150 mg, 0,387 mmol), MgSO₄ (95,5 mg, 0,774 mmol) y DMF (2,0 mL) se agregó triacetoxiborohidruro de sodio (123 mg, 0,581 mmol) seguido de acetona (284 uL, 3,87 mmol). La reacción se agitó a 40°C durante 1 hr. La reacción se vertió en bicarbonato de sodio acuoso saturado y se extrajo con 4:1 DCM/iPrOH tres veces. Las capas orgánicas se combinaron, se pasaron a través de un separador de fases, y se concentraron. El material bruto se purificó por medio de la cromatografía en gel de sílice (0–100 % EtOAc:EtOH:Et3N (v/v/v = 75:25:1) en heptano). Las fracciones que contenían el producto

deseado se combinaron y se concentraron, luego se rediluyeron en 2:1 de agua/MeCN y se liofilizaron a fin de lograr 3-(5-(((3R,5R)-5-etoxi-1-isopropilpiperidin-3-il)oxi)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona **I-194**. LCMS $[M+H]^+$: 430,2. ^1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 10,96 (s, 1H), 7,60 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,15 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,02 (dd, J = 8,4, 2,2 Hz, 1H), 5,06 (dd, J = 13,3, 5,1 Hz, 1H), 4,71 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 4,48 – 4,17 (m, 2H), 3,65 (m, 1H), 3,55 – 3,36 (m, 2H), 2,88 (q, J = 5,5 Hz, 1H), 2,78 – 2,54 (m, 5H), 2,41 – 2,29 (m, 2H), 1,96 (dt, J = 14,0, 5,0 Hz, 2H), 1,72 (ddd, J = 12,6, 8,0, 3,6 Hz, 1H), 1,09 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 0,92 (ddd, J = 10,6, 6,6, 1,6 Hz, 6H).

Ejemplo 75-1 y 75-2: 3-(5-(((3R,5R)-1-etil-5-metilpiperidin-3-il)oxi)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (I-202) y 3-(5-(((3R,5R)-1,5-dimetilpiperidin-3-il)oxi)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (I-203)



Etapa 1: ter-butilo (3R,5S)-3-metil-5-((metilsulfonil)oxi)piperidina-1-carboxilato

(196): A una solución de ter-butilo (3S,5R)-3-hidroxi-5-metilpiperidina-1-carboxilato (**195**)

(4,03 g, 1 Eq, 18,7 mmol) en DCM (50 mL) a $0^\circ C$ se agregaron trietilamina (2,84 g, 3,91 mL, 1,5 Eq, 28,1 mmol) y cloruro de metanosulfonilo (3,00 g, 2,03 mL, 1,4 Eq, 26,2 mmol). La reacción se agitó a $0^\circ C$ durante 1 hr. La mezcla de reacción se vertió en 150 mL de bicarbonato de sodio ac. sat. Los productos se extrajeron 3x con DCM . Las capas orgánicas se pasaron a través de un separador de fases Isolute, y luego el filtrado combinado se concentró a fin de proporcionar producto ter-butilo (3R,5S)-3-metil-5-((metilsulfonil)oxi)piperidina-1-carboxilato **196**, que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4,54 (tt, J = 10,6, 4,7 Hz, 1H), 4,36 (d, J = 12,7 Hz, 1H), 3,98 (s, 1H), 3,04 (s,

3H), 2,68 (t, J = 11,6 Hz, 1H), 2,27 (d, J = 12,6 Hz, 2H), 1,71 (q, J = 5,3 Hz, 1H), 1,46 (s, 9H), 1,31 (q, J = 11,8 Hz, 1H), 0,95 (d, J = 6,6 Hz, 3H).

Etapla 2: ter-butilo (3R,5R)-3-(formiloxi)-5-metilpiperidina-1-carboxilato (197):

A una solución de ter-butilo (3R,5S)-3-metil-5-((metilsulfonil)oxi)piperidina-1-carboxilato (**196**) (5,5 g, 1 Eq, 19 mmol) en tolueno (50 mL) se agregaron formiato de potasio (3,2 g, 2 Eq, 37 mmol) y 1,4,7,10,13,16-hexaoxaciclooctadecano (9,9 g, 2 Eq., 37 mmol). La reacción se enfrió hasta 23°C, y luego se diluyó con agua. Los productos se extrajeron 2x con DCM. Las capas orgánicas se pasaron a través de un separador de fases Isolute, y el filtrado combinado se concentró. El residuo se purificó por medio de la cromatografía de columna instantánea en gel de sílice (eluyente: 0 – 50 % EtOAc en heptano) a fin de lograr ter-butilo (3R,5R)-3-(formiloxi)-5-metilpiperidina-1-carboxilato **197** (1,8 g, 7,4 mmol, 39 %) en forma de un aceite incoloro. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,03 (s, 1H), 5,04 (s, 1H), 4,30 – 4,14 (m, 1H), 4,09 (s, 1H), 2,92 (dd, J = 14,5, 2,0 Hz, 1H), 2,35 (s, 1H), 1,95 (ddq, J = 13,2, 3,9, 1,9 Hz, 2H), 1,44 (s, 9H), 1,32 (ddd, J = 15,0, 12,3, 3,0 Hz, 1H), 0,89 (d, J = 6,5 Hz, 3H).

Etapla 3: ter-butilo (3R,5R)-3-(hidroxi)-5-metilpiperidina-1-carboxilato (198):

A una solución de ter-butilo (3R,5R)-3-(formiloxi)-5-metilpiperidina-1-carboxilato (**197**) (1,8 g, 1 Eq, 7,4 mmol) en MeOH (15 mL) a 23°C se agregó metóxido de sodio (0,48 g, 18 mL, 0,5 molar en MeOH, 1,2 Eq, 8,9 mmol). La mezcla de reacción se vertió en un matraz que contenía agua. Los productos se extrajeron 2x con DCM. Las capas orgánicas se pasaron a través de un separador de fases Isolute, y el filtrado combinado se concentró a fin de proporcionar ter-butilo (3R,5R)-3-hidroxi-5-metilpiperidina-1-carboxilato (**198**) (1,55 g, 7,1 mmol, 96 %). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 4,01 – 3,82 (m, 3H), 2,98 (dd, J = 13,6, 2,0 Hz, 1H), 2,45 (dd, J = 13,1, 10,2 Hz, 1H), 1,99 (dtd, J = 10,6, 6,8, 3,8 Hz, 1H), 1,93 – 1,78 (m, 2H), 1,45 (s, 9H), 1,25 (ddd, J = 13,8, 11,1, 2,9 Hz, 1H), 0,88 (d, J = 6,6 Hz, 3H).

Etapla 4: ter-butilo (3R,5R)-3-((2-(2,6-dioxo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)piperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)oxi)-5-metilpiperidina-1-carboxilato (199)

ter-Butilo (3R,5R)-3-((2-(2,6-dioxo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)piperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)oxi)-5-metilpiperidina-1-carboxilato (**199**) se sintetizó por analogía al **Ejemplo 52, Etapla 1**, iniciando con ter-butilo (3R,5R)-3-hidroxi-5-metilpiperidina-1-carboxilato (**198**). La purificación por cromatografía en gel de sílice (0–100 % acetona en heptano) logró ter-butilo (3R,5R)-3-((2-(2,6-dioxo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)piperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)oxi)-5-metilpiperidina-1-carboxilato **199**. LCMS [M-H]⁻: 586,3.

Etapla 5: 3-(5-(((3R,5R)-5-metilpiperidin-3-il)oxi)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (200) y 1-(hidroximetil)-3-(5-(((3R,5R)-5-metilpiperidin-3-il)oxi)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (201)

A una solución de ter-butilo (3R,5R)-3-((2-(2,6-dioxo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)piperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)oxi)-5-metilpiperidina-1-carboxilato (**199**) (12,0 g, 1 Eq, 20,3 mmol) en MeCN (60mL) se agregó ácido metanosulfónico (9,78 g,

6,61 mL, 5 Eq, 102 mmol), y la mezcla de reacción se agitó durante 18 hr. La reacción se enfrió hasta 0°C, y se sopló una corriente de gas nitrógeno en el matraz de reacción, mientras se agregaba trietilamina (20,6 g, 28,4 mL, 10 Eq, 204 mmol) a 0°C. Se agregó N¹,N²-dimetiletano-1,2-diamina (DMEDA) (2,87 g, 3,49 mL, 1,6 Eq, 32,6 mmol) rápidamente a 0°C. La reacción se agitó durante 1,5 hr a 0 °C. La mezcla de reacción se vertió en solución acuosa de bicarbonato saturado (400 mL) y se extrajo con DCM (2x 200 mL). Los extractos combinados se pasaron a través de un separador de fases y se concentraron al vacío. El precipitado resultante se suspendió en dietil éter y se filtró. El filtrado se concentró a fin de lograr una mezcla de 3-(5-(((3R,5R)-5-metilpiperidin-3-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (**200**) y 1-(hidroximetil)-3-(5-(((3R,5R)-5-metilpiperidin-3-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (**201**) en forma de un sólido de color beige (6,0 g). El material se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional.

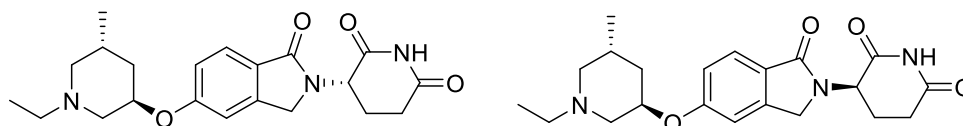
Etapa 6: 3-(5-(((3R,5R)-1-etil-5-metilpiperidin-3-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (I-202) y 3-(5-(((3R,5R)-1,5-dimetilpiperidin-3-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (I-203)

A un vial que contenía una mezcla de 3-(5-(((3R,5R)-5-metilpiperidin-3-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (**200**) y 1-(hidroximetil)-3-(5-(((3R,5R)-5-metilpiperidin-3-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (**201**) (6,0 g) en EtOH (300 mL), enfriado hasta 0°C en un baño de agua helada, se agregó triacetoxiborohidruro de sodio (7,1 g, 34 mmol) seguido de acetaldehído (1,4 mL, 25,2 mmol) a 0°C. La reacción se agitó a 0°C durante 1 hr. La reacción se vertió en bicarbonato de sodio acuoso saturado y se extrajo con DCM tres veces. Las capas orgánicas se combinaron, y se pasaron a través de un separador de fases, y el filtrado se concentró. El material bruto se purificó por medio de la cromatografía instantánea (0 a 100 % EtOAc:EtOH:Et₃N (v/v/v = 75:25:1) en DCM) a fin de lograr 3-(5-(((3R,5R)-1-etil-5-metilpiperidin-3-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona **I-202** (153 mg, 0,29 mmol) en forma de un sólido de color blanco, y 3-(5-(((3R,5R)-1,5-dimetilpiperidin-3-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona **I-203**. 3-(5-(((3R,5R)-1,5-dimetilpiperidin-3-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (**I-203**) se disolvió en DMSO:agua:ACN (v/v/v = 1:1:1) y se purificó adicionalmente por medio de la HPLC básica de fase inversa (15–40 % ACN en agua con 5 mM NH₄OH como modificador). Los tubos de ensayo que contenían producto se recogieron y se vertieron en un matraz separado que contenía solución de bicarbonato de sodio acuoso saturado, se extrajeron con 4:1 DCM/TFE y se pasaron a través de un separador de fases Isolute, y los solventes se concentraron. El aceite bruto se rediluyó en 2:1 de agua/MeCN y se liofilizó, a fin de lograr 3-(5-(((3R,5R)-1,5-dimetilpiperidin-3-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona **I-203** (0,19 g, 0,51 mmol) en forma de un sólido de color blanco.

Ejemplo 75-1: 3-(5-(((3R,5R)-1-etil-5-metilpiperidin-3-il)oxi)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (I-202); LCMS [M+H]⁺: 386,2. ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 10,95 (s, 1H), 7,60 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,15 (s, 1H), 7,03 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 5,06 (dd, J = 13,3, 5,1 Hz, 1H), 4,70 (s, 1H), 4,51 – 4,14 (m, 2H), 2,98 – 2,82 (m, 2H), 2,68 (d, J = 18,3 Hz, 1H), 2,63 – 2,53 (m, 1H), 2,40 – 2,25 (m, 3H), 2,21 (d, J = 11,9 Hz, 1H), 2,03 – 1,91 (m, 2H), 1,86 (d, J = 14,0 Hz, 1H), 1,70 (m, 1H), 1,28 (t, J = 12,0 Hz, 1H), 0,94 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 0,89 – 0,83 (m, 3H).

Ejemplo 75-2: 3-(5-(((3R,5R)-1,5-dimetilpiperidin-3-il)oxi)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (I-203); LCMS [M+H]⁺: 372,4. ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 10,95 (s, 1H), 7,60 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,15 (s, 1H), 7,03 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 5,06 (dd, J = 13,3, 5,1 Hz, 1H), 4,71 (s, 1H), 4,47 – 4,13 (m, 2H), 2,98 – 2,73 (m, 2H), 2,61 (t, J = 20,5 Hz, 2H), 2,41 – 2,25 (m, 1H), 2,09 (d, J = 23,0 Hz, 4H), 1,97 (d, J = 12,3 Hz, 2H), 1,85 (d, J = 13,9 Hz, 1H), 1,66 (m, 1H), 1,24 (t, J = 12,3 Hz, 1H), 0,92 – 0,81 (m, 3H).

