COMPUESTOS DE DEGRADACIÓN DE WEE1 Y USOS DE LOS MISMOS

CAMPO DE LA INVENCIÓN

[0001] Esta solicitud reivindica el beneficio de prioridad de la Solicitud Provisional de EE. UU. No. 63/357,449, presentada el 30 de junio de 2022, y la Solicitud Provisional de EE. UU. No. 63/357,866, presentada el 1 de julio de 2022, cada una de las cuales se incorpora aquí como referencia en su totalidad para cualquier propósito.

[0002] La presente divulgación se refiere en general a compuestos, composiciones y métodos para la preparación y uso de los compuestos y composiciones utilizados en el tratamiento de enfermedades y afecciones asociadas con la proteína WEE1.

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

[0003] La degradación dirigida de proteínas es una modalidad terapéutica mediante la cual las moléculas pequeñas inducen nuevas interacciones proteína-proteína y permiten la destrucción de las proteínas diana que provocan la enfermedad. Las moléculas pequeñas moduladoras de ligasa CRBN E3 (CELMoD) son una clase de agentes terapéuticos selectivos para proteínas que integran el complejo ubiquitina ligasa CRL4-Cereblon E3, generando una nueva superficie de contacto molecular de "pegamento" en la superficie de Cereblon que incorpora y poliubiquitina proteínas diana que normalmente no son ubiquitinadas por Cereblon. Las proteínas marcadas con ubiquitina luego son transportadas y posteriormente degradadas por la proteasoma 26S. La selección de proteínas diana incorporadas por Cereblon está determinada por la estructura molecular específica del compuesto CELMoD.

[0004] La WEE1 es una tirosina quinasa que fosforila las quinasas dependientes de ciclina CDK1 y CDK2 en su residuo de tirosina-15, lo que inhibe la actividad de la quinasa y detiene el ciclo celular en los puntos de regulación del ciclo celular intra-S y G2/M. Mientras las células están detenidas en estos puntos de regulación, reparan las horquillas de replicación estancadas y el daño del ADN antes de entrar en mitosis; si el daño del ADN no se puede reparar o supera los umbrales aceptables, las células sufren una apoptosis programada o una catástrofe mitótica. Las células cancerosas presentan con frecuencia un estrés de replicación, mutagénesis e inestabilidad genómica excesiva, lo que lleva a depender de los puntos de regulación del ciclo celular para mantener el daño del ADN por debajo de los umbrales apoptóticos. En comparación con las células normales, las células cancerosas con frecuencia dependen únicamente de los puntos de regulación intra-S y G2/M debido a que su punto de regulación G1 del ciclo celular está desactivado por varios mecanismos, por ejemplo, por la restricción de la activación de p53 y pRB, o por la hiperactivación de los factores promotores de la replicación como la ciclina D y la ciclina E. Se hipotetiza que los tumores que dependen en gran medida de los puntos de regulación intra-S y G2/M mediados por la WEE1 son excepcionalmente sensibles a la pérdida

de WEE1 y se espera que las terapias dirigidas a WEE1 muestren actividad antitumoral con una ventana terapéutica favorable.

[0005] Ciertos agentes terapéuticos contra el cáncer funcionan al inducir estrés de replicación y daño en el ADN, incluidos, por ejemplo, carboplatino, cisplatino, gemcitabina, pemetrexed, topotecán, doxorrubicina, decitabina y metotrexato. Al inducir el daño en el ADN y el estrés de replicación, estos agentes incrementan la dependencia de las células tumorales en división en los puntos de regulación del ciclo celular mediados por WEE1. Por lo tanto, los compuestos CELMoD que degradan la WEE1 se combinan sinérgicamente con agentes que dañan el ADN.

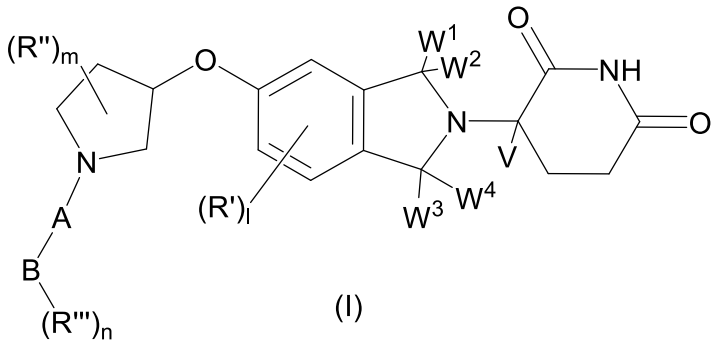
[0006] En consecuencia, en un aspecto, en el presente documento se proporcionan compuestos CELMoD que inducen la ubiquitinación y la degradación mediada por Cereblon de la WEE1 para provocar una amplia actividad antitumoral como agente único o en combinación con agentes terapéuticos sensibilizantes.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCIÓN

[0007] En el presente documento se describen, en ciertas modalidades, compuestos y composiciones de los mismos que degradan la WEE1. En diversas modalidades, los compuestos y composiciones de los mismos pueden usarse para el tratamiento de enfermedades asociadas con la WEE1, por ejemplo, cáncer.

[0008] Las presentes modalidades se pueden entender más completamente con referencia a la descripción detallada y los ejemplos, que pretenden ejemplificar las modalidades no limitantes.

[0009] En algunas modalidades, se proporciona en el presente documento compuestos de la Fórmula (I)



(I)

o una sal, tautómero, isotopólogo o estereoisómero farmacéutico aceptable de los mismos, en donde

A es un enlace directo o un alquilo C_{1-5} opcionalmente sustituido;

B se selecciona a partir de cicloalquilo C_{3-10} opcionalmente sustituido,

heterociclilo de 3 a 14 miembros opcionalmente sustituido, arilo C_{6-14} opcionalmente sustituido y heteroarilo de 5 a 14 miembros opcionalmente sustituido;

W^1 y W^2 se seleccionan cada uno de forma independiente a partir de H y CH_3, o se juntan para formar un grupo oxo;

W^3 y W^4 son cada uno H o se juntan para formar un grupo oxo;

V se selecciona a partir de H y CH_3;

R' es un átomo de halógeno;

R'' se selecciona a partir de un átomo de halógeno, alquilo C_{1-5} opcionalmente sustituido, y alcoxilo C_{1-5} opcionalmente sustituido o dos R'' pueden combinarse para formar un grupo oxo con el carbono al que están unidos;

R''' se selecciona a partir de un átomo de halógeno, -CN, -OH, amino opcionalmente sustituido, amido opcionalmente sustituido, alquilo C_{1-5} opcionalmente sustituido, alcoxilo C_{1-5} opcionalmente sustituido, cicloalquil-oxi C_{3-6} opcionalmente sustituido, heterociclil-oxi de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido, heteroaril-oxi de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente sustituido, heterociclilo de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituido, arilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido y heteroarilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido;

l es un número entero de 0 a 3;

m es un número entero de 0 a 3;

n es un número entero de 0 a 7; y

en donde al menos uno de W^1 y W^2 o W^3 y W^4 se juntan para forman un grupo oxo.

[0010] En algunas modalidades, en el presente documento se proporcionan métodos para reducir la concentración de proteína quinasa WEE1, el método comprende poner en contacto una célula con una cantidad eficaz de un compuesto de la Fórmula (I) o una sal, tautómero, isotopólogo o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas modalidades, en el presente se proporciona el uso de un compuesto de la Fórmula (I) o una sal, tautómero, isotopólogo o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para reducir la concentración de proteína quinasa WEE1.

[0011] En algunas modalidades, en el presente se proporcionan métodos para prevenir o tratar el cáncer en un sujeto que comprenden administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad eficaz de un compuesto de la Fórmula (I) o una sal, tautómero, isotopólogo o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas modalidades, en el presente se proporcionan usos de un compuesto de la Fórmula (I) o una sal, tautómero, isotopólogo o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo en la fabricación de un medicamento para la prevención o tratamiento contra el cáncer.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

Definiciones

[0012] Como se usa en este documento, los términos "que comprende" y "que incluye" se pueden usar intercambiablemente. Los términos "que comprende" y "que incluye" deben interpretarse como que especifican la presencia de las características o componentes declarados a los que se hace referencia, pero no excluyen la presencia o la adición de una o más características, componentes o grupos de los mismos. Además, los términos "que comprende" y "que incluye" pretenden incluir ejemplos contemplados por el término "que consiste en". En consecuencia, el término "que consiste en" se puede utilizar en lugar de los términos "que comprende" y "que incluye" para proporcionar más modalidades específicas de la invención.

[0013] El término "que consiste en" significa que una modalidad tiene al menos el 90 %, 95 %, 97 %, 98 % o 99 % de las características o componentes declarados que lo componen. En otra modalidad, el término "que consiste en" excluye del alcance de cualquier enumeración posterior, cualquier otra característica o componente, excepto aquellos que no son esenciales para el efecto técnico que se desea lograr.

[0014] Como se usa en este documento, el término "o" debe interpretarse como un "o" inclusivo que significa cualquiera o cualquier combinación. Por lo tanto, "A, B o C" significa cualquiera de los siguientes: "A; B; C; A y B; A y C; B y C; A, B y C". Una excepción a esta definición ocurrirá solo cuando una combinación de elementos, funciones, pasos o actos son de alguna manera inherentemente excluyentes entre sí.

[0015] En la presente descripción, se debe entender que cualquier intervalo de concentración, intervalo de porcentaje, intervalo de relación o intervalo de números enteros incluye el valor de cualquier número entero dentro del intervalo indicado y, cuando corresponda, fracciones del mismo (como una décima y una centésima de un entero), a menos que se indique lo contrario. Además, se debe entender que cualquier intervalo de números mencionado en este documento en relación con cualquier característica física, tal como subunidades de polímero, tamaño o grosor, incluye cualquier número entero dentro del intervalo mencionado, a menos que se indique lo contrario. Como se usa en el presente documento, los términos "alrededor de" y "aproximadamente" significan ± 20 %, ± 10 %, ± 5 % o ± 1 % del intervalo, valor o estructura indicados, a menos que se indique lo contrario.

[0016] Un grupo "alquilo" es un hidrocarburo no cíclico de cadena lineal o ramificada saturado, parcialmente saturado o insaturado que tiene de 1 a 10 átomos de carbono (alquilo C_1-C_{10}), típicamente de 1 a 8 carbonos (alquilo C_1-C_8) o, en algunas modalidades, de 1 a 6 (alquilo C_1-C_6), de 1 a 4 (alquilo C_1-C_4), de 1 a 3 átomos de carbono (alquilo C_1-C_3) o de 2 a 6 átomos de carbono (alquilo C_2-C_6). En algunas modalidades, el grupo alquilo es un grupo alquilo saturado. Los grupos alquilo saturados representativos incluyen

-metilo, -etilo, -n-propilo, -n-butilo, -n-pentilo y -n-hexilo; mientras que los alquilos ramificados saturados incluyen -isopropilo, -sec-butilo, -isobutilo, -terc-butilo, -isopentilo, -neopentilo, -terc-pentilo, -2-metilpentilo, -3-metilpentilo, -4-metilpentilo, -2,3-dimetilbutilo y similares. En algunas modalidades, un grupo alquilo es un grupo alquilo insaturado, también denominado grupo alquenilo o alquinilo. Un grupo "alquenilo" es un grupo alquilo que contiene uno o más enlaces dobles carbono-carbono. Un grupo "alquinilo" es un grupo alquilo que contiene uno o más enlaces triples carbono-carbono. Ejemplos de grupos alquilo insaturados incluyen, pero no se limitan a, vinilo, alilo, $-CH=CH(CH_3)$, $-CH=C(CH_3)_2$, $-C(CH_3)=CH_2$, $-C(CH_3)=CH(CH_3)$, $-C(CH_2CH_3)=CH_2$,
$-C\equiv CH$, $-C\equiv C(CH_3)$, $-C\equiv C(CH_2CH_3)$, $-CH_2C\equiv CH$, $-CH_2C\equiv C(CH_3)$ y $-CH_2C\equiv C(CH_2CH_3)$, entre otros. Un grupo alquilo puede ser sustituido o no sustituido. Cuando se dice que los grupos alquilo descritos en el presente documento están "sustituidos", pueden estar sustituidos por cualquier sustituyente o sustituyentes como los que se encuentran en los compuestos de ejemplo y modalidades descritas en el presente documento, así como halógeno; hidroxi; alcoxi; cicloalquiloxi, ariloxi, heterocicliloxi, heteroariloxi, heterocicloalquiloxi, heteroarilalquiloxi, oxo (=O); amino, alquilamino, cicloalquilamino, arilamino, heterociclilamino, heteroarilamino, cicloalquilalquilamino, arilalquilamino, heterociclilalquilamino, heteroarilalquilamino, imino; imido; amidino; guanidino; enamino; acilamino; sulfonilamino; urea, nitrourea; oxima; hidroxilamino; alcoxiamino; aralcoxiamino; hidrazino; hidrazido; hidrazono; azido; nitro; tio (-SH), alquiltio; =S; sulfinilo; sulfonilo; aminosulfonilo; fosfonato; fosfinilo; acilo; formilo; carboxi; éster; carbamato; amido; ciano; isocianato; isotiocianato; cianato; tiocianato; o $-B(OH)_2$. En determinadas modalidades, cuando se dice que los grupos alquilo descritos en el presente documento están "sustituidos", pueden estar sustituidos por cualquier sustituyente o sustituyentes como los que se encuentran en los compuestos de ejemplo y modalidades descritas en el presente documento, así como con halógeno (cloro, yodo, bromo, o flúor); alquilo; hidroxilo; alcoxilo; alcoxialquilo; amino; alquilamino; carboxilo; nitro; ciano; tiol; tioéter; imina; imida; amidina; guanidina; enamina; aminocarbonilo; acilamino; fosfonato; fosfina; tiocarbonilo; sulfinilo; sulfona; sulfonamida; cetona; aldehído; éster; urea; uretano; oxima; hidroxilamina; alcoxiamina; aralcoxiamina; N-óxido; hidrazina; hidrazida; hidrazona; azida; isocianato; isotiocianato; cianato; tiocianato; $B(OH)_2$ u -O(alquil)aminocarbonilo.

[0017] Un grupo "cicloalquilo" es un grupo alquilo cíclico saturado o parcialmente saturado de 3 a 10 átomos de carbono (cicloalquilo C_3-C_{10}) que tiene un solo anillo cíclico o múltiples anillos fusionados o de tipo puente que pueden estar opcionalmente sustituidos. En algunas modalidades, el grupo cicloalquilo tiene de 3 a 8 átomos de carbono en el anillo (cicloalquilo C_3-C_8), mientras que en otras modalidades el número de átomos de carbono en el anillo varía de 3 a 5 (cicloalquilo C_3-C_5), 3 a 6 (cicloalquilo C_3-C_6), o 3 a 7 (cicloalquilo C_3-C_7). En algunas

modalidades, los grupos cicloalquilo son grupos cicloalquilo saturados. Tales grupos cicloalquilo saturados incluyen, a modo de ejemplo, estructuras de un solo anillo tales como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, 1-metilciclopropilo, 2-metilciclopentilo, 2-metilciclooctilo y similares, o estructuras de anillos múltiples o de tipo puente tales como 1-biciclo[1.1.1]pentilo, biciclo[2.1.1]hexilo, biciclo[2.2.1]heptilo, biciclo[2.2.2]octilo, adamantilo y similares. En otras modalidades, los grupos cicloalquilo son grupos cicloalquilo insaturados. Ejemplos de grupos cicloalquilo insaturados incluyen ciclohexenilo, ciclopentenilo, ciclohexadienilo, butadienilo, pentadienilo, hexadienilo, entre otros. Un grupo cicloalquilo puede ser sustituido o no sustituido. Dichos grupos cicloalquilo sustituidos incluyen, a modo de ejemplo, ciclohexanol y similares.

[0018] Un "heterociclilo" es un cicloalquilo no aromático en el que uno a cuatro de los átomos de carbono del anillo se reemplaza independientemente por un heteroátomo seleccionado entre O, S y N. En algunas modalidades, los grupos heterociclilo incluyen de 3 a 10 miembros del anillo, mientras que otros grupos similares tienen de 3 a 5, 3 a 6 o 3 a 8 miembros del anillo. Los heterociclilos también se pueden unir a otros grupos en cualquier átomo del anillo (es decir, en cualquier átomo de carbono o heteroátomo del anillo heterocíclico). Un grupo heterocicloalquilo puede ser sustituido o no sustituido. Los grupos heterociclilo abarcan sistemas de anillo saturados y parcialmente saturados. Además, se pretende que el término heterociclilo abarque cualquier anillo no aromático que contenga al menos un heteroátomo, tal anillo puede fusionarse con un anillo arilo o heteroarilo, independientemente de la unión al resto de la molécula. La frase también incluye sistemas de anillos policíclicos de tipo puente que contienen un heteroátomo. Ejemplos representativos de un grupo heterociclilo incluyen, pero no se limitan a, aziridinilo, azetidinilo, azepanilo, pirrolidilo, imidazolidinilo (p. ej., imidazolidin-4-onilo o imidazolidin-2,4-dionilo), pirazolidinilo, tiazolidinilo, tetrahidrotiofenilo, tetrahidrofuranilo, piperidilo, piperazinilo (p. ej., piperazin-2-onilo), morfolinilo, tiomorfolinilo, tetrahidropiranilo (p. ej., tetrahidro-2H-piranilo), tetrahidrotiopiranilo, oxatianilo, ditianilo, 1,4-dioxaespiro[4,5]decanilo, homopiperazinilo, quinuclidilo o tetrahidropirimidin-2(1H)-ona. Los grupos heterociclilo sustituidos representativos pueden ser monosustituidos o sustituidos más de una vez, tal como, pero sin limitarse a, grupos piridilo o morfolinilo, que tienen 2, 3, 4, 5 o 6 sustituciones o disustituciones con varios sustituyentes tales como los enumerados a continuación.

[0019] Un grupo “arilo” es un grupo carbocíclico aromático de 6 a 14 átomos de carbono (arilo C_6-C_{14}) que tiene un solo anillo (p. ej., fenilo) o múltiples anillos condensados (p. ej., naftilo o antrilo). En algunas modalidades, los grupos arilo contienen de 6 a 14 átomos de carbono (arilo C_6-C_{14}), y en otros de 6 a 12 (arilo C_6-C_{12}) o incluso de 6 a 10 átomos de carbono (arilo C_6-C_{10}) en la parte del anillo de los grupos. Arilos particulares incluyen fenilo, bifenilo,

naftilo y similares. Un grupo arilo puede ser sustituido o no sustituido. La frase "grupos arilo" también incluye grupos que contienen anillos fusionados, tales como sistemas de anillos aromáticos-alifáticos fusionados (p. ej., indanilo, tetrahidronaftilo y similares).

[0020] Un grupo "heteroarilo" es un sistema de anillo aromático que tiene de uno a cuatro heteroátomos como átomos de anillo en un sistema de anillo heteroaromático, en donde el resto de los átomos son átomos de carbono. En algunas modalidades, los grupos heteroarilo contienen de 3 a 6 átomos en el anillo, y en otros de 6 a 9 o incluso de 6 a 10 átomos en la parte del anillo de los grupos. Heteroátomos adecuados incluyen oxígeno, azufre y nitrógeno. En ciertas modalidades, el sistema de anillo del heteroarilo es monocíclico o bicíclico. Ejemplos no limitantes incluyen, pero no se limitan a, grupos tales como grupos pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, bencisoxazolilo (p. ej., benzo[d]isoxazolilo), tiazolilo, pirolilo, piridazinilo, pirimidilo, pirazinilo, tiofenilo, benzotiofenilo, furanilo, benzofuranilo, indolilo (p. ej., indolil-2-onilo o isoindolin-1-onilo), azaindolilo (pirrolopiridilo o 1H-pirrolo[2,3-b]piridilo), indazolilo, bencimidazolilo (p. ej., 1H-benzo [d]imidazolilo), imidazopiridilo (p. ej., azabencimidazolilo o 1H-imidazo[4,5-b]piridilo), pirazolopiridilo, triazolopiridilo, benzotriazolilo (p. ej., 1H-benzo[d][1,2,3]triazolilo), benzoxazolilo, (p. ej., benzo[d]oxazolilo), benzotiazolilo, benzotiadiazolilo, isoxazolopiridilo, tianaftalenilo, purinilo, xantinilo, adeninilo, guaninilo, quinolinilo, isoquinolinilo (p. ej., 3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-onilo), tetrahidroquinolinilo, quinoxalinilo, y quinazolinilo. Un grupo heteroarilo puede ser sustituido o no sustituido.

[0021] Un "halógeno" o "halo" es flúor, cloro, bromo o yodo.

[0022] Un grupo "alcoxi" es -O-(alquilo), en donde alquilo se define anteriormente.

[0023] Un grupo "oxo" es un grupo "=O" unido a un carbono.

[0024] Un grupo "amino" es $-NH_2$, en donde uno o ambos átomos de hidrógeno pueden estar sustituidos con alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo.

[0025] Un grupo "amido" es un grupo amida con la fórmula -NHC(O)-, en donde el átomo de hidrógeno puede estar sustituido por alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo.

[0026] Un grupo "heteroaril-oxi" es -O-(heteroarilo), en donde el heteroarilo se define anteriormente. Un grupo "heterociclil-oxi" es -O-(heterociclilo), en donde el heterociclilo se define anteriormente. Un grupo "cicloalquil-oxi" es -O-(cicloalquilo), en donde el cicloalquilo se define anteriormente

[0027] Cuando se dice que los grupos descritos en este documento están "sustituidos", con excepción del grupo alquilo, grupo amino, y grupo amido, pueden estar sustituidos con cualquier sustituyente o sustituyentes apropiados. Ejemplos ilustrativos de sustituyentes son los que se encuentran en los compuestos de ejemplo y las modalidades descritas en el presente documento, así como halógeno (cloro, yodo, bromo o flúor); alquilo; hidroxilo; alcoxilo; alcoxialquilo;

amino; alquilamino; carboxilo; nitro; ciano; tiol; tioéter; imina; imida; amidina; guanidina; enamina; aminocarbonilo; acilamino; fosfonato; fosfina; tiocarbonilo; sulfinilo; sulfona; sulfonamida; cetona; aldehído; éster; urea; uretano; oxima; hidroxilamina; alcoxiamina; aralcoxiamina; N-óxido; hidrazina; hidrazida; hidrazona; azida; isocianato; isotiocianato; cianato; tiocianato; oxo (=O); $B(OH)_2$, -O(alquil)aminocarbonilo; cicloalquilo, que pueden ser monocíclicos o policíclicos fusionados o no fusionados (p. ej., ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo), o un heterociclilo, que puede ser monocíclico o policíclico fusionado o no fusionado (p. ej., pirrolidilo, piperidilo, piperazinilo, morfolinilo o tiazinilo); arilo o heteroarilo monocíclico o policíclico fusionado o no fusionado (p. ej., fenilo, naftilo, pirrolilo, indolilo, furanilo, tiofenilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, pirazolilo, piridilo, quinolinilo, isoquinolinilo, acridinilo, pirazinilo, piridazinilo, pirimidilo, bencimidazolilo, benzotiofenilo o benzofuranilo); cicloalquiloxi, ariloxi; heterocicliloxi; heteroariloxi, cicloalquilalquiloxi, arilalquiloxi, heterociclilalquiloxi, y heteroarilalquiloxi.

[0028] Las modalidades de la divulgación pretenden abarcar sales, tautómeros, isotopólogos y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los compuestos proporcionados en el presente documento, tales como los compuestos de la Fórmula (I).

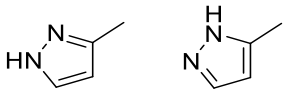
[0029] Como se usa en el presente documento, el término "sal o sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a una sal preparada a partir de un ácido o base no tóxico farmacéuticamente aceptable que incluye un ácido y una base inorgánica y un ácido y una base orgánica. Las sales de adición de bases farmacéuticamente aceptables adecuadas de los compuestos de la Fórmula (I) incluyen, pero no se limitan a, sales metálicas hechas de aluminio, calcio, litio, magnesio, potasio, sodio y zinc o sales orgánicas hechas a partir de lisina, N,N'-dibencililendiamina, cloroprocaína, colina, dietanolamina, etilendiamina, meglumina (N-metilglucamina) y procaína. Los ácidos adecuados no tóxicos incluyen, pero no se limitan a, ácidos inorgánicos y orgánicos tales como acético, algínico, antranílico, bencensulfónico, benzoico, canforsulfónico, cítrico, etensulfónico, fórmico, fumárico, furoico, galacturónico, glucónico, glucurónico, glutámico, glicólico, bromhídrico, clorhídrico, isetiónico, láctico, maleico, málico, mandélico, metanosulfónico, múcico, nítrico, pamoico, pantoténico, fenilacético, fosfórico, propiónico, salicílico, esteárico, succínico, sulfanílico, sulfúrico, ácido tartárico y ácido p-toluenosulfónico. Los ácidos no tóxicos específicos incluyen los ácidos clorhídrico, bromhídrico, maleico, fosfórico, sulfúrico y metanosulfónico. Ejemplos de sales específicas incluyen sales de clorhidrato, fórmica y mesilato. Otras son bien conocidas en la técnica, véase, por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th eds., Mack Publishing, Easton PA (1990) o Remington: *The Science and Practice of Pharmacy*, 19th eds., Mack Publishing, Easton PA (1995).

[0030] Como se usa en el presente documento y a menos que se indique lo contrario, el término "estereoisómero" o "estereoisómero puro" significa un estereoisómero de un compuesto particular que está sustancialmente libre de otros estereoisómeros de ese compuesto. Por ejemplo, un compuesto estereoisoméricamente puro que tenga un centro quiral estará sustancialmente libre del enantiómero opuesto del compuesto. Un compuesto estereoisoméricamente puro que tenga dos centros quirales estará sustancialmente libre de otros diastereoisómeros del compuesto. Un compuesto representativo estereoisoméricamente puro comprende más del 80 % en peso de un estereoisómero del compuesto y menos del 20 % en peso de otros estereoisómeros del compuesto, más del 90 % en peso de un estereoisómero del compuesto y menos de aproximadamente el 10 % en peso de los otros estereoisómeros del compuesto, más del 95 % en peso de un estereoisómero del compuesto y menos del 5 % en peso de los otros estereoisómeros del compuesto, o más del 97 % en peso de un estereoisómero del compuesto y menos de aproximadamente el 3 % en peso de los otros estereoisómeros del compuesto. Los compuestos descritos en el presente documento pueden tener centros quirales y pueden presentarse como racematos, enantiómeros o diastereómeros individuales y mezclas de los mismos. Todas estas formas isoméricas están incluidas dentro de las modalidades descritas en el presente documento, incluidas las mezclas de las mismas.

[0031] El uso de formas estereoisoméricamente puras de los compuestos descritos en el presente documento, así como el uso de mezclas de esas formas, están abarcados por las modalidades descritas en el presente documento. Por ejemplo, las mezclas que comprenden cantidades iguales o desiguales de los enantiómeros de un compuesto particular pueden usarse en los métodos y composiciones descritos en el presente documento. Estos isómeros pueden sintetizarse o resolverse asimétricamente usando técnicas estándar tales como columnas quirales o agentes de resolución quirales. Véase, p. ej., Jacques, J., *Enantiomers, Racemates and Resolutions* (Wiley-Interscience, New York, 1981); Wilen, S. H., *et al.*, *Tetrahedron* 33:2725 (1977); Eliel, E. L., *Stereochemistry of Carbon Compounds* (McGraw-Hill, NY, 1962); Wilen, S. H., *Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions* p. 268 (E.L. Eliel, Ed., Univ. of Notre Dame Press, Notre Dame, IN, 1972); Todd, M., *Separation Of Enantiomers : Synthetic Methods* (Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, Germany, 2014); Toda, F., *Enantiomer Separation: Fundamentals and Practical Methods* (Springer Science & Business Media, 2007); Subramanian, G. *Chiral Separation Techniques: A Practical Approach* (John Wiley & Sons, 2008); Ahuja, S., *Chiral Separation Methods for Pharmaceutical and Biotechnological Products* (John Wiley & Sons, 2011).

[0032] “Tautómeros” se refiere a formas isoméricas de un compuesto que están en equilibrio con base en la transferencia de protones. Las concentraciones de las formas isoméricas dependerán del entorno en el que se encuentre el compuesto y pueden ser diferentes

dependiendo, por ejemplo, de si el compuesto es un sólido o está en una solución orgánica o acuosa. Por ejemplo, en solución acuosa, los pirazoles pueden exhibir las siguientes formas isoméricas, que se denominan tautómeros entre sí:



[0033] Como se entenderá fácilmente por los expertos en la técnica, una amplia variedad de grupos funcionales y otras estructuras pueden exhibir tautomerismo y todos los tautómeros de los compuestos de la Fórmula (I) están dentro del alcance de la presente descripción.

[0034] También debe señalarse que los compuestos descritos en este documento pueden contener proporciones no naturales de isótopos atómicos en uno o más de los átomos. Por ejemplo, los compuestos pueden estar radiomarcados con isótopos radiactivos, como por ejemplo tritio (^{3}H), yodo-125 (^{125}I), azufre-35 (^{35}S) o carbono-14 (^{14}C), o pueden estar enriquecidos isotópicamente, tal como con deuterio (^{2}H), carbono-13 (^{13}C) o nitrógeno-15 (^{15}N). Como se usa en este documento, un "isotopólogo" es un compuesto enriquecido isotópicamente. El término “isotópicamente enriquecido” se refiere a un átomo que tiene una composición isotópica diferente a la composición isotópica natural de ese átomo. “Isotópicamente enriquecido” también puede referirse a un compuesto que contiene al menos un átomo que tiene una composición isotópica diferente a la composición isotópica natural de ese átomo. El término “composición isotópica” se refiere a la cantidad de cada isótopo presente para un átomo dado. Los compuestos radiomarcados y enriquecidos isotópicamente son útiles como agentes terapéuticos, p. ej., agentes terapéuticos contra el cáncer, reactivos de investigación, p. ej., reactivos de ensayo de unión, y agentes de diagnóstico, p. ej., agentes de formación de imágenes *in vivo*. Se pretende que todas las variaciones isotópicas de los compuestos descritos en el presente documento ya sean radiactivas o no, estén incluidas dentro del alcance de las modalidades proporcionadas en el presente documento. En algunas modalidades, se proporcionan isotopólogos de los compuestos descritos en el presente documento, por ejemplo, los isotopólogos son compuestos enriquecidos en deuterio, carbono-13 y/o nitrógeno-15. Como se usa aquí, "deuterado" significa un compuesto en donde al menos un hidrógeno (H) ha sido reemplazado por deuterio (indicado por D o ^{2}H), es decir, el compuesto está enriquecido en deuterio en al menos una posición.

[0035] Se entiende que, independientemente de la composición estereoisomérica o isotópica, cada compuesto descrito en este documento se puede proporcionar en forma de cualquiera de las sales farmacéuticamente aceptables discutidas en este documento. Igualmente, se entiende que la composición isotópica puede variar independientemente de la composición estereoisomérica de cada compuesto al que se hace referencia en el presente documento. Además, la composición isotópica, aunque se restringe a los elementos presentes en el compuesto respectivo o la sal del

mismo divulgada en el presente documento, puede variar independientemente de la selección de la sal farmacéuticamente aceptable del compuesto respectivo.

[0036] Cabe señalar que, si hay una discrepancia entre una estructura representada y un nombre para esa estructura, se le debe dar más peso a la estructura representada.

[0037] "Tratamiento", como se usa en este documento, significa un alivio, en su totalidad o en parte, de un trastorno, enfermedad o condición, o uno o más de los síntomas asociados con un trastorno, enfermedad o condición, o la desaceleración o la detención de una mayor progresión o empeoramiento de esos síntomas, o aliviar o erradicar la(s) causa(s) del trastorno, enfermedad o afección en sí. En una modalidad, el trastorno es una enfermedad neurodegenerativa, como se describe en el presente documento, o un síntoma de la misma.

[0038] “Prevención”, como se usa en el presente documento, se refiere a un método para retrasar y/o impedir el inicio, la recurrencia o la propagación, en su totalidad o en parte, de un trastorno, enfermedad o afección; impidiendo que un sujeto adquiera un trastorno, enfermedad o afección; o reduciendo el riesgo de un sujeto de adquirir un trastorno, enfermedad o afección. En una modalidad, el trastorno es una enfermedad neurodegenerativa, como se describe en el presente documento, o síntomas de la misma.

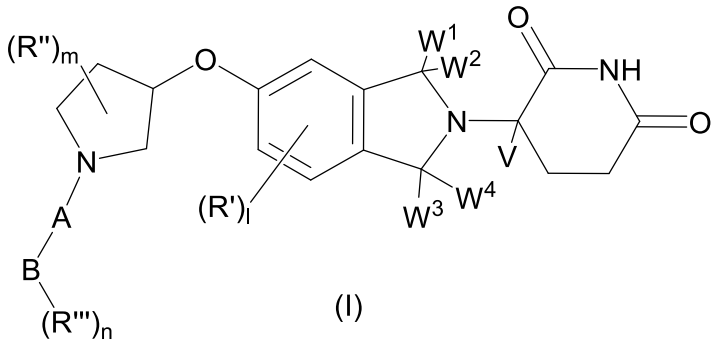
[0039] El término "cantidad eficaz" en relación con un compuesto descrito en el presente documento se refiere a una cantidad capaz de tratar o prevenir un trastorno, enfermedad o afección, o síntomas de los mismos, descritos en el presente documento.

[0040] El término "sujeto" o "paciente" como se usa en este documento incluye un animal, que incluye, pero no se limita a, un animal como una vaca, mono, caballo, oveja, cerdo, pollo, pavo, codorniz, gato, perro, ratón, rata, conejo o conejillo de indias, en una modalidad un mamífero, en otra modalidad un ser humano. En una modalidad, un sujeto es un ser humano que tiene o está en riesgo de padecer una enfermedad mediada por WEE1, o un síntoma de la misma.

[0041] Aunque se pueden describir diversas características de la invención en el contexto de una sola modalidad, las características también pueden proporcionarse por separado o en cualquier combinación adecuada. Por el contrario, aunque la invención puede describirse aquí en el contexto de modalidades separadas para mayor claridad, la invención también puede implementarse en una única modalidad.

Compuestos

[0042] En un aspecto, en el presente documento se proporciona un compuesto de la Fórmula (I)



(I)

o una sal, tautómero, isotopólogo o estereoisómero farmacéutico aceptable del mismo,

en donde

A es un enlace directo o un alquilo C_{1-5} opcionalmente sustituido;

B se selecciona a partir de cicloalquilo C_{3-10} opcionalmente sustituido, heterociclilo de 3 a 14 miembros opcionalmente sustituido, arilo C_{6-14} opcionalmente sustituido y heteroarilo de 5 a 14 miembros opcionalmente sustituido;

W^1 y W^2 se seleccionan cada uno de forma independiente a partir de H y CH_3, o se juntan para formar un grupo oxo;

W^3 y W^4 son cada uno H o se juntan para formar un grupo oxo;

V se selecciona a partir de H y CH_3;

R' es un átomo de halógeno;

R'' se selecciona a partir de un átomo de halógeno, alquilo C_{1-5} opcionalmente sustituido, y alcoxilo C_{1-5} opcionalmente sustituido o dos R'' pueden combinarse para formar un grupo oxo con el carbono al que están unidos;

R''' se selecciona a partir de un átomo de halógeno, -CN, -OH, amino opcionalmente sustituido, amido opcionalmente sustituido, alquilo C_{1-5} opcionalmente sustituido, alcoxilo C_{1-5} opcionalmente sustituido, cicloalquil-oxi C_{3-6} opcionalmente sustituido, heterociclil-oxi de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido, heteroaril-oxi de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente sustituido, heterociclilo de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituido, arilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido y heteroarilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido;

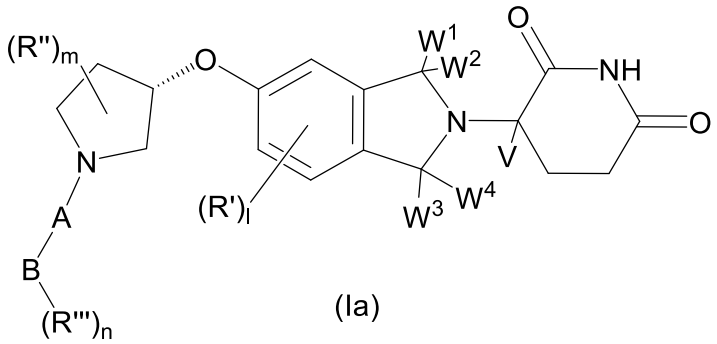
l es un número entero de 0 a 3;

m es un número entero de 0 a 3;

n es un número entero de 0 a 7; y

en donde al menos uno de W^1 y W^2 o W^3 y W^4 se juntan para forman un grupo oxo.

[0043] En algunas modalidades, el compuesto de la Fórmula (I) es un compuesto de la Fórmula (Ia)



(Ia)

.

[0044] En algunas modalidades, W^3 y W^4 se juntan para formar un grupo oxo. En algunas modalidades, A es un enlace directo. En algunas modalidades, A es alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, A es $-CH_2-$.

[0045] En algunas modalidades, B es monocíclico. En algunas modalidades, B es bicíclico. En algunas modalidades, B se selecciona de arilo C_{6-14} opcionalmente sustituido y heteroarilo de 5 a 14 miembros opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, B se selecciona de cicloalquilo C_{3-10} opcionalmente sustituido y heterociclilo de 3 a 14 miembros opcionalmente sustituido.

[0046] En algunas modalidades, W^1 y W^2 son ambos H. En algunas modalidades, W^1 y W^2 se juntan para formar un grupo oxo. En algunas modalidades, W^1 es H y W^2 es CH_3. En algunas modalidades, V es H. En algunas modalidades, V es CH_3.

[0047] En algunas modalidades, R' se selecciona a partir de F y Cl. En algunas modalidades, R' es F. En algunas modalidades, R" se selecciona a partir de F, Cl, alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido, y alcoxilo C_{1-3} opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R'' se selecciona a partir de F, Cl, alquilo C_{1-3} y alcoxilo C_{1-3}. En algunas modalidades, R'' se selecciona a partir de F y $-CH_3$.

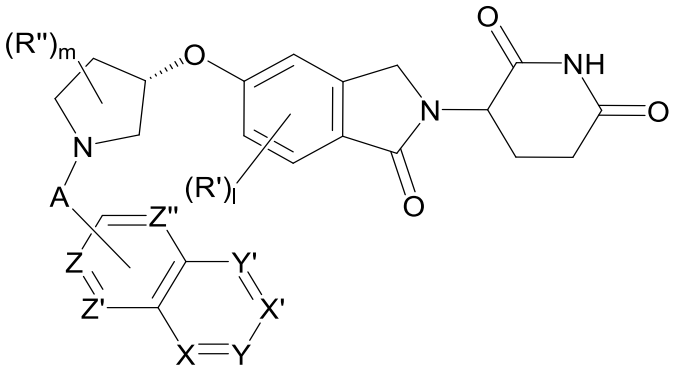
[0048] En algunas modalidades, R''' se selecciona de un átomo de halógeno, -CN, -OH, amino opcionalmente sustituido, amido opcionalmente sustituido, alquilo C_{1-5} opcionalmente sustituido, alcoxilo C_{1-5} opcionalmente sustituido, cicloalquil-oxi C_{3-6} opcionalmente sustituido, heterociclil-oxi de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido, heteroaril-oxi de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente sustituido, heterociclilo de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituido, arilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido y heteroarilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R''' se selecciona a partir de F, Cl, -CN, -OH, amino opcionalmente sustituido, alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido, alcoxilo C_{1-3} opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_{3-6}

opcionalmente sustituido, heterociclilo de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituido y heteroarilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido.

[0049] En algunas modalidades, R''' se selecciona a partir de $-NH_2$, $-NH(CH_3)$, $-N(CH_3)_2$, y $-OCH_3$. En algunas modalidades, R''' es un alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido por 1 a 3 grupos seleccionados a parir de átomos de F, -O-(alquilo C_{1-3}), -O-heterociclilo C_{4-6}, y OH. En algunas modalidades, R''' es un cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente sustituido por 1 a 2 grupos seleccionados de -OH, -alcoxi C_{1-3} y $-CH_2OCH_3$. En algunas modalidades, R''' es un heterociclilo de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituido por 1 a 3 grupos seleccionados a partir de F, OH, alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido por 1 a 3 átomos de F o $-NH_2$, alcoxilo C_{1-3} opcionalmente sustituido por 1 a 3 átomos de F, $-C(O)CH_3$, $-CH_2OCH_3$, $-NH_2$, $-NH(CH_3)$, y $-N(CH_3)_2$. En algunas modalidades, R''' es un heteroarilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido por 1 a 3 grupos seleccionados a partir de F, Cl, CN, OH, alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido por 1 a 3 átomos de F o $-NH_2$, alcoxilo C_{1-3} opcionalmente sustituido por 1 a 3 átomos de F, $-C(O)CH_3$, $-CH_2OCH_3$, $-NH_2$, $-NH(CH_3)$, $-N(CH_3)_2$ y heterociclo C_{4-6}.

[0050] En algunas modalidades, l es 0 o 1. En algunas modalidades, l es 0. En algunas modalidades, m es 0 o 1. En algunas modalidades, m es 0. En algunas modalidades, n es 0 o 1.