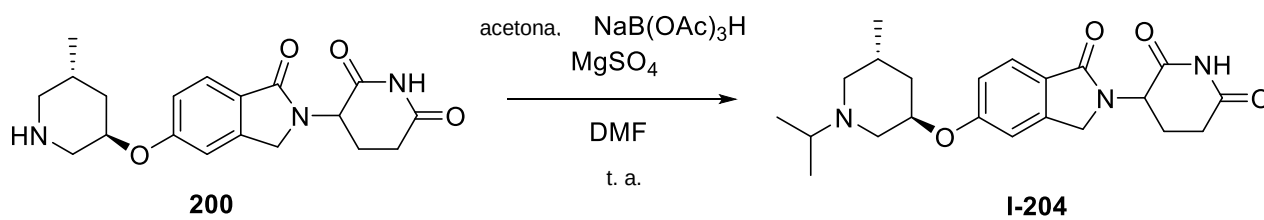
Ejemplo 76-1 y 76-2: 3-(5-(((3R,5R)-1-etil-5-metilpiperidin-3-il)oxi)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona, Pico 1 y Pico 2



La mezcla diastereomérica de 3-(5-(((3R,5R)-1-etil-5-metilpiperidin-3-il)oxi)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (**I-202**) (Ejemplo 75-1) se separó por medio de la SFC quiral [Columna 21 x 250 mm Whelk-O1; CO₂ Co-solvente 35 % IPA:ACN con 0,1 % TEA; a 80 g/min a 12.500 kPa (125 bar) a 25 °C] a fin de lograr los diastereómeros únicos: **Ejemplo 76-1, Pico 1:** Diastereómero 1 de 3-(5-(((3R,5R)-1-etil-5-metilpiperidin-3-il)oxi)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona en forma de un sólido de color blanco. Chiral SFC Rt 3,49 min. ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 10,96 (s, 1H), 7,60 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,16 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,04 (dd, J = 8,4, 2,2 Hz, 1H), 5,07 (dd, J = 13,3, 5,1 Hz, 1H), 4,71 (s, 1H), 4,44 – 4,21 (m, 2H), 2,97 – 2,81 (m, 2H), 2,75 – 2,65 (m, 1H), 2,63 – 2,56 (m, 1H), 2,41 – 2,28 (m, 3H), 2,23 (d, J = 11,9 Hz, 1H), 2,03 – 1,93 (m, 2H), 1,86 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 1,71 (t, J = 10,2 Hz, 1H), 1,36 – 1,23 (m, 1H), 0,95 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 0,87 (d, J = 6,7 Hz, 3H). **Ejemplo 76-1, Pico 2:** Diastereómero 2 de 3-(5-(((3R,5R)-1-etil-5-metilpiperidin-3-il)oxi)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona en forma de un sólido de color blanco. SFC quiral Rt 5,04 min. ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 10,96 (s, 1H), 7,60 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,16 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,04 (dd, J = 8,4, 2,2 Hz, 1H), 5,07 (dd, J = 13,3, 5,1 Hz, 1H), 4,71 (s, 1H), 4,44 – 4,21 (m, 2H), 2,97 – 2,81 (m, 2H), 2,75 – 2,65 (m, 1H), 2,63 – 2,56 (m, 1H), 2,41 – 2,28 (m, 3H), 2,23 (d, J = 11,9 Hz, 1H), 2,03 – 1,93 (m, 2H), 1,86 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 1,71 (t, J = 10,2 Hz, 1H), 1,36 – 1,23 (m, 1H), 0,95 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 0,87 (d, J = 6,7 Hz, 3H). La estereoquímica absoluta en el carbono

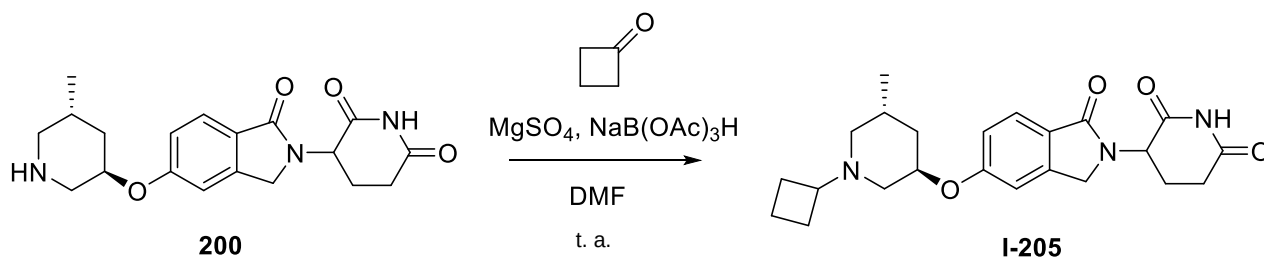
de glutarimida de los dos estereoisómeros correspondientes a los dos picos de producto no se determinó.

Ejemplo 77: 3-(5-(((3R,5R)-1-isopropil-5-metilpiperidin-3-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona, sal de formiato (I-204)



A un vial que contenía (**200**) (0,14 g, 0,38 mmol) y DMF (2 mL) se agregó triacetoxiborohidruro de sodio (0,12 g, 0,58 mmol) y MgSO_4 (95 mg, 0,77 mmol) seguido de acetona (0,28 mL, 3,9 mmol). La reacción se agitó a t. a. durante 1 hr. La reacción se vertió en bicarbonato de sodio acuoso saturado y se extrajo con 4:1 de DCM/iPrOH, tres veces. Las capas orgánicas se combinaron y se pasaron a través de un separador de fases, y el filtrado combinado se concentró. El material bruto se purificó por medio de la cromatografía instantánea (0 a 100 % EtOAc:EtOH:Et3N (v/v/v = 75:25:1) en DCM) a fin de lograr producto. El material se disolvió en DMSO:agua:ACN (v/v/v = 1:1:1) y se purificó adicionalmente por medio de la HPLC básica de fase inversa (15–40 % ACN en agua con 5 mM NH_4OH como modificador). Los tubos de ensayo contenían 3 gotas ácido fórmico antes de la recolección de muestras. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se liofilizaron a fin de lograr 3-(5-(((3R,5R)-1-isopropil-5-metilpiperidin-3-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona, sal de formiato **I-204** en forma de un sólido de color blanco. LCMS $[\text{M}+\text{H}]^+$: 400,3. ^1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,18 (s, 1H) (la sal de formiato), 7,59 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,14 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 7,02 (dd, $J = 8,4, 2,2$ Hz, 1H), 5,06 (dd, $J = 13,3, 5,1$ Hz, 1H), 4,68 (br. s, 1H), 4,45 – 4,14 (m, 2H), 2,97 – 2,74 (m, 2H), 2,65 (td, $J = 15,9, 8,4$ Hz, 2H), 2,46 – 2,25 (m, 3H), 1,95 (t, $J = 10,4$ Hz, 3H), 1,83 (d, $J = 13,1$ Hz, 1H), 1,32 (m, 1H), 0,99 – 0,79 (m, 9H).

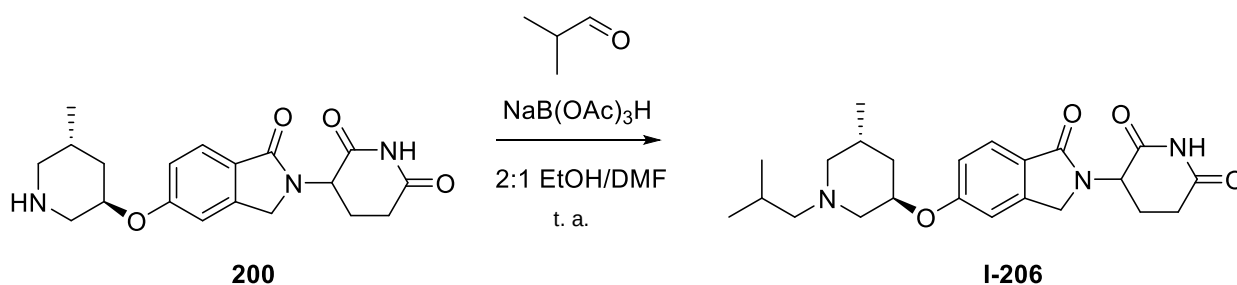
Ejemplo 78: 3-(5-(((3R,5R)-1-ciclobutil-5-metilpiperidin-3-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona, sal de formiato (I-205)



A un vial que contenía 3-(5-(((3R,5R)-5-metilpiperidin-3-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (**200**) (0,1 g, 0,3 mmol) y DMF (1 mL) se agregaron triacetoxiborohidruro de sodio (97 mg, 0,46 mmol) y MgSO_4 (75 mg, 0,61 mmol), seguido de ciclobutanona (228 μL , 3,05 mmol). La reacción se agitó a t. a. durante 1 hr. La reacción se vertió en bicarbonato de

sodio acuoso saturado y se extrajo con 4:1 DCM/iPrOH, tres veces. Las capas orgánicas se combinaron y se pasaron a través de un separador de fases, y el filtrado combinado se concentró. El material bruto se purificó por medio de la cromatografía instantánea (0 a 100 % EtOAc:EtOH:Et₃N (v/v/v = 75:25:1) en DCM) a fin de lograr producto. El material se disolvió en DMSO:agua:ACN (v/v/v = 1:1:1) y se purificó adicionalmente por medio de la HPLC básica de fase inversa (15–40 % ACN en agua con 5 mM NH₄OH como modificador). Los tubos de ensayo contenían 3 gotas de ácido fórmico antes de la recolección de muestras. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se liofilizaron a fin de lograr 3–(5–(((3R,5R)–1–ciclobutil–5–metilpiperidin–3–il)oxi)–1–oxoisindolin–2–il)piperidina–2,6–diona, sal de formiato **I–205** en forma de un sólido de color blanco. LCMS [M+H]⁺: 412,4. ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 10,95 (s, 1H), 7,60 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,16 (s, 1H), 7,04 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 5,06 (dd, J = 13,3, 5,1 Hz, 1H), 4,68 (m, 1H), 4,50 – 4,15 (m, 2H), 2,97 – 2,54 (m, 5H), 2,40 – 2,28 (m, 1H), 2,09 – 1,72 (m, 7H), 1,56 (dd, J = 19,0, 9,3 Hz, 4H), 1,28 (t, J = 13,1 Hz, 1H), 0,86 (d, J = 6,7 Hz, 3H).

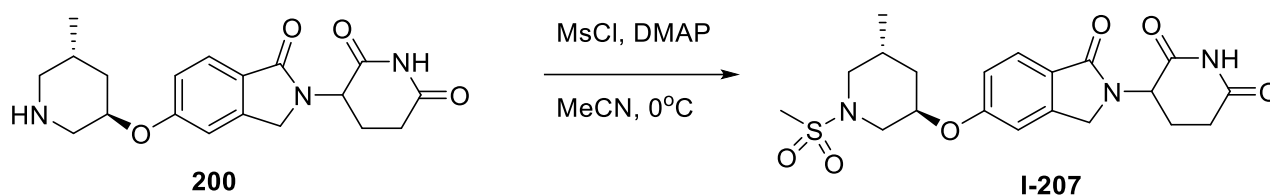
Ejemplo 79: 3–(5–(((3R,5R)–1–isobutil–5–metilpiperidin–3–il)oxi)–1–oxoisindolin–2–il)piperidina–2,6–diona, sal de formiato (I–206**)**



A un vial que contenía 3–(5–(((3R,5R)–5–metilpiperidin–3–il)oxi)–1–oxoisindolin–2–il)piperidina–2,6–diona (**200**) (179 mg, 0,5 mmol) y EtOH (2 mL) y DMF (1 mL) se agregó triacetoxiborohidruro de sodio (212 mg, 1 mmol) seguido de isobutiraldehído (68 uL, 0,75 mmol). La reacción se agitó a t. a. durante 1 hr. La reacción se vertió en bicarbonato de sodio acuoso saturado y se extrajo con 4:1 DCM/TFE tres veces. Las capas orgánicas se combinaron y se pasaron a través de un separador de fases, y el filtrado combinado se concentró. El material bruto se purificó por medio de la cromatografía instantánea (0 a 100 % EtOAc:EtOH:Et₃N (v/v/v = 75:25:1) en heptanos) a fin de lograr producto. El material se disolvió en DMSO:agua:ACN (v/v/v = 1:1:1) y se purificó adicionalmente por medio de la HPLC básica de fase inversa (35–60 % ACN en agua con 5 mM NH₄OH como modificador). Los tubos de ensayo contenían 3 gotas ácido fórmico antes de la recolección de muestras. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se liofilizaron a fin de lograr 3–(5–(((3R,5R)–1–isobutil–5–metilpiperidin–3–il)oxi)–1–oxoisindolin–2–il)piperidina–2,6–diona, sal de formiato **I–206** en forma de un sólido de color blanco. LCMS [M+H]⁺: 414,4. ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 10,96 (s, 1H), 7,60 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,15 (s, 1H), 7,03 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 5,07 (dd, J = 13,2, 5,0 Hz, 1H), 4,70 (m, 1H), 4,47 – 4,13 (m, 2H), 2,97 – 2,77 (m, 2H), 2,71 –

2,54 (m, 2H), 2,36 (dd, J = 13,5, 9,1 Hz, 2H), 2,20 (d, J = 12,1 Hz, 1H), 2,00 (m, 3H), 1,90 – 1,62 (m, 3H), 1,33 (m, 1H), 0,89 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 0,84 – 0,75 (m, 6H).

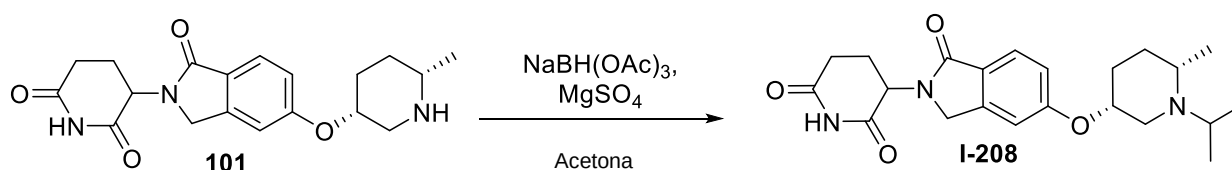
Ejemplo 80: 3-(5-(((3R,5R)-5-metil-1-(metilsulfonil)piperidin-3-il)oxi)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (I-207**)**



A un vial que contenía 3-(5-(((3R,5R)-5-metilpiperidin-3-il)oxi)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (**200**) (200 mg, 0,56 mmol) y DMAP (137 mg, 1,12 mmol) en ACN (3,0 mL), enfriado en un baño de agua helada se agregó cloruro de metansulfonilo (65 μ l, 0,84 mmol). La reacción se agitó a t. a. durante 1 hr. La reacción se vertió en agua y se extrajo con DCM tres veces. Las capas orgánicas se combinaron, se pasaron a través de un separador de fases, y se concentraron. La reacción se purificó por medio de la HPLC de fase inversa (10–30 % ACN en agua con 0,1 % ácido fórmico como modificador). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se liofilizaron a fin de lograr 3-(5-(((3R,5R)-5-metil-1-(metilsulfonil)piperidin-3-il)oxi)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona **I-207**. LCMS

[M+H]⁺: 436,4. ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 10,95 (s, 1H), 7,62 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,21 (t, J = 2,7 Hz, 1H), 7,07 (dt, J = 8,3, 2,6 Hz, 1H), 5,06 (dd, J = 13,2, 5,0 Hz, 1H), 4,81 (t, J = 2,9 Hz, 1H), 4,48 – 4,22 (m, 2H), 3,79 – 3,65 (m, 2H), 3,54 (dd, J = 11,8, 3,9 Hz, 1H), 3,05 (dd, J = 13,2, 2,0 Hz, 1H), 2,89 (m, 4H), 2,60 (t, J = 3,7 Hz, 1H), 2,36 (td, J = 13,3, 4,6 Hz, 1H), 2,13 – 1,88 (m, 3H), 1,37 (td, J = 12,8, 2,7 Hz, 1H), 0,88 (d, J = 6,5 Hz, 3H).

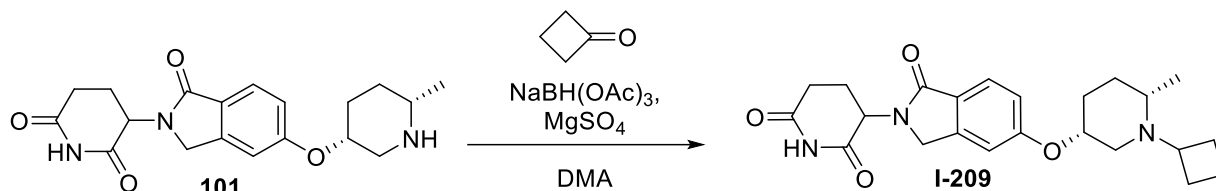
Ejemplo 81: 3-(5-(((3R,6S)-1-isopropil-6-metilpiperidin-3-il)oxi)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (I-208**)**



A una suspensión de 3-(5-(((3R,6S)-6-metilpiperidin-3-il)oxi)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona **101** (Ejemplo 41, Etapa 2) (98 mg, 0,27 mmol), MgSO₄ (66 mg, 0,55 mmol) en acetona (1,5 mL), se agregó triacetoxiborohidruro de sodio (99 mg, 0,47 mmol). La reacción se agitó a t. a. durante 9 días. La reacción se diluyó con 4:1 DCM:iPrOH y se lavó con bicarbonato de sodio acuoso saturado. La capa orgánica se pasó a través de un separador de fases y se concentró sobre Celite®. El material bruto se purificó por medio de la cromatografía en gel de sílice (0 a 100 % EtOAc:EtOH:Et₃N (v/v/v = 75:25:1) en DCM). El material se diluyó con 1:3 de ACN:agua y se liofilizó a fin de lograr 3-(5-(((3R,6S)-1-isopropil-6-metilpiperidin-3-il)oxi)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona **I-208** en forma de un sólido de color

blanco. LCMS $[M+H]^+$: 400,5. ^1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 10,96 (s, 1H), 7,60 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,16 (s, 1H), 7,04 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 5,06 (dd, J = 13,3, 5,1 Hz, 1H), 4,55 (s, 1H), 4,38 (d, J = 16,9 Hz, 1H), 4,25 (d, J = 17,1 Hz, 1H), 3,10 – 2,98 (m, 1H), 2,98 – 2,77 (m, 2H), 2,75 – 2,63 (m, 1H), 2,59 (d, J = 17,1 Hz, 1H), 2,47 – 2,28 (m, 2H), 1,97 (d, J = 11,7 Hz, 1H), 1,82 – 1,68 (m, 2H), 1,55 (q, J = 5,5 Hz, 2H), 1,02 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 0,90 (dd, J = 6,6, 3,2 Hz, 3H), 0,86 (d, J = 6,4 Hz, 3H).

Ejemplo 82: 3-(5-(((3R,6S)-1-ciclobutil-6-metilpiperidin-3-il)oxi)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona, sal de clorhidrato (I-209)

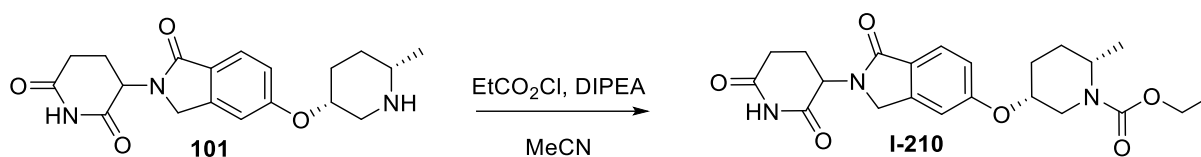


A una suspensión de 3-(5-(((3R,6S)-6-metilpiperidin-3-il)oxi)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona **101** (Ejemplo 41, Etapa 2) (98 mg, 0,27 mmol), $MgSO_4$ (66 mg, 0,55 mmol) y 1-oxociclobutano (0,5 mL, 7,1 mmol) en DMA (1,0 mL), se agregó triacetoxiborohidruro de sodio (0,23 g, 1,1 mmol). La reacción se agitó a t. a. durante 9 días. La reacción se diluyó con 4:1 DCM:iPrOH y se lavó con bicarbonato de sodio acuoso saturado. La capa orgánica se pasó a través de un separador de fases y se concentró sobre Celite®. El material bruto se purificó por medio de la cromatografía en gel de sílice (0 a 100 % EtOAc:EtOH:Et₃N (v/v/v = 75:25:1) en DCM).

3-(5-(((3R,6S)-1-ciclobutil-6-metilpiperidin-3-il)oxi)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona se suspendió en acetonitrilo/H₂O (3/1 mL). Luego se agregó 1 M HCl ac. (1 equivalente), y el solvente se concentró al vacío a fin de lograr 3-(5-(((3R,6S)-1-ciclobutil-6-metilpiperidin-3-il)oxi)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona, sal de clorhidrato, en forma de un sólido de color blanco (9,1 mg).

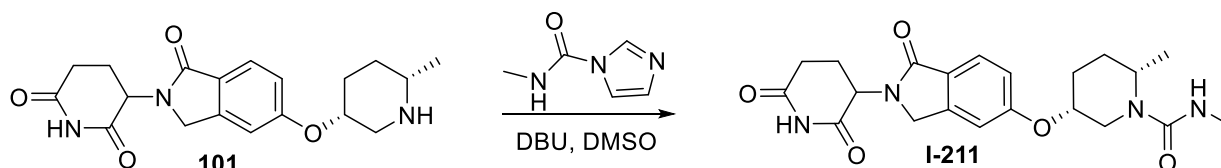
El sólido se disolvió en HCl ac. (1,0 M, 210 μ L, 0,210 mmol), y la solución se liofilizó durante la noche a fin de proporcionar 3-(5-(((3R,6S)-1-isopropil-6-metilpiperidin-3-il)oxi)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona, sal de clorhidrato **I-209** (93 mg, 0,21 mmol, 76 %) en forma de un sólido de color blanco. LCMS $[M+H]^+$: 412,5. ^1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 11,19 – 11,04 (m) y 9,63 – 9,39 (m) (1H), 10,98 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,68 (dd, J = 8,4, 6,9 Hz, 1H), 7,37 – 7,08 (m, 2H), 5,15 – 5,03 (m, 1H), 4,98 (bs) y 4,95 – 4,83 (m) (1H), 4,42 (d, J = 16,9 Hz, 1H), 4,29 (d, J = 17,1 Hz, 1H), 3,90 (dq, J = 38,2, 8,2 Hz, 1H), 3,70 – 3,56 (m) y 3,56 – 3,45 (m) (1H), 3,30 – 3,00 (m, 2H), 2,98 – 2,85 (m, 1H), 2,70 – 2,55 (m, 1H), 2,48 – 2,31 (m, 2H), 2,28 – 2,14 (m, 2H), 2,14 – 1,61 (m, 7H), 1,34 (d, J = 6,5 Hz, 2H), 1,24 (d, J = 6,8 Hz, 2H).

Ejemplo 83: etilo (2S,5R)-5-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)oxi)-2-metilpiperidina-1-carboxilato (I-210)



A un vial que contenía 3-(5-(((3R,6S)-6-metilpiperidin-3-il)oxi)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona **101** (Ejemplo 41, Etapa 2) (130 mg, 0,36 mmol) y DIPEA (130 ul, 0,74 mmol) en ACN (2,0 mL), enfriado en un baño de agua helada, se agregó etil cloroformiato (60 ul, 0,63 mmol). La reacción se agitó a t. a. durante 1 hr. La reacción se apagó con 50 % bicarbonato de sodio acuoso saturado y se extrajo con 4:1 DCM/iPrOH tres veces. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El material bruto se purificó por medio de la HPLC de fase inversa (5–95 % ACN en agua con 0,1 % ácido fórmico como modificador, ciano, columna 30 x 100). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se liofilizaron a fin de lograr etilo (2S,5R)-5-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)oxi)-2-metilpiperidina-1-carboxilato **I-210** en forma de un sólido de color blanco. LCMS [M+H]⁺: 430,3. ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 10,96 (s, 1H), 7,63 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,09 (dd, J = 8,3, 2,2 Hz, 1H), 5,07 (dd, J = 13,3, 5,1 Hz, 1H), 4,39 (dd, J = 16,5, 4,8 Hz, 2H), 4,35 – 4,22 (m, 2H), 4,15 (d, J = 12,2 Hz, 1H), 4,06 (qd, J = 7,1, 4,8 Hz, 2H), 3,00 – 2,79 (m, 2H), 2,59 (d, J = 17,0 Hz, 1H), 2,38 (qd, J = 13,5, 4,7 Hz, 1H), 2,00 (t, J = 15,2 Hz, 2H), 1,83 – 1,53 (m, 3H), 1,19 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,15 (d, J = 6,9 Hz, 3H).

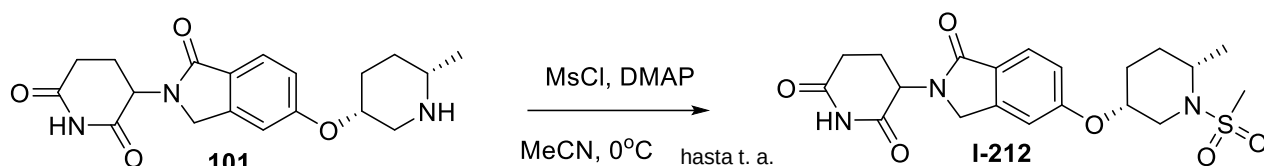
Ejemplo 84: (2S,5R)-5-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)oxi)-N,2-dimetilpiperidina-1-carboxamida (I-211)



A un vial que contenía 3-(5-(((3R,6S)-6-metilpiperidin-3-il)oxi)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona **101** (Ejemplo 41, Etapa 2) (75 mg, 0,21 mmol) y DBU (59 ul, 0,39 mmol) en DMSO (1,0 mL) se agregó N-metil-1-imidazolecarboxamida (47 mg, 0,38 mmol). La reacción se agitó a t. a. durante 1 hr. La reacción se purificó por medio de la HPLC de fase inversa (15–35 % ACN en agua con 0,1 % ácido fórmico como modificador). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se liofilizaron a fin de lograr (2S,5R)-5-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)oxi)-N,2-dimetilpiperidina-1-carboxamida **I-211** en forma de un sólido de color blanco. LCMS [M+H]⁺: 415,3. ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 10,96 (s, 1H), 7,62 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,08 (dd, J = 8,4, 2,2 Hz, 1H), 6,57 – 6,41 (m, 1H), 5,07 (dd, J = 13,3, 5,1 Hz, 1H), 4,46 – 4,08 (m, 5H), 2,91 (ddd, J = 18,1,

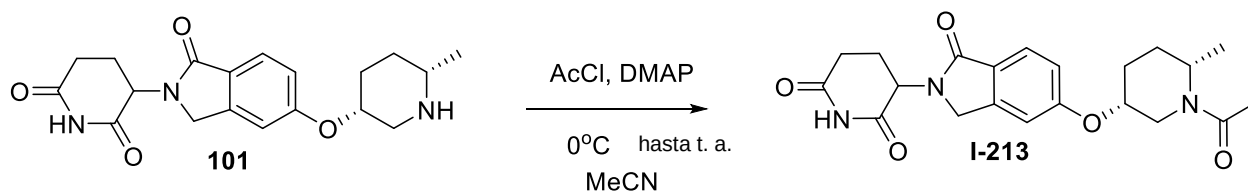
13,6, 5,4 Hz, 1H), 2,76 – 2,66 (m, 1H), 2,63 – 2,53 (m, 4H), 2,46 – 2,27 (m, 1H), 2,06 – 1,92 (m, 2H), 1,89 – 1,49 (m, 3H), 1,10 (d, J = 6,8 Hz, 3H).