[0051] En algunas modalidades, el compuesto es un compuesto según la Fórmula (II)



(II)

en donde

A es un enlace directo o un alquilo C_{1-5} opcionalmente sustituido;

R' es un átomo de halógeno;

R'' se selecciona a partir de un átomo de halógeno, alquilo C_{1-5} opcionalmente sustituido, y alcoxilo C_{1-5} opcionalmente sustituido o dos R'' pueden combinarse para formar un grupo oxo con el carbono al que están unidos;

Z, Z' y Z'' se seleccionan cada uno independientemente de N y CR^1;

X, Y, X' e Y' se seleccionan cada uno independientemente de N y CR^2;

cada R^1 se selecciona independientemente de H, átomo de halógeno, -CN, alquilo C_{1-5} opcionalmente sustituido, alcoxilo C_{1-5} opcionalmente sustituido, heteroaril-oxi de 5 a 10

miembros opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente sustituido y heterociclilo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido;

cada R^2 se selecciona independientemente de H, átomo de halógeno, -CN, -OH, amino opcionalmente sustituido, amido opcionalmente sustituido, alquilo C_{1-5} opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente sustituido, heterociclilo de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituido y heteroarilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido;

l es un número entero de 0 a 2; y

m es un número entero de 0 a 2.

[0052] En algunas modalidades, A es un enlace directo. En algunas modalidades, A es alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, A es $-CH_2-$.

[0053] En algunas modalidades, R' se selecciona a partir de F y Cl. En algunas modalidades, R'' se selecciona a partir de F, Cl, alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido, y alcoxilo C_{1-3} opcionalmente sustituido.

[0054] En algunas modalidades, Z, Z' y Z'' son todos CR^1. En algunas modalidades, Z es N y Z' y Z'' son ambos CR^1.

[0055] En algunas modalidades, X es N e Y, X' e Y' son CR^2. En algunas modalidades, X y X' son ambos N e Y e Y' son ambos CR^2. En algunas modalidades, X, Y, X' e Y' son todos CR^2.

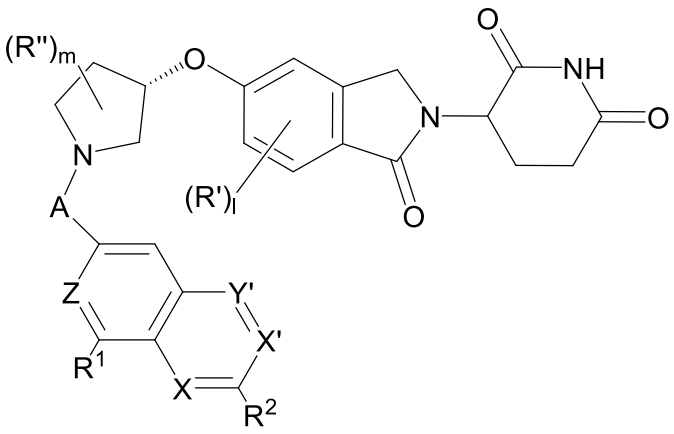
[0056] En algunas modalidades, cada R^1 se selecciona independientemente a partir de H, F Cl, -CN, alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido, alcoxilo C_{1-3} opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente sustituido y heterociclilo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido.

[0057] En algunas modalidades, cada R^2 se selecciona independientemente a partir de H, F, Cl, -CN, -OH, amino opcionalmente sustituido, amido opcionalmente sustituido, alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente sustituido y heterociclilo de 4 a 8 miembros opcionalmente sustituido.

[0058] En algunas modalidades, el alquilo C_{1-3} de R^1 o R^2 está sustituido por 1 a 3 grupos seleccionados de halógeno, OH y alcoxilo C_{1-3}. En algunas modalidades, el cicloalquilo C_{3-6} de R^1 o R^2 está sustituido por 1 a 3 grupos seleccionados de halógeno, -OH, alquilo C_{1-3}, alcoxilo C_{1-3}, y $-CH_2OCH_3$. En algunas modalidades, el heterociclilo de 3 a 6 miembros de R^1 o heterociclilo de 4 a 8 miembros R^2 está sustituido por 1 a 3 grupos seleccionados de halógeno, -OH, alquilo C_{1-3}, alcoxilo C_{1-3}, $-NH_2$, $-NH(CH_3)$, $-N(CH_3)_2$, y $-C(O)CH_3$.

[0059] En algunas modalidades, l es 0 o 1. En algunas modalidades, l es 0. En algunas modalidades, m es 0 o 1. En algunas modalidades, m es 0.

[0060] En algunas modalidades, el compuesto es un compuesto según la Fórmula (IIa)



(IIa)

en donde

A es un enlace directo o un alquilo C_{1-5} opcionalmente sustituido;

R' es un átomo de halógeno;

R'' se selecciona a partir de un átomo de halógeno, alquilo C_{1-5} opcionalmente sustituido, y alcoxilo C_{1-5} opcionalmente sustituido o dos R'' pueden combinarse para formar un grupo oxo con el carbono al que están unidos;

Z se selecciona a partir de N y CR^3;

X, X' e Y' se seleccionan cada uno independientemente de N y CR^4;

R^1 y R^3 cada uno se selecciona independientemente de H, átomo de halógeno, -CN, alquilo C_{1-5} opcionalmente sustituido, alcoxilo C_{1-5} opcionalmente sustituido, heteroaril-oxi de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente sustituido y heterociclilo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido;

R^2 y R^4 cada uno se selecciona independientemente a partir de H, átomo de halógeno, -CN, -OH, oxo, amino opcionalmente sustituido, amido opcionalmente sustituido, alquilo C_{1-5} opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente sustituido, heterociclilo de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituido y heteroarilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido;

l es un número entero de 0 a 1; y

m es un número entero de 0 a 1.

[0061] En algunas modalidades, A es un enlace directo. En algunas modalidades, A es alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, A es $-CH_2-$.

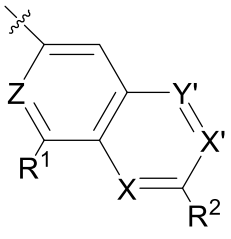
[0062] En algunas modalidades, R' se selecciona a partir de F y Cl. En algunas modalidades, R'' se selecciona a partir de F, Cl, alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido, y alcoxilo C_{1-3} opcionalmente sustituido.

[0063] En algunas modalidades, Z es N. En algunas modalidades, Z es CR^1. En algunas modalidades, X es N y X' e Y' son ambos CR^2. En algunas modalidades, X y X' son ambos N e Y' es CR^2. En algunas modalidades, X, X' e Y' son todos CR^2.

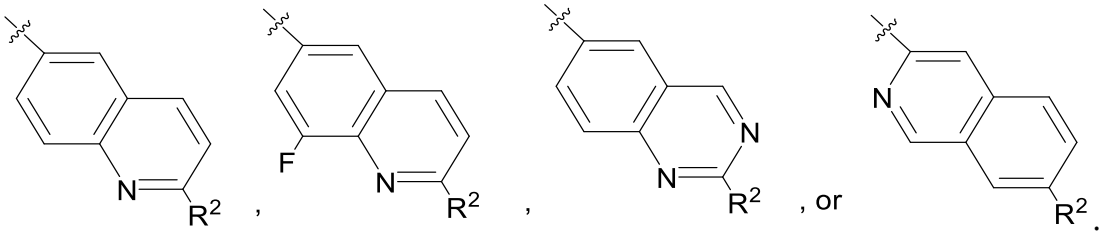
[0064] En algunas modalidades, R^1 y R^3 se seleccionan cada uno independientemente de H, F Cl, -CN, alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido, alcoxilo C_{1-3} opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente sustituido y heterociclilo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R^1 se selecciona independientemente a partir de H y F. En algunas modalidades, R^3 es H.

[0065] En algunas modalidades, R^2 y R^4 cada uno se selecciona independientemente a partir de H, F, Cl, -CN, -OH, oxo, amino opcionalmente sustituido, amido opcionalmente sustituido, alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente sustituido, heterociclilo de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituido y heteroarilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R^2 se selecciona independientemente de alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido y heterociclilo de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R^4 es H.

[0066] En algunas modalidades,

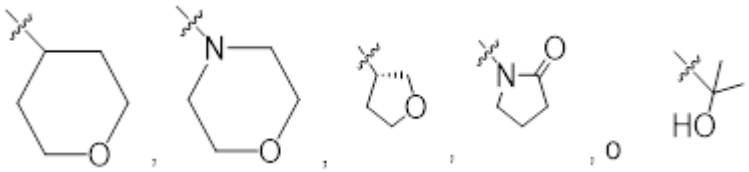


es



, or .

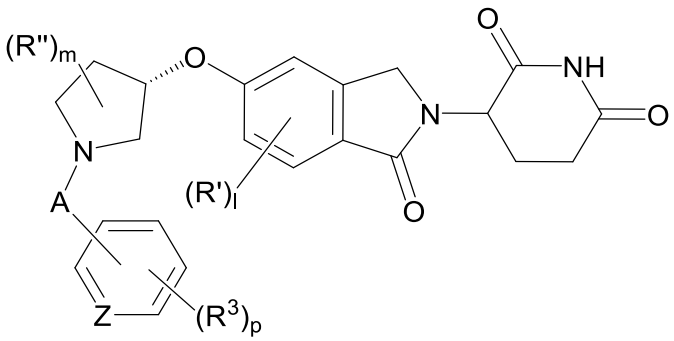
[0067] En algunas modalidades, R^2 es



, o

[0068] En algunas modalidades, l es 0. En algunas modalidades, m es 0.

[0069] En algunas modalidades, el compuesto es un compuesto según la fórmula (III):



(III)

en donde

A es un enlace directo o un alquilo C_{1-5} opcionalmente sustituido;

R' es un átomo de halógeno;

R'' se selecciona a partir de un átomo de halógeno, alquilo C_{1-5} opcionalmente sustituido, y alcoxilo C_{1-5} opcionalmente sustituido o dos R'' pueden combinarse para formar un grupo oxo con el carbono al que están unidos;

Z se selecciona a partir de N, CH, y CR^3;

cada R^3 se selecciona independientemente de -CN, alquilo C_{1-5} opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente sustituido, heterociclilo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido, arilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido y heteroarilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido;

l es un número entero de 0 a 2;

m es un número entero de 0 a 2; y

P es un número entero de 0 a 3.

[0070] En algunas modalidades, A es un enlace directo. En algunas modalidades, A es alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, A es $-CH_2-$.

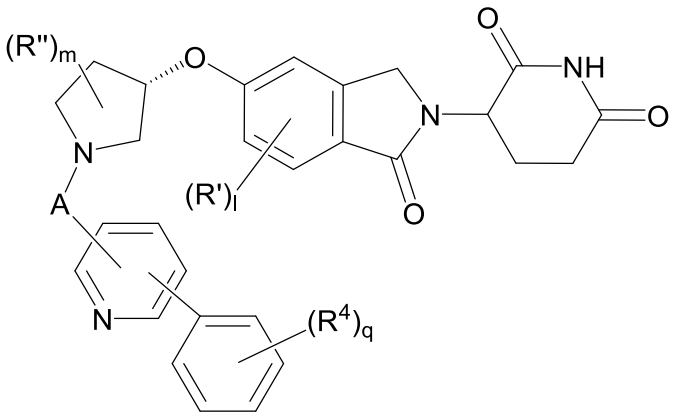
[0071] En algunas modalidades, R' se selecciona a partir de F y Cl. En algunas modalidades, R'' se selecciona a partir de F, Cl, alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido, y alcoxilo C_{1-3} opcionalmente sustituido.

[0072] En algunas modalidades, Z es N. En algunas modalidades, Z es CH.

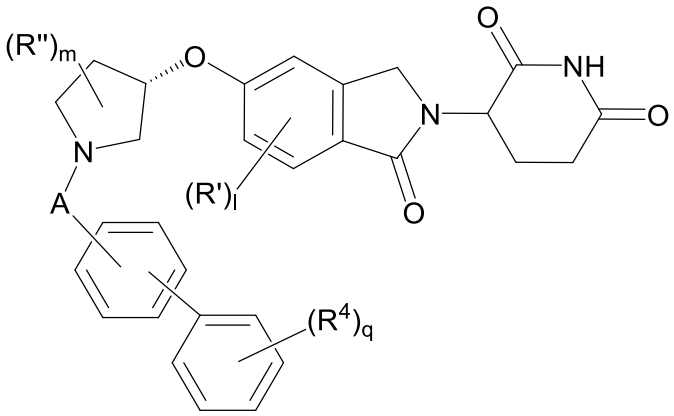
[0073] En algunas modalidades, cada R^3 se selecciona independientemente de -CN, alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido, heterociclilo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido y heteroarilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido.

[0074] En algunas modalidades, l es 0 o 1. En algunas modalidades, l es 0. En algunas modalidades, m es 0 o 1. En algunas modalidades, m es 0. En algunas modalidades, p es un número entero de 0 a 2. En algunas modalidades, P es 0 o 1.

[0075] En algunas modalidades, el compuesto es un compuesto según la fórmula (IIIa) o (IIIb):



(IIIa)



(IIIb)

en donde

A es un enlace directo o un alquilo C_{1-5} opcionalmente sustituido;

R' es un átomo de halógeno;

R'' se selecciona a partir de un átomo de halógeno, alquilo C_{1-5} opcionalmente sustituido, y alcoxilo C_{1-5} opcionalmente sustituido o dos R'' pueden combinarse para formar un grupo oxo con el carbono al que están unidos;

R^4 es un heterociclilo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido

l es 0 o 1;

m es 0 o 1; y

q es 0 o 2.

[0076] En algunas modalidades, A es un enlace directo. En algunas modalidades, A es alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, A es $-CH_2-$.

[0077] En algunas modalidades, R' se selecciona a partir de F y Cl. En algunas modalidades, R'' se selecciona a partir de F, Cl, alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido, y alcoxilo C_{1-3} opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R^4 es un heterociclilo de 6 miembros opcionalmente sustituido.

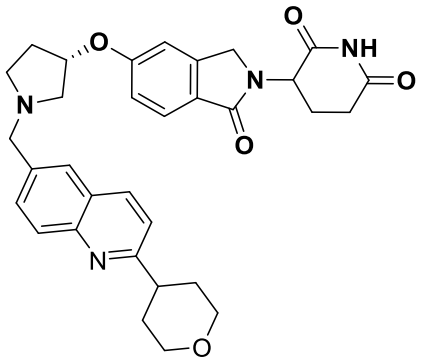
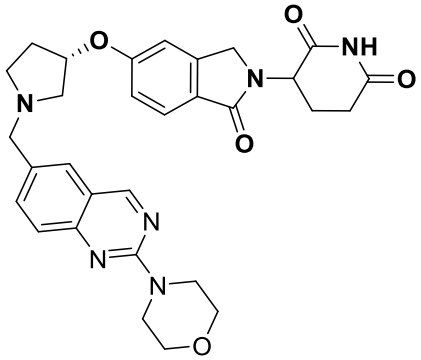
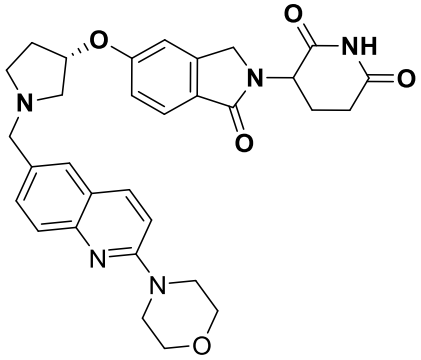
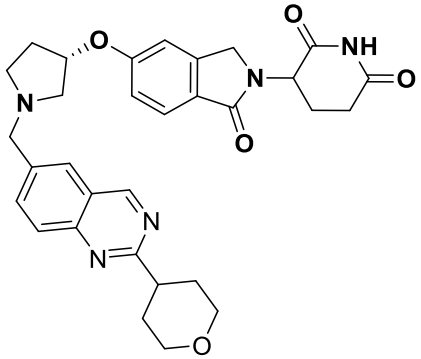
[0078] En algunas modalidades, l es 0. En algunas modalidades, m es 0. En algunas modalidades, q es 0 o 1.

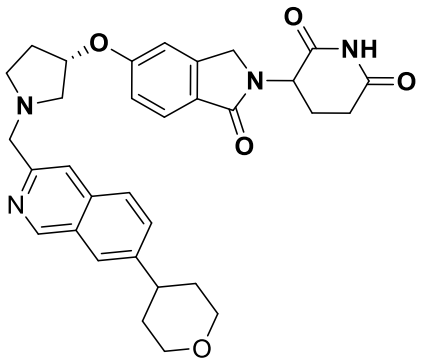
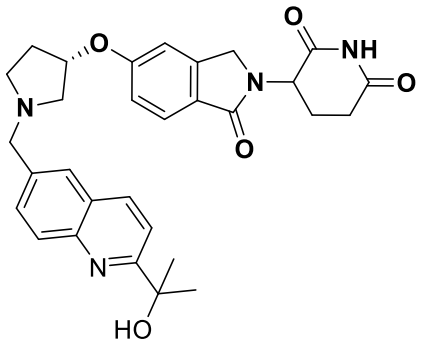
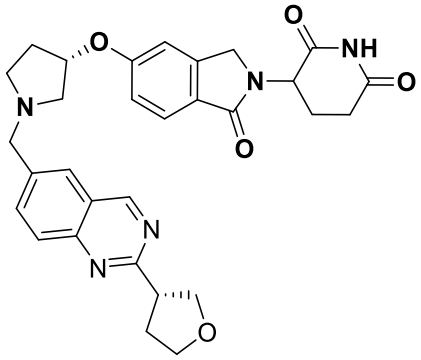
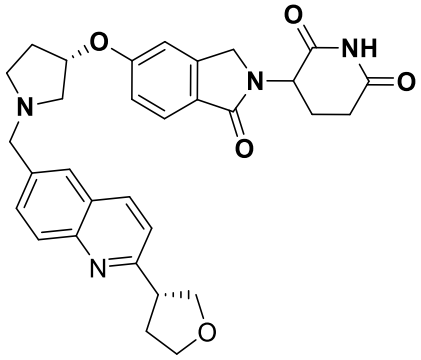
[0079] En algunas modalidades, el compuesto es un compuesto de la **Tabla 1.** En algunas modalidades, el compuesto es un compuesto de la **Tabla 2.**

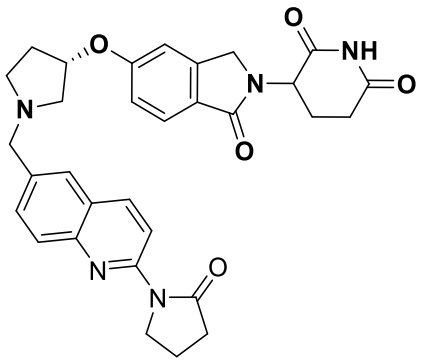
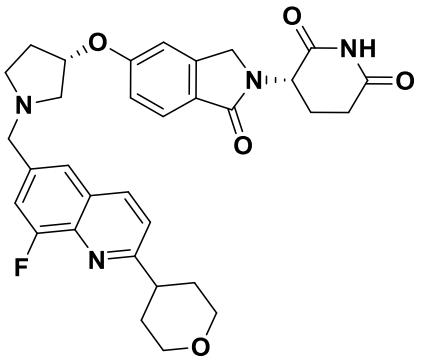
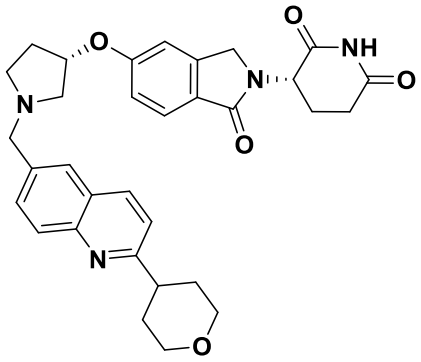
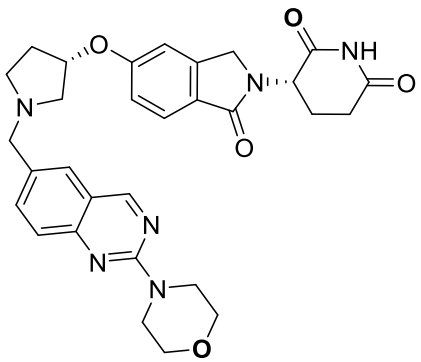
[0080] En las descripciones del presente documento, se entiende que cada descripción, variación, modalidad o aspecto de una fracción puede combinarse con cada descripción, variación, modalidad o aspecto de otras fracciones como si cada una y cada combinación de descripciones fuera listada de manera específica e individual. Por ejemplo, cada descripción, variación, modalidad o aspecto proporcionado en este documento con respecto al grupo "B" de la Fórmula (I) se puede combinar con cada descripción, variación, modalidad o aspecto de A, W^1, W^2, V, R', R'', R''', l, m y n, lo mismo que si todas y cada una de las combinaciones estuvieran enumeradas de forma específica e individual. También se entiende que todas las descripciones, variaciones, modalidades o aspectos de la Fórmula (I), cuando corresponda, se aplican por igual a otras fórmulas detalladas en el presente documento, y se describen por igual, del mismo modo como si cada una y cada descripción, variación, modalidad, o aspecto se enumeraran por separado e individualmente para todas las fórmulas. Por ejemplo, todas las descripciones, variaciones, modalidades o aspectos de la Fórmula (I), cuando corresponda, se aplican por igual a cualquiera de las fórmulas que se detallan en este documento, como las Fórmulas (II), (IIa), (III), (IIIa) y (IIIb), se describen por igual, como si todas y cada una de las descripciones, variaciones, modalidades o aspectos se enumeraran por separado e individualmente para todas las fórmulas.

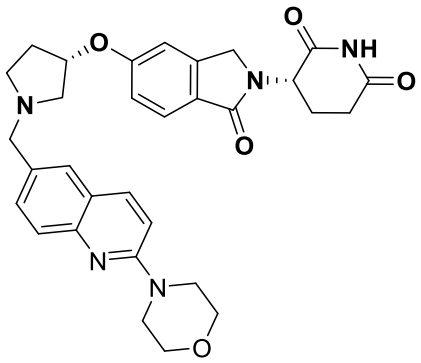
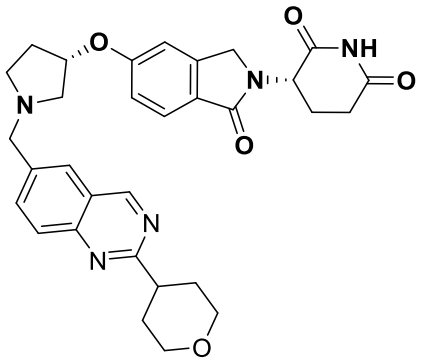
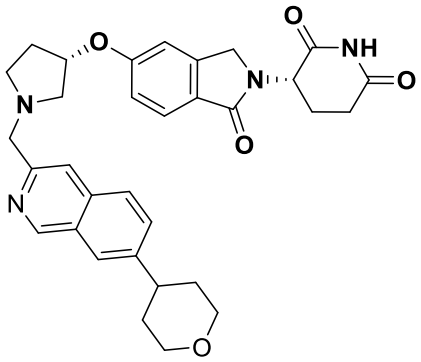
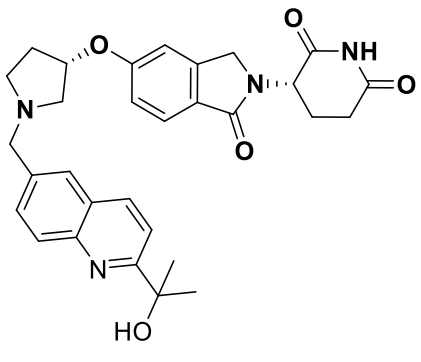
[0081] En algunas modalidades, se proporciona un compuesto seleccionado de los compuestos en la Tabla 1 o 2 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Aunque ciertos compuestos descritos en la presente divulgación, incluidos en las Tablas 1 y 2, se pueden presentar como estereoisómeros específicos y/o en una forma no estereoquímica, se entiende que cualquiera o todas las formas estereoquímicas, incluidas las formas enantioméricas o diastereoisómeras, y cualquier tautómero u otras formas de los compuestos de la presente divulgación, incluidos en las Tablas 1 y 2, se describen en el presente documento.

Tabla 1.

Compuesto No.	Estructura	Nombre
1		3-(1-oxo-5-(((S)-1-((2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)quinolin-6-il)metil)pirrolidin-3-il)oxi)isoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona
2		3-(5-(((S)-1-((2-morfolinoquinazolin-6-il)metil)pirrolidin-3-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona
3		3-(5-(((S)-1-((2-morfolinoquinolin-6-il)metil)pirrolidin-3-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona
4		3-(1-oxo-5-(((S)-1-((2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)quinazolin-6-il)metil)pirrolidin-3-il)oxi)isoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona

5		3-(1-oxo-5-(((S)-1-((7-(tetrahidro-2H-piran-4-il)isoquinolin-3-il)metil)pirrolidin-3-il)oxi)isoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona
6		3-(5-(((S)-1-((2-(2-hidroxipropan-2-il)quinolin-6-il)metil)pirrolidin-3-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona
7		3-(1-oxo-5-(((S)-1-((2-((R)-tetrahidrofuran-3-il)quinazolin-6-il)metil)pirrolidin-3-il)oxi)isoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona
8		3-(1-oxo-5-(((S)-1-((2-((R)-tetrahidrofuran-3-il)quinolin-6-il)metil)pirrolidin-3-il)oxi)isoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona

9		3-(1-oxo-5-(((S)-1-((2-(2-oxopirrolidin-1-il)quinolin-6-il)metil)pirrolidin-3-il)oxi)isoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona
10		(S)-3-(5-(((S)-1-((8-fluoro-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)quinolin-6-il)metil)pirrolidin-3-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona
11		(S)-3-(1-oxo-5-(((S)-1-((2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)quinolin-6-il)metil)pirrolidin-3-il)oxi)isoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona
12		(S)-3-(5-(((S)-1-((2-morfolinoquinazolin-6-il)metil)pirrolidin-3-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona

13		(S)-3-(5-(((S)-1-((2-morfolinoquinolin-6-il)metil)pirrolidin-3-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona
14		(S)-3-(1-oxo-5-(((S)-1-((2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)quinazolin-6-il)metil)pirrolidin-3-il)oxi)isoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona
15		(S)-3-(1-oxo-5-(((S)-1-((7-(tetrahidro-2H-piran-4-il)isoquinolin-3-il)metil)pirrolidin-3-il)oxi)isoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona
16		(S)-3-(5-(((S)-1-((2-(2-hidroxipropan-2-il)quinolin-6-il)metil)pirrolidin-3-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

[0082] Se entiende que, en la presente descripción, las combinaciones de sustituyentes y/o variables de las fórmulas representadas son permisibles solo si dichas contribuciones dan como resultado compuestos estables.

[0083] Además, todos los compuestos de la Fórmula (I) que existen en forma de ácido o base libre pueden convertirse en sus sales farmacéuticamente aceptables por tratamiento con la base o

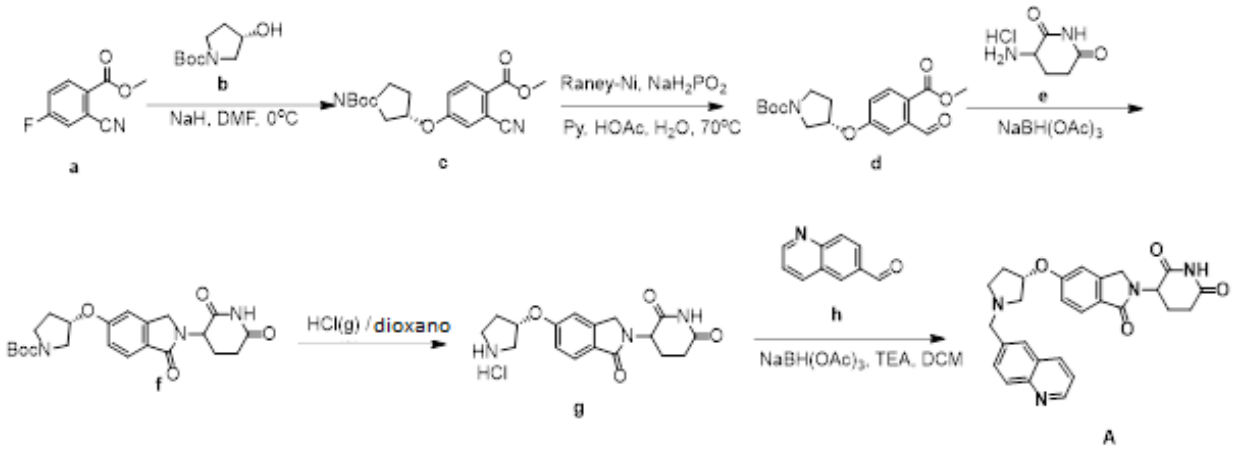
ácido inorgánico u orgánico apropiado mediante métodos conocidos por los expertos en la técnica. Las sales de los compuestos de la Fórmula (I) se pueden convertir en su forma libre de base o ácido mediante técnicas estándar.

Métodos de síntesis

[0084] Los compuestos descritos en el presente documento se pueden preparar utilizando síntesis orgánicas convencionales y materiales de partida disponibles en el mercado, o los métodos proporcionados en el presente documento. A modo de ejemplo y no de limitación, los compuestos de la Fórmula (I) se pueden preparar como se indica en el Esquema 1 a 1 y i1 a i8, así como en los ejemplos que se exponen en el presente documento. Cabe señalar que un experto en la materia sabría cómo modificar los procedimientos establecidos en los esquemas y ejemplos ilustrativos para llegar a los productos deseados, incluyendo, por ejemplo, la selección de los materiales de partida que tengan estereoquímica diferente (o materiales de partida racémicos) para llegar a los productos deseados que tienen estereoquímica diferente.

[0085] En general, los compuestos de la Fórmula (I) se pueden obtener haciendo reaccionar un aldehído de interés con la amina del grupo pirrolidina de la Fórmula (I). En algunas modalidades, la reacción del aldehído es el último paso en la secuencia de reacción. Véase, p. ej., los Esquemas 1 y 2 a continuación. En algunas modalidades, la reacción del aldehído a la amina en el grupo pirrolidina se realiza en medio de la secuencia de reacción. Véase, p. ej., el Esquema 3 a continuación. La preparación de los intermedios de aldehído se puede lograr, por ejemplo, mediante rutas sintéticas que se muestran en los Esquemas i1-i8. Todas las reacciones en los siguientes esquemas están a temperatura ambiente a menos que se indique lo contrario.

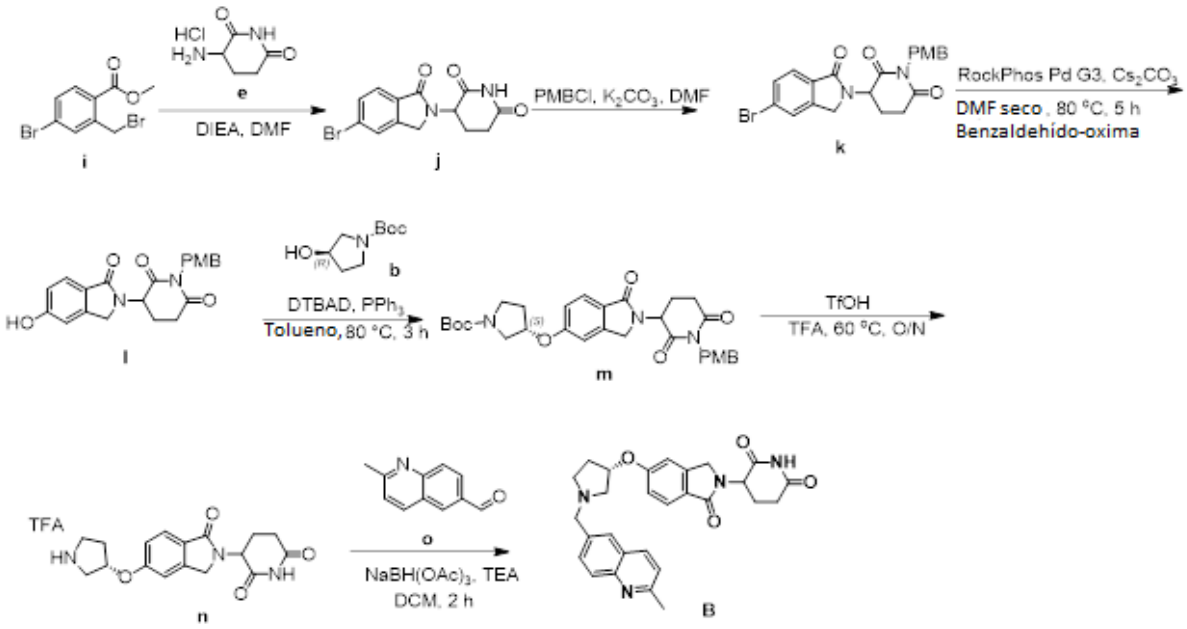
Esquema 1



[0086] Como se describe en el Esquema 1, el Compuesto **A** se puede sintetizar a partir de la condensación del material de partida **a** y el material de partida **b** bajo condiciones básicas para generar el intermedio **c**. El grupo nitrilo del intermediario **c** se puede reducir a un aldehído, por ejemplo, con un catalizador de níquel Raney, para formar el intermedio **d**, que luego se puede condensar con un intermedio de glutarimida **e** en presencia de un agente reductor tal como

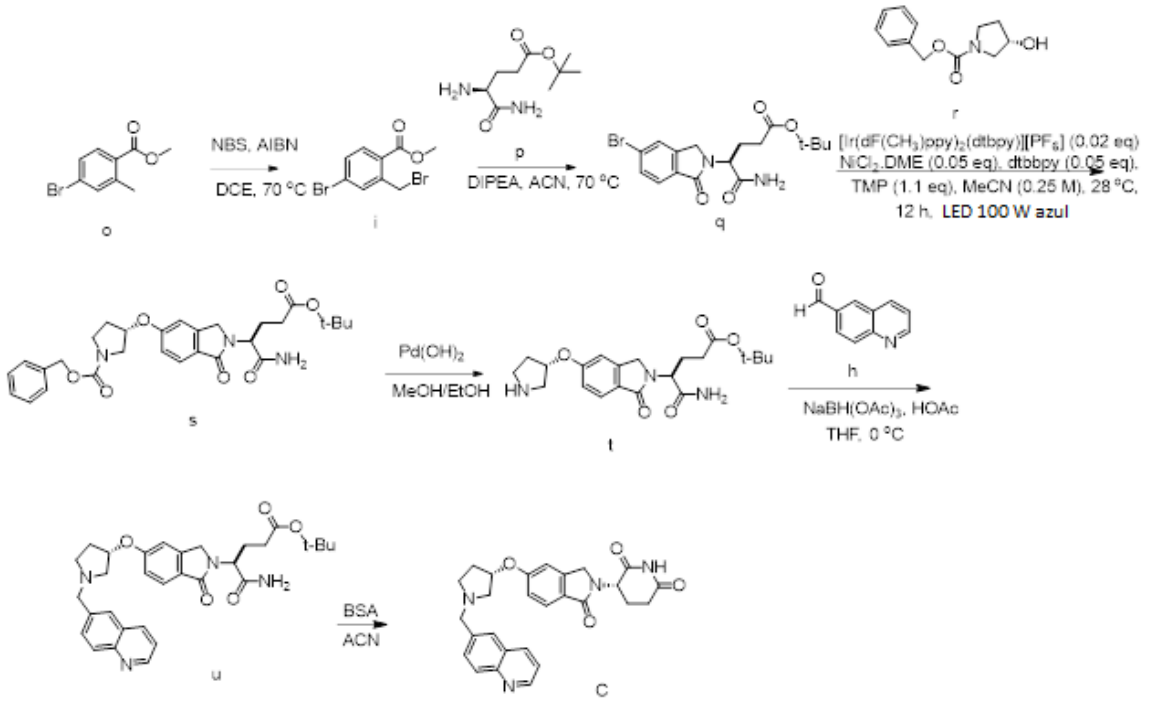
triacetoxiborohidruro de sodio para formar el intermedio **f**. La desprotección de la pirrolidina en condiciones ácidas proporciona el intermedio **g,** que luego puede alquilarse reductivamente con el aldehído **h** para producir el Compuesto **A**. Como se señaló anteriormente, un experto en la técnica sabría cómo modificar estos procedimientos para llegar a los productos deseados más allá del Compuesto A, lo que incluye, por ejemplo, la selección de los materiales de partida que tengan estereoquímica diferente (o materiales de partida racémicos) para llegar a productos deseados que tengan diferente estereoquímica del compuesto A.

Esquema 2



[0087] Como se describe en el Esquema 2, el Compuesto **B** se puede sintetizar al acoplar el material de partida de glutarimida **e** al material de partida **i** para formar un intermedio **j**, que luego puede protegerse para formar **k**. La subsiguiente sustitución catalizada por Pd en condiciones básicas puede proporcionar el intermedio **l**, que a través de una reacción de Mitsunobu con el intermedio **b** puede formar el intermedio **m**. El intermedio **m** luego puede ser desprotegido para formar el intermediario **n** y junto con aldehído **o** para producir el Compuesto **B**. Como se señaló anteriormente, un experto en la materia sabría cómo modificar estos procedimientos para llegar a los productos deseados más allá del Compuesto **B**, incluida, por ejemplo, la selección de materiales de partida que tengan una estereoquímica diferente (o materiales de partida racémicos) para llegar a los productos deseados que tengan una estereoquímica diferente del Compuesto B.

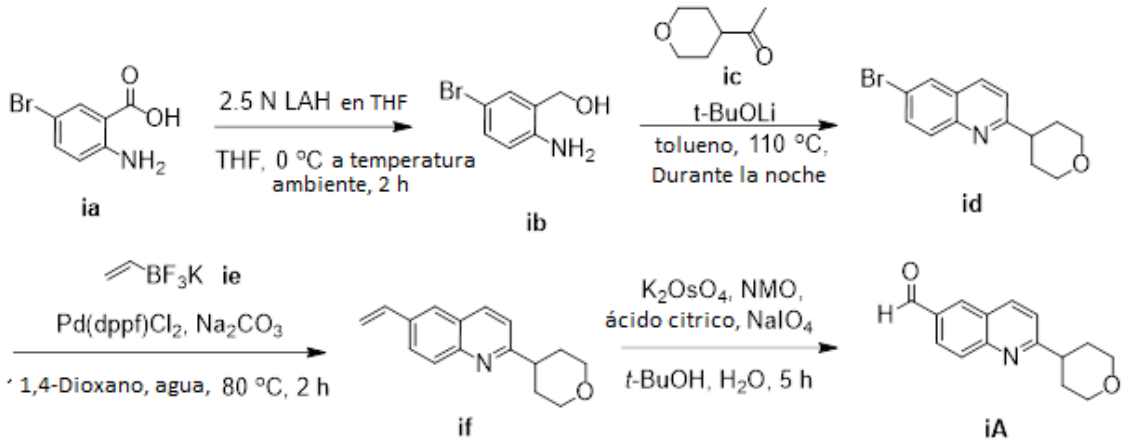
Esquema 3



[0088] Como se describe en el Esquema 3, el Compuesto **C** se puede sintetizar bromando el material de partida **i** para formar el intermedio **o**, que luego se puede acoplar con amida **p** para formar el intermedio **q**. El intermedio **q** se puede acoplar con el intermedio **r** para formar el intermedio **s**, que puede someterse a una hidrogenólisis catalizada por Pd para formar el intermedio **t**. El acoplamiento de aldehído **h** a intermedio **t** puede formar el intermedio **u**, que posteriormente puede sufrir una reacción de ciclación para producir el Compuesto **C**. Como se señaló anteriormente, un experto en la técnica sabría cómo modificar estos procedimientos para llegar a los productos deseados más allá del Compuesto C, lo que incluye, por ejemplo, seleccionar materiales de partida que tengan estereoquímica diferente (o materiales de partida racémicos) para llegar a productos deseados que tengan diferente estereoquímica del Compuesto C. De hecho, el Compuesto C es un estereoisómero único del Compuesto A en el Esquema 1.

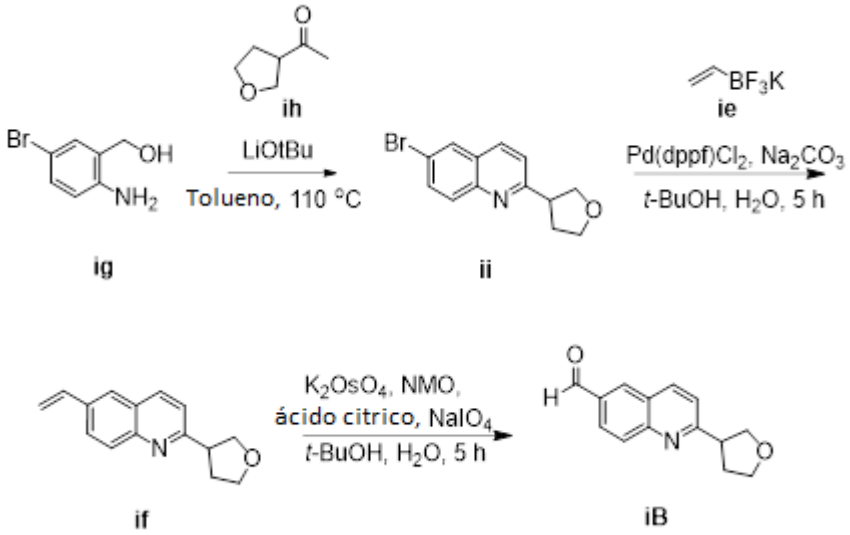
[0089] Los intermedios de aldehído que se pueden utilizar para sintetizar los compuestos de la Fórmula (I) se pueden preparar como se indica en los Esquemas i1 a i8, así como en los ejemplos que se exponen en el presente documento. Cabe señalar que un experto en la materia sabría cómo modificar los procedimientos establecidos en los esquemas y ejemplos ilustrativos para llegar a los productos deseados.

Esquema i1.