Ejemplo 85: 3-(5-(((3R,6S)-6-metil-1-(metilsulfonyl)piperidin-3-il)oxi)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (I-212)



A un vial que contenía 3-(5-(((3R,6S)-6-metilpiperidin-3-il)oxi)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona **101** (100 mg, 0,28 mmol) y DMAP (68 mg, 0,56 mmol) en ACN (4,0 mL), enfriado en un baño de agua helada se agregó cloruro de metansulfonilo (25 ul, 0,32 mmol). La reacción se agitó a 0–5°C durante 30 min, y a t. a., durante 30 min. La reacción se vertió en una solución de bicarbonato de sodio acuoso saturado y se extrajo con 4:1 de DCM/iPrOH, tres veces. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. La reacción se purificó por medio de la HPLC de fase inversa (5–95 % ACN en agua con 0,1 % ácido fórmico como modificador, columna 30 x 100 ciano). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se liofilizaron a fin de lograr 3-(5-(((3R,6S)-6-metil-1-(metilsulfonyl)piperidin-3-il)oxi)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona **I-212** en forma de un sólido de color blanco. LCMS [M+H]⁺: 436,4. ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 10,96 (s, 1H), 7,64 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,09 (dd, J = 8,4, 2,2 Hz, 1H), 5,07 (dd, J = 13,3, 5,1 Hz, 1H), 4,48 (tt, J = 10,1, 4,4 Hz, 1H), 4,40 (dd, J = 17,3, 3,9 Hz, 1H), 4,27 (dd, J = 17,2, 5,1 Hz, 1H), 4,12 – 4,01 (m, 1H), 3,86 – 3,75 (m, 1H), 2,99 (s, 5H), 2,59 (d, J = 17,2 Hz, 1H), 2,39 (qd, J = 13,4, 4,8 Hz, 1H), 2,10 – 1,94 (m, 2H), 1,92 – 1,81 (m, 1H), 1,78 – 1,57 (m, 2H), 1,23 (d, J = 6,9 Hz, 3H).

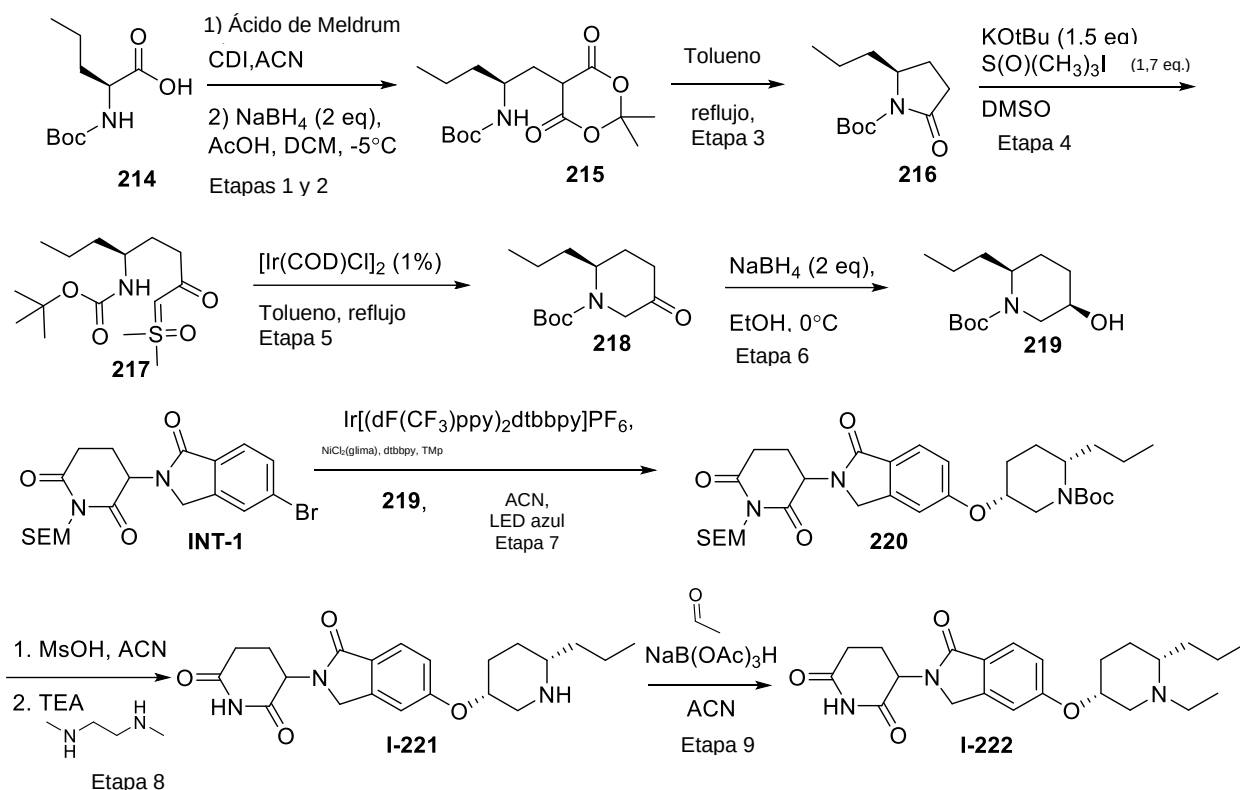
Ejemplo 86: 3-(5-(((3R,6S)-1-acetil-6-metilpiperidin-3-il)oxi)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (I-213)



A un vial que contenía 3-(5-(((3R,6S)-6-metilpiperidin-3-il)oxi)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona **101** (Ejemplo 41, Etapa 2) (100 mg, 0,28 mmol) y DMAP (68 mg, 0,56 mmol) en ACN (3,0 mL), enfriado en un baño de agua helada se agregó cloruro de acetilo (30 ul, 0,42 mmol). La reacción se agitó a t. a. durante 4 hr. La reacción se vertió en una solución de bicarbonato de sodio acuoso saturado y se extrajo con 4:1 de DCM/iPrOH, tres veces. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. La reacción se purificó por medio de la HPLC de fase inversa (5–95 % ACN

en agua con 0,1 % ácido fórmico como modificador). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se liofilizaron a fin de lograr 3-(5-(((3R,6S)-1-acetil-6-metilpiperidin-3-il)oxi)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona **I-213** en forma de un sólido de color blanco. LCMS $[M+H]^+$: 400,3. ^1H RMN (400 MHz, DMSO) δ de a 1,3:1 mezcla de rotámeros: 10,96 (s, 1H), 7,63 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,27 (s) y 7,21 (s) (1H, rotámeros), 7,10 (d, $J = 10,9$ Hz, 1H), 5,07 (dd, $J = 13,3, 5,1$ Hz, 1H), 4,75 – 4,67 (m) y 4,66 – 4,55 (m) (1H, rotámeros), 4,56–4,45 (m) y 4,32–4,26 (m) (1H, rotámeros), 4,39 (d, $J = 17,2$ Hz, 1H), 4,26 (d, $J = 17,1$ Hz, 1H), 4,19 – 4,08 (m) y 3,93 – 3,84 (m) (1H, rotámeros), 3,47–3,40 (m) y 3,10 (t, $J = 11,9$ Hz) (1H, rotámeros), 2,91 (ddd, $J = 18,1, 13,7, 5,4$ Hz, 1H), 2,59 (d, $J = 16,0$ Hz, 1H), 2,46 – 2,29 (m, 1H), 2,08 – 1,93 (m, 5H), 1,89 – 1,53 (m, 3H), 1,23 (d, $J = 6,7$ Hz) y 1,10 (d, $J = 7,0$ Hz) (3H, rotámeros).

Ejemplo 87-1 y 87-2: 3-(1-oxo-5-(((3R,6S)-6-propilpiperidin-3-il)oxi)isindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (I-221) y 3-(5-(((3R,6S)-1-etil-6-propilpiperidin-3-il)oxi)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (I-222)



Etapa 1: ter-butilo (S)-(1-(2,2-dimetil-4,6-dioxo-1,3-dioxan-5-il)-1-oxopentan-2-il)carbamato

A CDI (15 g, 92 mmol) en acetonitrilo (75 mL) se agregó ácido (S)-2-((ter-butoxicarbonil)amino)pentanoico (**214**) (20 g, 92 mmol) en porciones durante 15 minutos a 15°C . Después de finalizar la emanación de CO_2 , se agregó 2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona (ácido de Meldrum) (14 g, 97 mmol) a 15°C , y la reacción se agitó durante la noche a t. a. La mezcla de reacción se concentró al vacío, y el producto bruto se vertió en una solución 1 M de KH_2PO_4 (300 mL), y la fase acuosa se extrajo 3x con EtOAc. Las fracciones orgánicas

reunidas se lavaron con salmuera y se secaron con Na₂SO₄. Después de la filtración y la concentración al vacío, *ter*-butilo (S)-(1-(2,2-dimetil-4,6-dioxo-1,3-dioxan-5-il)-1-oxopentan-2-il)carbamato (36 g) se logró en forma de un aceite de color amarillo. [M-H]⁻: 342,2.

5 **Etapa 2: *ter*-butilo (S)-(1-(2,2-dimetil-4,6-dioxo-1,3-dioxan-5-il)pentan-2-il)carbamato (215)**

Una solución de *ter*-butilo (S)-(1-(2,2-dimetil-4,6-dioxo-1,3-dioxan-5-il)-1-oxopentan-2-il)carbamato (16,0 g, 46,6 mmol) en DCM (250 mL) y AcOH (600 mL) se enfrió hasta -5°C, y se agregó borohiduro de sodio (3,53 g, 93,2 mmol) en porciones durante 15 minutos. La solución resultante se agitó durante 3 horas a -5°C. Se agregó salmuera (250 mL) lentamente a la reacción a -5°C, luego se agregó agua (250 mL) a 5°C. Las dos fases líquidas se separaron, y la fase acuosa se extrajo 2 x con DCM. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron al vacío. *ter*-Butilo (S)-(1-(2,2-dimetil-4,6-dioxo-1,3-dioxan-5-il)pentan-2-il)carbamato **215** (14,7 g) se logró en forma de un aceite de color amarillo. [M-H]⁻: 328,3.

Etapa 3: *ter*-butilo (S)-2-oxo-5-propilpirrolidina-1-carboxilato (216)

ter-Butilo (S)-(1-(2,2-dimetil-4,6-dioxo-1,3-dioxan-5-il)pentan-2-il)carbamato (**215**) (14,7 g, 44,6 mmol) se agitó en tolueno a reflujo durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío a fin de lograr *ter*-butilo (S)-2-oxo-5-propilpirrolidina-1-carboxilato **216** (10,4 g) en forma de un aceite de color amarillo. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 4,17 – 4,05 (m, 1H), 2,65 – 2,50 (m, 1H), 2,42 (ddd, J = 17,7, 9,5, 2,6 Hz, 1H), 2,19 – 2,03 (m, 1H), 1,83 – 1,71 (m, 2H), 1,71 – 1,60 (m, 1H), 1,52 – 1,26 (m, 11H), 1,01 – 0,91 (m, 3H).

Etapa 4: *ter*-butilo (S)-(8-(dimetil(oxo)-l6-sulfanoilideno)-7-oxooctan-4-il)carbamato (217)

25 2-Metilpropan-2-olato de potasio (4,21 g, 37,5 mmol) se agregó como una carga sólida a una suspensión de yoduro de trimetil(oxo)sulfonio (9,35 g, 42,5 mmol) en DMSO (50 mL). La suspensión se agitó durante una hora, seguido de la adición de *ter*-butilo (S)-2-oxo-5-propilpirrolidina-1-carboxilato (**216**) (5,68 g, 25,0 mmol) como una sola carga sólida, y la suspensión luego se envejeció durante una hora. Se agregó agua (500 mL) por goteo a la mezcla de reacción. La fase acuosa se extrajo 3x con EtOAc, luego, 3x con 9:1 de EtOAc/EtOH. Las fracciones orgánicas reunidas se secaron con Na₂SO₄ anh., se filtraron y se concentraron al vacío a fin de lograr un sólido de color marrón. El material bruto se recristalizó en EtOAc y logró *ter*-butilo (S)-(8-(dimetil(oxo)-l6-sulfanoilideno)-7-oxooctan-4-il)carbamato **217** (2,85 g) en forma de un sólido de color blanco. [M+H]⁺: 320,2. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 4,51 – 3,97 (m, 2H), 3,54 (s, 1H), 3,39 (s, 6H), 2,24 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 1,79 (s, 1H), 1,65 – 1,58 (m, 1H), 1,51 – 1,20 (m, 13H), 0,90 (t, J = 7,0 Hz, 3H).

Etapa 5: *ter*-butilo (S)-5-oxo-2-propilpiperidina-1-carboxilato (218)

Una suspensión de *ter*-butilo (S)-(8-(dimetil(oxo)-16-sulfanoilideno)-7-oxooctan-4-il)carbamato (**217**) (2,75 g, 8,61 mmol) en tolueno (40 mL) se desgasificó mediante rocío de nitrógeno durante 30 minutos. La suspensión luego se agregó durante 1 hora a una solución desgasificada a 80°C de [Ir(COD)Cl]₂ (57,8 mg, 86,1 μmol) en tolueno (80 mL). La mezcla de reacción se envejeció a 80°C durante 10 horas, y luego se enfrió hasta t. a. Se agregó ISOLUTE® HM-N (10 g) a la mezcla de reacción y se concentró al vacío. El material bruto se purificó por medio de la cromatografía en gel de sílice (5 a 100 % EtOAc:EtOH (v/v = 75:25) en heptano). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se concentraron a fin de lograr *ter*-butilo (S)-5-oxo-2-propilpiperidina-1-carboxilato **218** (453 mg). [M-H]⁻: 240,2. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 4,63 – 4,06 (m, 2H), 3,52 (d, J = 18,9 Hz, 1H), 2,41 (dd, J = 7,4, 5,3 Hz, 2H), 2,22 (dq, J = 13,1, 6,7 Hz, 1H), 1,71 – 1,57 (m, 3H), 1,46 (s, 9H), 1,40 – 1,20 (m, 2H), 0,96 (t, J = 7,3 Hz, 3H).

Etapas 6: *ter*-butilo (2S,5R)-5-hidroxi-2-propilpiperidina-1-carboxilato (219**)**

A una solución de *ter*-butilo (S)-5-oxo-2-propilpiperidina-1-carboxilato (**218**) (400 mg, 1,66 mmol) en EtOH (10 mL), se agregó borohidruro de sodio (94,1 mg, 2,49 mmol) a -5°C, y la mezcla se agitó a esta temperatura durante 4 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío, y se agregó NH₄Cl ac. sat. (30 mL). La fase acuosa se extrajo con DCM (4x). Las fracciones orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El material bruto se purificó por medio de la cromatografía en gel de sílice (15 a 100 % EtOAc en heptano). Se logró *ter*-butilo (2S,5R)-5-hidroxi-2-propilpiperidina-1-carboxilato **219** (190 mg). [M-BOC]⁺: 144,2. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 4,12 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,75 – 3,46 (m, 1H), 2,61 – 2,48 (m, 1H), 1,92 – 1,81 (m, 1H), 1,73 – 1,47 (m, 5H), 1,45 (s, 9H), 1,40 – 1,17 (m, 2H), 0,92 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

Etapas 7: *ter*-butilo (2S,5R)-5-((2-(2,6-dioxo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)piperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)oxi)-2-propilpiperidina-1-carboxilato (220**)**

Compuesto **220** se preparó de acuerdo con el Método general VI iniciando a partir de 3-(5-bromo-1-oxoisindolin-2-il)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)piperidina-2,6-diona **INT-1** (0,37 g, 0,81 mmol) y *ter*-butilo (2S,5R)-5-hidroxi-2-propilpiperidina-1-carboxilato (**219**) (0,18 g, 0,74 mmol). La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se filtró y se concentró al vacío. El material bruto se purificó por medio de la cromatografía en gel de sílice (1 a 10 % EtOH en DCM). *ter*-Butilo (2S,5R)-5-((2-(2,6-dioxo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)piperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)oxi)-2-propilpiperidina-1-carboxilato **220** (0,38 g) se logró en forma de un sólido de color marrón. LCMS [M-H]⁻: 614,2.

Etapas 8: 3-(1-oxo-5-(((3R,6S)-6-propilpiperidin-3-il)oxi)isindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (I-221**) (Ejemplo 87-1)**

Compuesto **I-221** se preparó de acuerdo con el Método general VII iniciando a partir de *ter*-Butilo (2S,5R)-5-((2-(2,6-dioxo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)piperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)oxi)-2-propilpiperidina-1-carboxilato **220** (0,38 g, 0,61 mmol). La mezcla de

reacción se concentró al vacío. El material bruto se purificó por medio de la cromatografía en gel de sílice (1 a 15 % EtOH en DCM, 0,1 % Et₃N modificador). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se concentraron a fin de lograr 3-(1-oxo-5-(((3R,6S)-6-propilpiperidin-3-il)oxi)isoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona **I-221** (0,11 g) en forma de un

sólido de color blanco. LCMS [M+H]⁺: 386,3. ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 10,87 (s, 1H), 7,52 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,08 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 6,97 (dd, J = 8,4, 2,2 Hz, 1H), 4,97 (dd, J = 13,3, 5,1 Hz, 1H), 4,41 (s, 1H), 4,37 – 4,08 (m, 2H), 3,03 (s, 1H), 2,81 (ddd, J = 18,1, 13,7, 5,4 Hz, 1H), 2,71 (d, J = 13,7 Hz, 1H), 2,55 – 2,45 (m, 1H), 2,35 – 2,20 (m, 1H), 1,99 – 1,79 (m, 2H), 1,60 (t, J = 13,4 Hz, 1H), 1,37 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 1,31 – 1,11 (m, 6H), 0,77 (t, J = 6,9 Hz, 3H).

Etapa 9: 3-(5-(((3R,6S)-1-etil-6-propilpiperidin-3-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (I-222**) (Ejemplo 87-2)**

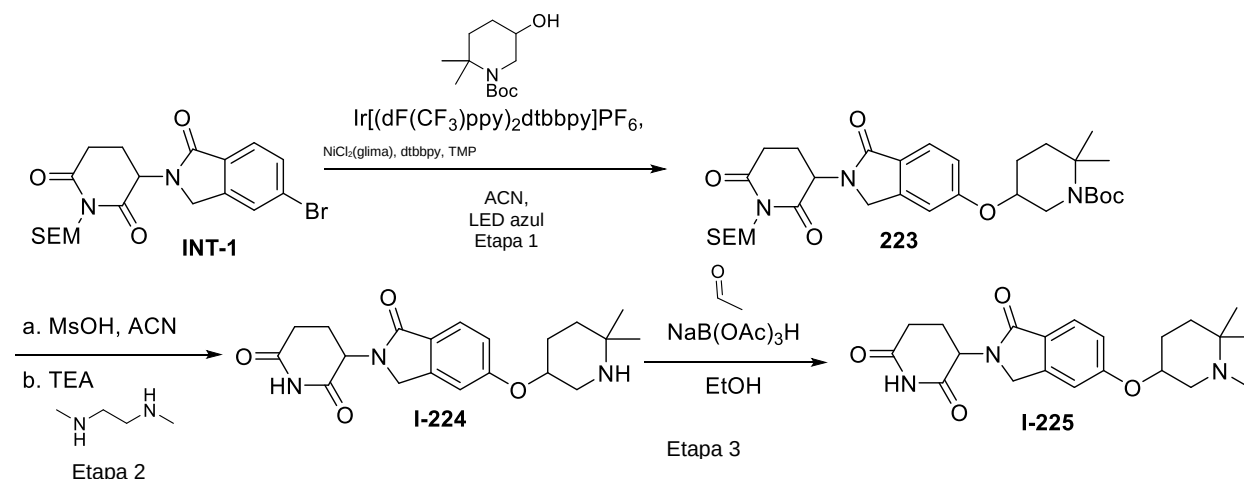
A una solución de 3-(1-oxo-5-(((3R,6S)-6-propilpiperidin-3-il)oxi)isoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona **I-221** (0,11 g, 0,27 mmol) y triacetoxiborohidruro de sodio (0,16 g, 0,74 mmol) en EtOH (2 mL) se agregó acetaldehído (0,030 mL, 0,54 mmol) a 0°C. La reacción se

agitó a t. a. durante la noche. La reacción se concentró y se purificó por medio de la cromatografía en gel de sílice (0 a 100 % EtOAc:EtOH:Et₃N (v/v/v = 75:25:1) en heptano). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se concentraron a fin de lograr

3-(5-(((3R,6S)-1-etil-6-propilpiperidin-3-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona **I-222** (0,088 g, 0,21 mmol, 78 %) en forma de un sólido blanquecino. LCMS [M+H]⁺: 414,4. ¹H

RMN (400 MHz, DMSO) δ 10,96 (s, 1H), 7,60 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,04 (dd, J = 8,4, 1,9 Hz, 1H), 5,06 (dd, J = 13,2, 5,1 Hz, 1H), 4,53 (tt, J = 5,9, 2,5 Hz, 1H), 4,38 (d, J = 17,1 Hz, 1H), 4,25 (d, J = 17,1 Hz, 1H), 2,90 (ddd, J = 18,0, 13,5, 5,4 Hz, 1H), 2,78 – 2,53 (m, 6H), 2,46 – 2,28 (m, 1H), 2,08 – 1,92 (m, 1H), 1,89 – 1,74 (m, 1H), 1,73 – 1,54 (m, 3H), 1,53 – 1,28 (m, 3H), 1,28 – 1,10 (m, 1H), 0,98 – 0,82 (m, 6H).

Ejemplo 88-1 y 88-2: 3-(5-((6,6-dimetilpiperidin-3-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (I-224**) y 3-(5-((1-etil-6,6-dimetilpiperidin-3-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (**I-225**)**



Etapla 1: ter-butilo 5-((2-(2,6-dioxo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)piperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)oxi)-2,2-dimetilpiperidina-1-carboxilato (223)

Compuesto **223** se preparó de acuerdo con el Método general VI iniciando a partir de 3-(5-bromo-1-oxoisindolin-2-il)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)piperidina-2,6-diona **INT-1** (1,25 g, 2,75 mmol) y ter-butilo 5-hidroxi-2,2-dimetilpiperidina-1-carboxilato (630 mg, 2,75 mmol). La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se filtró y se concentró al vacío a fin de lograr ter-butilo 5-((2-(2,6-dioxo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)piperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)oxi)-2,2-dimetilpiperidina-1-carboxilato **223** (1,43 g) en forma de un aceite de color amarillo. LCMS [M+H]⁺: 600,5.

Etapla 2: 3-(5-((6,6-dimetilpiperidin-3-il)oxi)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (I-224) (Ejemplo 88-1)

Compuesto **I-224** se preparó de acuerdo con el Método general VII iniciando a partir de ter-butilo 5-((2-(2,6-dioxo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)piperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)oxi)-2,2-dimetilpiperidina-1-carboxilato **223** (1,43 g, 2,38 mmol). La mezcla de reacción se diluyó con bicarbonato de sodio acuoso saturado y se extrajo con 4:1 DCM:TFE tres veces. Las capas orgánicas se combinaron y se concentraron. El material bruto se purificó por medio de la cromatografía en gel de sílice (0 a 100 % EtOH:Et₃N (v/v = 100:1) en EtOAc). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se concentraron a fin de lograr 3-(5-((6,6-dimetilpiperidin-3-il)oxi)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona **I-224** (0,56 g) en forma de un sólido de color blanco. LCMS [M+H]⁺: 372,3. ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 10,96 (s, 1H), 7,60 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,05 (dd, J = 8,4, 2,2 Hz, 1H), 5,06 (dd, J = 13,3, 5,1 Hz, 1H), 4,44 – 4,19 (m, 3H), 2,98 (dd, J = 12,8, 3,9 Hz, 1H), 2,94 – 2,83 (m, 1H), 2,71 (dd, J = 12,9, 8,0 Hz, 1H), 2,64 – 2,55 (m, 1H), 2,37 (qd, J = 13,1, 4,4 Hz, 1H), 2,05 – 1,90 (m, 2H), 1,78 – 1,62 (m, 1H), 1,59 – 1,47 (m, 1H), 1,45 – 1,28 (m, 1H), 1,07 (s, 3H), 1,05 (s, 3H).

Etapla 3: 3-(5-((1-etil-6,6-dimetilpiperidin-3-il)oxi)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (I-225) (Ejemplo 88-2)

A una solución de 3-(5-((6,6-dimetilpiperidin-3-il)oxi)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona **I-224** (479 mg, 1,29 mmol) y triacetoxiborohidruro de sodio (683 mg, 3,22 mmol) en EtOH (20 mL) se agregó acetaldehído (0,14 mL, 2,5 mmol) a 0°C. La reacción se agitó a t. a. durante la noche. La reacción se concentró y se purificó por medio de la cromatografía en gel de sílice (0 a 100 % EtOAc:EtOH:Et₃N (v/v/v = 75:25:1) en heptano). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se concentraron a fin de lograr 3-(5-((1-etil-6,6-dimetilpiperidin-3-il)oxi)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona **I-225** (0,29 g, 0,72 mmol, 56 %) en forma de un sólido blanquecino. LCMS [M+H]⁺: 400,3. ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 10,96 (s, 1H), 7,60 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,04 (dd, J = 8,4, 2,2 Hz, 1H), 5,06 (dd, J = 13,3, 5,1 Hz, 1H), 4,45 (td, J = 8,6, 4,2 Hz, 1H), 4,38 (d, J = 17,2 Hz, 1H), 4,25 (d, J = 17,1 Hz, 1H), 2,98 – 2,83 (m, 2H), 2,69 – 2,54 (m, 2H), 2,36 (td, J = 12,3, 3,4 Hz,

2H), 2,10 (dq, J = 13,5, 6,8 Hz, 1H), 2,03 – 1,83 (m, 2H), 1,64 – 1,40 (m, 3H), 1,06 (s, 3H), 0,99 – 0,88 (m, 6H).