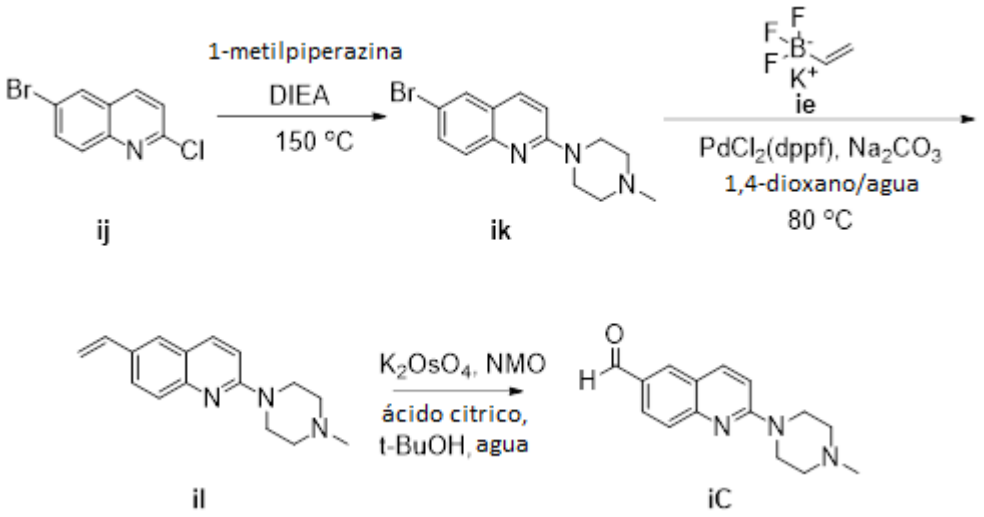
[0090] Como se describe en el Esquema i1, los aldehídos tal como el aldehído **iA** se puede sintetizar al reducir el material de partida **ia** para formar el intermedio **ib**, que se puede condensar con el intermedio **ic** en condiciones básicas para formar el intermedio **id** que contiene un sistema de anillos conjugados fusionados. El acoplamiento de Suzuki catalizado por Pd del intermedio **id** con el intermedio **ie** decir puede formar el intermedio **if**, en el que el alqueno del intermedio **if** puede sufrir oxidación para formar el aldehído **iA**.

Esquema i2.



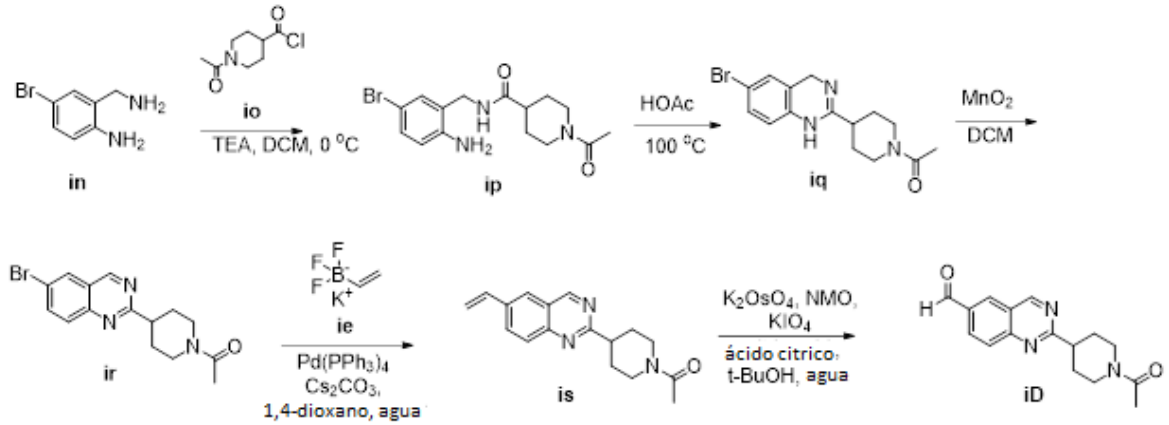
[0091] Como se describe en el Esquema i2, el aldehído **iB** se puede sintetizar al acoplar el material de partida **ig** con el material de partida **ih** en condiciones básicas para formar el intermedio **ii**, que posteriormente puede someterse a acoplamiento de Suzuki catalizado por Pd con el intermedio **ie** para formar el intermedio **if**. La oxidación del alqueno del intermediario **if** puede proporcionar el aldehído **iB.**

Esquema i3.



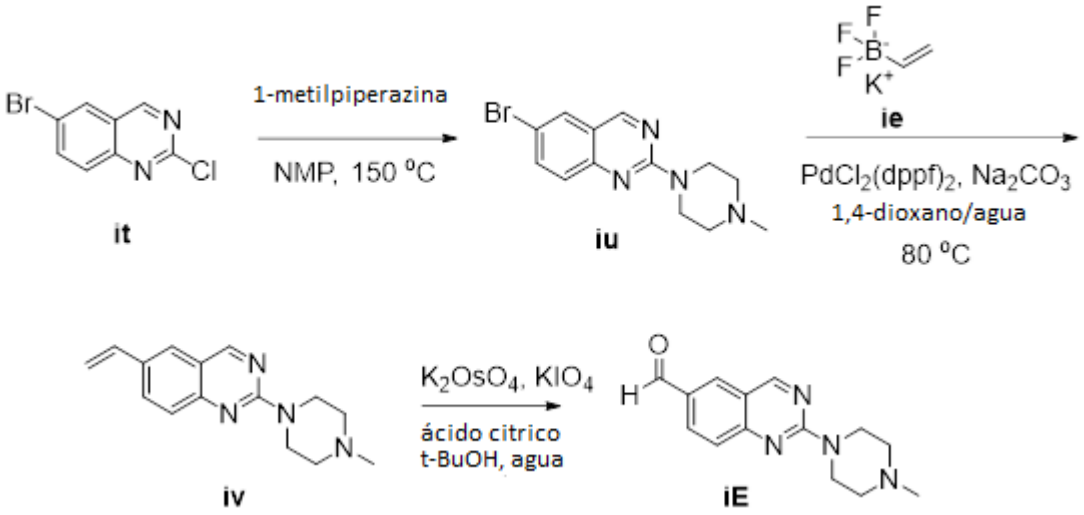
[0092] Como se describe en el Esquema i3, el aldehído **iC** se puede sintetizar al conjugar el material de partida **ij** con amina tal como 1-metilpiperazina para formar el intermedio **ik**, seguido del acoplamiento de Suzuki catalizado por Pd con el intermedio **ie** para formar el intermedio **il**, que luego puede sufrir oxidación para formar el aldehído **iC**. La quinazolina equivalente al aldehído **iC** se puede preparar siguiendo el Esquema i3, pero comenzando con una quinazolina equivalente al material de partida **ij**.

Esquema i4.



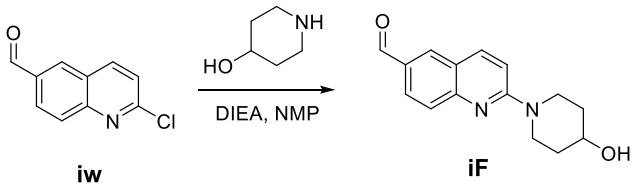
[0093] Como se describe en el Esquema i4, el aldehído **iD** se puede sintetizar al acoplar el material de partida **in** y el material de partida **io** para formar el intermedio **ip**, que luego puede sufrir una condensación intramolecular para formar el intermedio **iq**. La oxidación del intermedio **iq** puede formar el intermedio **ir**, que luego se puede acoplar con el alqueno intermedio **ie** para formar el intermedio **is**. La oxidación del alqueno proporciona el aldehído **iD**.

Esquema i5.



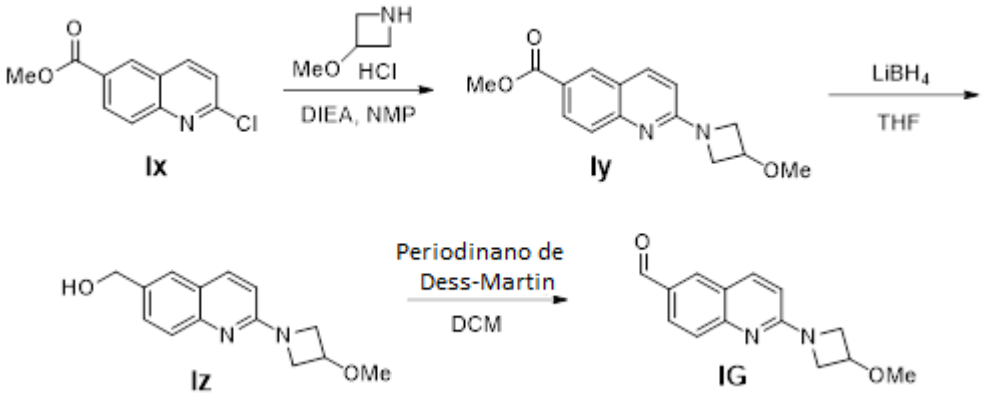
[0094] Como se describe en el Esquema i5, el aldehído **iE** se puede sintetizar al conjugar el material de partida **it** con aminas tal como 1-metilpiperazina para formar el intermedio **iu**, seguido del acoplamiento de Suzuki catalizado por Pd con el intermedio **ie** para formar el intermedio **iv**, que luego se puede oxidar para producir el aldehído **iE**.

Esquema i6.



[0095] Como se describe en el Esquema i6, el aldehído **iF** se puede sintetizar al conjugar el intermedio **iw** con aminas tal como piperidin-4-ol para producir el aldehído **iF**.

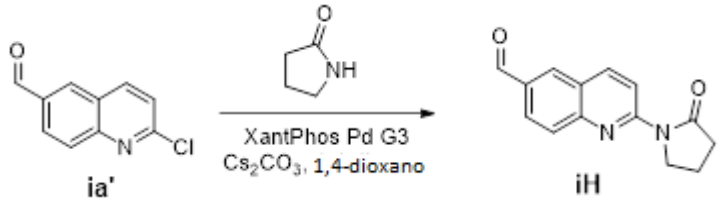
Esquema i7.



[0096] Como se describe en el Esquema i7, el aldehído **iG** se puede sintetizar al conjugar el material de partida **ix** con aminas tal como 3-metoxiazetidina para producir el intermedio **iy**. El intermedio **iy** luego se puede reducir al utilizar borohidruro de litio, por ejemplo, para producir el intermedio **iz**, que luego se puede someter a una oxidación de Dess-Martin para

proporcionar el aldehído **iG**.

Esquema i8.



[0097] Como se describe en el Esquema i8, el aldehído **iG** se puede sintetizar al acoplar el material de partida **ia'** con pirrolidina-2-ona para producir el intermedio **iH**.

Métodos de uso

[0098] Las modalidades de la presente descripción proporcionan un método para degradar WEE1, un método para reducir la concentración de proteínas WEE1 y un método para prevenir o tratar enfermedades como el cáncer en un sujeto que lo necesita.

[0099] En un aspecto, en el presente documento se proporciona un método para degradar WEE1 en un sujeto que lo necesita, el método comprende poner en contacto una célula con una cantidad eficaz de un compuesto de la Fórmula (I). La degradación de WEE1 puede evaluarse y demostrarse mediante una amplia variedad de métodos conocidos en la técnica. Los kits y los ensayos disponibles comercialmente, incluidos los ensayos basados en células, se pueden utilizar para determinar si WEE1 se ha degradado y en qué medida. En algunas modalidades, el compuesto de la Fórmula (I) degradada parcialmente la WEE1. En algunas modalidades, el compuesto de la Fórmula (I) degrada completamente la WEE1.

[00100] En algunas modalidades, un compuesto de la Fórmula (I) degradada la WEE1 en aproximadamente el 1 %, 5 %, 10 %, 15 %, 20 %, 25 %, 30 %, 35 %, 40 %, 45 %, 50 %, 55 %, 60 %, 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 95 %, o 100 %. En algunas modalidades, un compuesto de la Fórmula (I) degrada la WEE1 en aproximadamente del 1 al 100 %, del 5 al 100 %, del 10 al 100 %, del 15 al 100 %, del 20 al 100 %, del 25 al 100 %, del 30 al 100 %, del 35 al 100 %, del 40 al 100 %, del 45 al 100 %, del 50 al 100 %, del 55 al 100%, del 60 al 100 %, del 65 al 100 %, del 70 al 100 %, del 75 al 100 %, del 80 al 100 %, del 85 al 100 %, del 90 al 100 %, del 95 al 100 %, del 5 al 95 %, del 5 al 90 %, del 5 al 85 %, del 5 al 80 %, del 5 al 75 %, del 5 al 70 %, del 5 al 65 %, del 5 al 60 %, del 5 al 55 %, del 5 al 50 %, del 5 al 45 %, del 5 al 40 %, del 5 al 35 %, del 5 al 30 %, del 5 al 25 %, del 5 al 20 %, del 5 al 15 %, del 5 al 10 %, del 10 al 90 %, del 20 al 80 %, del 30 al 70 %, o del 40 al 60 %.

[00101] En algunas modalidades, en el presente documento se proporciona un método para reducir la concentración de proteína quinasa WEE1, el método comprende poner en contacto una célula con una cantidad eficaz de un compuesto de la Fórmula (I). La reducción de la concentración de proteína quinasa WEE1 se puede evaluar y demostrar mediante una amplia

variedad de métodos conocidos en la técnica. Los kits y los ensayos disponibles comercialmente, incluidos los ensayos basados en células, se pueden utilizar para determinar puede utilizarse para determinar si se ha reducido la concentración de proteína quinasa y en qué medida.

[00102] En algunas modalidades, un compuesto de la Fórmula (I) reduce la concentración de proteína quinasa WEE1 en aproximadamente el 1 %, 5 %, 10 %, 15 %, 20 %, 25 %, 30 %, 35 %, 40 %, 45 %, 50 %, 55 %, 60 %, 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 95 %, o 100 %. En algunas modalidades, un compuesto de la Fórmula (I) reduce la concentración de proteína quinasa WEE1 en aproximadamente del 1 al 100 %, del 5 al 100%, del 10 al 100 %, del 15 al 100 %, del 20 al 100 %, del 25 al 100 %, del 30 al 100 %, del 35 al 100 %, del 40 al 100 %, del 45 al 100 %, del 50 al 100 %, del 55 al 100 %, del 60 al 100 %, del 65 al 100 %, del 70 al 100 %, del 75 al 100 %, del 80 al 100 %, del 85 al 100 %, del 90 al 100 %, del 95 al 100 %, del 5 al 95 %, del 5 al 90%, del 5 al 85 %, del 5 al 80 %, del 5 al 75 %, del 5 al 70 %, del 5 al 65 %, del 5 al 60 %, del 5 al 55 %, del 5 al 50 %, del 5 al 45 %, del 5 al 40 %, del 5 al 35 %, del 5 al 30 %, del 5 al 25 %, del 5 al 20 %, del 5 al 15 %, del 5 al 10%, del 10 al 90 %, del 20 al 80 %, del 30 al 70 %, o del 40 al 60 %.

[00103] En algunas modalidades, un compuesto de la Fórmula (I) tiene un valor EC_{50} medido en un ensayo de degradación WEE1 de aproximadamente 0,0003 µM a aproximadamente 1 µM o de aproximadamente 0,0003 µM a aproximadamente 0,2 µM o de aproximadamente 0,0003 µM a aproximadamente 0,05 µM. En algunas modalidades, un compuesto de la Fórmula (I) tiene una EC_{50} de aproximadamente 0,05 µM a aproximadamente 0,2 µM. En algunas modalidades, un compuesto de la Fórmula (I) tiene una EC_{50} de aproximadamente 0,2 µM a aproximadamente 1 µM. En algunas modalidades, un compuesto de la Fórmula (I) tiene una EC50 de menos de aproximadamente 1 µM. En algunas modalidades, un compuesto de la Fórmula (I) tiene un valor EC50 de menos de 0,2 µM, menos de 0,05 µM, menos de 0,001 µM o menos de 0,0003 µM aproximadamente.

[00104] En otro aspecto, en el presente documento se proporciona un método para tratar cáncer en un sujeto que lo necesita, que comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz de un compuesto de la Fórmula (I). En algunas modalidades, en el presente documento se proporciona un método para prevenir el cáncer en un sujeto que lo necesita, que comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz de un compuesto de la Fórmula (I). En algunas modalidades, el cáncer se selecciona de un cáncer de cerebro, un cáncer cervicocerebral, un cáncer de esófago, un cáncer de tiroides, un cáncer de células pequeñas, un cáncer de células no pequeñas, un cáncer de mama, un cáncer de pulmón, un cáncer de estómago, cáncer de la vesícula biliar/ cáncer de las vías biliares, cáncer de hígado, cáncer de páncreas, cáncer de colon, cáncer de recto, cáncer de ovario, coriocarcinoma, cáncer del cuerpo del útero, cáncer de cuello uterino, cáncer de pelvis renal/uréter, cáncer de vejiga, cáncer de próstata, cáncer de pene,

cáncer testicular, cáncer fetal, cáncer de Wilms, cáncer de piel, melanoma maligno, neuroblastoma, osteosarcoma, tumor de Ewing, sarcoma de partes blandas, leucemia aguda, leucemia linfática crónica, leucemia crónica mielocítica, policitemia vera, linfoma maligno, mieloma múltiple, linfoma de Hodgkin y linfoma no Hodgkin.

[00105] En algunas modalidades, el cáncer se selecciona a partir de cáncer gástrico, de pulmón, de páncreas, de ovario, de mama, de piel, de colon, de neuroblastoma, de osteosarcoma, de útero, de recto y de riñón. En algunas modalidades, el cáncer se selecciona a partir de adenocarcinoma ductal pancreático (PDAC), cáncer de pulmón de células pequeñas, cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC), cáncer de ovario seroso de alto grado, cáncer de mama triple negativo, carcinoma seroso uterino, sarcoma de Ewing, melanoma, carcinoma renal de células claras (ccRCC) y de colon.

[00106] En algunas modalidades, la administración de un compuesto de la Fórmula (I) a un sujeto que está predispuesto al cáncer evita que el sujeto desarrolle cualquier síntoma del cáncer (tal como crecimiento tumoral o metástasis). En algunas modalidades, la administración de un compuesto de la Fórmula (I) a un sujeto que aún no muestra síntomas de cáncer evita que el sujeto desarrolle cualquier síntoma de cáncer. En algunas modalidades, la administración de un compuesto de la Fórmula (I) a un sujeto que lo necesita disminuye la extensión del cáncer en el sujeto. En algunas modalidades, la administración de un compuesto de la Fórmula (I) a un sujeto que lo necesita estabiliza el cáncer (previene o retrasa el empeoramiento del cáncer). En algunas modalidades, la administración de un compuesto de la Fórmula (I) a un sujeto que lo necesita retrasa la aparición o recurrencia del cáncer. En algunas modalidades, la administración de un compuesto de la Fórmula (I) a un sujeto que lo necesita retrasa la progresión del cáncer. En algunas modalidades, la administración de un compuesto de la Fórmula (I) a un sujeto que lo necesita proporciona una remisión parcial del cáncer. En algunas modalidades, la administración de un compuesto de la Fórmula (I) a un sujeto que lo necesita proporciona una remisión total del cáncer. En algunas modalidades, la administración de un compuesto de la Fórmula (I) a un sujeto que lo necesita disminuye la dosis de uno o más medicamentos necesarios para tratar el cáncer. En algunas modalidades, la administración de un compuesto de la Fórmula (I) a un sujeto que lo necesita potencia el efecto de otro medicamento utilizado para tratar el cáncer. En algunas modalidades, la administración de un compuesto de la Fórmula (I) a un sujeto que lo necesita retrasa la progresión del cáncer. En algunas modalidades, la administración de un compuesto de la Fórmula (I) a un sujeto que lo necesita aumenta la calidad de vida del sujeto que padece de cáncer En algunas modalidades, la administración de un compuesto de la Fórmula (I) a un sujeto que lo necesita prolonga la supervivencia de un sujeto que padece de cáncer.

[00107] En un aspecto, se proporciona aquí un método para prevenir que un sujeto que está predispuesto a cáncer desarrolle cáncer, el método comprende administrar un compuesto de la Fórmula (I) al sujeto.

[00108] En algunos aspectos, en el presente documento se proporciona un método para disminuir el alcance del cáncer en un sujeto, el método comprende administrar un compuesto de la Fórmula (I) al sujeto. En algunas modalidades, en el presente documento se proporciona un método para estabilizar el cáncer en un sujeto, el método comprende administrar un compuesto de la Fórmula (I) al sujeto. En algunas modalidades, el método previene el empeoramiento del cáncer.

[00109] En otro aspecto, en el presente se proporciona un método para retrasar la aparición o recurrencia del cáncer en un sujeto, el método comprende administrar un compuesto de la Fórmula (I) al sujeto.

[00110] En algunas modalidades, en el presente documento se proporciona un método para retardar la progresión del cáncer en un sujeto, el método comprende administrar un compuesto de la Fórmula (I) al sujeto. En algunas modalidades, el método proporciona una remisión parcial del cáncer. En algunas modalidades, el método proporciona una remisión total del cáncer.

[00111] En otros aspectos, en el presente documento se proporciona un método para disminuir la dosis de uno o más medicamentos requeridos para tratar el cáncer en un sujeto, el método comprende administrar un compuesto de la Fórmula (I) al sujeto. En algunas modalidades, en el presente documento se proporciona un método para potenciar el efecto de otro medicamento utilizado para tratar el cáncer en un sujeto, el método comprende administrar un compuesto de la Fórmula (I) al sujeto.

[00112] También se proporciona en el presente documento un método para retrasar la progresión del cáncer en un sujeto, el método comprende administrar un compuesto de la Fórmula (I) al sujeto. En algunas modalidades, el método mejora la calidad de vida del sujeto que padece de cáncer. En algunas modalidades, el método prolonga la supervivencia del sujeto que padece de cáncer.

[00113] En algunas modalidades, los compuestos de la Fórmula (I) son útiles en la fabricación de un medicamento para reducir la concentración de proteína quinasa WEE1. En algunas modalidades, los compuestos de la Fórmula (I) son útiles en la fabricación de un medicamento para la prevención o el tratamiento de una enfermedad asociada con WEE1. En algunas modalidades, los compuestos de la Fórmula (I) son útiles en la fabricación de un medicamento para la prevención o el tratamiento del cáncer. En algunas modalidades, el cáncer se selecciona a partir de cáncer gástrico, de pulmón, de páncreas, de ovario, de mama, de piel, de colon, de neuroblastoma, de osteosarcoma, de útero, de recto y de riñón. En algunas modalidades, el cáncer se selecciona a partir de adenocarcinoma ductal pancreático (PDAC),

cáncer de pulmón de células pequeñas, cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC), cáncer de ovario seroso de alto grado, cáncer de mama triple negativo, carcinoma seroso uterino, sarcoma de Ewing, melanoma, carcinoma renal de células claras (ccRCC) y cáncer de colon.

[00114] Los métodos y usos de la presente descripción pueden incluir un compuesto de la Fórmula (I) utilizado solo o en combinación con una o más terapias adicionales (p. ej., tratamientos no farmacológicos o agentes terapéuticos).

[00115] Un compuesto de la Fórmula (I) puede administrarse antes, después o al mismo tiempo que una o más de tales terapias adicionales. Cuando se combinan, las dosis del compuesto de la Fórmula (I) y las dosis de una o más terapias adicionales (p. ej., tratamiento no farmacológico o agente terapéutico) pueden proporcionar un efecto terapéutico (p. ej., efecto terapéutico sinérgico o aditivo). Un compuesto de la Fórmula (I) y una terapia adicional, como un agente anticanceroso, se pueden administrar en conjunto, como en una composición farmacéutica unitaria, o por separado y, cuando se administran por separado, esto puede ocurrir de forma simultánea o secuencial. Tal administración secuencial puede ser en un periodo de tiempo cercano o lejano.

[00116] En algunas modalidades, la terapia adicional es la administración de agentes limitadores de efectos secundarios (p. ej., agentes destinados a disminuir la aparición o la gravedad de los efectos secundarios del tratamiento). Por ejemplo, en algunas modalidades, los compuestos de la Fórmula (I) se pueden usar en combinación con un agente terapéutico que trata las náuseas. Ejemplos de agentes que se pueden usar para tratar las náuseas incluyen, pero no se limitan a, dronabinol, granisetrón, metoclopramida, ondansetrón, proclorperazina y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

[00117] En algunas modalidades, una o más terapias adicionales incluyen un tratamiento no farmacológico (p. ej., cirugía o radioterapia). En algunas modalidades, una o más terapias adicionales incluyen un agente terapéutico (p. ej., un compuesto o producto biológico que es un agente antiproliferativo). En algunas modalidades, una o más terapias adicionales incluyen un tratamiento no farmacológico y un agente terapéutico. En otras modalidades, una o más terapias adicionales incluyen dos agentes terapéuticos. En aún otras modalidades, una o más terapias adicionales incluyen tres agentes terapéuticos. En algunas modalidades, una o más terapias adicionales incluyen cuatro o más agentes terapéuticos.

Composiciones farmacéuticas y vías de administración

[00118] Los compuestos proporcionados en el presente documento se pueden administrar a un sujeto por vía oral, tópica o parenteral en la forma convencional de preparación, como cápsulas, microcápsulas, tabletas, gránulos, polvos, trociscos, píldoras, supositorios,

inyecciones, suspensiones, jarabes, parches, cremas, lociones, pomadas, geles, pulverizaciones, soluciones y emulsiones.

[00119] Los compuestos descritos en el presente documento se pueden administrar a un sujeto por vía oral, tópica o parenteral en la forma convencional de preparaciones, tales como cápsulas, microcápsulas, tabletas, gránulos, polvos, trociscos, píldoras, supositorios, inyecciones, suspensiones, jarabes, parches, cremas, lociones, pomadas, geles, pulverizaciones, soluciones y emulsiones. Las formulaciones adecuadas se pueden preparar mediante métodos comúnmente empleados utilizando aditivos convencionales, orgánicos o inorgánicos, tal como un excipiente (p. ej., sacarosa, almidón, manitol, sorbitol, lactosa, glucosa, celulosa, talco, fosfato de calcio o carbonato de calcio), un aglutinante (p. ej., celulosa, metilcelulosa, hidroximetilcelulosa, polipropilpirrolidona, polivinilpirrolidona, gelatina, goma arábiga, polietilenglicol, sacarosa o almidón), un desintegrador (p. ej., almidón, carboximetilcelulosa, hidroxipropilalmidón, hidroxipropilcelulosa de baja sustitución, bicarbonato de sodio, fosfato de calcio o citrato de calcio), un lubricante (p. ej., estearato de magnesio, ácido silícico anhidro ligero, talco o laurilsulfato de sodio), un agente aromatizante (p. ej., ácido cítrico, mentol, glicina o naranja en polvo), un conservante (p. ej., benzoato de sodio, bisulfito de sodio, metilparabeno o propilparabeno), un estabilizador (p. ej., ácido cítrico, citrato de sodio o ácido acético), un agente de suspensión (p. ej., metilcelulosa, polivinilpirrolidona o estearato de aluminio), un agente dispersante (p. ej., hidroxipropilmetilcelulosa), un diluyente (p. ej., agua) y cera de base (p. ej., manteca de cacao, vaselina blanca o polietilenglicol). La cantidad eficaz de los compuestos de la Fórmula (I) en la composición farmacéutica puede estar en una concentración que ejerza el efecto deseado; por ejemplo, de aproximadamente 0,005 mg/kg del peso corporal de un sujeto a aproximadamente 10 mg/kg del peso corporal de un sujeto en dosificación unitaria para administración tanto oral como parenteral.

[00120] La dosis de un compuesto de la Fórmula (I) a administrar en un sujeto varia ampliamente y puede estar sujeta al juicio de un médico. En general, los compuestos descritos en el presente documento se pueden administrar de una a cuatro veces al día en una dosis de aproximadamente 0,001 mg/kg de peso corporal de un sujeto a aproximadamente 10 mg/kg de peso corporal de un sujeto, pero la dosis anterior se puede ajustar adecuadamente dependiendo de la edad, el peso corporal y la afección médica del sujeto y el tipo de administración. En una modalidad, la dosis es de aproximadamente 0,001 mg/kg de peso corporal de un sujeto a aproximadamente 5 mg/kg de peso corporal de un sujeto, de aproximadamente 0,01 mg/kg de peso corporal de un sujeto a aproximadamente 5 mg/kg de peso corporal de un sujeto, aproximadamente 0,05 mg/kg del peso corporal de un sujeto a aproximadamente 1 mg/kg del peso corporal de un sujeto, aproximadamente 0,1 mg/kg del peso corporal de un sujeto a aproximadamente 0,75 mg/kg del peso corporal de un sujeto o aproximadamente 0,25 mg/kg del

peso corporal de un sujeto a aproximadamente 0,5 mg/kg del peso corporal de un sujeto. En una modalidad, se administra una dosis al día. En cualquier caso dado, la cantidad del compuesto de la Fórmula (I) administrado dependerá de factores tales como la solubilidad del componente activo, la formulación utilizada, y la vía de administración.

[00121] En algunas modalidades, un compuesto de la Fórmula (I) se administra a un sujeto a una dosis de aproximadamente 0,01 mg/día a aproximadamente 750 mg/día, aproximadamente 0,1 mg/día a aproximadamente 375 mg/día, de aproximadamente 0,1 mg/día a aproximadamente 150 mg/día, de aproximadamente 0,1 mg/día a aproximadamente 75 mg/día, de aproximadamente 0,1 mg/día a aproximadamente 50 mg/día, de aproximadamente 0,1 mg/día a aproximadamente 25 mg/día, o de aproximadamente 0,1 mg/día a aproximadamente 10 mg/día.

[00122] En otra modalidad, en el presente documento se proporcionan formulaciones de dosificación unitaria que comprenden aproximadamente entre 0,1 mg y 500 mg, aproximadamente entre 1 mg y 250 mg, aproximadamente entre 1 mg y 100 mg, aproximadamente entre 1 mg y 50 mg, aproximadamente entre 1 mg y 25 mg, o aproximadamente entre 1 mg y 10 mg de un compuesto de la Fórmula (I).

[00123] En una modalidad particular, en el presente documento se proporcionan formulaciones de dosificación unitaria que contienen aproximadamente 0,1 mg o 100 mg de un compuesto de la Fórmula (I).

[00124] En otra modalidad, en el presente documento se proporcionan formulaciones de dosificación unitaria que comprenden 0,5 mg, 1 mg, 5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg, 30 mg, 35 mg, 50 mg, 70 mg, 100 mg, 125 mg, 140 mg, 175 mg, 200 mg, 250 mg, 280 mg, 350 mg, 500 mg, 560 mg, 700 mg, 750 mg, 1000 mg, o 1400 mg de un compuesto de la Fórmula (I).

[00125] Un compuesto de la Fórmula (I) se puede administrar una, dos, tres, cuatro o más veces al día. A modo de ejemplo no limitante, las dosis de 100 mg o menos se administran una vez al día y las dosis de más de 100 mg se administran dos veces al día en una cantidad igual a la mitad de la dosis diaria total.

[00126] Un compuesto de la Fórmula (I) se puede administrar por vía oral por razones de conveniencia. En una modalidad, cuando se administra por vía oral, un compuesto de la Fórmula (I) se administra con una comida y agua. En otra modalidad, el compuesto de la Fórmula (I) se dispersa en agua o jugo (por ejemplo, jugo de manzana o jugo de naranja) o cualquier otro líquido y se administra por vía oral como una solución o suspensión.

[00127] Los compuestos descritos en el presente documento también se pueden administrar por vía intradérmica, intramuscular, intraperitoneal, percutánea, intravenosa, subcutánea, intranasal, epidural, sublingual, intracerebral, intravaginal, transdérmica, rectal, mucosal, por inhalación o tópicamente en los oídos, la nariz, los ojos o la piel. El modo de administración se deja a discreción del médico y puede depender en parte del sitio de la afección médica.

[00128] En una modalidad, en el presente documento se proporcionan cápsulas que contienen un compuesto de la Fórmula (I) sin un portador, excipiente o vehículo adicional.

[00129] En otra modalidad, se proporcionan en el presente composiciones que comprenden una cantidad eficaz de un compuesto de la Fórmula (I) y un portador o vehículo farmacéuticamente aceptable, en donde un portador o vehículo farmacéuticamente aceptable puede comprender un excipiente, diluyente o una mezcla de los mismos. En una modalidad, la composición es una composición farmacéutica.

[00130] Las composiciones pueden estar en forma de tabletas, tabletas masticables, cápsulas, soluciones, soluciones parenterales, trociscos, supositorios, dispersiones secadas por pulverización y suspensiones y similares. Las composiciones se pueden formular para contener una dosis diaria, o una fracción conveniente de una dosis diaria, en una unidad de dosificación, que puede ser una única tableta o cápsula o un volumen conveniente de un líquido. En una modalidad, las soluciones se preparan a partir de sales solubles en agua, tal como la sal de clorhidrato. En general, todas las composiciones se preparan según métodos conocidos en la química farmacéutica. Las cápsulas se pueden preparar al mezclar un compuesto de la Fórmula (I) con un portador o diluyente adecuado y al llenar las cápsulas con la cantidad apropiada de la mezcla. Los portadores y diluyentes habituales incluyen, pero no se limitan a, sustancias inertes en polvo como almidón de diferentes tipos, celulosa en polvo, especialmente celulosa cristalina y microcristalina, azúcares como fructosa, manitol y sacarosa, harinas de cereales y polvos comestibles similares.

[00131] Las tabletas se pueden preparar por compresión directa, por granulación en húmedo o por granulación en seco. Sus formulaciones incorporan, por lo general, diluyentes, aglutinantes, lubricantes, y desintegrantes además del compuesto. Diluyentes típicos incluyen, por ejemplo, varios tipos de almidón, lactosa, manitol, caolín, fosfato o sulfato de calcio, sales inorgánicas tales como cloruro de sodio, y azúcar en polvo. Los derivados de celulosa en polvo también son útiles. Los aglutinantes típicos de tabletas son sustancias tales como almidón, gelatina y azúcares como lactosa, fructosa, glucosa y similares. Las gomas naturales y sintéticas también son convenientes, incluyendo acacia, alginatos, metilcelulosa, polivinilpirrolidina y similares. El polietilenglicol, etilcelulosa, y ceras también pueden servir como aglutinantes.

[00132] Puede ser necesario un lubricante en una formulación de tableta para evitar que la tableta y los punzones se adhieran en la matriz. El lubricante se puede seleccionar entre sólidos resbaladizos como talco, estearato de magnesio y calcio, ácido esteárico y aceites vegetales hidrogenados. Los desintegradores de tabletas son sustancias que se hinchan cuando se humedecen para romper la tableta y liberar el compuesto. Estos incluyen almidones, arcillas, celulosas, alginas, y gomas. Más particularmente, además del laurilsulfato sódico, pueden utilizarse, por ejemplo, almidones de maíz y patata, metilcelulosa, agar, bentonita, celulosa de

madera, esponja natural en polvo, resinas de intercambio catiónico, ácido algínico, goma guar, pulpa de cítricos, y carboximetilcelulosa. Las tabletas se pueden recubrir con azúcar como saborizante y sellador, o con agentes protectores formadores de película para modificar las propiedades de disolución de la tableta. Las composiciones también se pueden formular como tabletas masticables, por ejemplo, al usar sustancias como manitol en la formulación.

[00133] Cuando se desea administrar un compuesto de la Fórmula (I) como un supositorio, se pueden usar bases típicas. La manteca de cacao es una base de supositorio típica, que se puede modificar mediante la adición de ceras para elevar ligeramente su punto de fusión. Las bases para supositorios miscibles en agua que comprenden, en particular, polietilenglicoles de varios pesos moleculares tienen un amplio uso.

[00134] El efecto del compuesto de la Fórmula (I) se puede retrasar o prolongar mediante una formulación adecuada. Por ejemplo, se puede preparar un pellet de lenta solubilidad del compuesto de la Fórmula (I) e incorporarlo en una tableta o cápsula, o como un dispositivo implantado de liberación lenta. La técnica también incluye elaborar pellets con diferentes tasas de disolución y llenar cápsulas con una mezcla de pellets. Las tabletas o cápsulas se pueden recubrir con una película que resiste la disolución durante un período de tiempo predecible. Incluso las preparaciones parenterales pueden ser elaboradas de acción prolongada, al disolver o suspender el compuesto de la Fórmula (I) en vehículos oleosos o emulsionados que le permitan dispersarse lentamente en el suero sanguíneo.

EJEMPLOS

[00135] Los siguientes ejemplos se presentan a modo de ilustración, no de limitación. Un experto en la materia puede modificar los procedimientos establecidos en los ejemplos ilustrativos para llegar a los productos deseados.

[00136] Las sales de los compuestos descritos en este documento se pueden preparar mediante métodos estándar, tal como la inclusión de un ácido (por ejemplo, TFA, ácido fórmico o HCl) en las fases móviles durante la purificación por cromatografía, o la agitación de los productos después de la purificación por cromatografía, con una solución de un ácido (por ejemplo, HCl acuoso).

[00137] Todas las reacciones suceden a temperatura ambiente a menos que se indique lo contrario.

[00138] Las siguientes abreviaturas pueden ser relevantes para la solicitud.

Abreviaturas

Boc	terc-butiloxicarbonilo
AIBN	azobisisobutironitrilo
ACN	acetonitrilo
BSA	bis(trimetilsilil)acetamida
DCE	1,2-dicloroetano

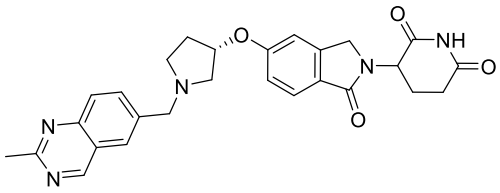
DCM	diclorometano
DIEA	N,N-diisopropiletilamina
DIPEA	N,N-diisopropiletilamina
DME	éter dimetílico
DMF	dimetilformamida
DMSO	dimetil sulfoxido
DTBAD	azodicarboxilato de di-terc-butilo
Dtbbpy	4,4'-di-terc-butil-2,2'- bipiridina
equiv	equivalente
ESI	ionización por electropulverización
EtOH	etanol
FA	ácido fórmico
h	hora
HATU	hexafluorofosfato de O-(7- azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'- tetrametiluronio
HCl	ácido hidroclórico
HOAc	ácido acético
HPLC	cromatografía líquida de alto desempeño
LAH	hidruro de litio y aluminio
LED	diodo emisor de luz
LiOtBu	terc-butóxido de litio
MeCN	acetonitrilo
MeOH	metanol
min	minutos
MS	espectrometría de masas
NBS	N-bromo succinimida
NMO	4-óxido de 4-metilmorfolina
NMP	N-metil-2-pirrolidona
NMR	resonancia magnética nuclear
PivOH	ácido piválico
PMBCl	cloruro de 4-metoxibencilo
Py	piridina
rt	temperatura ambiente
RT	tiempo de retención
sat.	saturado
t-BuOH	alcohol de terc-butilo
t-BuOLi	terc-butóxido de litio
TEA	trietilamina
TFA	ácido trifluoroacético
TfOH	ácido tríflico
THF	tetrahidrofurano
TLC	cromatografía de capa delgada
TMP	2,2,6,6-tetrametilpiperidina

Ejemplos de sintéticos

[00139] Como será evidente para un experto en la técnica, los compuestos descritos a

continuación y en las Tablas 1 y 2 pueden existir en diversas formas estereoquímicas. Cuando se muestra la estereoquímica para el enlace éter entre la pirrolidina y la isoindolinona, así como la estereoquímica que se muestra entre la piperidina-diona y la isoindolinona en los compuestos de los Ejemplos y las Tablas 1 y 2, la estereoquímica es absoluta. Otros estereocentros en los que la estereoquímica se muestra e indica como R o S, por ejemplo, en los grupos B y R''' en la Fórmula (I), pueden ser de estereoquímica relativa.

Ejemplo S1. 3-(5-(((S)-1-((2-Metilquinazolin-6-il)metil)pirrolidin-3-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona



[00140] **N-(4-bromo-2-formilfenil)acetamida.** Una solución de 2-amino-5-bromo-benzaldehído (1,5 g, 7,50 mmol) en anhídrido acético (30 mL) se agitó a 50 °C durante 2 h bajo nitrógeno. Los sólidos precipitados se recogieron por filtración y se lavaron con acetato de etilo (3 x 50 mL) para proporcionar el compuesto base (1,7 g, 7,02 mmol, 94 % de rendimiento) como un sólido amarillo claro. MS (ESI) *m/z* 242,1 $[M+1]^+$.

[00141] **6-Bromo-2-metilquinazolina.** A una solución de N-(4-bromo-2-formil-fenil-l)acetamida (1,7 g, 7,03 mmol) en etanol (20 mL) se le añadió amoníaco (7 M en etanol, 2 mL, 14 mmol) y la mezcla se agitó durante 12 h a 140 °C bajo nitrógeno. La mezcla se concentró y el producto en crudo se recristalizó a partir de 90% hexano en acetato de etilo para proporcionar el compuesto base (1,5 g, 6,72 mmol, 96 % de rendimiento) como un sólido amarillo. MS (ESI) *m/z* 223,1$[M+1]^+$.

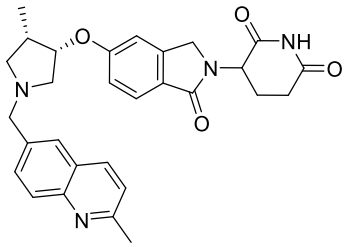
[00142] **2-metil-6-vinilquinazolina.** A una solución del compuesto 6-bromo-2-metil-quinazolina (1,0 g, 4,48 mmol), tributil(vinil)estannano (1,7 g, 5,38 mmol) en 1,4-dioxano (10 mL) se añadió cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (629 mg, 0,90 mmol) y fluoruro de cesio (2,0 g, 13,17 mmol) y la mezcla se agitó durante 3h a 100 °C bajo nitrógeno. A la mezcla resultante se añadió agua y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo fue purificado por cromatografía en gel de sílice (0 a 30 % de acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar el compuesto base (450 mg, 2,64 mmol, 59 % de rendimiento) como un sólido de color amarillo claro. MS (ESI) *m/z* 171,1 $[M+1]^+$.