Datos biológicos.

5 Abreviaturas.

	BSA	albúmina sérica bovina
	Cas9	proteína 9 asociada a CRISPR
	CRISPR	repeticiones palindrómicas cortas agrupadas regularmente interespaciadas
10	ARNcr	ARN CRISPR
	DMEM	medio de Eagle modificado de Dulbecco
	DMSO	dimetil sulfóxido
	DTT	ditiotreitól
	EDTA	ácido etilenodiaminatetraacético
15	eGFP	proteína fluorescente verde mejorada
	FACS	clasificación celular activada por fluorescencia
	FBS	suero bovino fetal
	FITC	fluoresceína
	Flt3L	ligando de tirosina quinasa 3 relacionado con Fms, Flt3L
20	HbF	hemoglobina fetal
	HEPES	(ácido 4-(2-hidroxietil)-1-piperazinaetanosulfónico)
	IMDM	medio de Dulbecco modificado de Iscove
	KCl	cloruro de potasio
	mPB	sangre periférica movilizada
25	PBS	solución salina tamponada con fosfato
	rhEPO	eritropoyetina humana recombinante
	rhIL-3	interleuquina-3 humana recombinante
	rhIL-6	interleuquina-6 humana recombinante
	rhSCF	factor de células madre humano recombinante
30	rhTPO	trombopoyetina humana recombinante
	RNP	ribonucleoproteína
	ARNsh	ARN de horquilla corta
	ARNtracr	ARNcr transactivante
	WIZ	proteína que contiene dedos de zinc ampliamente interespaciados

35

Materiales y métodos.

Ejemplo 89: Cuantificación de los niveles de proteína WIZ en ensayo de proteína de fusión de etiqueta HiBit.

El sistema HiBit de Promega se utilizó para desarrollar ensayos cuantitativos y de alto
5 rendimiento para medir los cambios en los niveles de proteína WIZ en respuesta a los
compuestos. La etiqueta HiBit se derivó de una nanoluciferasa dividida y tiene la siguiente
secuencia de proteína: VSGWRLFKKIS (SEQ ID NO: 1). El fragmento complementario de
nanoluciferasa (conocido como LgBit, de Promega) se agregó a la etiqueta HiBit para formar una
enzima nanoluciferasa activa cuya actividad se puede medir con precisión. De esta forma, los
10 niveles de una proteína de fusión con la etiqueta HiBit pueden cuantificarse en lisados celulares.

Se construyeron vectores lentivirales sobre la base del espinazo DEST de Invitrogen™
pLenti6.2/V5 que coloca la etiqueta HiBit corriente ascendente de WIZ y expresó la proteína de
fusión de un promotor HSVTK.

Para garantizar una expresión moderada y uniforme de la proteína de fusión HiBit–WIZ
15 en todas las células de la población, se construyeron líneas celulares estables a partir de células
que albergaban una sola copia de la construcción. Los lentivirus empaquetados con las
construcciones se fabricaron usando el equipo ViraPower™ de Invitrogen™. Se infectaron
células 293T de ATCC (Número de catálogo: CRL–3216) con el virus a baja multiplicidad de
infección, y se seleccionaron con 5 µg/mL de blasticidina en medios de cultivo durante 2
20 semanas.

Los niveles de proteínas de fusión marcadas con HiBit–WIZ en líneas celulares tratadas
con compuesto se midieron de la siguiente manera:

El día 1, las células se diluyeron a $1,0 \times 10^6$ células/mL en medio de crecimiento normal.
Se sembraron 20 µL de suspensión celular en cada pocillo de una placa blanca sólida de 384
25 pocillos. Las placas se incubaron durante la noche en una incubadora de cultivo tisular
humedecida con CO₂ al 5 % y a 37°C.

El día 2, se realizaron diluciones en serie de los compuestos en placas de 384 pocillos.
Las placas de compuestos se prepararon con DMSO en las columnas 1, 2, 23, 24, y series de
dilución de compuestos de 10 puntos, en las columnas 3–12 y 13–22. Se colocó una solución
30 madre de compuesto 10 mM en la columna 3 o 13, y se llevó a cabo una dilución en serie 1:5
hasta que hubo una serie de dilución de 10 puntos por compuesto. Se transfirieron 50 nL de
compuestos diluidos a las células sembradas mediante transferencia acústica Echo® (Labcyte).
La concentración más alta de compuesto fue de 25 µM. Las placas se incubaron durante la noche
(alrededor de 18 horas) en una incubadora de cultivo tisular humedecida con CO₂ al 5 % y a
35 37°C.

El día 3, las placas se retiraron de la incubadora y se dejaron equilibrar a temperatura
ambiente durante 60 minutos. Se añadió sustrato HiBit (Nano–Glo® HiBit Lytic Detection System,
número de catálogo de Promega: N3050) como se describe en los protocolos de los fabricantes.

Las placas se incubaron a temperatura ambiente durante 30 minutos, y se leyó la luminiscencia usando un lector EnVision® (PerkinElmer®). Los datos se analizaron y se visualizaron utilizando el paquete de soporte lógico Spotfire®.

Actividad de degradación WIZ de los compuestos (Tabla 1).

- 5 La Tabla 1 muestra la actividad de degradación WIZ de los compuestos de la divulgación en el ensayo WIZ HiBit en células 293T. WIZ Amax refleja el porcentaje ajustado a la curva y normalizado por DMSO de WIZ–HiBit restante a 25 uM. Se calculó normalizando los controles de DMSO al 100 %, ajustando la curva paramétrica de los datos de respuesta a la dosis (10 puntos, 5 veces), seguido del cálculo de la respuesta a 25 uM usando la ecuación ajustada.

10 **Tabla 1:**

Ej. Nro.	WIZ AC₅₀ (µM)	WIZ Amax	% Degradación de WIZ (100–Amax)
1	0,016	24,04	75,96
2	0,36	88,89	11,11
3	0,002	26,79	73,21
4	0,11	64,40	35,6
5	0,055	77,26	22,74
6	0,031	86,71	13,29
7	0,0011	38,87	61,13
8	0,028	32,98	67,02
9	0,0042	28,52	71,48
10	0,033	45,54	54,46
11	0,11	56,44	43,56
12	0,13	68,54	31,46
13	0,014	27,56	72,44
14	0,057	40,67	59,33
15	0,0084	20,0	80
16	0,0025	40,88	59,12
17	0,014	27,75	72,25
18	0,02	61,38	38,62
19	0,012	37,13	62,87
20	3,75	75,87	24,13
21	0,0035	25,7	74,3
22	0,083	75,65	24,35
23	0,03	42,29	57,71

Ej. Nro.	WIZ AC₅₀ (µM)	WIZ Amax	% Degradación de WIZ (100–Amax)
24	0,01	47,30	52,7
25	0,0075	50,21	49,79
26	0,021	58,9	41,1
27	0,13	60,26	39,74
28	0,084	67,1	32,9
29	0,082	69,01	30,99
30	0,079	70,76	29,24
31	0,0089	31,43	68,57
32	0,0017	19,17	80,83
33	0,0015	18,59	81,41
34	0,015	19,98	80,02
35	0,026	68,11	31,89
35A	0,0086	60,81	39,19
35B	0,0061	67,54	32,46
35C	0,011	69,59	30,41
35D	0,0063	62,63	37,37
36	0,057	32,5	67,5
37	>25,0	103,43	–
38	0,025	35,65	64,35
39	0,21	47,85	52,15
40	0,77	73,54	26,46
41	0,00014	11,40	88,6
42	0,0036	22,9	77,1
43	0,0037	28,07	71,93
44	0,06	84,18	15,82
45	0,0076	56,3	43,7
45A	0,040	48,89	51,11
45B	0,044	67,92	32,08
45C	0,049	66,38	33,62
45D	0,051	48,09	51,91
46	>25	101	–

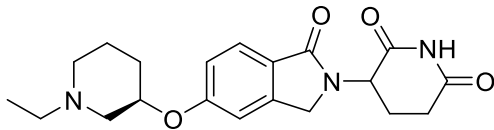
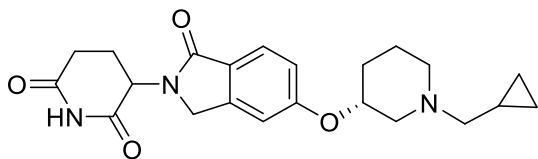
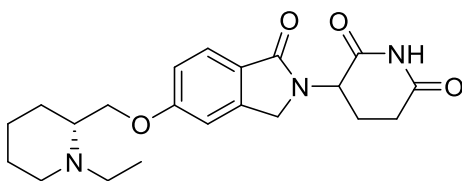
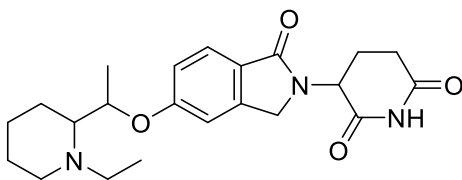
Ej. Nro.	WIZ AC₅₀ (μM)	WIZ Amax	% Degradación de WIZ (100–Amax)
46A	>25,00	109,66	–
46B	>25,00	110,99	–
46C	>25,00	105,03	–
46D	>25,00	110,99	–
47	0,088	77,16	22,84
48	>25	101,5	–
49	0,083	91,37	8,63
50	>25	97,62	2,38
51	0,200	87,19	12,81
52	0,0055	23,76	76,24
53	0,071	78,16	21,84
54	>25,00	101,89	–
55	0,026	55,08	44,92
56	0,95	83,84	16,16
57	0,17	83,12	16,88
58	0,0049	39,27	60,73
59	0,0026	35,57	64,43
60	0,078	63,04	36,96
62	0,083	72,90	27,1
63	0,00012	20,54	79,46
64	0,0063	20,55	79,45
65–1	0,0014	18,11	81,89
65–2	0,0012	19,67	80,33
66	0,0333	19,87	80,13
67	0,0112	16,93	83,07
68	>25	105,37	–
69	>25	106,41	–
70	>25	106,59	–
71	0,0453	39,01	60,99
72	0,0415	40,12	59,88
73	0,0238	37,20	62,80
74	0,0089	21,94	78,06

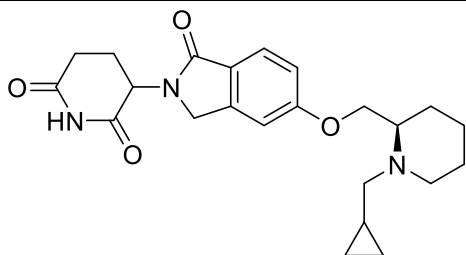
Ej. Nro.	WIZ AC ₅₀ (μ M)	WIZ Amax	% Degradación de WIZ (100–Amax)
75–1	0,0009	13,40	86,60
75–2	0,0040	16,50	83,50
76–1	0,0016	13,76	86,24
76–2	0,0006	12,82	87,18
77	0,0011	13,55	86,45
78	0,0005	14,27	85,73
79	0,0017	17,29	82,71
80	0,0234	28,59	71,41
81	0,0020	10,74	89,26
82	0,0005	15,01	84,99
83	>25	96,76	3,24
84	1,1735	81,67	18,33
85	0,0672	65,69	34,31
86	>25	75,97	24,03
87–1	0,0359	28,58	71,42
87–2	0,0006	10,29	89,71
88–1	0,1345	50,01	49,99
88–2	0,0007	20,47	79,53

Ejemplo 90: WIZ AC₅₀ comparativo y datos de degradación WIZ (Tabla 2).

La Tabla 2 muestra datos comparativos que demuestran una degradación WIZ mejorada. Este ensayo produjo un rango de valores WIZ AC₅₀ y Amax en varias ejecuciones repetidas debido a las variaciones normales en el ensayo. Para una comparación con los compuestos descritos en PCT/IB2020/062070, las media aritmética de valores actualizados se informan sobre el número de repeticiones especificadas a continuación del ensayo descrito en el Ejemplo 89. Sin desear limitarse a ninguna teoría, se plantea la hipótesis de que la potencia mejorada de los compuestos de fórmula (I) de la presente descripción se debe a la restricción de confirmación del grupo heterocíclico que contiene nitrógeno unido a través del oxígeno a la molécula base. Esta mayor rigidez de las estructuras químicas puede entonces conducir a una mayor potencia de WIZ al minimizar la pérdida entrópica.

Tabla 2:

Ejemplo Nro.	WIZ AC₅₀ (μM)	Nro. de repeticiones
Ejemplo 1  3-(5-(((R)-1-etilpiperidin-3-il)oxi)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (mezcla de 2 diastereómeros)	0,016	3
Ejemplo 13  3-(5-(((R)-1-(ciclopropilmetil)piperidin-3-il)oxi)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona	0,021	3
Ejemplo Comparativo 1  3-(5-(((R)-1-etilpiperidin-2-il)metoxi)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (mezcla de 2 diastereómeros)	0,051	27
Ejemplo Comparativo 2  3-(5-(1-(1-etilpiperidin-2-il)etoxi)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (mezcla de 2 diastereómeros)	0,026	31
Ejemplo Comparativo 3	0,032	1

 3-(5-(((R)-1-(ciclopropilmetil)piperidin-2-il)metoxi)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona		
---	--	--

Ejemplo 91: Cuantificación de los niveles de proteína SALL4 en ensayo de proteína de fusión con etiqueta HiBiT.