[00143] **2-Metilquinazolina-6-carbaldehído.** A una solución de 2-metil-6-vinil-quinazolina (450 mg, 2,64 mmol), N-óxido de 4-metilmorfolina (619 mg, 5,29 mmol) y ácido cítrico (1,0 g, 5,29 mmol) en terc-butanol (5 mL) y agua (5 mL) se añadió osmato de potasio (97 mg, 0,26

mmol) y la mezcla se agitó durante 5 h a temperatura ambiente. Se añadió a la mezcla peryodato de sodio (1,7 g, 7,93 mmol) y se agitó durante otra hora. A la mezcla resultante se añadió agua y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purifico por cromatografía en gel de sílice (0 a 50 % de acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar el compuesto base (220 mg, 1,28 mmol, 48 % de rendimiento) como un sólido de color amarillo claro. MS (ESI) *m/z* 173,1[M+1]$^+$.

[00144] 3-(5-(((S)-1-((2-Metilquinazolin-6-il)metil)pirrolidin-3-il)oxi)-1-oxoiso-indol-in-2-il)piperidina-2,6-diona. A una solución de clorhidrato de 3-[1-oxo-5-[(3S)-pirrolidin-3-il]oxi-isoindolin-2-il]piperidina-2,6-diona (120 mg, 0,33 mmol), 2-metilquinazolina-6-carbaldehído (79 mg, 0,46 mmol) y trietilamina (50 mg, 0,49 mmol) en diclorometano (10 mL) se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (278 mg, 1,31 mmol) y la mezcla se agitó durante 12 h a temperatura ambiente. La solución resultante se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (0-10 % metanol en diclorometano) y se recristalizó a partir de n-hexano/diclorometano para proporcionar el compuesto base (66,5 mg, 0,14 mmol, 41 % de rendimiento) como un sólido blancuzco. ^{1}RMN H (400 MHz, DMSO-d_6) d 10,97 (s, 1H), 9,49 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,95 (d, *j* = 8,8 Hz, 1H), 7,88 (d, *j* = 8,7 Hz, 1H), 7,61 (d, *j* = 8,4 Hz, 1H), 7,12 (s, 1H), 7,01 (d, *j* = 8,5 Hz, 1H), 5,07 (m, 2H), 4,37 (d, *j* = 17,2 Hz, 1H), 4,25 (d, *j* = 17,2 Hz, 1H), 3,85 (s, 2H), 2,99-2,90 (m, 2H), 2,76 (m, 5H), 2,59 (m, 2H), 2,37 (m, 2H), 1,98-1,80 (m, 3H); MS (ESI) *m/z* 486,2 [M+1]$^+$.

Ejemplo S2. 3-(5-(((3S,4S)-4-Metil-1-((2-metilquinolin-6-il)metil)pirrolidin-3-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona



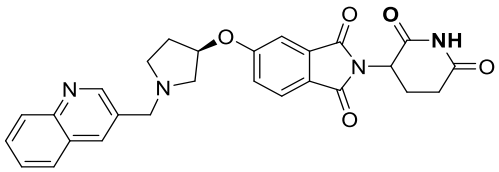
[00145] (3S,4S)-3-((2-(1-(4-metoxibencil)-2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)oxi)-4-metilpirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo. A una solución purgada al vacío de 3-(5-bromo-1-oxoisoindolin-2-il)-1-(4-metoxibencil)piperidina-2,6-diona (200 mg, 0,45 mmol), (3S,4S)-3-hidroxi-4-metilpirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (182 mg, 0,90 mmol), hexafluorofosfato de (4,4'-di-t-butil-2,2'-bipiridina)bis[3,5-difluoro-2-[5-trifluorometil-2-piridinil-kN)-fenil-kC]iridio(III) (5 mg, 0,005 mmol), quinuclidina (13 mg, 0,11 mmol), carbonato de potasio (91 mg, 0,90 mmol), cloruro de níquel (II), aducto de dimetoxietano (5 mg, 0,02 mmol) y 4,4'-di-terc-butil-2,2'-bipiridina (6 mg, 0,02 mmol) en 1,2-dimetoxietano (2 mL) se evacuó y se lavó tres veces con nitrógeno antes de ser irradiada con tres LEDs azules de 34W.

La reacción se agitó durante 12 h a temperatura ambiente bajo nitrógeno. A la mezcla resultante se añadió agua y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-10 % de metanol en diclorometano) para proporcionar el compuesto base (70 mg, 0,12 mmol, 24 % de rendimiento) como un aceite de color amarillo claro. MS (ESI) *m/z* 586,4 $[M+23]^+$.

[00146] Ácido 3-(5-(((3S,4S)-4-metilpirrolidin-3-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona;2,2,2-trifluoroacético. A una solución agitada de (3S, 4S)-3-[2-[1-[(4-metoxifenil)metil]-2,6-dioxo-3-piperidil]-1-oxo-isoindolin-5-il]oxi-4-metil-pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (70 mg, 0,12 mmol) en TFA (1,5 mL) se añadió ácido trifluorometano sulfónico. La solución se agitó durante 12 h a 50 °C bajo nitrógeno. La mezcla se concentró. El pH del residuo se ajustó con bicarbonato de sodio a pH ~ 5, se filtró y el filtrado se purificó mediante flash inverso, (acetonitrilo al 10-40 % + TFA al 0,05 % en agua, durante 25 min) para proporcionar el compuesto base(40 mg, 0,087 mmol, 73 % de rendimiento) como un aceite de color amarillo claro. MS (ESI) *m/z* 344,2 $[M+1]^+$.

[00147] 3-(5-(((3S,4S)-4-Metil-1-((2-metilquinolin-6-il)metil)pirrolidin-3-il)-oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona. A una solución de 3-[5-[(3S,4S)-4-metilpirrolidin-3-il]oxi-1-oxo-isoindolin-2-il]piperidina-2,6-diona; ácido 2,2,2-trifluoroacético (40 mg, 0,087 mmol), 2-metilquinolina-6-carbaldehído (25 mg, 0,15 mmol) y trietilamina (22 mg, 0,22 mmol) en diclorometano (3 mL) se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (93 mg, 0,44 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. La solución resultante se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (metanol al 10 % en diclorometano) y HPLC preparativa con las siguientes condiciones: Columna Sunfire Prep C18 OBD, 19×150 mm 5 μm 10 nm; Fase Móvil A: agua (ácido fórmico al 0,1%), Fase Móvil B: acetonitrilo; Tasa de flujo: 60 mL/min; Gradiente: 5 B a 25 B en 7 min; 254/210nm; RT_1:6,67. Las fracciones que contenían el producto deseado se recogieron y evaporaron a presión reducida para proporcionar el compuesto base (13 mg, 0,026 mmol, 30 % de rendimiento) como un sólido amarillo claro. ^{1}RMN H (400 MHz, metanol-d_4) d 8,35 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,04-7,94 (m, 2H), 7,83 (d, *j* = 8,7 Hz, 1H), 7,69 (m, 1H), 7,54-7,46 (m, 1H), 7,12-7,06 (m, 2H), 5,17-5,06 (m, 2H), 4,91-4,86 (m, 4H), 3,81 (m, 1H), 3,62 (m, 1H), 3,48 (m, 1H), 3,25 (m, 1H), 2,92 (m, 1H), 2,81-2,75 (m, 5H), 2,53-2,41 (m, 1H), 2,19 (m, 1H), 1,22 (m, 3H); MS (ESI) *m/z* 499,1 $[M+1]^+$.

Ejemplo S3. 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-(((R)-1-(quinolin-3-ilmetil)pirrolidin-3-il)oxi)isoindolin-1,3-diona



[00148] **(R)-4-((1-(terc-butoxicarbonil)pirrolidin-3-il)oxi)ftalato de dimetilo.** A una solución de 4-hidroxibenceno-1,2-dicarboxilato de dimetilo (840 mg, 4 mmol), (3S)-3-hidroxipirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (1 g, 5,34 mmol) y trifenilfosfina (2 g, 7,61 mmol) en THF (20 mL) se añadió azodicarboxilato de diisopropilo (2 g, 9,89 mmol) a 0 ºC. La mezcla se agitó durante 2 h a temperatura ambiente bajo nitrógeno. La mezcla resultante se concentró y el residuo se agitó con éter dietílico . Los sólidos se filtraron y el filtrado se concentró. El producto en crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (0~10 % hexanos en acetato de etilo) para proporcionar el compuesto base (1 g, 2,63 mmol, 66 % de rendimiento) como un aceite de color amarillo claro. MS (ESI) *m/z* 380,2 $[M+1]^+$.

[00149] **Ácido (R)-4-((1-(terc-butoxicarbonil)pirrolidin-3-il)oxi)ftálico.** A una solución agitada de 4-[(3R)-1-terc-butoxicarbonilpirrolidin-3-il]oxibenceno-1,2-dicarboxilato de dimetilo (1 g, 2,63 mmol) en metanol (30 mL) y agua (3 mL) se añadió hidróxido de sodio (624 mg, 15,60 mmol) y la mezcla se agitó durante 12 h a 50ºC bajo nitrógeno. La mezcla se concentró y el residuo se añadió gota a gota en ácido clorhídrico (1 M en agua) hasta pH ~ 3. Los sólidos se recogieron y se lavaron con acetona (3 mL) para proporcionar el compuesto base (870 mg, 2,47 mmol, 94 % de rendimiento) como un sólido de color amarillo claro. MS (ESI) *m/z* 352,1 $[M+1]^+$.

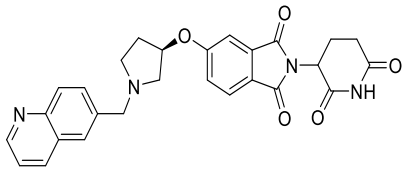
[00150] **(3R)-3-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)oxi)-pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo.** Una solución agitada de ácido 4-[(3R)-1-terc-butoxicarbonilpirrolidin-3-il]oxiftálico (300 mg, 0,85 mmol) y clorhidrato de 3-aminopiperidina-2,6-diona (281 mg, 1,71 mmol) en piridina (2 mL) se agitó durante 3 h a 150 ºC bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se diluyó con éter (30 mL) y los sólidos se recogieron para proporcionar el compuesto base (300 mg, 0,68 mmol, 80 % de rendimiento) como un sólido gris. MS (ESI) *m/z* 444,1 $[M+1]^+$.

[00151] **Hidrocloruro de 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-(((R)-pirrolidin-3-il)oxi)isoindolina-1,3-diona**. Una solución de (3R)-3-[2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-1,3-dioxo-isoindolin-5-il]oxipirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (300 mg, 0,68 mmol) en ácido clorhídrico (4 M en dioxano, 1,70 mL, 6,81 mmol) se agitó durante 2 h a temperatura ambiente bajo nitrógeno. Los sólidos se recogieron, se lavaron con éter (3 mL) y acetona para proporcionar el compuesto base (200 mg, 0,52 mmol, 76 % de rendimiento) como un sólido de color amarillo claro. MS (ESI) *m/z* 344,1 $[M+1]^+$.

[00152] **2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-(((R)-1-(quinolin-3-ilmetil)pirrolidin-3-il)-oxi)isoindolin-1,3-diona.** A una solución del compuesto hidrocloruro de 2-(2,6-dioxo-3-

piperidil)-5-[(3R)-pirrolidin-3-il]oxi-isoindolin-1,3-diona (120 mg, 0,32 mmol), quinolina-3-carbaldehído (74 mg, 0,47 mmol) y trietilamina (48 mg, 0,47 mmol) en diclorometano (3 mL) se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (268 mg, 1,26 mmol) y la mezcla se agitó durante 2 h a temperatura ambiente bajo nitrógeno. La mezcla resultante se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (metanol al 10 % en diclorometano) y HPLC preparativa con las siguientes condiciones: Columna Sunfire prep C18, 30*150 mm, 5 µm; Fase Móvil A: agua (ácido fórmico al 0,05%), Fase Móvil B: acetonitrilo; Tasa de flujo: 60 mL/min; Gradiente: 5 B a 21 B en 7 min; 254/210nm; RT1:7,00; las fracciones que contenían el producto deseado se recogieron y evaporaron a presión reducida para proporcionar el compuesto base (43 mg, 0,09 mmol, 28 % de rendimiento) como un sólido blancuzco. ^{1}RMN H (400 MHz, metanol-d_4) δ 8,92 (s, 1H), 8,37 (d, *j* = 2,7 Hz, 1H), 8,05 (d, *j* = 8,5 Hz, 1H), 7,97 (d, *j* = 8,4 Hz, 1H), 7,79 (m, 2H), 7,65 (m, 1H), 7,39-7,33 (m, 1H), 7,28 (m, *j* = 8,5, 4,5, 2,3 Hz, 1H), 5,16-5,11 (m, 2H), 4,06 (m, 2H), 3,21-3,12 (m, 1H), 3,06 (m, 2H), 2,95-2,65 (m, 4H)), 2,51 (m, 1H), 2,18-2,03 (m, 2H); MS (ESI) *m/z* 485,2 $[M+1]^+$.

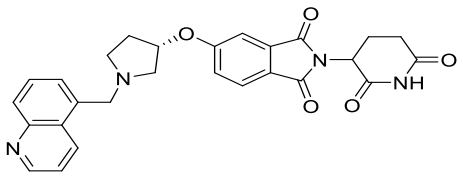
Ejemplo S4. 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-(((R)-1-(quinolin-6-ilmetil)pirrolidin-3-il)oxi)isoindolin-1,3-diona



[00153] 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-(((R)-1-(quinolin-6-ilmetil)pirrolidin-3-il)oxi)isoindolin-1,3-diona. A una solución de hidrocloruro de 2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-5-[(3R)-pirrolidin-3-il]oxi-isoindolina-1,3-diona (120 mg, 0,32 mmol), quinolina-6-carbaldehído (74 mg, 0,47 mmol) y trietilamina (48 mg, 0,47 mmol) en diclorometano (10 mL) se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (268 mg, 1,26 mmol) y la mezcla se agitó durante 2 h a temperatura ambiente bajo nitrógeno. La mezcla resultante se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (metanol al 10 % en diclorometano) y HPLC preparativa con las siguientes condiciones: Columna Sunfire prep C18, 30*150 mm, 5 µm; Fase Móvil A: agua (ácido fórmico al 0,05%), Fase Móvil B: acetonitrilo; Tasa de flujo: 60 mL/min; Gradiente: 5 B a 21 B en 7 min; 254/210nm; RT1:7,00. Las fracciones que contenían el producto deseado se recogieron y evaporaron a presión reducida para proporcionar el compuesto base (59 mg, 0,12 mmol, 38 % de rendimiento) como un sólido blancuzco. ^{1}RMN H (400 MHz, metanol-d_4) δ 8,85 (m, *j* = 4,3, 1,7 Hz, 1H), 8,46 (m, *j* = 8,3, 1,5 Hz, 1H), 8,04 (d, *j* = 8,7 Hz, 1H), 7,97 (d, *j* = 1,9 Hz, 1H), 7,86 (m, 1H), 7,78 (d, *j* = 8,3 Hz, 1H), 7,55 (m, 1H), 7,35 (m, 1H), 7,27 (m, 1H), 5,19-5,15 (m, 1H), 5,09 (m, 1H), 4,17-4,04 (m, 2H), 3,22 (m, 1H), 3,19-3,08 (m, 2H), 2,93-2,79 (m, 2H), 2,79-2,63 (m, 2H), 2,50 (m, 1H), 2,16-2,06 (m, 2H); MS (ESI) *m/z* 485,2 [M+1]+.

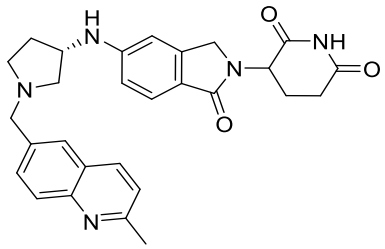
Ejemplo S5. 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-(((S)-1-(quinolin-5-ilmetil)pirrolidin-3-

il)oxi)isoindolin-1,3-diona



[00154] 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-(((S)-1-(quinolin-5-ilmetil)pirrolidin-3-il)oxi)isoindolin-1,3-diona. A una solución de hidrocloruro de 2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-5-[(3R)-pirrolidin-3-il]oxi-isoindolina-1,3-diona (120 mg, 0,32 mmol), quinolina-5-carbaldehído (74 mg, 0,47 mmol) y trietilamina (47 mg, 0,47 mmol) en diclorometano (10 mL) se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (268 mg, 1,26 mmol) y la mezcla se agitó durante 2 h a temperatura ambiente bajo nitrógeno. La mezcla resultante se concentró y purificó por cromatografía en gel de sílice (metanol al 10 % en diclorometano) y HPLC preparativa con las siguientes condiciones: Columna Sunfire prep C18, 30*150 mm, 5 μm; Fase móvil A: Agua (ácido fórmico al 0,05 %), Fase Móvil B: acetonitrilo; tasa de flujo: 60 mL/min; Gradiente: 5 B a 21 B en 7 min; 254/210nm; RT1:7,00. Las fracciones que contenían el producto deseado se recogieron y evaporaron a presión reducida para proporcionar el compuesto base (35 mg, 0,072 mmol, 24 % de rendimiento) como un sólido blancuzco. ^{1}RMN H (400 MHz, metanol-d_4) δ 8,90-8,81 (m, 2H), 8,01 (d, *j* = 8,5 Hz, 1H), 7,81-7,70 (m, 2H), 7,68-7,62 (m, 2H), 7,33 (d, *j* = 2,3 Hz, 1H), 7,25 (m, 1H), 5,16-5,12 (m, 2H), 4,29 (s, 2H), 3,17 (m, 1H), 3,06-2,95 (m, 2H), 2,81-2,71 (m, 4H), 2,44 (m, 1H), 2,16-1,96 (m, 2H); MS (ESI) *m/z* 485,0 $[M+1]^+$.

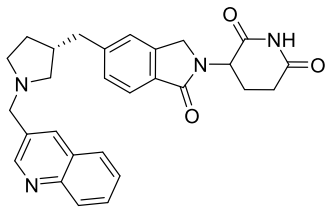
Ejemplo S6. 3-(5-(((S)-1-((2-Metilquinolin-6-il)metil)pirrolidin-3-il)amino)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona



[00155] 3-(5-(((S)-1-((2-Metilquinolin-6-il)metil)pirrolidin-3-il)amino)-1-oxoiso-indolin-2-il)piperidina-2,6-diona A una solución de hidrocloruro de 3-(1-oxo-5-(((S)-pirrolidin-3-il)amino)isoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (80 mg, 0,22 mmol), 2-metilquinolina-6-carbaldehído (56 mg, 0,33 mmol) y trietilamina (33 mg, 0,33 mmol) en diclorometano (10 mL) se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (186 mg, 0,87 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante 12 h a temperatura ambiente bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó por HPLC preparativa con la siguiente condición: Columna: Sunfire prep C18, 30*150 mm, 5 μm; fase móvil A: agua (ácido fórmico al 0,05%), fase móvil B: acetonitrilo; tasa de flujo: 60 mL/min; gradiente: 5 B a 21 B en 7 min; 254/210nm; RT_1:7,00. Las fracciones que contenían el producto deseado se recogieron y evaporaron a presión reducida

para proporcionar el compuesto base (14 mg, 0,029 mmol, 9 % de rendimiento) como un sólido de color amarillo claro. ^{1}RMN H (400 MHz, metanol-d_4) δ 8,35 (s, H), 8,26 (d, *j* = 8,5 Hz, 1H), 8,04-7,95 (m, 2H), 7,83 (dd, *j* = 8,7, 2,0 Hz, 1H), 7,58-7,46 (m, 2H), 6,76-6,67 (m, 2H), 5,09 (dd, *j* = 13,3, 5,1 Hz, 1H), 4,36-4,21 (m, 5H), 3,45 (m, 1H), 3,30 (m, 1H), 3,15 (m, 1H), 3,00 (m, 1H), 2,85 (m, 1H), 2,75 (m, 1H), 2,49 (m, 2H), 2,15 (m, 1H), 1,90 (m, 1H); MS (ESI) *m/z* 484,3 $[M+1]^+$.

Ejemplo S7. 3-(1-oxo-5-(((R)-1-(quinolin-3-ilmetil)pirrolidin-3-il)metil)isoindolin-2-il)-piperidina-2,6-diona



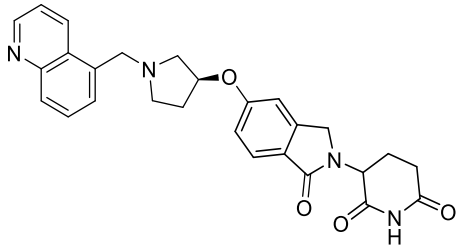
[00156] (3S)-3-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo. A una solución de 3-(5-bromo-1-oxoisoindolin-2-il)-piperidina-2,6-diona (300 mg, 0,93 mmol) en acetonitrilo (20 mL) se añadió (S)-3-(bromometil)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (737 mg, 2,79 mmol), quinuclidina (10 mg, 0,093 mmol), 4,4'-di-terc-butil-2,2'-bipiridina (12 mg, 0,046 mmol), hexafluorofosfato de (4,4'-di-t-butil-2,2'-bipiridina)bis[3,5-difluoro-2-[5-trifluorometil-2-piridinil-kN)fenil- kC]iridio (III) (10 mg, 0,0093 mmol), complejo de cloruro de níquel (II) éter dimetílico de etilenglicol (10 mg, 0,046 mmol), carbonato de potasio (128 mg, 0,93 mmol). La mezcla se agitó durante 16 h a temperatura ambiente con LED azul de 34 W bajo nitrógeno. A la mezcla resultante se añadió agua y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (0-10 % metanol en diclorometano) para proporcionar el compuesto base (285 mg, 0,66 mmol, 71 % de rendimiento) como un sólido amarillo. MS (ESI) *m/z* 428,2 $[M+1]^+$.

[00157] Hidrocloruro de 3-(1-oxo-5-(((S)-pirrolidin-3-il)metil)isoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona. A una solución del (3S)-3-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (285 mg, 0,66 mmol) en 1,4-dioxano (4 mL) se añadió cloruro de hidrógeno (1M en dioxano, 20 mL, 20 mmol). La mezcla se agitó durante 12 h a temperatura ambiente bajo nitrógeno. El sólido se recogió para proporcionar el compuesto base (180 mg, 0,55 mmol, 83 % de rendimiento) como un sólido blancuzco. MS (ESI) *m/z* 328,0 $[M+1]^+$.

[00158] 3-(1-oxo-5-(((S)-1-(quinolin-3-ilmetil)pirrolidin-3-il)metil)isoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona. A una solución de quinolina-3-carbaldehído (90 mg, 0,58 mmol) en diclorometano (10 mL) se añadieron hidrocloruro de 3-(1-oxo-5-(((S)-pirrolidin-3-il)-metil)isoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (160 mg, 0,44 mmol), triacetoxiborohidruro de sodio

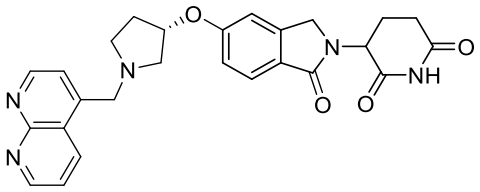
(380 mg, 1,80 mmol) y trietilamina (70 mg, 0,70 mmol). La mezcla se agitó durante 12 h a temperatura ambiente bajo nitrógeno. A la mezcla resultante se añadió agua y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por HPLC preparativa usando las siguientes condiciones de gradiente: Columna: Sunfire prep C18, 30*150 mm, 5 μm; Fase Móvil A: agua (ácido fórmico al 0,05%), Fase Móvil B: ACETONITRILO; tasa de flujo: 60 mL/min; Gradiente: 5 B a 18 B en 7 min; 254/210nm; RT1:6,45. Las fracciones que contenían el producto deseado se recogieron y evaporaron a presión reducida para proporcionar el compuesto base (26,6 mg, 0,057 mmol, 10 % de rendimiento) como un sólido blancuzco. ^{1}RMN H (400 MHz, metanol-d_4) δ 9,01 (d, *j* = 2,2 Hz, 1H), 8,62 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,14 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,07 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,93 (t, *j* = 8,5, 6,9, 1,4 Hz, 1H), 7,76 (m, 2H), 7,49-7,43 (m, 2H), 5,17 (dd, *j* = 13,3, 5,1 Hz, 1H), 4,69 (s, 2H), 4,56-4,41 (m, 2H), 3,59 (m, 2H), 2,98-2,86 (m, 4H), 2,85-2,75 (m, 2H), 2,51 (m, 1H), 2,20 (m, 1H), 2,00 (m, 1H); MS (ESI) *m/z* 469,1 $[M+1]^+$.

Ejemplo S8. 3-(1-oxo-5-(((S)-1-(quinolin-5-ilmetil)pirrolidin-3-il)oxi)isoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona



[00159] 3-(1-Oxo-5-(((S)-1-(quinolin-5-ilmetil)pirrolidin-3-il)oxi)isoindolin-2-il)-piperidina-2,6-diona. A una solución de quinolina-5-carbaldehído (62 mg, 0,39 mmol) en diclorometano (10 mL) se añadió hidrocloruro de 3-[1-oxo-5-[(3S)-pirrolidin-3-il]oxi-isoindolin-2-il]piperidina-2,6-diona (100 mg, 0,27 mmol), triacetoxiborohidruro de sodio (256 mg, 1,21 mmol) y trietilamina (45 mg, 0,45 mmol). La mezcla se lavó tres veces con nitrógeno y se agitó durante 12 h bajo nitrógeno. Se añadió agua a la mezcla y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por HPLC preparativa usando las siguientes condiciones: Columna: Sunfire prep C18, 30*150 mm, 5 μm; Fase móvil A: agua (cloruro de hidrógeno al 0,05 %), Fase móvil B: acetonitrilo; tasa de flujo: 60 mL/min; Gradiente: 2 B a 2 B en 2 min; 254/210nm; RT1:7,07. Las fracciones que contenían el producto deseado se recogieron y evaporaron a presión reducida para proporcionar el compuesto base (47,7 mg, 0,10 mmol, 26 %) como un sólido blancuzco. ^{1}RMN H (400 MHz, metanol-d_4) δ 9,82-9,65 (m, 1H), 9,37 (d, *j* = 4,0 Hz, 1H), 8,44 (d, *j* = 8,0 Hz, 1H), 8,40-8,25 (m, 3H), 7,75 (m, 1H), 7,22-7,12 (m, 2H), 5,41 (m, 1H), 5,27 (m, 2H), 5,14 (m, 1H), 4,56-4,39 (m, 2H), 4,21-3,60 (m, 4H), 2,99-2,72 (m, 2H), 2,56-2,44 (m, 2H), 2,39-2,13 (m, 2H); MS (ESI) *m/z* 471,2 $[M+1]^+$.

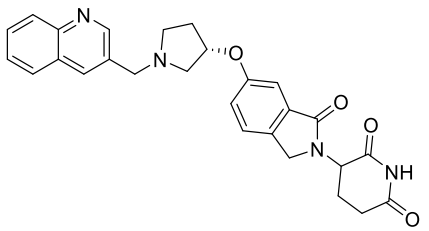
Ejemplo S9. 3-(5-(((S)-1-((1,8-naftiridin-4-il)metil)pirrolidin-3-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona



[00160] 1,8-naftiridina-4-carbaldehído. A una solución de 4-metil-1,8-naftiridina (370 mg, 2,57 mmol) en 1,4-dioxano (16 mL) y agua (2 mL) se le añadió dióxido de selenio (569 mg, 5,13 mmol). La mezcla se agitó durante 1 h a 80 °C bajo nitrógeno. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0 a 50 % acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar el compuesto base (296 mg, 1,86 mmol, 73 % de rendimiento) como un aceite naranja. MS (ESI) *m/z* 159,0 $[M+1]^+$.

[00161] 3-(5-(((S)-1-((1,8-naftiridin-4-il)metil)pirrolidin-3-il)oxi)-1-oxoisoin-dolin-2-il)piperidina-2, 6-diona. A una solución de 1,8-naftiridin-4-carbaldehído (45 mg, 0,28 mmol) en diclorometano (10 mL) se añadió hidrocloruro de 3-[1-oxo-5-[(3S)-pirrolidin-3-il]oxi-isoindolin-2-il]piperidina-2,6-diona; (80 mg, 0,22 mmol), triacetoxiborohidruro de sodio (185 mg, 0,87 mmol) y trietilamina (33 mg, 0,33 mmol). La mezcla se agitó durante 12 h a temperatura ambiente bajo nitrógeno. La mezcla se concentró y el residuo se purificó por HPLC preparativa usando las siguientes condiciones: Columna: XSelect CSH Prep C18 OBD, 5 μm, 19*150 mm; Fase móvil A: agua (0,05% TFA), Fase móvil B: acetonitrilo; Tasa de flujo: 25 mL/min; Gradiente: 2 B a 2 B en 2 min; 254/210nm; RT1:7,50. Las fracciones que contenían el producto deseado se recogieron y evaporaron a presión reducida para proporcionar el compuesto base (29,3 mg, 0,062 mmol, 21 % de rendimiento) como un sólido blancuzco. ^{1}RMN H (400 MHz, metanol-d_4) d 9,26-9,19 (m, 2H), 9,02-8,95 (m, 1H), 7,99 (d, *j* = 4,0 Hz, 1H), 7,90-7,84 (m, 1H), 7,74 (dd, *j* = 8,0 Hz, *j* = 4,0 Hz, 1H), 7,18-7,06 (m, 2H), 5,38 (m, 1H), 5,23-5,08 (m, 3H), 4,54-4,36 (m, 2H), 3,95 (m, 1H), 3,91- 3,79 (m, 2H), 3,76-3,65 (m, 1H), 2,98-2,85 (m, 1H), 2,84-2,74 (m, 1H), 2,73-2,63 (m, 1H), 2,57-2,37 (m, 2H)), 2,23-2,12 (m, 1H); MS (ESI) *m/z* 472,2 $[M+1]^+$.

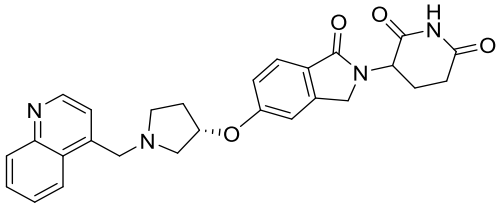
Ejemplo S10. 3-(1-oxo-6-(((S)-1-(quinolin-3-ilmetil)pirrolidin-3-il)oxi)isoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona



[00162] 3-(1-oxo-6-(((S)-1-(quinolin-3-ilmetil) pirrolidin-3-il)oxi)isoindolin-2-il)

piperidin-2,6-diona. A una solución de quinolina-3-carbaldehído (65 mg, 0,41 mmol) en diclorometano (10 mL) se añadió hidrocloruro de 3-[1-oxo-5-[(3S)-pirrolidin-3-il]oxi-isoindolin-2-il] piperidin-2,6-diona (100 mg, 0,27 mmol), triacetoxiborohidruro de sodio (256 mg, 1,21 mmol) y trietilamina (45 mg, 0,45 mmol). La mezcla se agitó durante 12 h a temperatura ambiente bajo nitrógeno. A la mezcla resultante se añadió agua y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por HPLC preparativa usando las siguientes condiciones de gradiente: Columna: XBridge Prep C18 OBD, 19×150 mm 5 μm; Fase Móvil A: agua (ácido fórmico al 0,1%), Fase Móvil B: acetonitrilo; tasa de flujo: 25 mL/min; Gradiente: 2 B a 16 B en 8 min; 254, 210nm; RT1:7,63. Las fracciones que contenían el producto deseado se recogieron y evaporaron a presión reducida para proporcionar el compuesto base (41,7 mg, 0,088 mmol, 21 %) como un sólido blancuzco. ^{1}RMN H (400 MHz, metanol-d_4) δ 8,93 (d, *j* = 4,0 Hz, 1H), 8,06 (d, *j* = 8,0 Hz, 1H), 7,97 (d, *j* = 8,0 Hz, 1H), 7,84-7,76 (m, 1H), 7,71 (d, *j* = 8,0 Hz, 1H), 7,69-7,61 (m, 1H), 7,11-7,01 (m, 2H), 5,17-5,05 (m, 2H), 4,50-4,36 (m, 2H), 4,07 (s, 2H), 3,22-3,12 (m, 1H), 3,11-3,00 (m, 2H), 2,98-2,74 (m, 3H), 2,55-2,41 (m, 2H), 2,21-2,04 (m, 2H); MS (ESI) *m/z* 471,2 $[M+1]^+$.

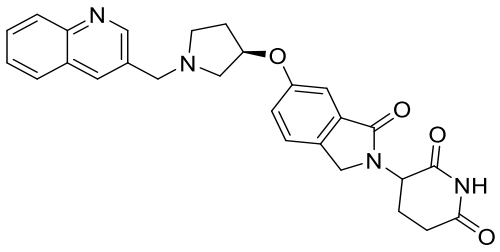
Ejemplo S11. 3-(1-oxo-5-(((S)-1-(quinolin-4-ilmetil)pirrolidin-3-il)oxi)isoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona



[00163] 3-(1-oxo-5-(((S)-1-(quinolin-4-ilmetil) pirrolidin-3-il) oxi) isoindolin-2-il) piperidin-2,6-diona. A una solución de quinolina-4-carbaldehído (84 mg, 0,53 mmol) en diclorometano (10 mL) se añadió hidrocloruro de 3-[1-oxo-5-[(3S)-pirrolidin-3-il]oxi-isoindolin-2-il]piperidina-2,6-diona (150 mg, 0,41 mmol), triacetoxiborohidruro de sodio (261 mg, 1,23 mmol) y trietilamina (62 mg, 0,62 mmol). La mezcla se agitó durante 12 h bajo nitrógeno. La mezcla resultante se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa usando las siguientes condiciones de gradiente: Columna: Sunfire prep C18, 30*150 mm, 5 μm; Fase Móvil A: agua (0,05% ácido fórmico), Fase Móvil B: acetonitrilo; tasa de flujo: 60 mL/min; Gradiente: 2 B a 2 B en 2 min; 254/210nm; RT1:8,92. Las fracciones que contenían el producto deseado se recogieron y evaporaron a presión reducida para proporcionar el compuesto base (58 mg, 0,12 mmol, 23 % de rendimiento) como un sólido blancuzco. ^{1}RMN H (400 MHz, metanol-d_4) δ 8,81 (d, *j* = 4,0 Hz, 1H), 8,40-8,31 (m, 1H), 8,06 (d, *j* = 8,0 Hz, 1H), 7,84-7,76 (m, 1H), 7,74-7,58 (m, 3H), 7,08-6,98 (m, 2H), 5,16-5,09 (m, 1H), 5,02 (m, 1H), 4,44-4,39 (m, 2H), 4,23 (d, *j* = 8,0 Hz, 2H), 3,16-3,07 (m, 1H), 2,99-2,84 (m, 3H), 2,83-2,68 (m, 2H), 2,49-2,37(m,

2H), 2,16 (m, 1H), 2,06-1,96 (m, 1H); MS (ESI) *m/z* 471,2 $[M+1]^+$.

Ejemplo S12. 3-(1-oxo-6-(((R)-1-(quinolin-3-ilmetil)pirrolidin-3-il)oxi)isoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona



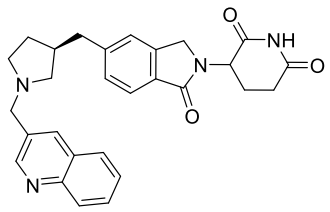
[00164] (3R)-3-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)oxi)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo. A una solución de 3-(5-bromo-1-oxo-isoindolin-2-il) piperidin-2,6-diona (300 mg, 0,93 mmol) en acetonitrilo (20 mL) se añadió (R)-3-hidroxipirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (736 mg, 3,93 mmol), quinuclidina (10 mg, 0,09 mmol), 4,4'-di-terc-butil-2,2'-bipiridina (12 mg, 0,045 mmol), hexafluorofosfato de (4,4'-di-t-butil-2,2'-bipiridina)bis[3,5-difluoro-2-[5-trifluorometil-2-piridinil-kN)fenil-kC]iridio(III) (10 mg, 0,01 mmol), cloruro de níquel (II), aducto de dimetoxietano (10 mg, 0,0455 mmol), carbonato de potasio (128 mg, 0,93 mmol). La reacción se evacuó y se lavó tres veces con nitrógeno antes de irradiarla con tres LEDs azules de 80 W durante 16 h a temperatura ambiente bajo nitrógeno. A la mezcla resultante se añadió agua y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (20 a 70 % acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar el compuesto base (250 mg, 0,58 mmol, 62 % de rendimiento) como un sólido amarillo. MS (ESI) *m/z* 430,2 $[M+1]^+$.

[00165] Hidrocloruro de 3-(1-oxo-5-(((R)-pirrolidin-3-il) oxi) isoindolin-2-il) piperidina-2,6-diona. A una solución de (3R)-3-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)oxi)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (250 mg, 0,58 mmol) en 1,4-dioxano (4 mL) se añadió HCl (1 M en dioxano, 20 mL, 20 mmol). La mezcla se agitó durante 12 h a temperatura ambiente bajo nitrógeno. El sólido se filtró y se recristalizó en éter dietílico para proporcionar el compuesto base (75 mg, 0,20 mmol, 34 % de rendimiento) como un sólido blancuzco. MS (ESI) *m/z* 330,0 $[M+1]^+$.

[00166] 3-(1-oxo-6-(((R)-1-(quinolin-3-ilmetil) pirrolidin-3-il)oxi) isoindolin-2-il) piperidin-2,6-diona. A una solución del compuesto quinolina-3-carbaldehído (41 mg, 0,27 mmol) en diclorometano (10ml) se añadió hidrocloruro de 3-[1-oxo-5-[(3R)-pirrolidin-3-il]oxi-isoindolin-2-il]piperidina-2,6-diona (75 mg, 0,20 mmol), triacetoxiborohidruro de sodio (130 mg, 0,62 mmol) y trietilamina (31 mg, 0,31 mmol). La mezcla se agitó durante 12 h a temperatura ambiente bajo nitrógeno. La mezcla resultante se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa usando las siguientes condiciones de gradiente: Columna: XSelect CSH

Prep C18 OBD, 5 μm, 19*150 mm; Fase Móvil A: agua (ácido fórmico al 0,05%), Fase Móvil B: acetonitrilo; tasa de flujo: 25 mL/min; Gradiente: 2 B a 25 B en 7 min; 254/210nm; RT1:5,60. Las fracciones que contenían el producto deseado se recogieron y evaporaron a presión reducida para proporcionar el compuesto base (50,2 mg, 0,11 mmol, 55 % de rendimiento) como un sólido blancuzco. ^{1}RMN H (400 MHz, metanol-d_4) δ 8,95 (d, *j* = 4,0 Hz, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,07 (d, *j* = 8,0 Hz, 1H), 7,99 (d, *j* = 12,0 Hz, 1H), 7,86-7,78 (m, 1H), 7,75-7,63 (m, 2H), 7,12-7,03 (m, 2H), 5,17-5,08 (m, 2H), 4,51-4,36 (m, 2H)), 4,02 (s, 2H), 3,28 (m, 1H), 3,24-3,14 (m, 2H), 3,01-2,85 (m, 2H), 2,80-2,75 (m, 1H), 2,58-2,41(m, 2H)), 2,19-2,10 (m, 2H); MS (ESI) *m/z* 471,2 $[M+1]^+$.

Ejemplo S13. 3-(1-oxo-5-(((R)-1-(quinolin-3-ilmetil)pirrolidin-3-il)metil)isoindolin-2-il)-piperidina-2,6-diona



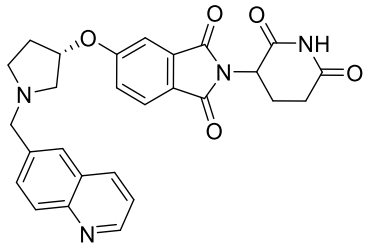
[00167] (3R)-3-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo

Pirrolidina-1-carboxilato. A una solución de 3-(5-bromo-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (323 mg, 1,00 mmol) en acetonitrilo (20 mL) se añadió (R)-3-(bromometil)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (792 mg, 3,00 mmol), quinuclidina (11 mg, 0,10 mmol), 4,4'-di-terc-butil-2,2'-bipiridina (13 mg, 0,05 mmol), hexafluorofosfato de (4,4'-di-t-butil-2,2'-bipiridina)bis[3,5-difluoro-2-[5-trifluorometil-2-piridinil-kN)fenil- kC]iridio (III) (11 mg, 0,01 mmol), complejo de cloruro de níquel (II) éter dimetílico de etilenglicol (11 mg, 0,05 mmol), carbonato de potasio (138 mg, 1,00 mmol). La mezcla se agitó durante 16 h a temperatura ambiente con LED azul de 34 W bajo nitrógeno. A la mezcla resultante se añadió agua y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo fue purificado por cromatografía en gel de sílice (0-10 % metanol en diclorometano) para proporcionar el compuesto base (264 mg, 0,62 mmol, 62 % de rendimiento) como un sólido amarillo. MS (ESI) *m/z* 428,2 $[M+1]^+$.

[00168] Hidrocloruro de 3-(1-oxo-5-(((R)-pirrolidin-3-il)metil)isoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona. A una solución del compuesto (3R)-3-((2-(2,6-dioxopipe-ridin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (264 mg, 0,62 mmol) en 1,4-dioxano (4 mL) se añadió cloruro de hidrógeno (1M en dioxano, 20 mL, 20 mmol). La mezcla se agitó durante 12 h a temperatura ambiente bajo nitrógeno. El sólido se recogió para proporcionar el compuesto base (174 mg, 0,48 mmol, 77 % de rendimiento) como un sólido blancuzco. MS (ESI) *m/z* 328,0 $[M+1]^+$.

[00169] 3-(1-oxo-5-(((R)-1-(quinolin-3-ilmetil)pirrolidin-3-il)metil)isoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona. A una solución de quinolina-3-carbaldehído (45 mg, 0,29 mmol) en diclorometano (10 mL) se añadió hidrocloruro de 3-(1-oxo-5-(((R)-pirrolidin-3-il)metil)isoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (80 mg, 0,22 mmol), triacetoxiborohidruro de sodio (190 mg, 0,90 mmol) y trietilamina (33 mg, 0,33 mmol). La mezcla se agitó durante 12 h a temperatura ambiente bajo nitrógeno. La mezcla resultante se concentró y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa usando las siguientes condiciones de gradiente: Columna: Sunfire prep C18, 30*150 mm, 5 μm; Fase Móvil A: agua (ácido fórmico al 0,05%), Fase Móvil B: ACETONITRILO; tasa de flujo: 60 mL/min; Gradiente: 5 B a 18 B en 7 min; 254/210nm; RT1:6,45. Las fracciones que contenían el producto deseado se recogieron y evaporaron a presión reducida para proporcionar el compuesto base (30,2 mg, 0,064 mmol, 29 % de rendimiento) como un sólido blancuzco. ^{1}RMN H (400 MHz, metanol-d_4) d 8,95 (d, *j* = 4,0 Hz, 1H), 8,70 (d, *j* = 4,0 Hz, 1H), 8,08 (d, *j* = 8,0 Hz, 1H), 8,00 (dd, *j* = 8,0 Hz, *j* = 4,0 Hz, 1H), 7,85 (t, *j* = 8,0 Hz, 1H), 7,76-7,65 (m, 2H), 7,45 (s, 1H), 7,40 (d, *j* = 8,0 Hz, 1H), 5,15 (dd, *j* = 12,0 Hz, *j* = 4,0 Hz, 1H), 4,54-4,31 (m, 4H), 3,32-3,14 (m, 3H), 2,99-2,85 (m, 4H), 2,84-2,69 (m, 2H), 2,57-2,41 (m, 1H), 2,22-2,03 (m, 2H), 1,86-1,72 (m, 1H); MS (ESI) *m/z* 469,2 $[M+1]^+$.

Ejemplo S14. 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-(((S)-1-(quinolin-3-ilmetil)pirrolidin-3-il)oxi)isoindolin-1,3-diona



[00170] (S)-4-((1-(terc-butoxicarbonil)pirrolidin-3-il)oxi)ftalato de dimetilo. A una solución de 4-hidroxibenceno-1,2-dicarboxilato de dimetilo (1000 mg, 4,76 mmol), (3R)-3-hidroxipirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (1,19 g, 6,35 mmol) y trifenilfosfina (2,38 g, 9,06 mmol) en THF (20 mL) se añadió azodicarboxilato de diisopropilo (2,38 g, 11,77 mmol) y la mezcla se agitó durante 2 h a temperatura ambiente bajo nitrógeno. La mezcla resultante se concentró y el residuo se agitó con éter dietílico . Los sólidos se filtraron y el filtrado se concentró. El producto en crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (0~10 % de hexanos en acetato de etilo) para proporcionar el compuesto base (1,5 g, 3,95 mmol, 83 % de rendimiento) como un aceite amarillo claro. MS (ESI) *m/z* 380,2 $[M+1]^+$.

[00171] Ácido (S)-4-((1-(terc-butoxicarbonil)pirrolidin-3-il)oxi)ftálico. A una solución agitada de 4-[(3S)-1-terc-butoxicarbonilpirrolidin-3-il]oxibenceno-1,2-dicarboxilato de dimetilo (1 g, 2,63 mmol) en metanol (30 mL) y agua (3 mL) se añadió hidróxido de sodio (600 mg, 15,00 mmol) y la mezcla se agitó durante 12 h a 50 °C bajo nitrógeno. La mezcla se concentró y

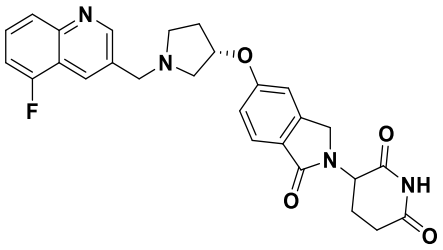
el residuo se añadió gota a gota en ácido clorhídrico (1 M en agua) hasta pH ~ 3. Los sólidos se recogieron y lavaron con acetona (3 mL) para proporcionar el compuesto base (720 mg, 2,04 mmol, 78 % de rendimiento) como un sólido de color amarillo claro. MS (ESI) *m/z* 352,1 $[M+1]^+$.

[00172] (3S)-3-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)oxi)-pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo. Una solución agitada de ácido 4-[(3S)-1-terc-butoxicarbonilpirrolidin-3-il]oxiftálico (300 mg, 0,85 mmol) e hidrocloruro de 3-aminopiperidina-2,6-diona (281 mg, 1,71 mmol) en piridina (3 mL) se agitó durante 3 h a 150 ºC bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se diluyó con éter (30 mL) y los sólidos se recogieron para proporcionar el compuesto base (350 mg, 0,68 mmol, 79 % de rendimiento) como un sólido gris. MS (ESI) *m/z* 444,1 $[M+1]^+$.

[00173] Hidrocloruro de 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-(((S)-pirrolidin-3-il)oxi)isoindolina-1,3-diona. Una solución de (3S)-3-[2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-1,3-dioxisoindolin-5-il]oxipirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (300 mg, 0,68 mmol) en ácido clorhídrico (4 M en 1,4-dioxano, 3 mL, 12 mmol) se agitó durante 2 h a temperatura ambiente bajo nitrógeno. Los sólidos se recogieron, se lavaron con éter dietílico (3 mL) y acetona para proporcionar el compuesto base (250 mg, 0,65 mmol, 96 % de rendimiento) como un sólido de color amarillo claro. MS (ESI) *m/z* 344,1 $[M+1]^+$.

[00174] 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-(((S)-1-(quinolin-3-ilmetil)pirrolidin-3-il)-oxi)isoindolin-1,3-diona. A una solución del compuesto hidrocloruro de 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-(((S)-pirrolidin-3-il)oxi)isoindolin-1,3-diona (120 mg, 0,32 mmol), quinolina-3-carbaldehído (74 mg, 0,47 mmol) y trietilamina (48 mg, 0,47 mmol) en diclorometano (3 mL) se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (268 mg, 1,26 mmol) y la mezcla se agitó durante 2 h a temperatura ambiente bajo nitrógeno. La mezcla resultante se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (metanol al 10 % en diclorometano) y HPLC preparativa con las siguientes condiciones: Columna Sunfire prep C18, 30*150 mm, 5 μm; Fase Móvil A: agua (ácido fórmico al 0,05%), Fase Móvil B: acetonitrilo; Tasa de flujo: 60 mL/min; Gradiente: 5 B a 21 B en 7 min; 254/210nm; RT1:7,00; las fracciones que contenían el producto deseado se recogieron y evaporaron a presión reducida para proporcionar el compuesto base (43 mg, 0,09 mmol, 28 % de rendimiento) como un sólido blancuzco. ^{1}RMN H (400 MHz, metanol-d_4) δ 8,92 (s, 1H), 8,37 (d, *j* = 2,7 Hz, 1H), 8,05 (d, *j* = 8,5 Hz, 1H), 7,97 (d, *j* = 8,4 Hz, 1H), 7,79 (m, 2H), 7,65 (m, 1H), 7,39-7,33 (m, 1H), 7,28 (m, *j* = 8,5, 4,5, 2,3 Hz, 1H), 5,16-5,11 (m, 2H), 4,06 (m, 2H), 3,21-3,12 (m, 1H), 3,06 (m, 2H), 2,95-2,65 (m, 4H)), 2,51 (m, 1H), 2,18-2,03 (m, 2H); MS (ESI) *m/z* 485,2 $[M+1]^+$.

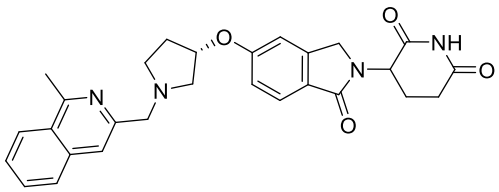
Ejemplo S15. 3-(5-(((S)-1-((5-fluoroquinolin-3-il)metil)pirrolidin-3-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona



[00175] **5-fluoroquinolina-3-carbaldehído.** A una solución de 3-bromo-5-fluoro-quinolina (200 mg, 0,88 mmol) en DMSO (3 mL) se añadió 2-isociano-2-metil-propano (88 mg, 1,06 mmol), acetato de paladio (II) (10 mg, 0,04 mmol), 1,2-bis(difenilfosfino)etano (23 mg, 0,057 mmol) y formiato de sodio (120 mg, 1,77 mmol). La mezcla se agitó durante 3 horas a 120 °C bajo nitrógeno. Se añadió agua a la mezcla y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0 a 40 % de acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar el compuesto base (145 mg, 0,82 mmol, 93 % de rendimiento) como un sólido pardo. MS (ESI) *m/z* 176,0 $[M+1]^+$.

[00176] **3-(5-(((S)-1-((5-fluoroquinolin-3-il)metil)pirrolidin-3-il)oxi)-1-oxoisoína-dolin-2-il)piperidina-2,6-diona**. A una solución de hidrocloruro de 3-[1-oxo-5-[(3S)-pirrolidin-3-il] oxi-isoindolin-2-il] piperidin-2,6-diona (209 mg, 0,57 mmol) en diclorometano (10 mL) se añadió 5-fluoroquinolina-3-carbaldehído (129 mg, 0,74 mmol), triacetoxiborohidruro de sodio (363 mg, 1,71 mmol) y trietilamina (86 mg, 0,85 mmol). La mezcla se agitó durante 12 h a temperatura ambiente bajo nitrógeno. Se añadió agua a la mezcla y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por HPLC preparativa usando las siguientes condiciones de gradiente: Columna: XSelect CSH Prep C18 OBD, 5 μm, 19*150 mm; Fase Móvil A: agua (ácido fórmico al 0,05%), Fase Móvil B: acetonitrilo; tasa de flujo: 25 mL/min; Gradiente: 5 B a 20 B en 7 min; 254/210nm; RT1:6,37. Las fracciones que contenían el producto deseado se recogieron y evaporaron a presión reducida para proporcionar el compuesto base (17,3 mg, 0,035 mmol, 6 % de rendimiento) como un sólido blancuzco. ^{1}RMN H (400 MHz, metanol-d_4) d 9,00 (d, *j* = 4,0 Hz, 1H), 8,59 (s, 1H), 7,91 (d, *j* = 8,0 Hz, 1H), 7,83-7,69 (m, 2H), 7,38-7,34 (m, 1H), 7,12-7,02 (m, 2H), 5,17-5,08 (m, 2H), 4,44 (m, 2H), 4,14 (m, 2H), 3,26-3,06 (m, 3H), 2,98-2,73 (m, 3H), 2,56-2,40 (m, 2H), 2,22-2,04 (m, 2H); MS (ESI) *m/z* 489,2 $[M+1]^+$.

Ejemplo S16. 3-(5-(((S)-1-((1-metilisoquinolin-3-il)metil)pirrolidin-3-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona

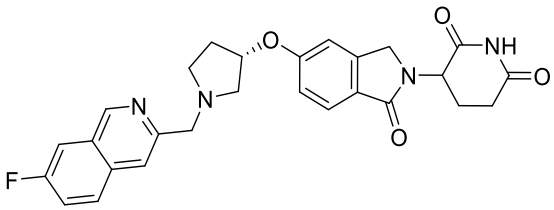


[00177] **Oxima de (Z)-1-feniletan-1-ona.** A una solución de 1-feniletanona (500 mg, 4,16 mmol) en etanol (20 mL) se añadió hidrocloruro de hidroxilamina (431 mg, 6,24 mmol) y trietilamina (1,74 mL, 12,48 mmol). La mezcla se agitó durante 3 h a 85 °C bajo nitrógeno. A la mezcla resultante se añadió agua y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0 a 30 % acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar el compuesto base (430 mg, 3,15 mmol, 76 % de rendimiento) como un sólido amarillo claro. MS (ESI) *m/z* 136,1 $[M+1]^+$.

[00178] **Metilisoquinolina-3-carbaldehído.** A una solución de oxima de 1-feniletanona (250 mg, 1,85 mmol) en acetonitrilo (20 mL) se añadió prop-2-enal (275 mg, 4,910 mmol), ácido piválico (370 mg, 0,53 mmol), bis[(pentametilciclopentadienil)dicloro-rodio] (10 mg, 0,10 mmol) y carbonato de plata (I) (1000 mg, 5,26 mmol). La mezcla se agitó durante 12 h en atmósfera de nitrógeno. A la mezcla resultante se añadió agua y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (0 a 20 % acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar el compuesto base (155 mg, 92 % de rendimiento) como un sólido blancuzco. MS (ESI) *m/z* 172,1 $[M+1]^+$.

[00179] **3-(5-(((S)-1-((1-metilisoquinolin-3-il)metil)pirrolidin-3-il)oxi)-1-oxoiso-indolin-2-il)piperidina-2,6-diona**. A una solución de 1-metilisoquinolina-3-carbaldehído (70 mg, 0,41 mmol) en diclorometano (10 mL) se añadió hidrocloruro de 3-[1-oxo-5-[(3S)-pirrolidin-3-il]oxi-isoindolin- 2-il] piperidina-2,6-diona; (100 mg, 0,27 mmol), triacetoxiborohidruro de sodio (240 mg, 1,13 mmol) y trietilamina (50 mg, 0,49 mmol). La mezcla se agitó durante 12 h bajo nitrógeno. La mezcla resultante se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa usando las siguientes condiciones de gradiente: Columna: Columna: Sunfire prep C18, 30*150, 5 μm; Fase Móvil A: agua (ácido fórmico al 0,1%), Fase Móvil B: acetonitrilo; tasa de flujo: 60 mL/min; Gradiente: 6 B a 30 B en 7 min; 254/210nm; RT1:6,38. Las fracciones que contenían el producto deseado se recogieron y evaporaron a presión reducida para proporcionar el compuesto base (51,9 mg, 0,10 mmol, 26 % de rendimiento) como un sólido blancuzco. ^{1}RMN H (400 MHz, metanol-d_4) δ 8,31 (d, *j* = 8,0 Hz, 1H), 7,79 (d, *j* = 8,0 Hz, 1H), 7,90-7,73 (m, 4H), 7,21-7,09 (m, 2H), 5,37 (m, 1H), 5,14 (dd, *j* = 16,0 Hz, *j* = 8,0 Hz, 1H), 4,79-4,66 (m, 2H), 4,54-4,39 (m, 2H), 3,93-3,76 (m, 3H), 3,76-3,65 (m, 1H), 3,00 (s, 3H), 2,98-2,75 (m, 2H), 2,70-2,57 (m, 1H), 2,56-2,42 (m, 2H), 2,21-2,14 (m, 1H); MS (ESI) *m/z* 485,2 $[M+1]^+$.

Ejemplo S17. 3-(5-(((S)-1-((7-fluoroisoquinolin-3-il)metil)pirrolidin-3-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona



[00180] **2-(3,3-Dietoxiprop-1-in-1-il)-5-fluorobenzaldehído.** A una solución de 2-bromo-5-fluoro-benzaldehído (1,0 g, 4,93 mmol) en THF (20 mL) se añadió 3,3-dietoxiprop-1-ina (0,8 g, 6,24 mmol), acetato de paladio (II) (0,2 g, 0,89 mmol), trietilamina (1,5 g, 14,78 mmol) y 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-tri-i-propil-1,1'-bifenilo (0,90 g, 1,89 mmol). La mezcla se agitó durante 12 h a 60 °C bajo nitrógeno. A la mezcla resultante se añadió agua y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (10 a 30 acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar el compuesto base (250 mg, 0,99 mmol, 20 % de rendimiento) como un sólido amarillo. MS (ESI) *m/z* 251,1 $[M+1]^+$.

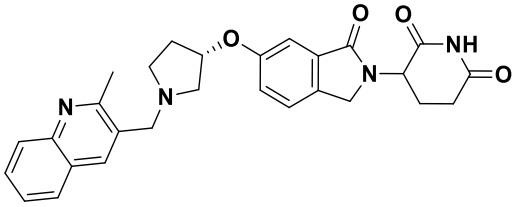
[00181] **3-(Dietoximetil)-7-fluoroisoquinolina.** Una solución de 2-(3,3-dietoxiprop-1-yn-1-il)-5-fluorobenzaldehído (250 mg, 0,99 mmol) en amoníaco (7 M en metanol, 15 mL) se calentó con irradiación de microondas en un reactor de microondas a 100 °C durante 20 min bajo nitrógeno. La solución se concentró para proporcionar el compuesto base que se usó en el siguiente paso directamente sin purificación adicional. MS (ESI) *m/z* 250,1 $[M+1]^+$.

[00182] **7-fluoroisoquinolina-3-carbaldehído.** A una solución de 3-(dietoximetil)-7-fluoroisoquinolina (335 mg, 1,34 mmol) en agua (1 mL) se añadió ácido clorhídrico (6 M en agua, 10 mL). La mezcla se agitó durante 12 h bajo nitrógeno. La mezcla se concentró y el residuo se alcalinizó con bicarbonato de sodio saturado a pH ~7 y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0 a 25 % de acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar el compuesto base (70 mg, 0,40 mmol, 30 % de rendimiento) como un sólido amarillo. MS (ESI) *m/z* 176,0 $[M+1]^+$.

[00183] **3-(5-(((S)-1-((7-fluoroisoquinolin-3-il)metil)pirrolidin-3-il)oxi)-1-oxois-oindolin-2-il)piperidina-2,6-diona**. A una solución de hidrocloruro de 3-[1-oxo-5-[(3S)-pirrolidin-3-il]oxi-isoindolin-2-il] piperidin-2,6-diona (100 mg, 0,27 mmol) en diclorometano (10 mL) se añadió 7-fluoroisoquinolina-3-carbaldehído (62 mg, 0,35 mmol), triacetoxiborohidruro de sodio (200 mg, 0,81 mmol) y trietilamina (83 mg, 0,82 mmol). La mezcla se lavó tres veces con nitrógeno y se agitó durante 12 h bajo nitrógeno. A la mezcla resultante se añadió agua y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por HPLC preparativa

usando las siguientes condiciones de gradiente: Columna: Sunfire prep C18, 30*150 mm, 5 μm; Fase Móvil A: agua (ácido fórmico al 0,1%), Fase Móvil B: acetonitrilo; tasa de flujo: 60 mL/min; Gradiente: 6 B a 30 B en 7 min; 254/210nm; RT1:6,38. Las fracciones que contenían el producto deseado se recogieron y evaporaron a presión reducida para proporcionar el compuesto base (29,3 mg, 0,060 mmol, 21 % de rendimiento) como un sólido blancuzco. ^{1}RMN H (400 MHz, metanol-d_4) δ 9,27 (s, 1H), 8,03 (dd, *j* = 8,0 Hz, *j* = 4,0 Hz, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,82 (dd, *j* = 8,0 Hz, *j* = 4,0 Hz, 1H), 7,72 (d, *j* = 8,0 Hz, 1H), 7,69-7,61 (m, 1H), 7,11 (s, 1H), 7,09-7,03 (m, 1H), 5,21-5,08 (m, 2H), 4,53-4,41 (m, 2H), 4,40-4,26 (m, 2H), 3,47-3,38 (m, 1H), 3,38-3,27 (m, 2H), 3,18-3,08 (m, 1H), 2,98-2,85 (m, 1H), 2,83-2,75 (m , 1H), 2,58-2,41 (m, 2H), 2,25-2,10 (m, 2H).; MS (ESI) *m/z* 489,2 $[M+1]^+$.

Ejemplo S18. 3-(6-(((S)-1-((2-Metilquinolin-3-il)metil)pirrolidin-3-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona

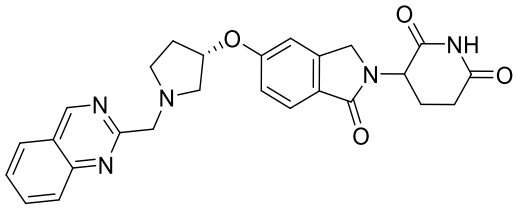


[00184] 2-metilquinolina-3-carbaldehído. A una solución de 2-cloroquinolina-3-carbaldehído (750 mg, 3,91 mmol) en 1,4-dioxano (15 mL) se añadió 2,4,6-trimetil-1,3,5,2,4,6-trioxatriborinano (1012 mg, 8,06 mmol), carbonato de potasio (1612 mg, 11,74 mmol) y [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) (340 mg, 0,39 mmol). La mezcla se agitó durante 12 h a 100 °C bajo nitrógeno. A la mezcla resultante se añadió agua y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (0 a 90 % acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar el compuesto base (350 mg, 2,03 mmol, 52 % de rendimiento) como un sólido de color pardo. MS (ESI) *m/z* 172,1 $[M+1]^+$.

[00185] 3-(5-(((S)-1-((5-fluoroquinolin-3-il)metil)pirrolidin-3-il)oxi)-1-oxoisoína-dolin-2-il)piperidina-2,6-diona. A una solución de hidrocloruro de 3-[1-oxo-6-[(3S)-pirrolidin-3-il] oxi-isoindolin-2-il] piperidin-2,6-diona (100 mg, 0,27 mmol) en diclorometano (10 mL) se añadió 2-metilquinolina-3-carbaldehído (70 mg, 0,41 mmol), triacetoxiborohidruro de sodio (250 mg, 1,18 mmol) y trietilamina (55 mg, 0,55 mmol). La mezcla se agitó durante 12 h bajo nitrógeno. La mezcla se concentró y el residuo se purificó por HPLC preparativa usando las siguientes condiciones de gradiente: Columna: XSelect CSH Prep C18 OBD, 5 μm, 19*150 mm; Fase Móvil A: agua (0,05% ácido fórmico), Fase Móvil B: acetonitrilo; tasa de flujo: 25 mL/min; Gradiente: 5 B a 15 B en 7 min; 254/210nm; RT1:6,28. Las fracciones que contenían el producto deseado se recogieron y evaporaron a presión reducida para proporcionar el compuesto base (27,1 mg, 0,056 mmol, 20 % de rendimiento) como un sólido blancuzco. ^{1}RMN H (400

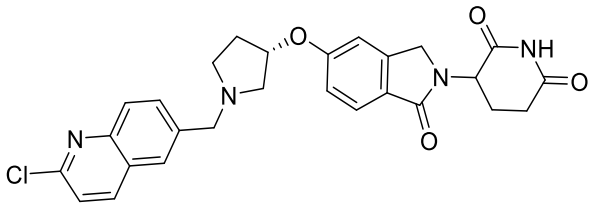
MHz, metanol-d_4) d 8,27 (s, 1H), 7,97 (d, *j* = 8,0 Hz, 1H), 7,91 (d, *j* = 8,0 Hz, 1H), 7,74 (t, *j* = 8,0 Hz, 1H), 7,57 (m, 1H), 7,48 (m, 1H), 7,31-7,17 (m, 2H), 5,14 (dd, J = 12,0 Hz, J = 4,0 Hz, 1H), 5,05 (s , 1H), 4,50-4,34 (m, 2H), 4,03 (s, 2H), 3,21 (m, 1H), 3,11-2,99 (m, 2H), 2,97-2,74(m, 6H), 2,56-2,39(m , 2H), 2,21-2,03(m, 2H); MS (ESI) *m/z* 485,2 $[M+1]^+$.

Ejemplo S19. 3-(1-oxo-5-(((S)-1-(quinazolin-2-ilmetil)pirrolidin-3-il)oxi)isoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona



[00186] 3-(1-oxo-5-(((S)-1-(quinazolin-2-ilmetil) pirrolidin-3-il) oxi) isoindolin-2-il) piperidin-2,6-diona. A una solución de hidrocloruro de 3-[1-oxo-5-[(3S)-pirrolidin-3-il] oxi-isoindolin-2-il] piperidin-2,6-diona (100 mg, 0,27 mmol) en DMF (3 mL) se añadió 2-(clorometil)quinazolina (60 mg, 0,34 mmol) y trietilamina (140 mg, 1,38 mmol). La mezcla se agitó durante 12 h a temperatura ambiente bajo nitrógeno. La mezcla resultante se concentró y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa usando las siguientes condiciones de gradiente: Columna: XSelect CSH Prep C18 OBD, 5 μm, 19*150 mm; Fase Móvil A: agua (0,05% ácido fórmico), Fase Móvil B: acetonitrilo; tasa de flujo: 25 mL/min; Gradiente: 5 B a 17 B en 7 min; 254/210nm; RT1:5,85. Las fracciones que contenían el producto deseado se recogieron y evaporaron a presión reducida para proporcionar el compuesto base (59,8 mg, 0,13 mmol, 48 %) como un sólido blancuzco . ^{1}RMN H (400 MHz, metanol-d_4) δ 9,57 (s, 1H), 8,15 (d, *j* = 8,0 Hz, 1H), 8,11-8,00 (m, 2H), 7,83-7,70 (m, 2H), 7,16-7,06 (m, 2H), 5,26-5,09 (m, 2H), 4,56-4,38 (m, 4H), 3,54 (m, 1H), 3,50-3,38 (m, 2H), 3,26 (m, 1H), 2,99-2,85 (m, 1H), 2,85-2,74 (m, 1H), 2,61-2,42 (m, 2H), 2,27-2,14 (m, 2H); MS (ESI) *m/z* 472,2 $[M+1]^+$.

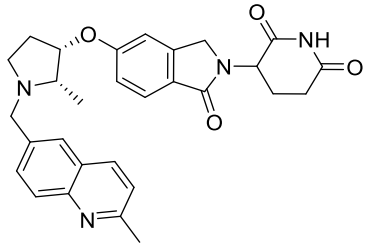
Ejemplo S20. 3-(5-(((S)-1-((2-cloroquinolin-6-il)metil)pirrolidin-3-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona



[00187] 3-(5-(((S)-1-((2-cloroquinolin-6-il)metil)pirrolidin-3-il)oxi)-1-oxoisoínadolin-2-il)piperidina-2,6-diona. A una solución de hidrocloruro de 3-[1-oxo-5-[(3S)-pirrolidin-3-il]oxi-isoindolin-2-il]piperidina-2,6-diona (100 mg, 0,27 mmol) y trietilamina (0,07 mL, 0,50 mmol) en diclorometano (10 mL) se añadió 2-cloroquinolina-6-carbaldehído (65 mg, 0,34 mmol) y triacetoxiborohidruro de sodio (235 mg, 1,11 mmol). La mezcla se agitó durante 12 h a temperatura ambiente bajo nitrógeno. La mezcla resultante se concentró y el residuo se purificó

mediante HPLC preparativa usando las siguientes condiciones de gradiente: Columna: XSelect CSH Prep C18 OBD, 5 μm, 19*150 mm; Fase Móvil A: agua (0,1% de ácido fórmico), Fase Móvil B: acetonitrilo; tasa de flujo: 25 mL/min; Gradiente: 2 B a 8 B en 7 min; 254/210nm; TA: 7,20 min. Las fracciones que contenían el producto deseado se recogieron y evaporaron a presión reducida para proporcionar el compuesto base (59,2 mg, 0,12 mmol, 43 % de rendimiento) como un sólido amarillo claro. ^{1}RMN H (400 MHz, metanol-d_4) δ 8,33 (d, *j* = 8,0 Hz, 2H), 8,04-7,93 (m, 2H), 7,90 (d, *j* = 8,0 Hz, 1H), 7,70 (d, *j* = 8,0 Hz, 1H), 7,54 (d, *j* = 8,0 Hz, 1H), 7,11-7,01 (m, 2H), 5,18-5,07 (m, 2H), 4,50-4,35 (m, 2H), 4,28-4,17 (m, 2H), 3,40-3,32 (m, 1H)), 3,30-3,18 (m, 2H), 3,09-2,99 (m, 1H), 2,93-2,84 (m, 1H), 2,83-2,73 (m, 1H), 2,58-2,39 (m, 2H), 2,21-2,11 (m, 2H); MS (ESI) *m/z* 505,2 $[M+1]^+$.

Ejemplo S21. 3-(5-(((2S,3S)-2-Metil-1-((2-metilquinolin-6-il)metil)pirrolidin-3-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona



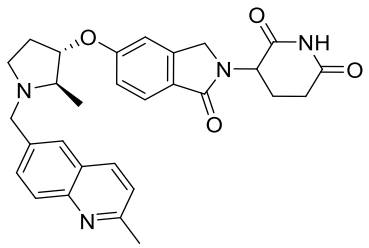
[00188] (2S,3S)-3-((2-(1-(4-metoxibencil)-2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)oxi)-2-metilpirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo. A una solución de 3-(5-bromo-1-oxoisoindolin-2-il)-1-(4-metoxibencil)piperidina-2,6-diona (200 mg, 0,45 mmol), (2S,3S) -3-hidroxi-2-metilpirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (272 mg, 1,35 mmol), hexafluorofosfato de (4,4'-di-t-butil-2,2'-bipiridina)bis[3,5-difluoro-2-[5-trifluorometil-2-piridinil-kN)fenil-kC]iridio(III) (5 mg, 0,005 mmol), quinuclidina (12 mg, 0,11 mmol), carbonato de potasio (62 mg, 0,45 mmol) en acetonitrilo seco (4 mL) se añadió la solución de cloruro de níquel (II), aducto de dimetoxietano (5 mg, 0,023 mmol) y 4,4'-di-terc-butil-2,2'-bipiridina (6 mg, 0,022 mmol) en acetonitrilo seco (2 mL). La reacción se evacuó y se lavó tres veces con nitrógeno antes de irradiarla con tres LEDs azules de 34 W. La reacción se agitó durante 12 h a temperatura ambiente bajo nitrógeno. La mezcla de reacción resultante se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo fue purificado por cromatografía en gel de sílice (0 a 70 % acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar el compuesto base (65 mg, 0,12 mmol, 25 % de rendimiento) como un sólido amarillo claro. MS (ESI) *m/z* 564,3 $[M+1]^+$.

[00189] 3-(5-(((2S,3S)-2-metilpirrolidin-3-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona; ácido 2,2,2-trifluoroacético. A una solución de (2S,3S)-3-((2-(1-(4-metoxibencil)-2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)oxi)-2-metilpirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (70 mg, 0,12 mmol) en TFA (3 mL) se añadió ácido trifluorometanosulfónico (0,2 mL, 2,27 mmol). La mezcla se agitó durante 12 h a 60 °C bajo nitrógeno. La solución resultante se concentró a

presión reducida. El residuo se diluyó con agua y se ajustó a pH 6 ~ 7 con bicarbonato de sodio saturado. El producto en crudo se purificó mediante cromatografía flash de fase inversa (10-30 % acetonitrilo + TFA al 0,05 % en agua, durante 20 min) para proporcionar el compuesto base (40 mg, 0,087 mmol, 73 % de rendimiento) como un aceite amarillo claro. MS (ESI) *m/z* 344,1 $[M+1]^+$.

[00190] 3-(5-(((2S,3S)-2-Metil-1-((2-metilquinolin-6-il)metil)pirrolidin-3-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina- 2,6-diona. A una solución de 3-(5-(((2S,3S)-2-metilpirrolidin-3-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona; ácido 2,2,2-trifluoroacético (40 mg, 0,087 mmol), 2-metilquinolina-6-carbaldehído (20 mg, 0,12 mmol) y trietilamina (0,03 mL, 0,23 mmol) en diclorometano (4 mL) se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (99 mg, 0,47 mmol). El matraz se evacuó y se lavó cinco veces con nitrógeno. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h bajo nitrógeno. La solución resultante se concentró a 25 °C bajo presión reducida. El producto en crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (0-10 % metanol en diclorometano) y se purificó adicionalmente mediante HPLC preparativa de fase inversa con las siguientes condiciones: Columna: Sun Fire Prep C18 OBD, 19×150 mm 5 μm 10 nm; Fase Móvil A: agua (ácido fórmico al 0,1%), Fase Móvil B: acetonitrilo; tasa de flujo: 60 mL/min; Gradiente: 5 B a 18 B en 7 min; 254/210nm; RT_1: 6,42. Las fracciones que contenían el producto deseado se recogieron y evaporaron a presión reducida para proporcionar el compuesto base (11,4 mg, 0,022 mmol, 25 % de rendimiento) como un sólido blancuzco. ^{1}RMN H (400 MHz, metanol-d_4) δ 8,35-8,27 (m, 2H), 8,10-8,01 (m, 2H), 7,89 (dd, *j* = 8,7, 2,0 Hz, 1H), 7,76 (d, *j* = 8,5 Hz, 1H), 7,52 (d, *j* = 8,5 Hz, 1H), 7,20-7,15 (m, 2H), 5,14-5,10 (m, 2H), 4,64 (d, *j* = 13,0 Hz, 1H), 4,54-4,39 (m, 2H), 4,12 (d, *j* = 13,0 Hz, 1H), 3,52 (m, 1H), 3,34 (m, 1H), 3,10-3,01(m, 1H), 2,92-2,87 (m, 1H), 2,84-2,73 (m, 1H), 2,77 (s, 3H), 2,62-2,41 (m, 2H), 2,21-2,13 (m, 1H), 2,11-2,01 (m, 1H), 1,51 (d, *j* = 6,6 Hz, 3H). MS (ESI) *m/z* 499,1 $[M+1]^+$.

Ejemplo S22. 3-(5-(((2S,3S)-2-Metil-1-((2-metilquinolin-6-il)metil)pirrolidin-3-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona



[00191] (2R,3R)-3-(benzoiloxi)-2-metilpirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo. A una solución agitada de (2R,3S)-3-hidroxi-2-metilpirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (500 mg, 2,48 mmol), ácido benzoico (303 mg, 2,48 mmol) y trifenilfosfina (980 mg, 3,73 mmol) en tolueno (10 mL) se añadió azodicarboxilato de di-terc-butilo (857 mg, 3,73 mmol). Luego la mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 3 h bajo nitrógeno. La solución resultante se

concentró a presión reducida. El producto en crudo se purificó mediante cromatografía flash de fase inversa (0-80 % acetonitrilo +TFA al 0,05 % en agua, durante 20 min) para proporcionar el compuesto base (200 mg, 0,65 mmol, 26 % de rendimiento) como un aceite amarillo claro. MS (ESI) *m/z* 250,0 $[M-55]^+$.

[00192] (2R,3R)-3-hidroxi-2-metilpirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo. A una solución agitada de (2R,3R)-3-(benzoiloxi)-2-metilpirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (200 mg, 0,65 mmol) en metanol (6 mL) y agua (3 mL) se añadió monohidrato de hidróxido de litio (55 mg, 1,31 mmol) a temperatura ambiente y luego se agitó a 50 °C durante 1 h bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto base (130 mg, 0,64 mmol, 98 % de rendimiento) que se utilizó en el siguiente paso directamente sin más purificación. ^{1}RMN H (400 MHz, cloroformo-d) δ 4,34-4,29 (m, 1H), 3,86 (t, *j* = 6,6 Hz, 1H), 3,48-3,31 (m, 2H), 2,08-2,01 (m, 1H), 1,87-1,82 (m, 1H), 1,75-1,60 (m, 1H), 1,46 (s, 9H), 1,19 (d, *j* = 6,5 Hz, 3H).

[00193] 3-(5-Hidroxi-1-oxoisoindolin-2-il)-1-(4-metoxibencil)piperidina-2,6-diona. A una solución de 3-(5-bromo-1-oxoisoindolin-2-il)-1-(4-metoxibencil)piperidin-2,6-diona (120 mg, 0,27 mmol) en DMF (3 mL) se añadió metanosulfonato (2-(di-t-butilfosfino)-3-metoxi-6-metil-2',4',6'-tri-i-propil-1,1'-bifenil)(2'-amino-1,1'-bifenil-2-il)paladio(II) (6,8 mg, 0,0081 mmol), oxima de (E)-benzaldehído (39 mg, 0,32 mmol) y carbonato de cesio (176 mg, 0,54 mmol) a temperatura ambiente. Luego, la mezcla de reacción se agitó durante 12 h a 80 °C bajo nitrógeno. La mezcla resultante se filtró y purificó mediante cromatografía flash de fase inversa (0-80 % acetonitrilo + TFA al 0,05 % en agua, durante 20 min) para proporcionar el compuesto base (75 mg, 0,19 mmol, 70 % de rendimiento) como un sólido amarillo claro. MS (ESI) *m/z* 403,1 $[M+1]^+$.

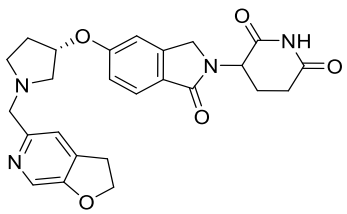
[00194] (2R,3S)-3-((2-(1-(4-metoxibencil)-2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)oxi)-2-metilpirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo. A una solución agitada de 3-(5-hidroxi-1-oxoisoindolin-2-il)-1-(4-metoxibencil)piperidina-2,6-diona (200 mg, 0,53 mmol), (2R,3R Se añadió)-3-hidroxi-2-metilpirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (158 mg, 0,79 mmol) y trifenilfosfina (207 mg, 0,79 mmol) en tolueno (10 mL) se añadió azodicarboxilato de di-terc-butilo (181 mg, 0,79 mmol). Luego, la mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 3 h bajo nitrógeno. La mezcla de reacción resultante se concentró al vacío. El producto en crudo se purificó mediante cromatografía flash de fase inversa (0-80 % acetonitrilo + TFA al 0,05 % en agua, durante 20 min) para proporcionar el compuesto base (130 mg, 0,23 mmol, 44 % de rendimiento) como un sólido amarillo claro. MS (ESI) *m/z* 586,3 $[M+23]^+$.

[00195] 3-(5-(((2R,3S)-2-Metilpirrolidin-3-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona. A una solución de (2R,3S)-3-((2-(1-(4-metoxibencil)- 2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-

oxoisoindolin-5-il)oxi)-2-metilpirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (120 mg, 0,21 mmol) en TFA (3 mL) se añadió ácido trifluorometanosulfónico (0,3 mL). La mezcla se agitó durante 12 h a 60 °C bajo nitrógeno. La solución resultante se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con agua y se ajustó a pH 6 ~ 7 con bicarbonato de sodio saturado. El producto en crudo se purificó mediante cromatografía flash de fase inversa (10-30 % acetonitrilo + TFA al 0,05 % en agua, durante 20 min) para proporcionar el compuesto base (70 mg, 0,20 mmol, 95 % de rendimiento) como un aceite amarillo claro. MS (ESI) *m/z* 344,1 $[M+1]^+$.

[00196] 3-(5-(((2R,3S)-2-Metil-1-((2-metilquinolin-6-il)metil)pirrolidin-3-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona. A una solución de 3-(5-(((2R,3S)-2-metilpirrolidin-3-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (70 mg, 0,20 mmol), 2-metilquinolina-6-carbaldehído (42 mg, 0,24 mmol) y trietilamina (0,06 mL, 0,41 mmol) en diclorometano (4 mL) se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (172 mg, 0,82 mmol). El matraz se evacuó y se lavó cinco veces con nitrógeno. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h bajo nitrógeno. La solución resultante se concentró a temperatura ambiente bajo presión reducida. El producto en crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (0-10% metanol en diclorometano) y se purificó por HPLC preparativa de fase inversa con las siguientes condiciones: Columna: X select CSH OBD 30*150 mm, 5 μm; Fase móvil A: agua (0,05% TFA), Fase móvil B: acetonitrilo; tasa de flujo: 60 mL/min; Gradiente: 2 B a 20 B en 7 min; 210/254nm; RT_1: 5,2. Las fracciones que contenían el producto deseado se recogieron y evaporaron a presión reducida para proporcionar el compuesto base (38,6 mg, 0,077 mmol, 37 % de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}RMN H (400 MHz, metanol-d_4) δ 8,82 (dd, *j* = 8,6, 3,2 Hz, 1H), 8,40 (t, *j* = 2,6 Hz, 1H), 8,27-8,17 (m, 2H), 7,91 (dd, *j* = 8,6, 2,9 Hz, 1H), 7,74 (dd, *j* = 14,7, 8,5 Hz, 1H), 7,17-7,09 (m, 2H), 5,21-5,10 (m, 1H), 5,04 (m, 1H), 4,98 (m, 1H), 4,73 (d, *j* = 13,2 Hz, 1H), 4,56-4,41 (m, 2H), 4,08 (m, 1H), 3,78-3,63 (m, 2H), 2,99-2,81 (m, 5H), 2,50-2,39 (m, 3H), 2,21-2,19 (m, 1H), 1,59 (dd, *j* = 7,1, 1,7 Hz, 3H); MS (ESI) *m/z* 499,1 $[M+1]^+$.

Ejemplo S23. 3-(5-(((S)-1-((2,3-Dihidrofuro[2,3-c]piridin-5-il)metil)pirrolidin-3-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona



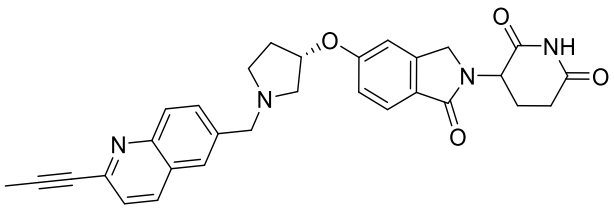
[00197] (2,3-Dihidrofuro[2,3-c]piridin-5-il)metanol. A una solución de furo[2,3-c]piridin-5-carbaldehído (100 mg, 0,68 mmol) en metanol (6 mL) se añadió paladio al 10 % sobre carbón (100 mg, humedecido con aprox. 55 % de agua) y la mezcla se agitó durante 12 h a temperatura ambiente bajo hidrógeno (~2 bar). La mezcla resultante se filtró y se concentró para

proporcionar el compuesto base (70 mg, 0,46 mmol, 68 % de rendimiento) como un sólido blancuzco. MS (ESI) *m/z* 152,0 $[M+1]^+$.