El sistema HiBiT de Promega se utilizó para desarrollar ensayos cuantitativos y de alto rendimiento para medir los cambios en los niveles de proteína SALL4 en respuesta a los compuestos. La etiqueta HiBiT se derivó de una nanoluciferasa dividida y tiene la siguiente secuencia de proteína: VSGWRLFKKIS (SEQ ID No: 1). El fragmento complementario de nanoluciferasa (conocido como LgBiT, de Promega) se agregó a la etiqueta HiBiT para formar una enzima nanoluciferasa activa cuya actividad se puede medir con precisión. De esta forma, los niveles de una proteína de fusión con la etiqueta HiBiT pueden cuantificarse en lisados celulares.

Las construcciones de ADN, sobre la base del espinazo DEST pLenti6.2/V5 de Invitrogen, se construyeron con la etiqueta HiBiT corriente ascendente de SALL4 y expresaron la proteína de fusión a partir de un promotor CMV.

Para garantizar una expresión moderada y constante de la proteína de fusión HiBiT-SALL4 en todas las células de la población, se derivaron líneas celulares estables a partir de clones. Las células GripTite 293 MSR (293GT) de ThermoFisher Scientific (número de catálogo: CRL-R79507) se transfectaron de forma estable con construcciones preparadas mediante electroporación. Después de la recuperación, las células se seleccionaron mediante 10 ug/mL de blasticidina en medios de cultivo.

Los niveles de proteínas de fusión marcadas con HiBiT-SALL4 en líneas celulares tratadas con compuesto se midieron de la siguiente manera:

El día 1, las células se diluyeron a $1,0 \times 10^6$ células/mL en medio de crecimiento normal. Se sembraron 20 μ L de suspensión celular en cada pocillo de una placa blanca sólida de 384 pocillos. Las placas se incubaron durante la noche en una incubadora de cultivo tisular humedecida con CO₂ al 5 % y a 37°C.

El día 2, se realizaron diluciones en serie de los compuestos en placas de 384 pocillos. Las placas de compuestos se prepararon con DMSO en las columnas 1, 2, 23, 24, y series de dilución de compuestos de 10 puntos, en las columnas 3-12 y 13-22. Se colocó una solución

madre de compuesto 10 mM en la columna 3 o 13, y se llevó a cabo una dilución en serie 1:5 hasta que hubo una serie de dilución de 10 puntos por compuesto. Se transfirieron 100 nL de compuestos diluidos a las células sembradas mediante transferencia acústica Echo® (Labcyte). La concentración más alta de compuesto fue de 50 µM. Las placas se incubaron durante la noche (18 horas) en una incubadora de cultivo tisular humedecida con CO₂ al 5 % y a 37°C.

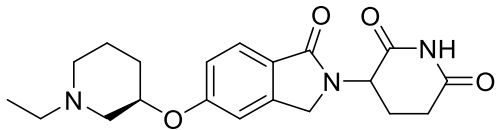
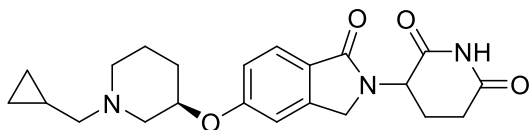
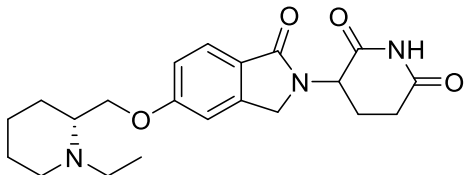
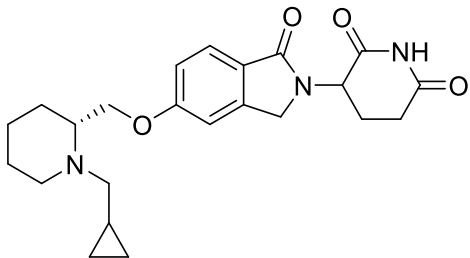
El día 3, las placas se retiraron de la incubadora y se dejaron equilibrar a temperatura ambiente durante 60 minutos. Se añadió sustrato HiBiT (Nano-Glo® HiBit Lytic Detection System, número de catálogo de Promega: N3050) como se describe en los protocolos de los fabricantes. Las placas se incubaron a temperatura ambiente durante 30 minutos, y se leyó la luminiscencia usando un lector EnVision® (PerkinElmer®). Los datos se analizaron y visualizaron utilizando el paquete de soporte lógico Spotfire®.

Actividad de degradación de SALL4 de compuestos comparativos (Tabla 3).

La Tabla 3 muestra datos comparativos que demuestran la actividad de degradación de SALL4 de los compuestos de la divulgación en el ensayo SALL4 HiBiT en células 293T. SALL4 Amax refleja el porcentaje ajustado a la curva y normalizado por DMSO de SALL4–HiBiT restante a 50 uM. Se calculó normalizando los controles de DMSO al 100 %, ajustando la curva paramétrica de los datos de respuesta a la dosis (10 puntos, 5 veces), seguido del cálculo de la respuesta a 50 uM usando la ecuación ajustada.

Este ensayo produjo un rango de valores SALL4 AC₅₀ y Amax en varias ejecuciones repetidas debido a las variaciones normales en el ensayo. Para una comparación con los compuestos descritos en PCT/IB2020/062070, la media aritmética de valores se informa sobre el número de repeticiones especificadas. Los resultados de este ensayo indican que los compuestos de fórmula (I) no degradan SALL4 en la misma medida que los compuestos descritos en PCT/IB2020/062070. Por lo tanto, se espera que los compuestos de la presente descripción tengan propiedades toxicológicas mejoradas (Matyskiela, M. E., Couto, S., Zheng, X. et al. "SALL4 mediates teratogenicity as a thalidomide–dependent cereblon substrate". Nat Chem Biol 14, 981–987 (2018); Donovan, K. A. et al. "Thalidomide promotes degradation of SALL4, a transcription factor implicated in Duane Radial Ray syndrome". eLife 2018;7:e38430).

Tabla 3:

Ejemplo Nro.	SALL4 AC₅₀ (μM)	SALL4 Amax	Nro. de repeticiones
Ejemplo 1  3-(5-(((R)-1-etilpiperidin-3-il)oxi)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (mezcla de 2 diastereómeros)	0,049	72,21	3
Ejemplo 13  3-(5-(((R)-1-(ciclopropilmetil)piperidin-3-il)oxi)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona	0,14	70,82	3
Ejemplo Comparativo 1  3-(5-(((R)-1-etilpiperidin-2-il)metoxi)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (mezcla de 2 diastereómeros)	0,16	51,51	17
Ejemplo Comparativo 3  3-(5-(((R)-1-(ciclopropilmetil)piperidin-2-il)metoxi)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona	0,13	52,88	1

Ejemplo 92: Ensayo de inducción de HbF de molécula pequeña.

Las células madre y progenitoras hematopoyéticas CD34⁺ humanas primarias criopreservadas se obtuvieron de AllCells, LLC. Las células CD34⁺ se aislaron de la sangre periférica de donantes sanos después de la movilización mediante la administración del factor estimulante de colonias de granulocitos. Las células se diferenciaron *ex vivo* hacia el linaje eritroide usando un método de cultivo de 2 fases. En la primera fase, las células se cultivaron en medio de expansión libre de suero StemSpan™ Serum-Free Expansion Media (SFEM) (STEMCELL Technologies Inc.) suplementado con rhSCF (50 ng/mL, Peprotech®, Inc.), rhIL-6 (50 ng/mL, Peprotech®, Inc.), rhIL-3 (50 ng/mL, Peprotech®, Inc.) y rhFlt3L (50 ng/mL, Peprotech®, Inc.) y antibiótico-antimicótico 1X (Life Technologies, Thermo Fisher Scientific) durante 6 días a 37°C con 5 % de CO₂. Durante la segunda fase, las células se cultivaron en medio de diferenciación eritroide a 5000 células/mL en presencia del compuesto durante 7 días a 37°C con 5 % de CO₂. El medio de diferenciación eritroide está compuesto por IMDM (Life Technologies) complementado con insulina (10 µg/mL, Sigma Aldrich), heparina (2 U/mL Sigma Aldrich), holotransferrina (330 µg/mL, Sigma Aldrich), suero humano AB (5 %, Sigma Aldrich), hidrocortisona (1 µM, STEMCELL Technologies), rhSCF (100 ng/mL, Peprotech®, Inc.), rhIL-3 (5 ng/mL, Peprotech®, Inc.), rhEPO (3 U/mL, Peprotech®, Inc.), y antibiótico-antimicótico 1X. Todos los compuestos se disolvieron y se diluyeron en dimetilsulfóxido (DMSO) y se añadieron a los medios de cultivo para una concentración final de DMSO al 0,3 % para probar en una serie de diluciones 1:3 de 10 puntos a partir de 10 uM.

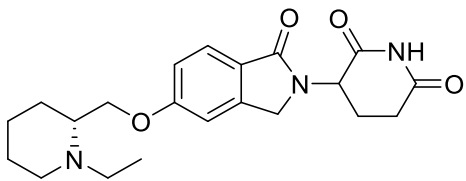
Tinción y citometría de flujo.

Para el análisis de viabilidad, las muestras se lavaron y se resuspendieron en solución salina tamponada con fosfato (PBS) y se tiñeron con el equipo de tinción de células muertas violetas fijables LIVE/DEAD™ (Life Technologies, L34963) durante 20 minutos. A continuación, las células se lavaron de nuevo con PBS y se resuspendieron en PBS suplementado con suero fetal bovino (FBS) al 2 % y EDTA 2 mM para preparar el análisis de marcadores de superficie celular. Las células se marcaron con anticuerpos CD235a conjugados con alofococianina (1:100, BD Biosciences, 551336) y CD71 conjugado con violeta brillante (1:100, BD Biosciences, 563767) durante 20 minutos. Para el análisis de la hemoglobina fetal citoplásmica (HbF), las células se fijaron y permeabilizaron utilizando los tampones de fijación (BioLegend®, 420801) y lavado de permeabilización (BioLegend®, 421002) de acuerdo con el protocolo del fabricante. Durante el paso de permeabilización, las células se tiñeron con anticuerpo específico de HbF conjugado con ficoeritrina o conjugado con FITC (1:10–1:25, Invitrogen™, MHFH04–4) durante 30 minutos. Las células teñidas se lavaron con solución salina tamponada con fosfato antes del análisis en el citómetro de flujo FACSCanto™ II o LSRFortessa™ (BD Biosciences). El análisis de datos se realizó con el soporte lógico FlowJo™ (BD Biosciences).

Actividad de inducción de HbF de los compuestos (Tabla 4).

Se expandieron células mPB CD34+ durante 6 días, luego se diferenciaron eritroides en presencia del compuesto durante 7 días. Las células se fijaron, tiñeron y se analizaron por citometría de flujo. La Tabla 4 muestra la actividad de inducción de HbF de los compuestos. HbF Amax = el porcentaje más alto de células con tinción positiva para HbF (% de células HbF+) en la curva dosis–respuesta ajustada. El % de células HbF+ de referencia para las células tratadas con DMSO es de aproximadamente 30–40 %.

Tabla 4:

Ejemplo Nro.	HbF EC ₅₀ (μM)	HbF Amax
1	0,047	66,5
41	0,025	73,1
Ejemplo Comparativo 1  3-(5-(((R)-1-etilpiperidin-2-il)metoxi)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona	0,087	64,1

10 **Ejemplo 93: Cultivo celular para ensayos de ARNsh y CRISPR.**

Las células HEK293T se mantuvieron en medio completo DMEM alto en glucosa con piruvato de sodio, aminoácidos no esenciales, FBS al 10 %, L–glutamina 2 mM, pen/estrep 100 U/mL, HEPES 25 mM. A menos que se indique lo contrario, todos los reactivos para el cultivo de células HEK293T se obtuvieron de Invitrogen™.

15 Células CD34+ de sangre periférica movilizada (mPB) (AllCells, LLC) se mantuvieron en medios de expansión sin suero StemSpan™ (SFEM) (STEMCELL Technologies Inc.) suplementados con 50 ng/mL de cada uno de rhTPO, rhIL–6, rhFLT3L, rhSCF durante 2–3 días antes de la transducción de ARNsh o electroporación de ribonucleoproteína (RNP) dirigida, dirigida a WIZ. Todas las citoquinas se obtuvieron de Peprotech®, Inc. Los cultivos celulares se
 20 mantuvieron a 37°C y 5 % de CO₂ en una incubadora de cultivo de tejidos humedecida.

Generación de clones lentivirales de ARNsh dirigidos a WIZ.