[00198] 2,3-Dihidrofuro[2,3-c]piridina-5-carbaldehído. A una solución agitada de 2,3-dihidrofuro[2,3-c]piridin-5-ilmetanol (65 mg, 0,43 mmol) en diclorometano (4 mL) se añadió dióxido de manganeso (299 mg, 3,44 mmol) a temperatura ambiente. Luego, la mezcla de reacción se agitó durante 3 h a 60 °C bajo nitrógeno. La mezcla de reacción resultante se diluyó con diclorometano, se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto base (60 mg, 0,40 mmol, 93 % de rendimiento) como un sólido amarillo claro. MS (ESI) *m/z* 150,0 $[M+1]^+$.

[00199] 3-(5-(((S)-1-((2,3-Dihidrofuro[2,3-c]piridin-5-il)metil)pirrolidin-3-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona. A una solución agitada de 2,3-dihidrofuro[2,3-c]piridin-5-carbaldehído (45 mg, 0,30 mmol) y 3-(1-oxo-5-(((S)-pirrolidin-3-il)oxi)isoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (100 mg, 0,30 mmol) en diclorometano (6 mL) trietilamina (0,08 mL, 0,60 mmol) y triacetoxiborohidruro de sodio (257 mg, 1,21 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó durante 2 h a temperatura ambiente bajo nitrógeno. La solución resultante se concentró a 25 °C. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (0-10 % metanol en diclorometano) y se purificó adicionalmente mediante HPLC preparativa de fase inversa con las siguientes condiciones: Columna: Sun Fire Prep C18 OBD, 19×150 mm 5 μm 10 nm; Fase Móvil A: agua (0,1% ácido fórmico), Fase Móvil B: acetonitrilo; tasa de flujo: 60 mL/min; Gradiente: 5 B a 30 B en 7 min; 254/210nm; RT1: 4,65. Las fracciones que contenían el producto deseado se recogieron y evaporaron a presión reducida para proporcionar el compuesto base (12,1 mg, 0,026 mmol, 9 % de rendimiento) como un sólido blancuzco. ^{1}RMN H (400 MHz, metanol-d_4) δ 8,35 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,75 (d, *j* = 8,4 Hz, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,15-7,10 (m, 2H), 5,23 (s, 1H), 5,14 (dd, *j* = 13,3, 5,2 Hz, 1H), 4,67 (t, *j* = 8,9 Hz, 2H), 4,54-4,39 (m, 2H), 4,33-4,20 (m, 2H), 3,53-3,38 (m, 3H), 3,33-3,22 (m, 3H), 2,97-2,88 (m, 1H), 2,83-2,76 (m, 1H), 2,60-2,41 (m, 2H), 2,28-2,23 (m, 1H), 2,21-2,15 (m, 1H). MS (ESI) *m/z* 463,1 $[M+1]^+$.

Ejemplo S24. 3-(1-oxo-5-(((S)-1-((2-(prop-1-in-1-il)quinolin-6-il)metil)pirrolidin-3-il)oxi)isoindolin- 2-il)piperidina-2,6-diona

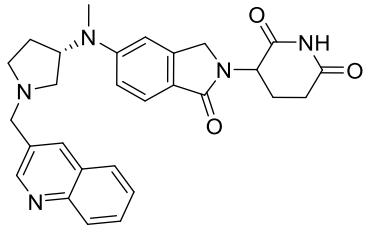


[00200] 2-(Prop-1-in-1-il)quinolina-6-carbaldehído. A una solución agitada de 2-cloroquinolina-6-carbaldehído (150 mg, 0,78 mmol), prop-1-ino (63 mg, 1,57 mmol) en acetonitrilo (6 mL) se añadió aducto de diclorometano de diclorobis(trifenilfosfina)paladio(II) (64 mg, 0,08 mmol), trietilamina (0,42 mL, 3,06 mmol), yoduro de cobre (I) (30 mg, 0,16 mmol) a temperatura ambiente. Luego, la mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 2 h bajo

nitrógeno. La mezcla resultante se filtró y el filtrado se concentró. El producto en crudo se purificó mediante cromatografía flash de fase inversa (10-40 % acetonitrilo + bicarbonato de amonio al 0,05 % en agua, durante 20 min) para proporcionar el compuesto base (55 mg, 0,28 mmol, 36 % de rendimiento) como un sólido amarillo. MS (ESI) *m/z* 196,1 $[M+1]^+$.

[00201] 3-(1-oxo-5-(((S)-1-((2-(prop-1-in-1-il)quinolin-6-il)metil)pirrolidin-3-il)oxi)isoindolin- 2-il)piperidina-2,6-diona. A una solución agitada de 2-(prop-1-in-1-il)quinolina-6-carbaldehído (50 mg, 0,26 mmol), 3-[1-oxo-5-[(3S)-pirrolidin-3-il]oxi-isoindolin-2-il]piperidina-2,6-diona;ácido 2,2-2-trifluoroacético (115 mg, 0,26 mmol), trietilamina (0,07 mL, 0,52 mmol) en diclorometano (5 mL) previamente agitado durante 15 min se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (220 mg, 1,0 mmol) a 0 °C y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 4 h bajo nitrógeno. La solución resultante se purificó por cromatografía en gel de sílice (0 a 10 % metanol en diclorometano). Las fracciones puras se evaporaron y se purificaron más mediante HPLC preparativa con las siguientes condiciones: Columna: Sun fire Prep C18 OBD, 19*250 mm, 10 μm; Fase Móvil A: agua (ácido fórmico al 0,1%), Fase Móvil B: acetonitrilo; tasa de flujo: 60 mL/min; Gradiente: 2% B a 18% B en 10 min, 18% B a 18% B en 11 min, 18% B; Longitud de onda: 254/210 nm; RT1 (mín.): 10,38; Número de ciclos: 0. Las fracciones que contenían el producto deseado se recogieron y evaporaron a presión reducida para proporcionar el compuesto base (28,8 mg, 0,056 mmol, 22 % de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}RMN H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,97 (s, 1H), 8,32 (m, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,90 (d, *j* = 8,6 Hz, 2H), 7,76 (m, 1H), 7,61 (d, *j* = 8,5 Hz, 1H), 7,52 (d, *j* = 8,4 Hz, 1H), 7,11 (t, *j* = 1,8 Hz, 1H), 7,01 (m, 1H), 5,04 (m, 2H), 4,37 (d, *j* = 17,2 Hz, 1H), 4,24 (m, 1H), 3,85 (s, 2H), 3,07-2,70 (m, 4H), 2,59 (d, *j* = 17,3 Hz, 2H), 2,40-2,32 (m, 2H), 2,14 (s, 3H), 1,97 (m, 1H), 1,87 (m, 1H); MS (ESI) *m/z* 509,1 $[M+1]^+$.

Ejemplo S25. 3-(5-(Metil((S)-1-(quinolin-3-ilmetil)pirrolidin-3-il)amino)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona



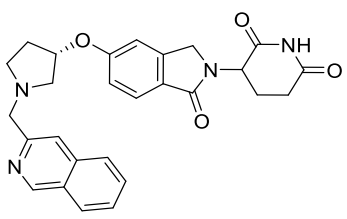
[00202] (3S)-3-((2-(1-(3,4-dimetoxibencil)-2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)(metil)amino)pirrolidina- 1-carboxilato de terc-butilo. A una solución de 3-(5-bromo-1-oxoisoindolin-2-il)-1-(3,4-dimetoxibencil)piperidina-2,6-diona (450 mg, 0,95 mmol), (S)-3-(metilamino)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (228 mg, 1,14 mmol) y carbonato de cesio (929 mg, 2,85 mmol) en 1,4-dioxano (10,0 mL) se añadió metanosulfonato de (2-diciclohexilfosfino-2',6 '-di-i-propoxi-1,1'-bifenil)-(2'-amino-1,1'-bifenil-2-il)paladio(II) (79 mg, 0,094 mmol). El matraz se evacuó y se lavó cinco veces con nitrógeno. La mezcla se agitó a

100 °C durante 3 h bajo nitrógeno. La mezcla se diluyó con acetato de etilo y se filtró. La solución resultante se concentró y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0 a 90 % acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar el compuesto base (250 mg, 0,42 mmol, 44 % de rendimiento) como un aceite amarillo claro. MS (ESI) *m/z* 537,0 $[M+1-56]^+$.

[00203] c3-(5-(Metil((S)-pirrolidin-3-il)amino)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona; ácido 2,2,2-trifluoroacético. A una solución de (3S)-3-((2-(1-(3,4-dimetoxibencil)-2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)(metil)amino)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (250 mg, 0,42 mmol) en TFA (2,5 mL) se añadió ácido trifluorometanosulfónico (0,5 mL) gota a gota a 0 °C. La mezcla se agitó a 50 °C durante 12 h bajo nitrógeno. La solución resultante se concentró y al residuo se añadió bicarbonato de amonio saturado a pH 5 ~ 6 y se purificó por flash de fase inversa (10-40 % acetonitrilo + TFA al 0,05 % en agua, durante 25 min) para proporcionar el compuesto base (75 mg, 0,16 mmol, 38 % de rendimiento) como un aceite. MS (ESI) *m/z* 343,0 $[M+1]^+$.

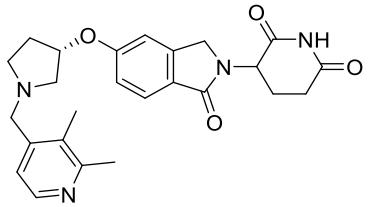
[00204] 3-(5-(Metil((S)-1-(quinolin-3-ilmetil)pirrolidin-3-il)amino)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona. A una solución de 3-(5-(metil((S)-pirrolidin-3-il)-amino)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona; ácido 2,2,2-trifluoroacético (75 mg, 0,17 mmol), quinolina-3-carbaldehído (52 mg, 0,33 mmol) y trietilamina (27 mg, 0,26 mmol) en diclorometano (10 mL) se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (186 mg, 0,88 mmol). El matraz se evacuó y se lavó cinco veces con nitrógeno. La mezcla se agitó durante 2 h a temperatura ambiente bajo nitrógeno. La mezcla resultante se concentró y el residuo se purificó por HPLC preparativa usando las siguientes condiciones: Columna: XSelect CSH OBD Columna 30*150 mm 5 μm; Fase móvil A: agua (0,05% TFA), Fase móvil B: acetonitrilo; tasa de flujo: 60 mL/min; Gradiente: 5 B a 5 B en 2 min; 254/210nm; TR1: 8,48 min. Las fracciones que contenían el producto deseado se recogieron y evaporaron a presión reducida para proporcionar el compuesto base (25,5 mg, 0,053 mmol, 31 % de rendimiento) como un sólido amarillo. ^{1}RMN H (400 MHz, metanol-d_4) δ 9,09 (d, *j* = 2,2 Hz, 1H), 8,72 (d, *j* = 2,2 Hz, 1H), 8,16 (d, *j* = 8,5 Hz, 1H), 8,11 (d, *j* = 8,2 Hz, 1H), 7,96 (m, 1H), 7,79 (m, 1H), 7,65 (d, *j* = 9,3 Hz, 1H), 7,04 (m, 2H), 5,11 (m, 1H), 4,99 (m, 1H), 4,80 (d, *j* = 13,2 Hz, 1H), 4,75 (d, *j* = 13,3 Hz, 1H), 4,49-4,34 (m, 2H), 3,86-3,76 (m, 1H), 3,71-3,52 (m, 3H), 3,01 (s, 3H), 2,91 (m, 1H), 2,84-2,74 (m, 1H), 2,55-2,41 (m, 2H), 2,34 (m, 1H), 2,16 (m, 1H); MS (ESI) *m/z* 484,1 $[M+1]^+$.

Ejemplo S26. 3-(5-(((S)-1-(Isoquinolin-3-ilmetil)pirrolidin-3-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona



[00205] 3-(5-(((S)-1-(Isoquinolin-3-ilmetil)pirrolidin-3-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona. A una solución de hidrocloruro de 3-(1-oxo-5-(((S)-pirrolidin-3-il)oxi)isoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (100 mg, 0,27 mmol), isoquinolina-3-carbaldehído (65 mg, 0,41 mmol) y trietilamina (33 mg, 0,33 mmol) en diclorometano (10,0 mL) se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (232 mg, 1,09 mmol). La solución se agitó durante 2 h a temperatura ambiente bajo nitrógeno. La mezcla resultante se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0 a 5 % metanol en diclorometano) y se purificó adicionalmente mediante HPLC preparativa con las siguientes condiciones: Columna: XSelect CSH Prep C18 OBD, 5 μm, 19*150 mm; Fase Móvil A: agua (ácido fórmico al 0,05%), Fase Móvil B: acetonitrilo; tasa de flujo: 25 mL/min; Gradiente: 5 B a 20 B en 7 min; 254/210nm; RT: 6,67 min. Las fracciones puras se concentraron para proporcionar el compuesto base (26,0 mg, 0,05 mmol, 35 % de rendimiento) como un sólido blancuzco. ^{1}RMN H (300 MHz, metanol-d_4) δ 9,29 (s, 1H), 8,13 (d, *j* = 8,2 Hz, 1H), 8,00-7,89 (m, 2H), 7,88-7,77 (m, 1H), 7,83-7,67 (m, 2H), 7,15-7,03 (m, 2H), 5,19-5,13 (m, 1H)), 4,45 (m, 2H), 4,35 (m, 2H), 3,43 (m, 1H), 3,32 (m, 2H), 3,17 (m, 1H), 3,01-2,70 (m, 2H), 2,62-2,39 (m, 2H), 2,24-2,05 (m, 2H); MS (ESI) *m/z* 471,1 $[M+1]^+$.

Ejemplo S27. 3-(5-(((S)-1-((2,3-Dimetilpiridin-4-il)metil)pirrolidin-3-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona

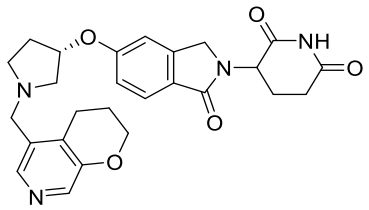


[00206] 2,3-dimetilisonicotinaldehído. A una solución de 4-bromo-2,3-dimetilpiridina (200 mg, 1,07 mmol), 2-isociano-2-metil-propano (107 mg, 1,29 mmol), 1,2-bis(difenilfosfino)etano (86 mg , 0,21 mmol) y formiato de sodio (146 mg, 2,15 mmol) en DMSO (5,0 mL) se añadió acetato de paladio (II) (24 mg, 0,11 mmol). La mezcla se agitó a 120 °C durante 3 h bajo nitrógeno. La solución resultante se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron y concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (30 % a 100 % acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar el compuesto base (80 mg, 0,59 mmol, 55 % de rendimiento) como un aceite amarillo. MS (ESI) *m/z* 136,0 $[M+1]^+$.

[00207] 6-Bromo-5-fluoro-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)quinolina. A una solución de 2,3-dimetilisonicotinaldehído (44 mg, 0,33 mmol), hidrocloruro de 3-(1-oxo-5-(((S)-pirrolidin-3-il)oxi)isoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (100 mg, 0,27 mmol) y trietilamina (33 mg, 0,33 mmol) en diclorometano (10,0 mL) se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (232 mg, 1,09 mmol). La mezcla se agitó durante 2 h a temperatura ambiente bajo nitrógeno. La mezcla

resultante se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa con las siguientes condiciones: Columna: Sunfire prep C18, 30*150 mm, 5 μm; Fase Móvil A: agua (ácido fórmico al 0,05%), Fase Móvil B: acetonitrilo; tasa de flujo: 60 mL/min; Gradiente: 2 B a 2 B en 2 min; 254/210nm; RT1:7,53. Las fracciones que contenían el producto deseado se recogieron y evaporaron a presión reducida para proporcionar el compuesto base (18,5 mg, 0,041 mmol, 15 % de rendimiento) como un sólido blancuzco. ^{1}RMN H (400 MHz, metanol-d_4) δ 8,29-8,20 (m, 2H), 7,73 (d, *j* = 8,4 Hz, 1H), 7,44 (d, *j* = 5,5 Hz, 1H), 7,10 (d, *j* = 2,2 Hz, 1H), 7,06 (dd, *j* = 8,5, 2,2 Hz, 1H), 5,13 (dd, *j* = 13,3, 5,2 Hz, 1H), 5,08 (m, 1H), 4,53-4,38 (m, 2H), 3,92-3,87 (m, 2H), 3,13 (m, 1H), 3,01-2,85 (m, 2H), 2,85-2,72 (m, 2H), 2,68 (m, 1H), 2,58 (s, 3H), 2,49 (m, 2H), 2,38 (s, 3H), 2,22-2,13 (m, 1H), 2,10-2,02 (m, 1H);; MS (ESI) *m/z* 449,1 $[M+1]^+$.

Ejemplo S28. 3-(5-(((S)-1-((3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-c]piridin-5-il)metil)pirrolidin-3-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona



[00208] (E)-3-(3,5-dibromopiridin-4-il)acrilato de etilo. A una solución de 3,5-dibromoisonicotinaldehído (1,0 g, 3,78 mmol) en tolueno (5,0 mL) se añadió 2-(trifenil-λ^5-fosfaniliden)acetato de etilo (1,5 g, 4,15 mmol). El matraz se evacuó y se lavó tres veces con nitrógeno. La mezcla se agitó durante 12 h a 80 °C bajo nitrógeno. La solución resultante se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0 a 25 % acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar el compuesto base (1,2 g, 3,58 mmol, 95 % de rendimiento) como un sólido amarillo claro. MS (ESI) *m/z* 334,0 $[M+1]^+$.

[00209] 3-(3,5-Dibromopiridin-4-il)propan-1-ol. A una solución de (E)-3-(3,5-dibromopiridin-4-il)acrilato de etilo (600 mg, 1,79 mmol) en metanol (10,0 mL) se añadió borohidruro de sodio (135 mg, 3,58 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h. Luego, a la mezcla se añadió borohidruro de litio (35 mg, 1,59 mmol) y se agitó durante 12 h a 50 °C bajo nitrógeno. Después de enfriar a temperatura ambiente, se agregó ácido acético glacial y la mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en acetato de etilo y se lavó con cloruro de hidrógeno acuoso (1M), bicarbonato de sodio saturado y cloruro de sodio saturado. La capa orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El producto en crudo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0 a 25 % acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar el compuesto base (400 mg, 1,35 mmol, 76 % de rendimiento) como un sólido blancuzco. MS (ESI) *m/z* 294,0$[M+1]^+$.

[00210] 5-Bromo-3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-c]piridina. A una solución de 3-(3,5-

dibromopiridin-4-il)propan-1-ol (400 mg, 1,36 mmol), piridin-2-amina (13 mg, 0,14 mmol) y cloruro de cobre(I) (13 mg, 0,14 mmol) se añadió metanolato de sodio (30 % en metanol, 366 mg, 2,03 mmol). El tubo sellado se llenó con nitrógeno. La mezcla se calentó con radiación de microondas en un reactor de microondas a 135 °C durante 6 h. Luego se agregó solución saturada de bicarbonato de sodio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (0 a 25 % acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar el compuesto base (280 mg, 1,30 mmol, 96 % de rendimiento) como un aceite amarillo. MS (ESI) *m/z* 214,0 $[M+1]^+$.

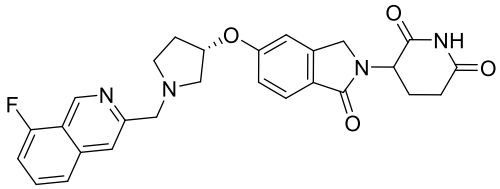
[00211] 5-vinil-3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-c]piridina. A una solución de 5-bromo-3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-c]piridina (280 mg, 1,31 mmol), tributil(vinil)estannano (498 mg, 1,57 mmol) y fluoruro de cesio (298 mg, 1,96 mmol) en 1,4-dioxano (5,0 mL) se añadió aducto de diclorometano de diclorobis(trifenilfosfina)paladio(II) (184 mg, 0,26 mmol). El matraz se evacuó y se lavó cinco veces con nitrógeno. La mezcla se agitó a 80 °C durante 3 h bajo nitrógeno. La solución resultante se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron y concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (20 % a 100 % acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar el compuesto base (120 mg, 0,75 mmol, 57 % de rendimiento) como un aceite incoloro. MS (ESI) *m/z* 162,0 $[M+1]^+$.

[00212] 3,4-Dihidro-2H-pirano[2,3-c]piridina-5-carbaldehído A una solución de 5-vinil-3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-c]piridina (120 mg, 0,74 mmol), osmato de potasio (27 mg, 0,07 mmol), N-óxido de 4-metilmorfolina (174 mg, 1,49 mmol) en terc-butanol (3,0 mL) y agua (3,0 mL) se añadió ácido cítrico (285 mg, 1,49 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 6 h bajo nitrógeno, luego se añadió peryodato de sodio (478 mg, 2,23 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante otras 3 h. La solución resultante se diluyó con agua y luego se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron y concentraron para proporcionar el compuesto base (80 mg, 0,49 mmol, 66 % de rendimiento) como un aceite marrón. MS (ESI) *m/z* 164,0 $[M+1]^+$.

[00213] 3-(5-(((S)-1-((3,4-Dihidro-2H-pirano[2,3-c]piridin-5-il)metil)pirrolidin-3-il)oxi)-1- oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona. A una solución de 3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-c]piridin-5-carbaldehído (80 mg, 0,49 mmol), hidrocloruro de 3-(1-oxo-5-(((S)-pirrolidin-3-il)oxi)isoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (100 mg, 0,27 mmol) y trietilamina (33 mg, 0,33 mmol) en diclorometano se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (232 mg, 1,09 mmol). El matraz se evacuó y se lavó cinco veces con nitrógeno. La mezcla se agitó durante 2 h a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno. La solución resultante se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa con las siguientes condiciones: Columna:

XSelect CSH Prep C18 OBD, 5 µm, 19*150 mm; Fase Móvil A: agua (ácido fórmico al 0,05%), Fase Móvil B: acetonitrilo; Tasa de flujo: 25 mL/min; Gradiente: 2 B a 14 B en 7 min; 254/210nm; RT1:6,30. Las fracciones puras se concentraron para proporcionar el compuesto base (13,7 mg, 0,03 mmol, 10 %) como un sólido blancuzco. ^{1}RMN H (400 MHz, metanol-d_4) δ 8,02 (d, *j* = 12,0 Hz, 2H), 7,73 (d, *j* = 8,5 Hz, 1H), 7,13-7,03 (m, 2H), 5,13 (m, 2H), 4,53-4,38 (m, 2H), 4,28-4,21 (m, 2H), 3,91 (s, 2H), 3,29- 3,11 (m, 1H), 3,08 (m, 2H), 2,99-2,76 (m, 5H), 2,49 (m, 2H), 2,26-2,10 (m, 1H), 2,13-2,04 (m, 3H); MS (ESI) *m/z* 477,1 $[M+1]^+$.

Ejemplo S29. 3-(5-(((S)-1-((8-fluoroisoquinolin-3-il)metil)pirrolidin-3-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona



[00214] **2-(3,3-Dietoxiprop-1-in-1-il)-6-fluorobenzaldehído.** A una solución de 2-bromo-6-fluorobenzaldehido (1,0 g, 4,93 mmol) y 3,3-dietoxiprop-1-ino (631 mg, 4,93 mmol) en trietilamina (30 mL) se agregó aducto de diclorometano de diclorobis(trifenilfosfina)-paladio(II) (346 mg, 0,49 mmol) y yoduro cuproso (47 mg, 0,25 mmol). El matraz se evacuó y se lavó tres veces con nitrógeno. La mezcla se agitó a 60 °C durante 12 h bajo nitrógeno. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron y concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0 a 25 % acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar el compuesto base (500 mg, 1,99 mmol, 41 % de rendimiento) como un aceite marrón. MS (ESI) *m/z* 251,0 $[M+1]^+$.

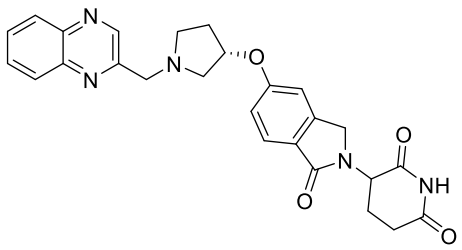
[00215] **3-(Dietoximetil)-8-fluoroisoquinolina.** Se añadió 2-(3,3-dietoxiprop-1-in-1-il)-6-fluorobenzaldehído (500 mg, 1,99 mmol) en amoníaco (7 M en MeOH, 10 mL) y la reacción se calentó con irradiación de microondas, en un reactor de microondas a 100 °C durante 20 min bajo nitrógeno. La solución resultante se concentró para proporcionar un compuesto base en crudo. MS (ESI) *m/z* 250,0 $[M+1]^+$.

[00216] **8-Fluoroisoquinolina-3-carbaldehído.** A una solución de 3-(dietoximetil)-8-fluoroisoquinolina (1,0 g cruda, ~4,01 mmol) en THF (10,0 mL) se añadió HCl (6 M, 10,0 mL). El matraz se evacuó y se lavó tres veces con nitrógeno. La mezcla se agitó a 40 °C durante 12 h bajo nitrógeno. La solución resultante se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (30 % a 100 % acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar el compuesto base (75 mg, 0,42 mmol, 11 % de rendimiento) como un sólido blancuzco. MS (ESI) *m/z* 176,0 $[M+1]^+$.

[00217] **3-(5-(((S)-1-((8-Fluoroisoquinolin-3-il)metil)pirrolidin-3-il)oxi)-1-oxoisoindolin-**

2-il)piperidina-2,6-diona. A una solución de 8-fluoroisoquinolina-3-carbaldehído (80 mg, 0,46 mmol), hidrocloruro de 3-(1-oxo-5-(((S)-pirrolidin-3-il)oxi)isoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (100 mg, 0,27 mmol) y trietilamina (33 mg, 0,33 mmol) en diclorometano (10,0 mL) se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (232 mg, 1,09 mmol). El matraz se evacuó y se lavó cinco veces con nitrógeno. La mezcla se agitó durante 2 h a temperatura ambiente bajo nitrógeno. La mezcla resultante se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa con las siguientes condiciones: Columna: XSelect CSH Prep C18 OBD, 5 μm, 19*150 mm; Fase Móvil A: agua (ácido fórmico al 0,05%), Fase Móvil B: acetonitrilo; Tasa de flujo: 25 mL/min; Gradiente: 8 B a 20 B en 7 min; 254/210nm; RT1:5,92. Las fracciones puras se concentraron para proporcionar el compuesto base (20,7 mg, 0,04 mmol, 15 % de rendimiento) como un sólido incoloro. ^{1}RMN H (400 MHz, metanol-d_4) δ 9,51 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,86-7,77 (m, 2H), 7,74 (d, *j* = 8,4 Hz, 1H), 7,46-7,37 (m, 1H), 7,16-7,06 (m, 2H), 5,21 (m, 1H), 5,14 (dd, *j* = 13,3, 5,2 Hz, 1H), 4,46 (d, *j* = 6,8 Hz, 2H), 4,41 (m, 2H), 3,48 (m, 1H), 3,41-3,32 (m, 2H), 3,21-3,15 (m, 1H), 2,92 (m, 1H), 2,79 (m, 1H), 2,59-2,45 (metro, 2H), 2,29-2,11 (m, 2H); MS (ESI) *m/z* 489,2 $[M+1]^+$.

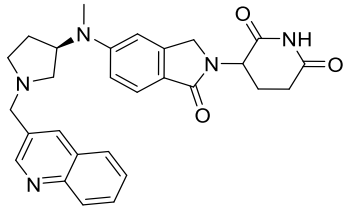
Ejemplo S30. 3-(1-oxo-5-(((S)-1-(quinoxalin-2-ilmetil)pirrolidin-3-il)oxi)isoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona



[00218] 3-(1-oxo-5-(((S)-1-(quinoxalin-2-ilmetil)pirrolidin-3-il)oxi)isoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona. A una solución de hidrocloruro de 3-[1-oxo-5-[(3S)-pirrolidin-3-il]oxiisoindolin-2-il]piperidina-2,6-diona (120 mg, 0,33 mmol), quinoxalina-2-carbaldehído (78 mg, 0,49 mmol) y trietilamina (49 mg, 0,49 mmol) en diclorometano (5 mL) se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (278 mg, 1,31 mmol) y la mezcla se agitó 2 h a temperatura ambiente. La mezcla se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (metanol al 10 % en diclorometano) y HPLC preparativa con las siguientes condiciones: Columna: XSelect CSH Prep C18 OBD, 5 μm, 19*150 mm; Fase Móvil A: agua (ácido fórmico al 0,05%), Fase Móvil B: acetonitrilo; Tasa de flujo: 25 mL/min; Gradiente: 5 B a 23 B en 7 min; 254/210nm; RT1:5,33. Las fracciones que contenían el producto deseado se recogieron y evaporaron a presión reducida para proporcionar el compuesto base (45,4 mg, 0,096 mmol, 29 % de rendimiento) como un sólido blancuzco. ^{1}RMN H (400 MHz, metanol-d_4) δ 9,01 (d, *j* = 1,8 Hz, 1H), 8,16-8,06 (m, 2H), 7,92-7,82 (m, 2H), 7,72 (d, *j* = 8,5 Hz, 1H), 7,14-7,03 (m, 2H), 5,14 (m, 2H), 4,42 (m, 4H), 3,39 (m, 1H), 3,20 (m, 2H), 3,03-2,85 (m, 2H), 2,83-2,74 (m, 1H), 2,57-

2,42 (m, 2H), 2,17 (m, 2H); MS (ESI) *m/z* 472,2 $[M+1]^+$.

Ejemplo S31. 3-(5-(Metil((R)-1-(quinolin-3-ilmetil)pirrolidin-3-il)amino)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona



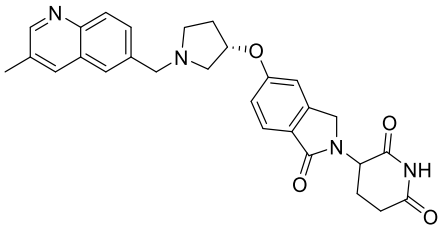
[00219] (3R)-3-((2-(1-(3,4-dimetoxibencil)-2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)(metil)amino)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo. A una solución agitada de 3-(5-bromo-1-oxoisoindolin-2-il)-1-(2,4-dimetoxibencil)piperidina-2,6-diona (500 mg, 1,06 mmol), (R)-3-(metilamino)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (254 mg, 1,27 mmol) y carbonato de cesio (1,0 g, 3,07 mmol) en DMF (5,0 mL) se añadió metanosulfonato de (2-diciclohexilfosfino-2',6'-di -i-propoxi-1,1'-bifenil) (2'-amino-1,1'-bifenil-2-il)paladio(II) (90 mg, 0,11 mmol) y la mezcla se agitó durante 12 ha 120ºC. °C bajo nitrógeno. La mezcla resultante se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purifico por cromatografía en gel de sílice (0-10% metanol en diclorometano) para proporcionar el compuesto base (238 mg, 0,40 mmol, 45 % de rendimiento) como un sólido de color amarillo claro. MS (ESI) *m/z* 537,0 $[M+1-56]^+$.

[00220] 3-(5-(Metil((R)-pirrolidin-3-il)amino)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona; ácido 2,2,2-trifluoroacético. A una solución de (3R)-3-((2-(1-(3,4-dimetoxibencil)-2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)(metil)amino)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (200 mg, 0,34 mmol) en TFA (5,0 mL) se añadió ácido trifluorometanosulfónico (0,2 mL) a temperatura ambiente y la mezcla resultante se agitó durante 4 h a 50 °C bajo nitrógeno. La solución resultante se concentró y al residuo se añadió bicarbonato de amonio saturado a pH 5 ~ 6, se filtró y el filtrado se purificó por flash de fase inversa (acetonitrilo al 10-40 % + TFA al 0,05 % en agua, durante 25 min) para proporcionar el compuesto base (90 mg, 0,20 mmol, 59 % de rendimiento) como un aceite de color amarillo claro. MS (ESI) *m/z* 343,0 $[M+1]^+$.

[00221] 3-(5-(Metil((R)-1-(quinolin-3-ilmetil)pirrolidin-3-il)amino)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona. A una solución del compuesto 3-(5-(metil((R)-pirrolidin-3-il)amino)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona; ácido 2,2,2-trifluoroacético (95 mg, 0,25 mmol), quinolina-3-carbaldehído (59 mg, 0,37 mmol) y trietilamina (38 mg, 0,38 mmol) en diclorometano (5,0 mL) se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (213 mg, 1,00 mmol) y la mezcla se agitó 2 h a temperatura ambiente bajo nitrógeno. La mezcla se concentró y el producto en crudo se purificó por HPLC preparativa con las siguientes condiciones: Columna: XSelect CSH Prep C18 OBD, 5 μm, 19*150 mm; Fase Móvil A: agua (ácido fórmico al 0,05%), Fase

Móvil B: acetonitrilo; Tasa de flujo: 25 mL/min; Gradiente: 5 B a 20 B en 7 min; 254/210nm; RT1:6,22. Las fracciones que contenían el producto deseado se recogieron y evaporaron a presión reducida para proporcionar el compuesto base (9,5 mg, 0,020 mmol, 8 % de rendimiento) como un sólido amarillo claro. ^{1}RMN H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,94 (s, 1H), 8,92 (d, *j* = 2,1 Hz, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,06-7,95 (m, 2H), 7,75 (m, 1H), 7,62 (m, 1H), 7,47 (d, *j* = 8,4 Hz, 1H), 6,94-6,86 (m, 2H), 5,03 (dd, *j* = 13,3, 5,1 Hz, 1H), 4,63 (m, 1H), 4,29 (d, *j* = 16,7 Hz, 1H), 4,17 (d, *j* = 16,7 Hz, 1H), 3,89 (m, 2H), 2,95 (s, 3H), 2,92-2,83 (m, 2H), 2,74-2,58 (m, 3H), 2,38-2,20 (m, 3H), 1,94 (m, 1H), 1,77 (m, 1H); MS (ESI) *m/z* 484,3 $[M+1]^+$.

Ejemplo S32. 3-(5-(((S)-1-((3-Metilquinolin-6-il)metil)pirrolidin-3-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona

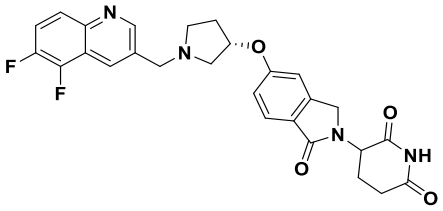


[00222] 3-Metilquinolina-6-carbaldehído. A una solución de 6-bromo-3-metil-quinolina (450 mg, 2,03 mmol), 2-isociano-2-metil-propano (202 mg, 4,10 mmol), acetato de paladio (23 mg, 0,10 mmol) y formiato de potasio (341 mg, 4,05 mmol) en DMSO (2 mL) se añadió 1,2-bis(difenilfosfino)etano (52 mg, 0,13 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante 3 h a 120 °C en nitrógeno. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (hexano al 10 % en acetato de etilo) para proporcionar el compuesto base (183 mg, 1,06 mmol, 53 % de rendimiento) como un sólido amarillo. MS (ESI) *m/z* 172,1$[M+1]^+$.

[00223] 3-(5-(((S)-1-((3-Metilquinolin-6-il)metil)pirrolidin-3-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona. A una solución de hidrocloruro de 3-[1-oxo-5-[(3S)-pirrolidin-3-il]oxi-isoindolin-2-il]piperidina-2,6-diona (128 mg, 0,35 mmol), 3-metilquinolina-6-carbaldehído (90 mg, 0,53 mmol) y trietilamina (53 mg, 0,53 mmol) en diclorometano (5 mL) se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (297 mg, 1,40 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró y purificó por cromatografía en gel de sílice (metanol al 10 % en diclorometano) y HPLC preparativa con las siguientes condiciones: Columna: XSelect CSH Prep C18 OBD, 5 μm, 19*150 mm; Fase Móvil A: agua (ácido fórmico al 0,1%), Fase Móvil B: acetonitrilo; Tasa de flujo: 25 mL/min; Gradiente: 5 B a 35 B en 7 min; 254/210nm; RT1:3,77; Las fracciones que contenían el producto deseado se recogieron y evaporaron a presión reducida para proporcionar el compuesto base (11,8 mg, 0,02 mmol, 7 % de rendimiento) como un sólido blancuzco. ^{1}RMN H (400 MHz, DMSO-d6) δ 10,97 (s, 1H), 8,75 (d, *j* = 2,2 Hz, 1H), 8,10 (m, 1H), 7,96 (d, *j* = 8,6 Hz, 1H), 7,84 (m, 1H), 7,69 (d, *j* = 8,7 Hz,

1H), 7,62 (d, *j* = 8,4 Hz, 1H), 7,13 (m, 1H), 7,02 (m, 1H), 5,06 (m, 2H), 4,38 (d, *j* = 17,2 Hz, 1H), 4,25 (m, 1H), 3,92 (m, 2H), 2,90 (m, 4H), 2,59 (m, 2H), 2,48 (s, 3H), 2,38 (m, 2H), 1,98 - 1,80 (m, 2H); MS (ESI) *m/z* 485,1 $[M+1]^+$.

Ejemplo S33. 3-(5-(((S)-1-((5,6-difluoroquinolin-3-il)metil)pirrolidin-3-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona



[00224] **1,2-Difluoro-3-nitro-4-vinilbenceno.** A una solución de 1-bromo-3,4-difluoro-2-nitrobenceno (1,0 g, 4,20 mmol), tributil(vinil)estannano (1,6 g, 5,04 mmol) y carbonato de potasio (1,7 g, 12,61 mmol) en 1,4-dioxano (20 mL) y agua (2 mL) se añadió [1'1-Bis(difenilfosfino)ferroceno] dicloropaladio M(II) (615 mg, 0,84 mmol) y la mezcla se agitó durante 12 h bajo nitrógeno a 100 ºC. A la mezcla resultante se añadió agua y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0 a 20 % acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar el compuesto base (410 mg, 2,20 mmol, 53 % de rendimiento) como un sólido amarillo. MS (ESI) *m/z* 186,1 $[M+1]^+$.

[00225] **3,4-Difluoro-2-nitrobenzaldehído.** A una solución del compuesto 1,2-difluoro-3-nitro-4-vinil-benceno (410 mg, 2,22 mmol), osmato de potasio (163 mg, 0,44 mmol), N-óxido de 4-metilmorfolina (519 mg, 4,43 mmol) en terc-butanol (5 mL) y agua (5 mL) se añadió ácido cítrico (851 mg, 4,43 mmol) en atmósfera de aire. La mezcla resultante se agitó durante 5 h a temperatura ambiente. Luego se agregó a la mezcla peryodato de sodio (1,4 g, 6,64 mmol) en atmósfera de aire. La mezcla resultante se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. A la mezcla resultante se añadió agua y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (0 a 20 % acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar el compuesto base (330 miligramos, 1,76 mmol, 78 % de rendimiento) como un aceite amarillo. MS (ESI) *m/z* 188,1 $[M+1]^+$.

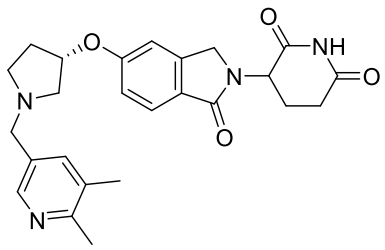
[00226] **5,6-difluoroquinolina-3-carboxilato de metilo.** A una solución del compuesto 4,5-difluoro-6-nitro-ciclohexa-2,4-dieno-1-carbaldehído (300 mg, 1,59 mmol), 3,3-dimetoxipropanoato de metilo (588 mg, 3,97 mmol) en etanol (5 mL) se añadió cloruro de estaño (1,4 g, 6,35 mmol) en atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó 3 h a 90 ºC. A la mezcla resultante se añadió agua y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (0 a 10 % acetato de etilo en éter de

petróleo) para proporcionar el compuesto base (190 mg, 0,85 mmol, 54 % de rendimiento) como un sólido amarillo. MS (ESI) *m/z* 224,2 $[M+1]^+$.

[00227] 5,6-difluoroquinolina-3-carbaldehído. A una solución de 5,6-difluoroquinolina-3-carboxilato de metilo en THF (10 mL) se añadió hidruro de litio y aluminio (2,5 M en THF, 0,36 mL, 0,89 mmol) en atmósfera de nitrógeno a 0 ºC. La mezcla resultante se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla se inactivó con agua y el valor de pH = 5 se ajustó con hidróxido de sodio al 15%. Los sólidos se filtraron y se lavaron con acetato de etilo. El filtrado se concentró y purificó por pre-TLC (metanol al 5 % en diclorometano) para proporcionar el compuesto base (118 mg, 0,66 mmol, 71 % de rendimiento) como un sólido amarillo claro. Luego se añadió dióxido de manganeso (530 mg, 6,15 mmol) al (5,6-difluoro-3-quinolil)metanol (118 mg, 0,614 mmol, 1 equiv.) en cloroformo (3 mL) en atmósfera de aire. La mezcla resultante se agitó durante 12 h a temperatura ambiente. Los sólidos se filtraron y el filtrado se concentró para proporcionar el compuesto base (90 mg, 0,51 mmol, 76 % de rendimiento) como un sólido amarillo claro. MS (ESI) *m/z* 178,2 $[M+1]^+$.