Integrated DNA Technologies, Inc. (IDT) sintetizó oligos de ADN monocatenario complementario sentido y antisentido fosforilados en 5' del respectivo ARNsh contra WIZ. Cada oligonucleótido de ADN se diseñó con salientes de restricción PmeI/Ascl en los extremos 5' y 3',
 25 respectivamente, para la posterior ligadura compatible en el espino del vector lentiviral. Cantidades equimolares de cada uno de los oligonucleótidos complementarios se anelaron en NEB Tampón 2 (New England Biolabs® Inc.) calentando en un bloque de calentamiento a 98°C

durante 5 minutos, seguido de enfriamiento a temperatura ambiente en la mesada. Los oligonucleótidos de ADN de bicatenarios anelados se ligaron en el espinazo lentiviral de pHAGE digerido con PmeI/Ascl usando el equipo de ligasa de ADN T4 (New England Biolabs). Las reacciones de ligación se transformaron en células Stbl3 químicamente competentes
5 (Invitrogen™) de acuerdo con el protocolo del fabricante. Los clones positivos se verificaron utilizando el cebador de secuenciación (5'-ctacattttacatgatagg-3'; SEQ ID NO: 2), y los plásmidos se purificaron mediante Alta Biotech LLC.

Las partículas de lentivirus para las construcciones de ARNsh respectivas se generaron mediante la cotransfección de células HEK293T con pCMV-dR8.91 y pCMV-VSV-G que
10 expresaban plásmido de envoltura utilizando el reactivo Lipofectamine 3000 en formato de placa de cultivo de tejidos de 150 mm según las instrucciones del fabricante (Invitrogen™). El sobrenadante de lentivirus se recogió 48 horas después de la cotransfección, se filtró a través de un filtro de 0,45 µm (Millipore) y se concentró usando Amicon Ultra 15 con membrana Ultracel-100 (Millipore). Las unidades infecciosas de cada una de las partículas de lentivirus se
15 determinaron mediante citometría de flujo utilizando la expresión de eGFP como marcador de transducción después de la dilución en serie y la infección de células HEK293T.

Las secuencias de ARNsh son las siguientes:

shWIZ_#1 5'-AGCCCACAATGCCACGGAAAT-3' (SEQ ID NO: 3);

shWIZ_#2 5'-GCAACATCTACACCCTCAAAT-3' (SEQ ID NO: 4);

20 shWIZ_#4 5'-TGACCGAGTGGTACGTCAATG-3' (SEQ ID NO: 5);

shWIZ_#5 5'-AGCGGCAGAACATCAACAAAT-3' (SEQ ID NO: 6).

Transducción de ARNshe lentiviral y FACS de células mPB CD34+.

La transducción de mPB CD34+ se realizó en placas de fondo plano de 96 pocillos tratadas con cultivo no tisular recubiertas con retronectina (Corning, Inc.). Brevemente, las placas
25 se recubrieron con 100 µL de RetroNectin® (1 µg/mL) (TAKARABIO, Inc.), se sellaron y se incubaron a 4°C durante la noche. Luego se retiró RetroNectin®, y las placas se incubaron con BSA (albúmina de suero bovino) (1 %) en PBS durante 30 minutos a temperatura ambiente. Posteriormente, se aspiró BSA (albúmina de suero bovino), y se reemplazó con 100 µL de concentrado lentiviral y se centrifugó a 2000xg durante 2 horas a temperatura ambiente. A
30 continuación, se pipeteó suavemente el sobrenadante residual, y se preparó para las transducciones de células mPB CD34+. Diez mil células se sembraron en placas en 150 µL de medio de expansión libre de suero StemSpan™ Serum-free Expansion Medium (SFEM) suplementado con 50 ng/mL de cada uno de rhTPO, rhIL-6, rhFLT3L, rhSCF para iniciar la transducción. Las células se cultivaron durante 72 horas antes de evaluar las eficiencias de
35 transducción utilizando la expresión de eGFP como marcador.

Las células positivas para eGFP se clasificaron en un FACS Aria™ III (BD Biosciences). Brevemente, la población de células mPB CD34+ transducidas se lavó y se resuspendió con

tampón FACS que contenía solución salina tamponada de Hank 1x, EDTA (1 mM) y FBS (2 %). Se usaron células positivas para eGFP clasificadas para el ensayo de diferenciación eritroide.

Direccionamiento al noqueo por eliminación CRISPR de WIZ.

Alt-R CRISPR-Cas9 ARNcr y ARNtracr (5'–

- 5 AGCAUAGCAAGUUAUAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUC
GGUGCUUU –3'; SEQ ID NO: 7) se adquirieron de Integrated DNA Technologies, Inc. Se aneló
ARNtracr equimolar con ARNcr de direccionamiento WIZ (Tabla 3) en tampón Tris (10 mM, pH
7,5) calentando a 95°C durante 5 minutos usando una máquina de reacción en cadena de la
polimerasa (PCR) (Bio–Rad), seguido de enfriamiento a temperatura ambiente en la mesada.
- 10 Posteriormente, se generó un complejo de ribonucleoproteína (RNP) mezclando ARNtracr
anelado:ARNcr con 6 ug de Cas9 a 37°C durante 5 minutos en tampón 1x que contenía HEPES
(100 mM), KCl (50 mM), MgCl₂ (2,5 mM), glicerol (0,03 %), DTT (1 mM) y Tris pH 7,5 (2 mM).

- La electroporación del complejo RNP se realizó en un instrumento 4D–Nucleofector™
(Lonza) según las recomendaciones del fabricante. Brevemente, se premezclaron 50.000 células
15 mPB CD34+ resuspendidas en tampón de células primarias Primary Cell P3 Buffer con
suplemento (Lonza) con 5 µL de complejo RNP por pocillo en nucleocubetas, y se incubaron
durante 5 minutos a temperatura ambiente. Posteriormente, la mezcla se electroporó utilizando
el programa CM–137. Las células se cultivaron durante 72 horas después de la electroporación
RNP antes de iniciar la diferenciación eritroide. Las secuencias de ARNcr se muestran en la
- 20 Tabla 5 a continuación.

Tabla 5:

Nombre	Secuencia (5' a 3')	Región genómica objetivo	Hebra	SEQ ID NO
rg_0111	ACGGAGGCTAAGCGTCGCAA	guía aleatoria, sin direccionamiento		8
WIZ_6	AACATCTTTCGGGCCGTAGG	chr19:15427143– 15427163	(+)	9
WIZ_9	GACATCCGCTGCGAGTTCTG	chr19:15427488– 15427510	(–)	10
WIZ_12	TGCAGCGTCCCGGGCAGAGC	chr19:15425751– 15425773	(–)	11
WIZ_14	CAAGCCGTGCCTCATCAAGA	chr19:15425571– 15425593	(–)	12
WIZ_15	CGGGCACACCTGCGGCAGTT	chr19:15424942– 15424964	(–)	13

Nombre	Secuencia (5' a 3')	Región genómica objetivo	Hebra	SEQ ID NO
WIZ_18	AGTGGGTGCGGCACTTACAG	chr19:15423169– 15423191	(–)	14

Diferenciación eritroide de ARNsh transducido o células CD34+ RNP electroporadas.

La diferenciación eritroide se inició sembrando 8000 células eGFP+ mPB CD34+ electroporadas con RNP o clasificadas con FACS por pocillo en una placa de cultivo tisular de 5 96 pocillos. Los medios de diferenciación base consistieron en IMDM (medio de Dulbecco modificado de Iscove), suero AB humano (5 %), transferrina (330 µg/mL), insulina (10 µg/mL) y heparina (2 UI/mL). El medio de diferenciación se complementó con rhSCF (100 ng/mL), rhIL–3 (10 ng/mL), rhEPO (2,5 U/mL) e hidrocortisona (1 µM). Después de 4 días de diferenciación, las células se dividieron (1:4) en medio fresco para mantener una densidad de crecimiento óptima. 10 Las células se cultivaron durante 3 días adicionales y se utilizaron para evaluar la expresión de hemoglobina fetal (HbF).

Análisis de la expresión del gen HbF por secuenciación de ARN.

Se realizaron dos noqueos por eliminación (KO) de WIZ CRISPR/Cas9 dirigidos e independientes, utilizando ARNg de WIZ_6 y WIZ_18 o un control negativo de ARNg de mezcla 15 aleatoria no dirigido en mPB CD34+ HSC. A continuación, las células de KO y del control negativo se cultivaron durante 7 días para la diferenciación eritroide y se usaron para el aislamiento del ARN total (Zymo Research, nº de catálogo R1053). La calidad del ARN aislado se determinó antes de la secuenciación utilizando el equipo Agilent RNA 6000 Pico Kit (Agilent, catálogo nro. 5067–1513).

20 Las genotecas de secuenciación de ARN se prepararon con el protocolo Illumina TruSeq Stranded mRNA Sample Prep y se secuenciaron con la plataforma Illumina NovaSeq6000 (Illumina). Las muestras se secuenciaron hasta una longitud de 2 x 76 pares de bases. Para cada muestra, se utilizó la versión salmon 0.8.2 (Patro et al. 2017; doi: 10.1038/nmeth.4197) para mapear fragmentos secuenciados a transcripciones anotadas en el genoma de referencia 25 humano hg38 proporcionado por la base de datos ENSEMBL. Los niveles de expresión por gen se obtuvieron mediante la suma de los recuentos de nivel de transcripción utilizando tximport (Soneson et al. 2015; doi: 10.12688/f1000research.7563.1). DESeq2 se usó para normalizar el tamaño de la genoteca y las diferencias de longitud de la transcripción, y para probar la expresión diferencial entre las muestras tratadas con ARNg dirigidos a WIZ y las muestras tratadas con los 30 controles de ARNg de mezcla aleatoria (Love et al. 2014; doi: 10.1186/s13059–014 –0550–8). Los datos se visualizaron utilizando ggplot2 (Wickham H (2016). ggplot2: Elegant Graphics for Data Analysis. Springer–Verlag New York. ISBN 978–3–319–24277–4; <https://ggplot2.tidyverse.org>).

Tinción intracelular de HbF.

Cien mil células se dividieron en alícuotas en una placa de 96 pocillos con fondo en U y se tiñeron durante 20 minutos en la oscuridad con tinte de viabilidad violeta fijable LIVE/DEAD diluido según la recomendación del fabricante (Invitrogen). Las células se lavaron con tampón de tinción FACS y posteriormente se tiñeron con anti-CD71-BV711 (BD Biosciences) y anti-CD235a-APC (BD Biosciences) durante 20 minutos en la oscuridad. Después de dos rondas de lavados con tres volúmenes de PBS 1x, las células se fijaron y permeabilizaron con 1X BD Cytotfix/Cytoperm (BD Biosciences) durante 30 minutos a temperatura ambiente en la oscuridad. Posteriormente, las células se lavaron dos veces con tres volúmenes de 1x Perm/tampón de lavado (BD Biosciences). Anti-HbF-FITC (ThermoScientific) se diluyó (1:25) en 1x tampón de lavado/perm, se añadió a las células permeabilizadas y se incubó durante 30 minutos a temperatura ambiente en la oscuridad. A continuación, las células se lavaron dos veces con tres volúmenes de 1x tampón de lavado/perm y se analizaron mediante citometría de flujo utilizando LSR Fortessa (BD Biosciences). Los datos se analizaron con el soporte lógico FlowJo.

Resultados.

WIZ KO regula en forma ascendente la expresión de HBG1/2 luego de la diferenciación eritroide.

KO dirigido de WIZ utilizando dos ARNg independientes (WIZ_6 y WIZ_18) demostró una regulación ascendente de los genes de hemoglobina fetal (HBG1/2), como se presenta en la Figura 1A.

La pérdida de WIZ induce la expresión de hemoglobina fetal en células eritroides derivadas de mPB CD34+.

Para validar si WIZ es un regulador negativo de la expresión de HbF, se emplearon enfoques genéticos funcionales de noqueo por disminución y noqueo por eliminación mediados por ARNsh y CRISPR-Cas9. Las células mPB CD34+ se trataron con reactivos de ARNsh o CRISPR-Cas9, y se diferenciaron eritroides durante 7 días antes del análisis de citometría de flujo. El noqueo por disminución dirigido de la transcripción WIZ produce 78–91 % de células HbF+ en comparación con 40 % para el ARNsh de mezcla aleatoria de control negativo. Las barras de error representan el error típico de dos réplicas biológicas, con tres réplicas técnicas cada una (Figura 1B). La pérdida dirigida de WIZ mediada por CRISPR/Cas9 da produce 62–88 % de células HbF+ en comparación con el 39 % para el ARNcr guía aleatorio. Las barras de error representan el error típico de una muestra biológica, con cuatro repeticiones técnicas (Figura 1C). En resumen, los resultados indican que la pérdida de WIZ induce HbF en células eritroides primarias humanas. De este modo, el factor de transcripción de dedos de zinc Motivos de dedos de zinc ampliamente interesparados (WIZ) se identificó como un nuevo objetivo para la inducción de HbF. Estos datos proporcionan evidencia genética de que WIZ es un regulador de la expresión de hemoglobina fetal y representa un nuevo objetivo para el tratamiento de la enfermedad de células falciformes y la beta-talasemia.

Habiendo descripto así varios aspectos de varias formas de realización, se apreciará que a los expertos en la técnica se les ocurrirán fácilmente diversas alteraciones, modificaciones y mejoras. Dichas alteraciones, modificaciones y mejoras pretenden ser parte de esta divulgación, y están destinadas a encontrarse dentro del espíritu y alcance de la divulgación. En
5 consecuencia, la descripción y los dibujos anteriores se presentan solo a modo de ejemplo.

Los expertos en la técnica reconocerán, o podrán determinar, usando no más que experimentación de rutina, numerosos equivalentes de las formas de realización específicas descritas específicamente en este documento. Dichos equivalentes están destinados a estar incluidos en el alcance de las siguientes reivindicaciones.