[00228] 3-(5-(((S)-1-((5,6-difluoroquinolin-3-il)metil)pirrolidin-3-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona. A una solución del compuesto hidrocloruro de 3-[1-oxo-5-[(3S)-pirrolidin-3-il]oxi-isoindolin-2-il]piperidina-2,6-diona (113 mg, 0,31 mmol), 5,6-difluoroquinolina-3-carbaldehído (90 mg, 0,46 mmol) y trietilamina (47 mg, 0,46 mmol) en diclorometano (5 mL) se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (262 mg, 1,24 mmol) en atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. La solución resultante se concentró y el residuo se purificó mediante TLC preparativa (metanol al 10 % en diclorometano) y HPLC preparativa con las siguientes condiciones: Columna: XSelect CSH Prep C18 OBD, 5 μm, 19*150 mm; Fase móvil A: Agua (ácido fórmico al 0,05 %), Fase Móvil B: acetonitrilo; Tasa de flujo: 25 mL/min; Gradiente: 5 B a 25 B en 7 min; 254/210nm; RT1:6,12. Las fracciones que contenían el producto deseado se recogieron y evaporaron a presión reducida para proporcionar el compuesto base (32,5 mg, 0,06 mmol, 20 % de rendimiento) como un sólido blancuzco. ^{1}RMN H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,98 (s, 1H), 8,96 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,41 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,95 (m, J = 9,5, 4,7 Hz, 1H), 7,87 (m , J = 10,6, 8,8 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,02 (m, J = 8,4, 2,2 Hz, 1H), 5,12 – 4,99 (m, 2H), 4,38 (d, J = 17,2 Hz, 1H), 4,25 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 3,92 (s, 2H), 2,99 (s, 1H), 2,91 (m, J = 18,2, 13,5, 5,4 Hz, 1H), 2,82 (s, 1H), 2,75 (m, J = 8,2 Hz, 1H), 2,64 – 2,55 (m, 2H), 2,45 – 2,33 (m, 2H), 1,91 – 1,83 (m, 2H); MS (ESI) *m/z* 507,2 $[M+1]^+$.

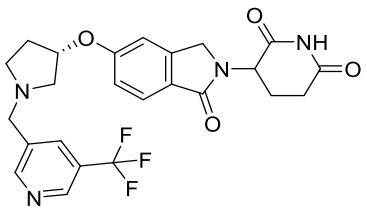
Ejemplo S34. 3-(5-(((S)-1-((5,6-Dimetilpiridin-3-il)metil)pirrolidin-3-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona



[00229] **5,6-Dimetilnicotinaldehído**. A una solución de 5-bromo-2,3-dimetil-piridina (200 mg, 1,08 mmol), 2-isociano-2-metil-propano (107 mg, 1,29 mmol) y formiato de sodio (146 mg, 2,15 mmol) en DMSO (3 mL) se añadió de acetato de paladio (12 mg, 0,05 mmol), 1,2-bis(difenilfosfino)etano (104 mg, 0,26 mmol) y la mezcla se agitó durante 3 h a 120 °C en nitrógeno. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (0-50 % éter de petróleo en acetato de etilo) para proporcionar el compuesto base (86 mg, 0,63 mmol, 59 % de rendimiento) como un aceite amarillo. MS (ESI) *m/z* 136,1 $[M+1]^+$.

[00230] **3-(5-(((S)-1-((5,6-Dimetilpiridin-3-il)metil)pirrolidin-3-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona** A una solución de hidrocloruro de 3-[1-oxo-5-[(3S)-pirrolidin-3-il]oxi-isoindolin-2-il]piperidina-2,6-diona (100 mg, 0,27 mmol), 5 ,6-dimetilpiridin-3-carbaldehído (55 mg, 0,40 mmol) y trietilamina (41 mg, 0,41 mmol) en diclorometano (5 mL) se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (232 mg, 1,09 mmol) y la mezcla se agitó durante 12 h a temperatura ambiente bajo nitrógeno. La mezcla resultante se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (metanol al 10 % en diclorometano) y HPLC preparativa con las siguientes condiciones: Columna Sunfire prep C18, 30*150 mm, 5 μm; Fase móvil A: Agua (ácido fórmico al 0,05 %), Fase Móvil B: acetonitrilo; Tasa de flujo: 60 mL/min; Gradiente: 2 B a 2 B en 2 min; 254/210nm; RT1:7,75. Las fracciones que contenían el producto deseado se recogieron y evaporaron a presión reducida para proporcionar el compuesto base (37,7 mg, 0,075 mmol, 28 % de rendimiento) como un sólido blancuzco. ^{1}RMN H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,98 (s, 1H), 8,17 (m, *j* = 9,7, 1,9 Hz, 2H), 7,61 (d, *j* = 8,4 Hz, 1H), 7,45 (d, *j* = 2,1 Hz, 1H), 7,11 (s, 1H), 7,00 (m, 1H), 5,08 (m,1H), 5,00 (m, 1H), 4,39 (d, *j* = 17,2 Hz, 1H), 4,25 (m, *j* = 17,4, 2,9 Hz, 1H), 3,58 (s, 2H), 2,98-2,87 (m, 2H), 2,80-2,60 (m, 3H), 2,50-2,30 (m, 6H), 2,24 (s, 3H), 1,98 (m, 1H), 1,82 (m, 1H); MS (ESI) *m/z* 449,2 $[M+1]^+$.

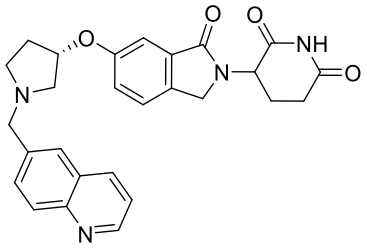
Ejemplo S35. 3-(1-oxo-5-(((S)-1-((5-(Trifluorometil)piridin-3-il)metil)pirrolidin-3-il)oxi)isoindolin-2-il)piperidina-2, 6-diona



[00231] **5-(Trifluorometil)nicotinaldehído**. A una solución de (5-(trifluorometil)-piridin-3-il)metanol (100 mg, 0,57 mmol) en diclorometano (5 mL) se añadió dióxido de manganeso (492 mg, 5,65 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante 12 h a temperatura ambiente bajo nitrógeno. La mezcla se diluyó con diclorometano, se filtró y el filtrado se concentró para proporcionar el compuesto base (95 mg, 0,54 mmol, 96 % de rendimiento) como un aceite amarillo. MS (ESI) *m/z* 176,1 $[M+1]^+$.

[00232] **3-(1-oxo-5-(((S)-1-((5-(trifluorometil)piridin-3-il)metil)pirrolidin-3-il)-oxi)isoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona.** A una solución de hidrocloruro de 3-[1-oxo-5-[(3S)-pirrolidin-3-il]oxi-isoindolin-2-il]piperidina-2,6-diona (100 mg, 0,27 mmol), 5 -(trifluorometil)piridin-3-carbaldehído (57 mg, 0,33 mmol) y trietilamina (41 mg, 0,41 mmol) en diclorometano (5 mL) se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (232 mg, 1,09 mmol) y la mezcla se agitó durante 2 h a temperatura ambiente bajo nitrógeno. La mezcla resultante se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (metanol al 10 % en diclorometano) y HPLC preparativa con las siguientes condiciones: Columna: XSelect CSH Prep C18 OBD, 5 μm, 19*150 mm; Fase Móvil A: agua (ácido fórmico al 0,05%), Fase Móvil B: acetonitrilo; Tasa de flujo: 25 mL/min; Gradiente: 2 B a 2 B en 1 min; 254/210nm; RT1:7,95. Las fracciones que contenían el producto deseado se recogieron y evaporaron a presión reducida para proporcionar el compuesto base (35,8 mg, 0,07 mmol, 26 % de rendimiento) como un sólido blancuzco. ^{1}RMN H (400 MHz, DMSO-d6) δ 10,98 (s, 1H), 8,91-8,83 (m, 2H), 8,18-8,10 (m, 1H), 7,62 (d, *j* = 8,4 Hz, 1H), 7,12 (d, *j* = 2,2 Hz, 1H), 7,01 (m, 1H), 5,12-5,01 (m, 1H), 5,01 (d, *j* = 6,9 Hz, 1H), 4,39 (d, *j* = 17,2 Hz, 1H), 4,26 (d, *j* = 17,1 Hz, 1H), 3,85-3,73 (m, 2H), 3,00-2,92 (m, 2H), 2,85-2,75 (m, 2H), 2,69-2,57 (m, 2H), 2,46-2,31 (m, 2H)), 1,98 -1,87 (m, 2H); MS (ESI) *m/z* 489,1 [M+1]+.

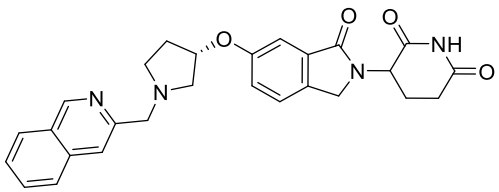
Ejemplo S36. 3-(1-oxo-6-(((S)-1-(quinolin-6-ilmetil)pirrolidin-3-il)oxi)isoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona



[00233] **3-(1-oxo-6-(((S)-1-(quinolin-6-ilmetil)pirrolidin-3-il)oxi)isoindolin-2-il)-piperidina-2,6-diona.** A una solución de hidrocloruro de 3-(1-oxo-6-(((S)-pirrolidin-3-il)oxi)isoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (150 mg, 0,41 mmol) en diclorometano (10,0 mL) se añadió quinolina-6-carbaldehído (84 mg, 0,53 mmol), trietilamina (0,17 mL, 1,23 mmol) y triacetoxiborohidruro de sodio (348 mg, 1,64 mmol). La mezcla se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. El producto en crudo se purificó mediante HPLC preparativa con las

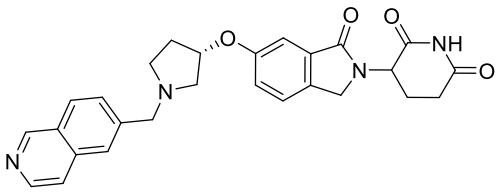
siguientes condiciones de gradiente: Columna: Sunfire prep C18, 5 μm; 30*150mm; Fase Móvil A: agua (ácido fórmico al 0,05%), Fase Móvil B: acetonitrilo; Tasa de flujo: 60 mL/min; Gradiente: 5 B a 13 B en 7 min; 254/210nm; RT: 6,32 min. Las fracciones que contenían el producto deseado se recogieron y evaporaron a presión reducida para proporcionar el compuesto base (74,1 mg, 0,16 mmol, 39 % de rendimiento) como un sólido blancuzco. ^{1}RMN H (400 MHz, metanol-d_4) δ 8,90 (d, *j* = 4,3 Hz, 1H), 8,41 (d, *j* = 8,3 Hz, 1H), 8,13-8,04 (m, 2H), 7,91 (d, *j* = 8,6 Hz, 1H), 7,60 (dd, *j* = 8,3, 4,3 Hz, 1H), 7,50 (d, *j* = 8,3 Hz, 1H), 7,30 (d, *j* = 2,3 Hz, 1H), 7,22 (d, *j* = 8,4 Hz, 1H), 5,15 (m, 2H), 4,51-4,28 (m, 4H), 3,44 (m, 1H), 3,35 (m, 2H), 3,16 (m, 1H), 2,92-2,74 (m, 2H), 2,51 (m, 2H), 2,10 (m, 2H); MS (ESI) *m/z* 471,1[M+1]$^+$.

Ejemplo S37. 3-(6-(((S)-1-(Isoquinolin-3-ilmetil)pirrolidin-3-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-piperidina-2,6-diona



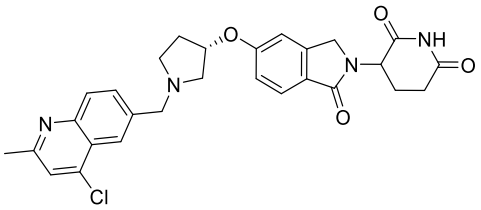
[00234] 3-(6-(((S)-1-(Isoquinolin-3-ilmetil)pirrolidin-3-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona. A una solución de isoquinolina-3-carbaldehído (65 mg, 0,41 mmol), hidrocloruro de 3-(1-oxo-6-(((S)-pirrolidin-3-il)oxi)isoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (100 mg, 0,27 mmol) y trietilamina (33 mg, 0,330 mmol) en diclorometano (10 mL) se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (232 mg, 1,09 mmol). La mezcla se agitó durante 2 h a temperatura ambiente bajo nitrógeno. La solución resultante se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa con las siguientes condiciones: Columna: Sunfire prep C18, 30*150 mm, 5 μm; Fase Móvil A: agua (ácido fórmico al 0,05%), Fase Móvil B: acetonitrilo; Tasa de flujo: 60 mL/min; Gradiente: 7 B a 20 B en 7 min; 254/210nm; RT1:6,60. Las fracciones que contenían el producto deseado se recogieron y evaporaron a presión reducida para proporcionar el compuesto base (29,3 mg, 0,06 mmol, 22 % de rendimiento) como un sólido de color amarillo claro. ^{1}RMN H (400 MHz, metanol-d_4) δ 9,32 (s, 1H), 8,14 (d, *j* = 8,2 Hz, 1H), 8,00-7,92 (m, 2H), 7,84 (t, *j* = 7,6 Hz, 1H), 7,74 (t, *j* = 7,5 Hz, 1H), 7,52 (d, *j* = 8,3 Hz, 1H), 7,33 (d, *j* = 2,3 Hz, 1H), 7,25 (d, *j* = 8,3 Hz, 1H), 5,21 (m, 1H), 5,15 (dd, *j* = 13,3, 5,1 Hz, 1H), 4,50 (m, 2H), 4,44 (d, *j* = 8,4 Hz, 2H), 3,68-3,53 (m, 3H), 3,39-3,31 (m, 1H), 2,92 (m, 1H), 2,80 (m, 1H), 2,50 (m, 2H), 2,29 (m, 1H), 2,18 (m, 1H); MS (ESI) *m/z* 471,1 [M+1]$^+$.

Ejemplo S38. 3-(6-(((S)-1-(Isoquinolin-6-ilmetil)pirrolidin-3-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona



[00235] **3-(6-(((S)-1-(Isoquinolin-6-ilmetil)pirrolidin-3-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona**. A una solución de isoquinolina-6-carbaldehído (65 mg, 0,41 mmol), hidrocloruro de 3-(1-oxo-6-(((S)-pirrolidin-3-il)oxi)isoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (100 mg, 0,27 mmol) y trietilamina (33 mg, 0,33 mmol) en diclorometano (10,0 mL) se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (232 mg, 1,09 mmol). La mezcla se agitó durante 2 h a temperatura ambiente bajo nitrógeno. La solución resultante se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa con las siguientes condiciones: Columna: XSelect CSH Prep C18 OBD, 5 μm, 19*150 mm; Fase móvil A: agua (ácido fórmico al 0,05 %), Fase móvil B: acetonitrilo; Tasa de flujo: 25 mL/min; Gradiente: 2 B a 12 B en 7 min; 254/210nm; RT1:5,78. Las fracciones puras se concentraron para proporcionar el compuesto base (21,8 mg, 0,046 mmol, 17 % de rendimiento) como un sólido blancuzco. ^{1}RMN H (400 MHz, metanol-d_4) δ 9,28 (s, 1H), 8,49 (d, *j* = 5,8 Hz, 1H), 8,18 (d, *j* = 8,5 Hz, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,86 (d, *j* = 5,9 Hz, 1H), 7,82 (dd, *j* = 8,5, 1,6 Hz, 1H), 7,51 (d, *j* = 8,4 Hz, 1H), 7,30 (m, 1H), 7,22 (m, 1H), 5,19-5,10 (m, 2H), 4,47 (d, *j* = 16,8 Hz, 1H), 4,40 (d, *j* = 16,9 Hz, 1H), 4,31 (m, 2H), 3,39 (m, 1H), 3,31 (m, 2H), 3,11 (m, 1H), 2,92 (m, 1H), 2,85-2,75 (m, 1H) , 2,61-2,42 (m, 2H), 2,20 (m, 2H); MS (ESI) *m/z* 471,2 $[M+1]^+$.

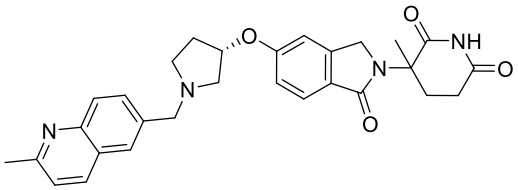
Ejemplo S39. 3-(5-(((S)-1-((4-cloro-2-metilquinolin-6-il)metil)pirrolidin-3-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona



[00236] **4-Cloro-2-metilquinolina-6-carbaldehído.** A una solución de 6-bromo-4-cloro-2-metilquinolina (200 mg, 0,78 mmol), isocianuro de terc-butilo (97 mg, 1,17 mmol), 1,2-bis(difenilfosfino)etano (124 mg, 0,31 mmol) y formiato de sodio (106 mg, 1,56 mmol) en DMSO (2,5 mL) en un tubo sellado se añadió acetato de paladio (II) (35 mg, 0,16 mmol). El tubo sellado se llenó con nitrógeno. La mezcla se agitó a 120 °C durante 3 h bajo nitrógeno. La solución resultante se inactivó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (0 a 25 % acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar el compuesto base (80 mg, 0,39 mmol, 50 % de rendimiento) como un sólido blancuzco. MS (ESI) *m/z* 206,0 $[M+1]^+$.

[00237] 3-(5-(((S)-1-((4-cloro-2-metilquinolin-6-il)metil)pirrolidin-3-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2, 6-diona. A una solución de 4-cloro-2-metilquinolina-6-carbaldehído (84 mg, 0,41 mmol), hidrocloruro de 3-(1-oxo-5-(((S)-pirrolidin-3-il)oxi)isoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (100 mg, 0,27 mmol) y trietilamina (33 mg, 0,33 mmol) en diclorometano (10,0 mL) se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (232 mg, 1,09 mmol). El matraz se evacuó y se lavó cinco veces con nitrógeno. La mezcla se agitó durante 2 h a temperatura ambiente bajo nitrógeno. La solución resultante se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (0 a 5 % de metanol en diclorometano) y HPLC preparativa con las siguientes condiciones: Columna: XSelect CSH OBD Columna 30*150 mm, 5 μm; Fase Móvil A: agua (ácido fórmico al 0,1%), Fase Móvil B: acetonitrilo; Tasa de flujo: 60 mL/min; Gradiente: 3 B a 25 B en 9 min; 210/254nm; RT1:8,13. Las fracciones que contenían el producto deseado se recogieron y evaporaron a presión reducida para proporcionar el compuesto base (27,7 mg, 0,05 mmol, 19 % de rendimiento) como un sólido blancuzco. ^{1}RMN H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,96 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,96 (d, *j* = 8,6 Hz, 1H), 7,80 (dd, *j* = 8,7, 1,9 Hz, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,61 (d, *j* = 8,3 Hz, 1H), 7,11 (d, *j* = 2,0 Hz, 1H), 7,01 (dd, *j* = 8,5, 2,2 Hz, 1H), 5,12-4,98 (m, 2H), 4,38 (d, *j* = 17,1 Hz, 1H), 4,25 (dd, *j* = 17,2, 3,3 Hz, 1H), 3,91-3,82 (m, 2H), 2,93 (m, 2H), 2,83-2,71 (m, 2H), 2,65 (s, 3H), 2,62 (m, 1H), 2,56 (m, 1H), 2,38 (m, 2H), 1,98 (m, 1H), 1,87 (m, 1H); MS (ESI) *m/z* 519,0 $[M+1]^+$.

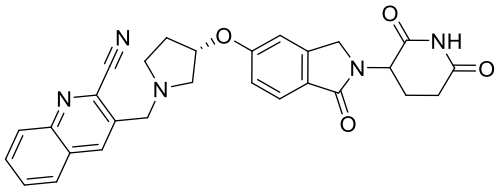
Ejemplo S40. 3-Metil-3-(5-(((S)-1-((2-metilquinolin-6-il)metil)pirrolidin-3-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona



[00238] 3-Metil-3-(5-(((S)-1-((2-metilquinolin-6-il)metil) pirrolidin-3-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il) piperidina-2,6-diona. A una solución de hidrocloruro de 3-metil-3-[1-oxo-5-[(3S)-pirrolidin-3-il] oxi-isoindolin-2-il] piperidin-2,6-diona (70 mg, 0,18 mmol), 2-metilquinolina-6-carbaldehído (41 mg, 0,24 mmol) y trietilamina (0,05 mL, 0,37 mmol) en diclorometano (10 mL) se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (117 mg, 0,55 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 12 h bajo nitrógeno. Se añadió agua a la mezcla y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por HPLC preparativa usando las siguientes condiciones de gradiente: Columna: Sunfire Prep C18 OBD, 19×150 mm 5 μm 10 nm; Fase Móvil A: agua (ácido fórmico al 0,01%), Fase Móvil B: acetonitrilo; Tasa de flujo: 60 mL/min; Gradiente: 8 B a 20 B en 10 min; 210/254nm; RT1:8,45. Las fracciones que contenían el producto deseado se recogieron y evaporaron a presión reducida

para proporcionar el compuesto base (25,7 mg, 0,051 mmol, 28 % de rendimiento) como un sólido blancuzco. ^{1}RMN H (400 MHz, metanol-d_4) δ 8,35 (s, 1H), 8,26 (d, *j* = 8,0 Hz, 1H), 8,03-7,85 (m, 2H), 7,74 (d, *j* = 8,0 Hz, 1H), 7,53 (d, *j* = 8,0 Hz, 1H), 735 (d, *j* = 8,0 Hz, 1H), 7,01 (s, 1H), 6,94 (d, *j* = 8,0 Hz, 1H), 5,18 (m, 1H), 4,60-4,48 (m, 2H), 4,31-4,22 (m, 2H), 3,29 (m, 1H), 3,21-3,13 (m, 2H), 3,01 (m, 1H), 2,80-2,62 (m, 5H), 2,61-2,11 (m, 1H), 2,50-2,36 (m, 1H), 2,15-2,03 (m, 1H), 1,97-1,83 (m, 1H), 1,67 (s, 3H); MS (ESI) *m/z* 499,1 $[M+1]^+$.

Ejemplo S41. 3-(((3S)-3-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)oxi)pirrolidin-1-il)metil)quinolina-2-carbonitrilo



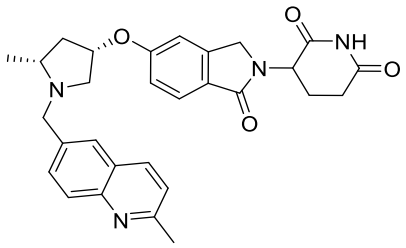
[00239] 2-Yodoquinolina-3-carbaldehído. A una solución de 2-cloroquinolina-3-carbaldehído (800 mg, 4,18 mmol) y yoduro de sodio (4,4 g, 29,23 mmol) en acetonitrilo (20,0 mL) se añadió ácido clorhídrico (12 M, 0,1 mL). El matraz se lavó y se evacuó cinco veces con nitrógeno. La mezcla se agitó a 90 °C durante 3 h bajo nitrógeno. La mezcla resultante se concentró. El residuo se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (0 a 50 % acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar el compuesto base 2-yodoquinolina-3-carbaldehído (400 mg, 1,41 mmol, 34 % de rendimiento) como un sólido naranja. MS (ESI) *m/z* 284,0 $[M+1]^+$.

[00240] 3-Formilquinolina-2-carbonitrilo. A una solución de 2-yodoquinolina-3-carbaldehído (400 mg, 1,41 mmol) en acetonitrilo (5,0 mL) se añadió cianuro de cobre (I) (152 mg, 1,70 mmol). El matraz se lavó y se evacuó cinco veces con nitrógeno. La mezcla se agitó a 90 °C durante 5 h bajo nitrógeno. La mezcla resultante se filtró y la torta del filtro se lavó con acetonitrilo. El filtrado se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0 a 10 % acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar el compuesto base (200 mg, 1,09 mmol, 78 % de rendimiento) como un sólido de color marrón. MS (ESI) *m/z* 183,0 $[M+1]^+$.

[00241] 3-(((3S)-3-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)oxi)pirrolidinil)metil)quinolin-2-carbonitrilo. A una solución de 3-formilquinolina-2-carbonitrilo (90 mg, 0,49 mmol), hidrocloruro de 3-(1-oxo-5-(((S)-pirrolidin-3-il)oxi)isoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (150 mg, 0,41 mmol) y trietilamina (50 mg, 0,49 mmol) en diclorometano (15,0 mL) se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (261 mg, 1,23 mmol). El matraz se evacuó y se lavó cinco veces con nitrógeno. La mezcla se agitó durante 2 h a temperatura ambiente bajo nitrógeno. La mezcla resultante se concentró a presión reducida. El

residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (0 a 5 % de metanol en diclorometano) y HPLC preparativa con las siguientes condiciones: Columna: Sunfire Prep C18 OBD, 19×150 mm 5 μm 10 nm; Fase Móvil A: agua (ácido fórmico al 0,1%), Fase Móvil B: acetonitrilo; Tasa de flujo: 60 mL/min; Gradiente: 5 B a 23 B en 10 min; 210/254nm; RT1:9,73. Las fracciones que contenían el producto deseado se recogieron y evaporaron a presión reducida para proporcionar el compuesto base (6,6 mg, 0,01 mmol, 3 % de rendimiento) como un sólido blancuzco. ^{1}RMN H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,97 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,14 (d, *j* = 8,4 Hz, 2H), 7,91 (m, 1H), 7,85-7,77 (m, 1H), 7,61 (d, *j* = 8,4 Hz, 1H), 7,13 (d, *j* = 2,2 Hz, 1H), 7,02 (dd, *j* = 8,4, 2,2 Hz, 1H), 5,06 (m, 2H), 4,38 (d, *j* = 17,2 Hz, 1H), 4,25 (d, *j* = 17,2 Hz, 1H), 4,04 (d, *j* = 13,9 Hz, 1H), 3,98 (d, *j* = 13,8 Hz, 1H), 3,11 (m, 1H), 2,97-2,81 (m, 2H), 2,78 (m, 1H), 2,68-2,54 (m, 2H), 2,37 (m, 2H), 1,97 (m, 1H), 1,89 (m, 1H).; MS (ESI) *m/z* 496,1 $[M+1]^+$.

Ejemplo S42. 3-(5-(((3S,5R)-5-Metil-1-((2-metilquinolin-6-il)metil)pirrolidin-3-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona



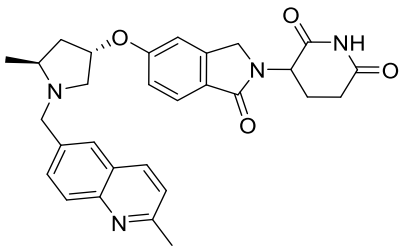
[00242] (2R,4S)-4-((2-(1-(4-metoxibencil)-2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)oxi)-2-metilpirrolidina- 1-carboxilato de terc-butilo. A una solución de 3-(5-bromo-1-oxoisoindolin-2-il)-1-(4-metoxibencil)piperidina-2,6-diona (200 mg, 0,45 mmol), (2R,4S)-4-hidroxi-2-metilpirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (272 mg, 1,35 mmol), hexafluorofosfato de (4,4'-di-t-butil-2,2'-bipiridina)bis[3,5-difluoro-2-[5-trifluorometil-2-piridinil-kN)fenil-kC]iridio(III) (5 mg, 0,005 mmol), quinuclidina (13 mg, 0,12 mmol), carbonato de potasio (62 mg, 0,45 mmol) en acetonitrilo seco (4 mL) se añadió la solución de cloruro de níquel (II), aducto de dimetoxietano (5 mg, 0,023 mmol) y 4,4'-di-terc-butil-2,2'-bipiridina (6 mg, 0,022 mmol) en acetonitrilo seco (2 mL). La reacción se evacuó y se lavó tres veces con nitrógeno antes de irradiarla con tres LEDs azules de 34 W. La reacción se agitó durante 12 h a temperatura ambiente bajo nitrógeno. La mezcla resultante se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (0 a 70 % acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar el compuesto base (140 mg, 0,25 mmol, 55 % de rendimiento) como un sólido de color amarillo claro. MS (ESI) *m/z* 564,5 $[M+1]^+$.

[00243] 3-(5-(((3S,5R)-5-Metilpirrolidin-3-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona. A una solución de (2R,4S)-4-((2-(1-(4-metoxibencil)-2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)oxi)-2-metilpirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (140 mg, 0,25 mmol) en TFA (3 mL) se añadió ácido trifluorometanosulfónico (0,1 mL). La mezcla se agitó durante 12 h

a 60 °C bajo nitrógeno. La solución resultante se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con agua, luego se ajustó a pH 6~7 con bicarbonato de sodio saturado y se filtró. El producto en crudo se purificó mediante cromatografía flash de fase inversa (10-30 % acetonitrilo + TFA al 0,05 % en agua, durante 20 min) para proporcionar el compuesto base (40 mg, 0,12 mmol, 40 % de rendimiento) como un aceite amarillo claro. MS (ESI) *m/z* 344,1 $[M+1]^+$.

[00244] 3-(5-(((3S,5R)-5-Metil-1-((2-metilquinolin-6-il)metil)pirrolidin-3-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina- 2,6-diona. A una solución de 3-(5-(((3S,5R)-5-metilpirrolidin-3-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona; ácido 2,2,2-trifluoroacético (140 mg, 0,30 mmol), 2-metilquinolina-6-carbaldehído (60 mg, 0,35 mmol) y trietilamina (0,08 mL, 0,60 mmol) en diclorometano (3 mL) se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (197 mg, 0,93 mmol). El matraz se evacuó y se lavó tres veces con nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h bajo nitrógeno. La solución resultante se concentró a temperatura ambiente bajo presión reducida. El producto en crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (0-10 % metanol en diclorometano) y HPLC preparativa de fase inversa con las siguientes condiciones: Columna: X select CSH OBD 30*150 mm, 5 μm; Fase móvil A: agua (0,05% TFA), Fase móvil B: acetonitrilo; tasa de flujo: 60 mL/min; Gradiente: 3 B a 18 B en 7 min; 210/254nm; RT1:7,85. Las fracciones que contenían el producto deseado se recogieron y evaporaron a presión reducida para proporcionar el compuesto base (36,1 mg, 0,072 mmol, 24 % de rendimiento) como un sólido blancuzco. ^{1}RMN H (400 MHz, metanol-d_4) δ 8,96 (d, *j* = 8,7 Hz, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,26 (d, *j* = 3,7 Hz, 2H), 7,98 (d, *j* = 9,2 Hz, 1H), 7,73 (d, *j* = 8,4 Hz, 1H), 7,13-7,07 (m, 2H), 5,30 (m, 1H), 5,14-5,12 (m, 1H), 4,97 (m, 1H), 4,61 (m, 1H), 4,52-4,36 (m, 2H), 3,94 (m, 1H), 3,81-3,76 (m, 1H), 3,70 (m,1H), 3,11-2,94 (m, 4H), 2,91-2,79 (m, 1H), 2,76-2,67 (m, 1H), 2,49-2,45 (m, 1H), 2,21-2,03 (m, 2H), 1,60 (d, J = 6,6 Hz, 3H). EM (ESI) *m/z* 499,2 $[M+1]^+$.

Ejemplo S43. 3-(5-(((3S,5S)-5-Metil-1-((2-metilquinolin-6-il)metil)pirrolidin-3-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona



[00245] (2S,4S)-4-((2-(1-(4-metoxibencil)-2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)oxi)-2-metilpirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo. A una solución de 3-(5-bromo-1-oxoisoindolin-2-il)-1-(4-metoxibencil)piperidina-2,6-diona (100 mg, 0,23 mmol), (2S,4S)-4-hidroxi-2-metilpirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (136 mg, 0,68 mmol), hexafluorofosfato de (4,4'-di-t-butil-2,2'-bipiridina)bis[3,5-difluoro-2-[5-trifluorometil-2-piridinil-kN)fenil-

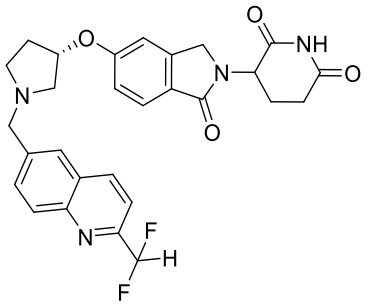
kC]iridio(III) (3 mg, 0,003 mmol), quinuclidina (6 mg, 0,06 mmol), carbonato de potasio (31 mg, 0,23 mmol) en acetonitrilo seco (2 mL) se añadió la solución de cloruro de níquel (II), aducto de dimetoxietano (3 mg, 0,014 mmol) y 4,4'-di-terc-butil-2,2'-bipiridina (3 mg, 0,01 mmol) en acetonitrilo seco (2 mL). La reacción se evacuó y se lavó tres veces con nitrógeno antes de irradiarla con tres LEDs azules de 34 W. La reacción se agitó durante 12 h a temperatura ambiente bajo nitrógeno. La mezcla de reacción resultante se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo fue purificado por cromatografía en gel de sílice (0 a 70 % acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar el compuesto base (70 mg, 0,12 mmol, 55 % de rendimiento) como un sólido de color amarillo claro. MS (ESI) *m/z* 564,5 $[M+1]^+$.

[00246] 3-(5-(((3S,5S)-5-Metilpirrolidin-3-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona. A una solución de x(2S,4S)-4-((2-(1-(4-metoxibencil)-2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)oxi)-2-metilpirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (70 mg, 0,12 mmol) en TFA (3 mL, 0,12 mmol) se añadió ácido trifluorometanosulfónico (0,05 mL, 0,62 mmol). La mezcla se agitó durante 12 h a 60 °C bajo nitrógeno. La solución resultante se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con agua, se ajustó a pH 6~7 con bicarbonato de sodio saturado y se filtró. El producto en crudo se purificó mediante cromatografía flash de fase inversa (10-30 acetonitrilo + TFA al 0,05 % en agua, durante 20 min) para proporcionar el compuesto base (40 mg, 0,12 mmol, 97 % de rendimiento) como un aceite amarillo claro. MS (ESI) *m/z* 344,1 $[M+1]^+$.

[00247] 3-(5-(((3S,5S)-5-Metil-1-((2-metilquinolin-6-il)metil)pirrolidin-3-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona. A una solución de 3-(5-(((3S,5S)-5-metilpirrolidin-3-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (40 mg, 0,12 mmol), 2-metilquinolina-6-carbaldehído (30 mg, 0,17 mmol) y trietilamina (0,02 mL, 0,14 mmol) en diclorometano (3 mL) se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (99 mg, 0,47 mmol). El matraz se evacuó y se lavó tres veces con nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h bajo nitrógeno. La solución resultante se concentró a 25 °C bajo presión reducida. El producto en crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (0-10 % metanol en diclorometano) y se purificó adicionalmente mediante HPLC preparativa de fase inversa con las siguientes condiciones: Columna: X select CSH OBD 30*150 mm, 5 μm; Fase móvil A: agua (0,05% TFA), Fase móvil B: acetonitrilo; tasa de flujo: 60 mL/min; Gradiente: 3 B a 23 B en 7 min; 210/254nm; RT1:7,47. Las fracciones que contenían el producto deseado se recogieron y evaporaron a presión reducida para proporcionar el compuesto base (22,4 mg, 0,045 mmol, 38 % de rendimiento) como un sólido blancuzco. ^{1}RMN H (400 MHz, metanol-d_4) δ 8,78 (t, 1H), 8,35 (d, 1H), 8,25-8,15 (m, 2H), 7,92-7,88 (m, 1H), 7,70-7,59 (m, 1H), 7,09 (m, 1H), 7,01-6,92 (m, 1H), 5,27-5,12 (m, 2H), 4,88 (m, 1H), 4,68 (m, 1H), 4,53-4,37 (m, 2H), 4,15 (m, 1H),

4,06- 3,96 (m, 1H), 3,70 (t, *j* = 12,4 Hz, 2H), 3,00 (s, 3H), 2,99-2,92 (m, 1H), 2,86-2,82 (m, 1H), 2,66-2,62 (m, 1H), 2,51-2,40 (m, 1H), 2,27-2,20 (m, 1H), 2,20-2,17 (m, 1H), 1,61 (t, 3H); MS (ESI) *m/z* 499,2 $[M+1]^+$.

Ejemplo S44. 3-(5-(((S)-1-((2-(Difluorometil)quinolin-6-il)metil)pirrolidin-3-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona



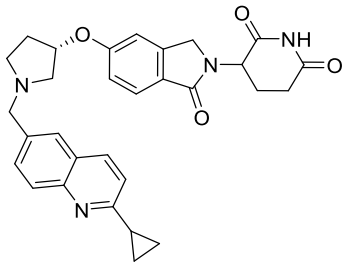
[00248] 6-Bromo-2-(difluorometil)quinolona. A una solución agitada de 6-bromoquinolina-2-carbaldehído (400 mg, 1,69 mmol) en diclorometano (15 mL) se añadió la solución de trifluoruro de bis(2-metoxietil)aminoazufre (749 mg, 3,39 mmol) en diclorometano y etanol (0,02 mL) a 0 °C. La mezcla se agitó durante 12 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se diluyó con diclorometano, se lavó con bicarbonato de sodio saturado, salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (0 a 50 % acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar el compuesto base (300 mg, 1,16 mmol, 68 % de rendimiento) como un sólido de color amarillo claro. MS (ESI) *m/z* 258,0 $[M+1]^+$.

[00249] 2-(Difluorometil)quinolina-6-carbaldehído. A una solución de 6-bromo-2-(difluorometil)quinolina (290 mg, 1,12 mmol), isocianuro de terc-butilo (93 m, 1,12 mmol), 1,2-bis(difenilfosfino)etano (90 mg, 0,22 mmol) y formiato de sodio (153 mg, 2,25 mmol) en DMSO (6 mL) se añadió acetato de paladio (II) (25 mg, 0,11 mmol). La mezcla se agitó durante 3 h a 120 °C bajo nitrógeno. La solución resultante se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto en crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice (0 a 50 % acetato de etilo en éter de petróleo) para obtener el compuesto base (70 mg, 0,33 mmol, 30 % de rendimiento) como un sólido de color amarillo claro. MS (ESI) *m/z* 208,1 $[M+1]^+$.

[00250] 3-(5-(((S)-1-((2-(Difluorometil)quinolin-6-il)metil)pirrolidin-3-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona. A una solución de 3-(1-oxo-5-(((S)-pirrolidin-3-il)oxi)isoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (95 mg, 0,29 mmol), 2-(difluorometil)quinolina-6-carbaldehído (60 mg, 0,29 mmol) y trietilamina (0,08 mL, 0,58 mmol) en diclorometano (4 mL) se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (245 mg, 1,16 mmol). El matraz se evacuó y se lavó cinco veces con nitrógeno. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h bajo

nitrógeno. La solución resultante se concentró a 25 °C bajo presión reducida. El producto en crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (0-10% metanol en diclorometano) y se purificó más por HPLC preparativa con las siguientes condiciones: Columna: Sun Fire Prep C18 OBD, 19×150 mm 5 μm 10 nm; Fase Móvil A: agua (0,1% ácido fórmico), Fase Móvil B: acetonitrilo; tasa de flujo: 60 mL/min; Gradiente: 5 B a 18 B en 10 min; 254/210nm; RT_1: 10,33. Las fracciones que contenían el producto deseado se recogieron y evaporaron a presión reducida para proporcionar el compuesto base (36,8 mg, 0,07 mmol, 24 % de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}RMN H (400 MHz, metanol-d_4) δ 8,52 (dd, *j* = 8,5, 1,9 Hz, 1H), 8,13 (d, *j* = 8,7 Hz, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,93 (dd, *j* = 8,7, 1,9 Hz, 1H), 7,80 (d, *j* = 8,5 Hz, 1H), 7,71 (d, *j* = 8,4 Hz, 1H), 7,11-6,98 (m, 2H), 6,87-6,72 (m, 1H), 5,14-5,07 (m, 2H)), 4,51-4,36 (m, 2H), 4,12-4,00 (m, 2H), 3,16-3,13 (m, 1H), 3,11-2,99 (m, 2H), 2,91-2,73 (m, 3H), 2,55-2,39 (m, 2H), 2,21-2,03 (m, 2H); MS (ESI) *m/z* 521,1 $[M+1]^+$.

Ejemplo S45. 3-(5-(((S)-1-((2-Ciclopropilquinolin-6-il)metil)pirrolidin-3-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona

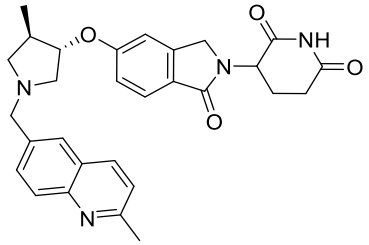


[00251] 6-Bromo-2-ciclopropilquinolina. A una solución agitada de (2-amino-5-bromofenil)metanol (700 mg, 3,46 mmol) en tolueno (10 mL) se añadió 1-ciclopropiletanona (583 mg, 6,93 mmol) y terc-butóxido de litio (554 mg, 6,93 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 110 °C durante 2 días. Entonces la mezcla resultante se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0 a 50 % acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar el compuesto base (300 mg, 1,21 mmol, 35 % de rendimiento) como un aceite amarillo. MS (ESI) *m/z* 248,0 $[M+1]^+$.

[00252] 2-Ciclopropilquinolina-6-carbaldehído. A una solución agitada de 6-bromo-2-ciclopropilquinolina (290 mg, 1,17 mmol) en DMSO (5 mL) se añadió formiato de sodio (0,16 g, 2,34 mmol), 1,2-bis(difenilfosfino)etano (47 mg, 0,12 mmol), acetato de paladio (53 mg, 0,23 mmol) e isocianuro de terc-butilo (1,5 mL, 1,32 mmol). La mezcla resultante se agitó a 120 °C durante 3 h bajo nitrógeno. A la solución de reacción se añadió agua y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía flash de fase inversa para proporcionar el compuesto base (130 mg, 0,65 mmol, 56 % de rendimiento) como un sólido amarillo. MS (ESI) *m/z* 198,2 $[M+1]^+$.

[00253] 3-(5-(((S)-1-((2-Ciclopropilquinolin-6-il)metil)pirrolidin-3-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona. A una solución agitada de 3-(1-oxo-5-(((S)-pirrolidin-3-il)oxi)isoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (100 mg, 0,30 mmol) en diclorometano (3 mL) se añadió 2-ciclopropilquinolina-6-carbaldehído (72 mg, 0,37 mmol), triacetoxiborohidruro de sodio (258 mg, 1,22 mmol) y trietilamina (0,05 mL, 0,37 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se filtró y los filtrados se concentraron. El residuo se disolvió con DMF y se purificó por HPLC preparativa con las siguientes condiciones: Columna Sunfire Prep C18 OBD, 19×150 mm 5 μm 10 nm; Fase Móvil A: agua (ácido fórmico al 0,1%), Fase Móvil B: acetonitrilo; tasa de flujo: 60 mL/min; Gradiente: 3 B a 20 B en 7 min; 254/210nm; RT1:5,96; RT2. Las fracciones que contenían el producto deseado se recogieron y evaporaron a presión reducida para proporcionar el compuesto base (37,2 mg, 0,073 mmol, 24 % de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}RMN H (300 MHz, metanol-d_4) δ 88,18 (d, *j* = 8,6 Hz, 1H), 7,96 (d, *j* = 8,7 Hz, 1H), 7,90 (d, *j* = 1,7 Hz, 1H), 7,83-7,68 (m, 2H), 7,30 (d, *j* = 8,6 Hz, 1H), 7,13-7,02 (m, 2H), 5,13 (m, 2H), 4,44 (m, 2H), 4,22 (d, *j* = 2,3 Hz, 2H), 3,42 (m,1H), 3,25 (m, 2H), 3,07 (m, 1H), 2,92-2,73 (m, 2H), 2,53-2,40 (m, 2H), 2,31 (m, 1H), 2,20-2,10 (m, 2H), 1,16 (m, 4H); MS (ESI) *m/z* 511,0 $[M+1]^+$.

Ejemplo S46. 3-(5-(((S)-1-((2-Ciclopropilquinolin-6-il)metil)pirrolidin-3-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona



[00254] (3R,4S)-3-(bromometil)-4-hidroxipirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo. A una solución de (3S,4S)-3-hidroxi-4-(hidroximetil)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (300 mg, 1,38 mmol), 2,6-dimetilpiridina (600 mg, 5,60 mmol) en acetona (15 mL) se añadió gota a gota cloruro de metanosulfonilo (0,12 mL, 1,53 mmol) a 0 °C y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 h bajo nitrógeno. Luego la mezcla de reacción se filtró. Al filtrado se añadió bromuro de sodio (600 mg, 5,83 mmol) y la mezcla se agitó durante 3 h a 75 °C bajo nitrógeno. A la mezcla resultante se añadió agua y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (0 a 50 % acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar el compuesto base (350 mg, 1,25 mmol, 90 % de rendimiento) como un aceite incoloro. ^{1}RMN H (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 4,31 (m, 1H), 3,70 (m, 2H), 3,42 (m, 2H), 3,27 (m, 2H), 2,52 (m, 1H), 1,48 (s, 9H).

[00255] (3S,4R)-3-hidroxi-4-metilpirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo. A una solución

de (3R,4S)-3-(bromometil)-4-hidroxipirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (600 mg, 2,14 mmol) en DMSO (8 mL) se añadió borohidruro de sodio (600 mg, 15,86 mmol) a 0 ºC en varias porciones y la solución resultante se agitó a 80 ºC durante 2 h bajo nitrógeno. A la mezcla resultante se añadió agua y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (0 a 50 % acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar el compuesto base (350 mg, 1,74 mmol, 81 % de rendimiento) como un aceite incoloro. ^{1}RMN H (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 3,86 (m, 1H), 3,66-3,49 (m, 2H), 3,25-3,11 (m, 1H), 2,96 (m, 1H), 2,09 (m, 1H), 1,42 (s, 9H), 1,03- 0,91 (día, 3H).

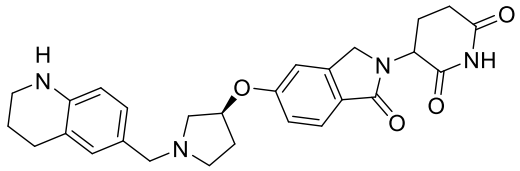
[00256] (3S,4R)-3-((2-(1-(4-metoxibencil)-2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)oxi)-4-metilpirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo. Una mezcla de 3-(5-bromo-1-oxoisoindolin-2-il)-1-(4-metoxibencil)piperidina-2,6-diona (350 mg, 0,79 mmol), (3S,4R)-3-hidroxi-4-metilpirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (500 mg, 2,48 mmol), carbonato de potasio (110 mg, 0,80 mmol), 4,4'-Di-terc-butil-2,2'-bipiridina (11 mg, 0,04 mmol), quinuclidina (24 mg, 0,22 mmol) y hexafluorofosfato de (4,4'-Di-t-butil-2,2'-bipiridina)bis[3,5-difluoro-2-[5-trifluorometil-2-piridinil-kN)fenil-kC]iridio(III) (10 mg, 0,01 mmol) en acetonitrilo (0,50 mL)/N,N-dimetilacetamida (1,5 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 12 h con irradiación con LED azul de 90 W en nitrógeno. A la mezcla resultante se añadió agua y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (0 a 50 % acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar el compuesto base (150 mg, 0,27 mmol, 34 % de rendimiento) como un semisólido de color amarillo claro. MS (ESI) *m/z* 586,1 $[M+23]^+$.

[00257] 3-(5-(((3S,4R)-4-metilpirrolidin-3-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona; Ácido 2,2,2-trifluoroacético. A una solución de (3S,4R)-3-((2-(1-(4-metoxibencil)-2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)oxi)-4-metilpirrolidin-1-carboxilatode terc-butilo (200 mg, 0,35 mmol) en TFA (5 mL) se añadió ácido trifluorometanosulfónico (0,2 mL) a 0 ºC y la solución se agitó a 60 ºC durante 2 h bajo nitrógeno. La solución se concentró y al residuo se le añadió bicarbonato de sodio a pH ~5 y se filtró. El filtrado se purificó por flash de fase inversa (0-40 % acetonitrilo + 0,05 % de TFA en agua, durante 25 min) para proporcionar el compuesto base (120 mg, 0,26 mmol, 74 % de rendimiento) como un semisólido blancuzco. MS (ESI) *m/z* 344,0 $[M+1]^+$.

[00258] 3-(5-(((3S,4R)-4-Metil-1-((2-metilquinolin-6-il)metil)pirrolidin-3-il)-oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona. A una solución de 3-(5-(((3S,4R)-4-metilpirrolidin-3-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona; ácido 2,2,2-trifluoroacético (120 mg, 0,26 mmol) y 2-metilquinolina-6-carbaldehído (50 mg, 0,29 mmol) en diclorometano (5 mL) se añadió trietilamina (0,08 mL, 0,59 mmol) y triacetoxiborohidruro de sodio (110 mg, 0,52 mmol)

a 0 ºC. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mayor parte de la solución se eliminó y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (0-10% metanol en diclorometano) y se purificó adicionalmente por HPLC preparativa con las siguientes condiciones: Columna Sunfire Prep C18 OBD, 19×150 mm 5 µm 10 nm; Fase Móvil A: agua (ácido fórmico al 0,1%), Fase Móvil B: acetonitrilo; Tasa de flujo: 60 mL/min; Gradiente: 2 B a 20 B en 7 min; 254/220nm; RT1:6,53; RT2. Las fracciones que contenían el producto deseado se recogieron y evaporaron a presión reducida para proporcionar el compuesto base (23,4 mg, 0,047 mmol, 19 % de rendimiento) como un sólido blancuzco. ^{1}RMN H (400 MHz, metanol-d_4) δ 8,25 (m, 1H), 8,02-7,92 (m, 2H), 7,83 (dd, *j* = 8,7, 2,0 Hz, 1H), 7,72 (dd, *j* = 8,4, 1,9 Hz, 1H), 7,48 (d, *j* = 8,5 Hz, 1H), 7,11-7,01 (m, 2H), 5,13 (dd, *j* = 13,4, 5,1 Hz, 1H), 4,75 (m ,1H), 4,61-4,35 (m, 2H), 4,20 (m, 2H), 3,42 (m, 2H), 3,33-3,21 (m, 1H), 2,98- 2,85 (m, 1H), 2,84-2,74 (m, 4H), 2,71-2,56 (m, 2H), 2,48 (m, 1H), 2,16 (m, 1H), 1,26 (d, *j* = 6,7 Hz, 3H); MS (ESI) *m/z* 499,1 $[M+1]^+$.

Ejemplo S47. 3-(1-oxo-5-(((S)-1-((1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il)metil)pirrolidin-3-il)oxi)isoindolin-2-il)piperidina -2,6-diona



[00259] 1-(2,4-Dimetoxibencil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolina. A una solución de 1,2,3,4-tetrahidroquinolina (1 g, 7,51 mmol) y 2,4-dimetoxibenzaldehído (1,5 g, 9,01 mmol) en metanol (15 mL) se añadió ácido acético (0,1 mL) a temperatura ambiente. Después de agitar durante 0,5 horas a 0 °C, se añadió a la reacción ciano borohidruro de sodio (1,44 g, 22,92 mmol) en varias porciones a 0 °C bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó durante 12 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se inactivó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron. El producto en crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (0 a 50 % acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar el compuesto base (1,2 g, 4,22 mmol, 56 % de rendimiento) como un aceite de color amarillo claro. MS (ESI) *m/z* 284,1 $[M+1]^+$.

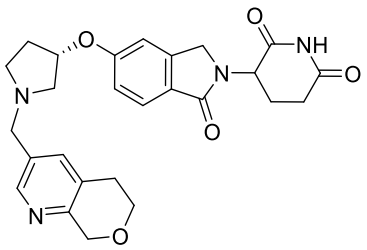
[00260] 1-(2,4-Dimetoxibencil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolina-6-carbaldehído. Se añadió gota a gota oxicloruro de fósforo (1,08 g, 7,05 mmol) a DMF anhidro (773 mg, 10,59 mmol) a 0 °C, luego la mezcla se agitó durante 30 min a esta temperatura. A la mezcla de reacción se le añadió gota a gota una solución de 1-(2,4-dimetoxibencil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolina (1 g, 3,53 mmol) en DMF (2 mL). La mezcla resultante se agitó durante 12 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se inactivó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron. El producto

en crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (0 a 50 % acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar el compuesto base (450 mg, 1,44 mmol, 40 % de rendimiento) como un aceite de color amarillo claro. MS (ESI) *m/z* 312,1 $[M+1]^+$.

[00261] 3-(5-(((S)-1-((1-(2,4-Dimetoxibencil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il)metil)pirrolidin-3-il)oxi) -1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona. A una solución agitada de 3-(1-oxo-5-(((S)-pirrolidin-3-il)oxi)isoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (150 mg, 0,46 mmol), 1-(2,4-dimetoxibencil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolina-6-carbaldehído (142 mg, 0,45 mmol) y trietilamina (92 mg, 0,91 mmol) en diclorometano (8 mL) se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (386 mg, 1,82 mmol) a 0 °C. Luego, la mezcla de reacción se agitó durante 3 h a temperatura ambiente bajo nitrógeno. La mezcla resultante se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (0 a 100 % acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar el compuesto base (200 mg, 0,32 mmol, 71 % de rendimiento) como un aceite amarillo claro. MS (ESI) *m/z* 625,3 $[M+1]^+$.

[00262] 3-(1-oxo-5-(((S)-1-((1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il)metil)pirrolidin-3-il)oxi)isoindolin-2-il)piperidina -2,6-diona. A una solución agitada de 3-(5-(((S)-1-((1-(2,4-dimetoxibencil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il)metil)pirrolidin-3-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (180 mg, 0,29 mmol) en diclorometano (4 mL) se añadió TFA (1 mL) a 0 °C. La mezcla se agitó durante 1 h a temperatura ambiente bajo nitrógeno. La solución resultante se concentró a temperatura ambiente bajo presión reducida. El producto en crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (0-10 % metanol en diclorometano) y se purificó adicionalmente mediante HPLC preparativa con las siguientes condiciones: Columna: Sun Fire Prep C18 OBD, 19×150 mm 5 μm 10 nm; Fase Móvil A: agua (ácido fórmico al 0,1%), Fase Móvil B: acetonitrilo; Tasa de flujo: 60 mL/min; Gradiente: 2 B a 18 B en 7 min; 254/210nm; RT_1:5,26. Las fracciones que contenían el producto deseado se recogieron y evaporaron a presión reducida para proporcionar el compuesto base (33,6 mg, 0,070 mmol, 23 % de rendimiento) como un sólido blancuzco. ^{1}RMN H (400 MHz, metanol-d_4) δ 8,50 (s, 1H), 7,74 (d, *j* = 8,4 Hz, 1H), 7,13 (d, *j* = 2,2 Hz, 1H), 7,07 (dd, *j* = 8,4, 2,2 Hz, 1H), 7,00-6,92 (m, 2H), 6,52-6,45 (m, 1H), 5,22 (s, 1H), 5,12 (dd, *j* = 13,3, 5,2 Hz, 1H), 4,48-4,44 (m, 2H), 4,16-4,04 (m, 2H), 3,50-3,42 (m, 3H), 3,30-3,21 (m, 3H), 2,95-2,85 (m , 1H), 2,83-2,76(m, 1H), 2,73-2,68 (m, 2H), 2,59-2,39 (m, 2H), 2,31-2,20 (m, 1H), 2,19-2,12 (m, 1H), 1,93 -1,82 (m, 2H); MS (ESI) *m/z* 473,3 $[M-1]^-$.

Ejemplo S48. 3-(5-(((S)-1-((5,8-Dihidro-6H-pirano[3,4-b]piridin-3-il)metil)pirrolidin-3-il)oxi)-1- oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona



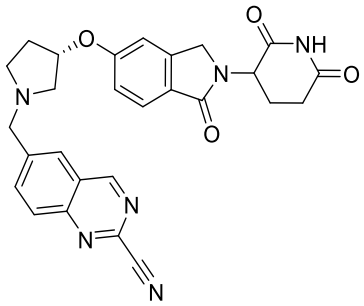
[00263] **(5, 8-Dihidro-6H-pirano[3,4-b]piridin-3-il)metanol.** A una solución agitada de ácido 6,8-dihidro-5H-pirano[3,4-b]piridin-3-carboxílico (150 mg, 0,84 mmol) en THF (8 mL) se añadió hidruro de litio y aluminio (2,5 N en THF, 0,5 mL, 1,25 mmol) a 0 °C bajo nitrógeno. Luego, la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a esta temperatura. La mezcla se inactivó con agua, se filtró, se concentró y el producto en crudo se purificó mediante cromatografía flash de fase inversa (10-70 % acetonitrilo + 0,05 % bicarbonato de amonio en agua, durante 20 min) para proporcionar el compuesto base (50 mg, 0,30 mmol, 36 % de rendimiento) como un aceite amarillo claro. MS (ESI) *m/z* 166,1 $[M+1]^+$.

[00264] **5,8-Dihidro-6H-pirano[3,4-b]piridina-3-carbaldehído.** A una solución agitada de (5,8-dihidro-6H-pirano[3,4-b]piridin-3-il)metanol (50 mg, 0,30 mmol) en diclorometano (5 mL) se añadió dióxido de manganeso (395 mg, 4,54 mmol) a temperatura ambiente y se agitó durante 12 h a 60 °C bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró para proporcionar el compuesto base (40 mg, 0,24 mmol, 81 % de rendimiento). MS (ESI) *m/z* 164,1 $[M+1]^+$.

[00265] **3-(5-(((S)-1-((5,8-Dihidro-6H-pirano[3,4-b]piridin-3-il)metil)pirrolidin-3-il)oxi)-1- oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona.** A una solución agitada de 3-(1-oxo-5-(((S)-pirrolidin-3-il)oxi)isoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (60 mg, 0,18 mmol) y 5,8-dihidro-6H-pirano[3,4-b]piridin-3-carbaldehído (30 mg, 0,18 mmol) en diclorometano (6 mL) se añadió trietilamina (0,05 mL, 0,37 mmol) y triacetoxiborohidruro de sodio (154 mg, 0,73 mmol) a 0 °C y la mezcla se agitó durante 2 h a temperatura ambiente bajo nitrógeno. La solución resultante se concentró a 25 °C bajo presión reducida. El producto en crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (0-10 % metanol en diclorometano) y se purificó adicionalmente mediante HPLC preparativa con las siguientes condiciones: Columna: X select CSH OBD 30*150 mm, 5 μm; Fase móvil A: agua (0,05% TFA), Fase móvil B: acetonitrilo; tasa de flujo: 60 mL/min; Gradiente: 3 B a 17 B en 10 min; 254/210nm; RT_1: 7,98. Las fracciones que contenían el producto deseado se recogieron y evaporaron a presión reducida para proporcionar el compuesto base (20 mg, 0,042 mmol, 23 % de rendimiento) como un semisólido de color amarillo claro. ^{1}RMN H (400 MHz, metanol-d_4) δ 8,53 (s, 1H), 7,83-7,77 (m, 2H), 7,18 (s, 1H), 7,13 (d, *j* = 8,3 Hz, 1H), 5,36 (s, 1H), 5,15 (dd, *j* = 13,3, 5,2 Hz, 1H), 4,79 (s, 2H), 4,56 (s, 2H), 4,51-4,40 (m, 2H), 4,01 (t, *j* = 5,6 Hz, 2H), 3,75 (m, 3H), 3,58 (m, 1H), 3,00-2,86 (m, 3H), 2,80-2,75 (m, 1H), 2,65 (m, 1H), 2,49-2,31 (m, 2H), 2,20-2,16 (m, 1H). MS

(ESI) *m/z* 477,1 $[M+1]^+$.

Ejemplo S49. 6-(((3S)-3-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)oxi)pirrolidin-1-il)metil)quinazolina-2-carbonitrilo



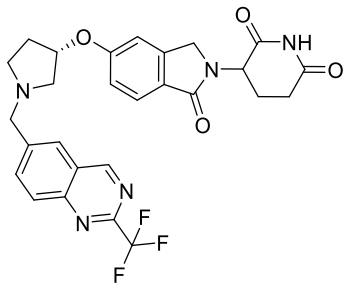
[00266] **6-Metilquinazolina-2-carbonitrilo.** A una solución agitada de 2-cloro-6-metil-quinazolina (160 mg, 0,90 mmol) en NMP (5 mL) se añadió cianuro de zinc (126 mg, 1,07 mmol) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio (65 mg, 0,070 mmol). La mezcla anterior se agitó a 90 °C durante 12 h bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0 a 35 % acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar el compuesto base (120 mg, 0,71 mmol, 79 % de rendimiento) como un sólido amarillo. MS (ESI) *m/z* 170,2 $[M+1]^+$.

[00267] **6-(Bromometil)quinazolina-2-carbonitrilo.** A una solución de 6-metilquinazolina-2-carbonitrilo (100 mg, 0,59 mmol) en tetracloruro de carbono (3 mL) se le añadió NBS (125 mg, 0,70 mmol) y peróxido de benzoílo (15 mg, 0,06 mmol). La mezcla anterior se agitó a 80 °C durante 12 h bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0 a 35 % acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar el compuesto base (60 mg, 0,24 mmol, 41 % de rendimiento) como un sólido amarillo. MS (ESI) *m/z* 248,1 $[M+1]^+$.

[00268] **6-(((3S)-3-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)oxi)pirrolidin-1-il)metil)quinazolin-2-carbonitrilo.** A una solución de 6-(bromometil)quinazolina-2-carbonitrilo (60 mg, 0,24 mmol) y 3-[1-oxo-5-[(3S)-pirrolidin-3-il]oxi-isoindolin-2-il] piperidina-2,6-diona (80 mg, 0,24 mmol) en acetonitrilo (3 mL) se añadió carbonato de potasio (100 mg, 0,72 mmol). El matraz se evacuó y se lavó cinco veces con nitrógeno. La mezcla se agitó durante 5 h a temperatura ambiente bajo nitrógeno. La mezcla resultante se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía flash de fase inversa (10-100 % acetonitrilo + 0,05 % TFA en agua, durante 25 min) y HPLC preparativa (columna: Sunfire Prep C18 OBD, 19 × 150 mm 5 μm 10 nm; fase móvil A : agua (ácido fórmico al 0,1%), Fase Móvil B: acetonitrilo; Tasa de flujo: 60 mL/min; Gradiente: 5 B a 30 B en 7 min; 254/210nm; RT_1:4,97. Las fracciones que contenían el producto deseado se recogieron y

evaporaron a presión reducida para proporcionar el compuesto base (16 mg, 0,032 mmol, 13 % de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}RMN H (300 MHz, metanol-d_4) δ 9,60 (d, *j* = 0,9 Hz, 1H), 8,22 (d, *j* = 9,9 Hz, 2H), 8,12 (d, *j* = 8,6 Hz, 1H), 7,70 (d, *j* = 8,4 Hz, 1H), 7,09-7,00 (m, 2H), 5,11-5,07 (m, 2H), 4,42 (d, *j* = 3,9 Hz, 2H), 4,04 (s, 2H), 3,09-2,74 (m, 6H), 2,49-2,45 (m, 2H), 2,20-2,02 (m, 2H). MS (ESI) *m/z* 497,2 $[M+1]^+$.

Ejemplo S50. 3-(1-oxo-5-(((S)-1-((2-(trifluorometil)quinazolin-6-il)metil)pirrolidin-3-il)oxi)isoindolin-2-il)piperidina-2, 6-diona



[00269] 6-metil-2-(trifluorometil)-4H-benzo[d][1,3]oxazin-4-ona. A una solución de ácido 2-amino-5-metilbenzoico (2 g, 13,23 mmol) en diclorometano (30 mL) se añadió lentamente con agitación anhídrido trifluoroacético (3,5 mL). La mezcla de reacción se agitó durante 12 h a temperatura ambiente bajo nitrógeno. La mezcla resultante se evaporó a presión reducida. El residuo se vertió en hielo y se filtró para proporcionar el compuesto base (500 mg, 2,18 mmol, 16 % de rendimiento) como un sólido amarillo claro.

[00270] 6-Metil-2-(trifluorometil)quinazolin-4(1H)-ona. Una solución de 6-metil-2-(trifluorometil)-4H-benzo[d][1,3]oxazin-4-ona (500 mg, 2,18 mmol) en DMF (10 mL) se agitó a 0 °C en primer lugar y luego se calentó a temperatura ambiente durante la noche bajo amoníaco (~ 2 bar). El producto en crudo se purificó mediante cromatografía flash de fase inversa (10-40 % acetonitrilo + 0,05 % bicarbonato de amonio en agua, durante 25 min) para proporcionar el compuesto base (350 mg, 1,53 mmol, 70 % de rendimiento) como un sólido amarillo claro. MS (ESI) *m/z* 229,0 $[M+1]^+$.

[00271] 4-Cloro-6-metil-2-(trifluorometil)quinazolina. La solución de 6-metil-2-(trifluorometil)quinazolin-4(1H)-ona (330 mg, 1,31 mmol) en oxicloruro de fósforo (10 mL) se agitó a 100 °C durante 3 h en nitrógeno. La mezcla de reacción se enfrió y se evaporó a presión reducida. El residuo se diluyó con acetato de etilo, se lavó con bicarbonato de sodio saturado y salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró. El producto en crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (0 a 50 % acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar el compuesto base (220 mg, 0,89 mmol, 68 % de rendimiento) como un sólido blancuzco. MS (ESI) *m/z* 246,9 $[M+1]^+$.

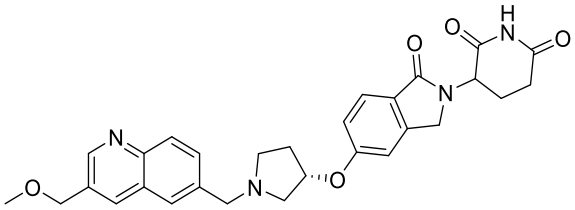
[00272] 6-Metil-2-(trifluorometil)quinazolina. A una solución de 4-cloro-6-metil-2-(trifluorometil)quinazolina (200 mg, 0,81 mmol) en acetato de etilo (10 mL) se añadió carbonato de cesio (790 mg, 2,43 mmol) y paladio sobre carbón al 10% (100 mg, humedecidos con agua al

50% aprox.) bajo nitrógeno. Luego, la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente bajo hidrógeno (~2 bar). La mezcla resultante se diluyó con acetato de etilo, se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto base (160 mg, 0,75 mmol, 93 % de rendimiento). MS (ESI) *m/z* 213,1 $[M+1]^+$.

[00273] 6-(Bromometil)-2-(trifluorometil)quinazolina. A una solución agitada de 6-metil-2-(trifluorometil)quinazolina (150 mg, 0,70 mmol) en tetracloruro de carbono (10 mL) se añadió NBS (151 mg, 0,85 mmol) y peróxido de benzoílo (17 mg, 0,07 mmol) a temperatura ambiente. Luego, la mezcla de reacción se agitó durante 12 h a 60 °C bajo nitrógeno. La mezcla resultante se concentró y el residuo se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron. El producto en crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice (0 a 50 % acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar el compuesto base (150 mg, 0,52 mmol, 74 % de rendimiento) como un sólido blanco. MS (ESI) *m/z* 290,9 $[M+1]^+$.

[00274] 3-(1-Oxo-5-(((S)-1-((2-(trifluorometil)quinazolin-6-il)metil)pirrolidin-3-il)oxi)isoindolin-2-il)piperidina-2, 6-diona. A una solución agitada de 6-(bromometil)-2-(trifluorometil)quinazolina (62 mg, 0,21 mmol) en acetonitrilo (3 mL) se añadió carbonato de potasio (88 mg, 0,64 mmol) y 3-(1-oxo-5-(((S)-pirrolidin-3-il)oxi)isoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (70 mg, 0,21 mmol) a temperatura ambiente. Luego la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla de reacción resultante se filtró y se concentró a temperatura ambiente bajo presión reducida. El producto en crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice (0-10 % metanol en diclorometano) y se purificó adicionalmente por HPLC preparativa con las siguientes condiciones: Columna: Sun Fire Prep C18 OBD, 19×150 mm 5 μm 10 nm; Fase Móvil A: agua (ácido fórmico al 0,1%), Fase Móvil B: acetonitrilo; Tasa de flujo: 60 mL/min; Gradiente: 5 B a 35 B en 7 min, 254/210 nm; RT_1: 6,32. Las fracciones que contenían el producto deseado se recogieron y evaporaron a presión reducida para proporcionar el compuesto base (34,3 mg, 0,06 mmol, 29 % de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}RMN H (400 MHz, metanol-d_4) δ 9,68 (s, 1H), 8,24-8,18 (m, 3H), 7,71 (dd, *j* = 8,6, 1,8 Hz, 1H), 7,11-7,01 (m, 2H), 5,12-5,08 (m, 2H), 4,51-4,36 (m, 2H), 4,07 (s, 2H), 3,18-3,09 (m, 1H)), 3,08-2,91 (m, 3H), 2,84-2,72 (m, 2H), 2,55-2,43 (m, 2H), 2,22-2,02 (m, 2H). MS (ESI) *m/z* 540,1 $[M+1]^+$.

Ejemplo S51. 3-(5-(((S)-1-((3-(Metoximetil)quinolin-6-il)metil)pirrolidin-3-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona



[00275] (6-Bromoquinolin-3-il)metanol. A una solución agitada de 6-bromoquinolina-3-

carboxilato de metilo (500 mg, 1,88 mmol) en THF (20 mL) se añadió hidruro de litio y aluminio (2,5 M en THF, 0,75 mL, 1,88 mmol) a 0 °C bajo nitrógeno. Luego, la mezcla de reacción se agitó durante 0,5 horas a 0 °C bajo nitrógeno. La mezcla resultante se inactivó con agua, se añadió sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto base (380 mg, 1,60 mmol, 88 % de rendimiento) como un sólido naranja. MS (ESI) *m/z* 238,0 $[M+1]^+$.

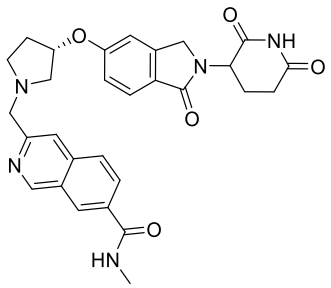
[00276] 6-Bromo-3-(metoximetil)quinolina. A una solución agitada de (6-bromoquinolin-3-il)metanol (380 mg, 1,60 mmol) en THF (15 mL) se añadió hidruro de sodio (dispersión al 60 % en aceite mineral, 65 mg, 1,63 mmol) a 0 °C y la mezcla resultante se agitó durante 30 min a temperatura ambiente y luego se añadió yodometano (339 mg, 2,39 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 12 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se inactivó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (0 a 40 % acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar el compuesto base (260 mg, 1,03 mmol, 64 % de rendimiento) como un sólido amarillo. MS (ESI) *m/z* 252,0 $[M+1]^+$.

[00277] 3-(Metoximetil)quinolina-6-carbaldehído. A una solución de 6-bromo-3-(metoximetil)quinolina (240 mg, 0,95 mmol), formiato de sodio (129 mg, 1,90 mmol), acetato de paladio (II) (21 mg, 0,0094 mmol) y 1,2-bis(difenilfosfino)etano (76 mg, 0,19 mmol) en DMSO (10 mL) se añadió isocianuro de terc-butilo (118 mg, 1,43 mmol). La mezcla se agitó a 120 °C durante 4 h bajo nitrógeno. La solución resultante se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El producto en crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice (0 a 50 % acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar el compuesto base (80 mg, 0,39 mmol, 41 % de rendimiento) como un sólido amarillo. MS (ESI) *m/z* 202,2 $[M+1]^+$.

[00278] 3-(5-(((S)-1-((3-(metoximetil)quinolin-6-il)metil)pirrolidin-3-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona. A una solución agitada de 3-(metoximetil)quinolina-6-carbaldehído (70 mg, 0,35 mmol), 3-(1-oxo-5-(((S)-pirrolidin-3-il)oxi)isoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (115 mg, 0,35 mmol) y trietilamina (0,10 mL, 0,69 mmol) en diclorometano (3 mL) se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (295 mg, 1,39 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h bajo nitrógeno. La mezcla de reacción resultante se filtró y se concentró a 25 °C bajo presión reducida. El producto en crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice (0-10 % metanol en diclorometano) y se purificó adicionalmente por HPLC preparativa con las siguientes condiciones: Columna: Sun Fire Prep C18 OBD, 19×150 mm 5 μm 10 nm; Fase Móvil A: agua (0,1% ácido fórmico), Fase Móvil B: acetonitrilo; tasa de flujo: 60 mL/min; Gradiente: 5 B a 30 B en 7 min, 254/210 nm; RT_1: 4,52. Las fracciones que contenían el producto deseado se recogieron y evaporaron a presión reducida

para proporcionar el compuesto base (35,1 mg, 0,068 mmol, 19 % de rendimiento) como un sólido blancuzco. ^{1}RMN H (400 MHz, metanol-d_4) δ 8,87 (d, *j* = 2,1 Hz, 1H), 8,31 (m, 2H), 8,08 (d, *j* = 8,7 Hz, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,87 (dd, *j* = 8,8, 2,0 Hz, 1H), 7,72 (d, *j* = 8,4 Hz, 1H), 7,13-7,03 (m, 2H), 5,18-5,08 (m, 2H), 4,71 (s, 2H), 4,51-4,36 (m, 2H), 4,24 (m, 2H), 3,50 (s, 3H), 3,40-3,34 (m, 1H), 3,24 (m, 2H), 3,05 (m, 1H), 2,91-2,84 (m, 1H), 2,83-2,74 (m, 1H), 2,59-2,41 (m, 2H), 2,17-2,11 (m, 2H); MS (ESI) *m/z* 515,2 $[M+1]^+$.

Ejemplo S52. 3-(((3S)-3-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)oxi)pirrolidin-1-il)metil)-N-metilisoquinolina-7-carboxamida



[00279] (7-Bromoisoquinolin-3-il)metanol. A una solución agitada de 7-bromoisoquinolin-3-carboxilato de metilo (500 mg, 1,88 mmol) en THF (4 mL) y etanol (0,40 mL) se añadió borohidruro de sodio (142 mg, 3,76 mmol) a temperatura ambiente. Luego, la mezcla de reacción se agitó durante 12 h a temperatura ambiente bajo nitrógeno. La mezcla resultante se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron para proporcionar el compuesto base (350 mg, 1,47 mmol, 78 % de rendimiento) como un aceite amarillo claro que se usó en el siguiente paso directamente sin más purificación. MS (ESI) *m/z* 238,1 $[M+1]^+$.

[00280] 7-Bromo-3-(((terc-butildifenilsilil)oxi)metil)isoquinolina. A una solución agitada de (7-bromo-3-isoquinolil)metanol (350 mg, 1,47 mmol) en THF (15 mL) se añadió hidruro de sodio (dispersión al 60 % en aceite mineral, 70 mg, 1,75 mmol) y clorodifenilsilano de terc-butilo (808 mg, 2,94 mmol) sucesivamente a 0 °C bajo nitrógeno. Luego, la mezcla de reacción se agitó durante 12 h a temperatura ambiente. A la mezcla resultante se añadió agua y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo fue purificado por cromatografía en gel de sílice (0 a 10 % acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar el compuesto base (450 mg, 0,94 mmol, 64 % de rendimiento) como un aceite de color amarillo claro. MS (ESI) *m/z* 476,1 $[M+1]^+$.

[00281] 3-(((terc-butildifenilsilil)oxi)metil)isoquinolina-7-carboxilato de metilo. A una solución de (7-bromo-3-isoquinolil)metoxi-terc-butil-difenil-silano (450 mg, 0,94 mmol) en metanol (15 mL) se añadió complejo de dicloruro de 1,1’-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio (II) diclorometano (77 mg, 0,09 mmol) y trietilamina (0,39 mL, 2,83 mmol). Luego, la mezcla de reacción se agitó durante 12 h a 120 °C bajo monóxido de carbono a 50 bar. La mezcla

resultante se filtró y se concentró. El producto en crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (0 a 20 % acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar el compuesto base (380 mg, 0,83 mmol, 88 % de rendimiento) como un aceite amarillo claro. MS (ESI) *m/z* 456,1 $[M+1]^+$.

[00282] 3-(((T-butildifenilsilil)oxi)metil)-N-metilisoquinolina-7-carboxamida. Una solución de 3-(((terc-butildifenilsilil)oxi)metil)isoquinolina-7-carboxilato de metilo (380 mg, 0,83 mmol) en metilamina al 30% en etanol (4 mL) se agitó durante 12 h a 50 °C bajo nitrógeno. La mezcla resultante se concentró y el producto en crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (0 a 35 % acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar el compuesto base (360 mg, 0,79 mmol, 94 % de rendimiento) como un aceite amarillo claro. MS (ESI) *m/z* 455,3 $[M+1]^+$.

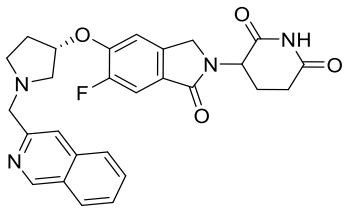
[00283] 3-(Hidroximetil)-N-metilisoquinolina-7-carboxamida. A una solución agitada de 3-(((terc-butildifenilsilil)oxi)metil)-N-metilisoquinolina-7-carboxamida (320 mg, 0,70 mmol) en THF (7 mL) se añadió trihidrofluoruro de trietilamina (2,3 g, 14,26 mmol) a temperatura ambiente y se agitó durante 5 h a esta temperatura. La mezcla de reacción se concentró para proporcionar el compuesto base (150 mg, 0,69 mmol, 98 % de rendimiento) como un aceite de color amarillo claro que se usó en el siguiente paso directamente sin purificación adicional. MS (ESI) *m/z* 217,2 $[M+1]^+$.

[00284] 3-Formil-N-metilisoquinolina-7-carboxamida. A una solución agitada de 3-(hidroximetil)-N-metilisoquinolina-7-carboxamida (140 mg, 0,65 mmol) en diclorometano (4 mL) se añadió dióxido de manganeso (563 mg, 6,47 mmol) a temperatura ambiente y se agitó durante 3 h a 60 °C bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se filtró y se concentró. El producto en crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (0 a 40 % acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar el compuesto base (35 mg, 0,16 mmol, 25 % de rendimiento) como un sólido blanco. MS (ESI) *m/z* 215,2 $[M+1]^+$.

[00285] 3-(((3S)-3-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)oxi)pirrolidin-1-il)metil)-N-metilisoquinolina-7-carboxamida. A una solución agitada de 3-formil-N-metilisoquinolina-7-carboxamida (30 mg, 0,14 mmol), 3-(1-oxo-5-(((S)-pirrolidin-3-il)oxi)isoindolin-2 -il)piperidina-2,6-diona (46 mg, 0,14 mmol) y trietilamina (0,04 mL, 0,28 mmol) en diclorometano (3 mL) se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (119 mg, 0,56 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h bajo nitrógeno. La mezcla resultante se filtró y se concentró a temperatura ambiente. El producto en crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice (0-10 % metanol en diclorometano) y se purificó adicionalmente mediante HPLC preparativa con las siguientes condiciones: Columna: Columna: Sun fire prep C18, 30*150, 5 µm; Fase Móvil A: agua (ácido fórmico al 0,1%), Fase Móvil B: acetonitrilo; Tasa de flujo: 60 mL/min; Gradiente: 2 B a 25 B en 8 min; 254/220nm; RT_1: 7. Las fracciones que

contenían el producto deseado se recogieron y evaporaron a presión reducida para proporcionar el compuesto base (14,6 mg, 0,028 mmol, 20 % de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}RMN H (400 MHz, metanol-d_4) δ 9,25 (s, 1H), 8,46 (d, *j* = 1,7 Hz, 1H), 8,08-8,06 (m, 1H), 7,92-7,84 (m, 2H), 7,61 (dd, *j* = 8,4, 1,9 Hz, 1H), 6,99-6,94 (m, 2H), 5,07-4,98 (m, 2H), 4,37-4,24 (m, 4H), 3,46 (m, 1H), 3,42-3,35 (m, 2H)), 3,22-3,14 (m, 1H), 2,89 (s, 3H), 2,79-2,65 (m, 2H), 2,41-2,33 (m, 2H), 2,11-2,03 (m, 2H); MS (ESI) *m/z* 528,2 $[M+1]^+$.

Ejemplo S53. 3-(6-Fluoro-5-(((S)-1-(isoquinolin-3-ilmetil)pirrolidin-3-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona



[00286] 4-Bromo-2-(bromometil)-5-fluorobenzoato de metilo. A una solución agitada de 4-bromo-5-fluoro-2-metilbenzoato de metilo (1,8 g, 7,29 mmol) en tetracloruro de carbono (25 mL) se añadió NBS (930 mg, 8,74 mmol) y 2,2'-azobis(2-metilpropionitrilo) (179 mg, 1,09 mmol) a temperatura ambiente. Luego, la mezcla de reacción se agitó durante 12 h a 80 °C bajo nitrógeno. La mezcla de reacción resultante se concentró. Al residuo se añadió agua y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0 a 40 % acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar el compuesto base (2,4 g, 7,36 mmol, 101 % de rendimiento) que contenía el material de partida como un aceite amarillo claro.

[00287] 2-(((2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)amino)metil)-4-bromo-5-fluorobenzoato de metilo. A una solución agitada de 4-bromo-2-(bromometil)-5-fluorobenzoato de metilo (2,4 g, 7,36 mmol) y 2,6-bis(benciloxi)piridin-3-amina (2,48 g, 8,1 mmol) en DMF (50 mL) se añadió N,N-diisopropiletilamina (1,13 mL, 14,73 mmol) a temperatura ambiente. Luego, la mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 3 h bajo nitrógeno. A la mezcla resultante se añadió agua y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (0 a 40 % acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar el compuesto base (2,6 g, 4,71 mmol, 64 % de rendimiento) como un aceite naranja. MS (ESI) *m/z* 551,1 $[M+1]^+$.

[00288] 2-(2,6-Bis(benciloxi)piridin-3-il)-5-bromo-6-fluoroisoindolin-1-ona. Una solución de 2-(((2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)amino)metil)-4-bromo-5-fluorobenzoato de metilo (2,59 g, 4,7 mmol) en ácido acético (3 mL) se agitó a 100 °C durante 0,5 h bajo nitrógeno. A la mezcla resultante se añadió agua y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se

purificó por cromatografía en gel de sílice (0 a 40 % acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar el compuesto base (1,4 g, 2,69 mmol, 57 % de rendimiento) como un sólido amarillo claro. MS (ESI) *m/z* 518,9 $[M+1]^+$.

[00289] 2-(2,6-Bis(benciloxi)piridin-3-il)-6-fluoro-5-hidroxiisoindolin-1-ona. A una solución de 2-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-5-bromo-6-fluoroisoindolin-1-ona (1,38 g, 2,66 mmol) en DMF seco (20 mL) se añadió metanosulfonato (2-(di-t-butilfosfino)-3-metoxi-6-metil-2',4',6'-tri-i-propil-1,1'-bifenil)(2'-amino-1,1 '-bifenil-2-il)paladio(II) (67 mg, 0,08 mmol), oxima de (E)-benzaldehído (385 mg, 3,19 mmol) y carbonato de cesio (1,73 g, 5,31 mmol) a temperatura ambiente. Luego, la mezcla de reacción se agitó durante 3 horas a 80 °C bajo nitrógeno. A la mezcla resultante se añadió agua y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo fue purificado por cromatografía en gel de sílice (0 a 50 % acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar el compuesto base (1,02 g, 2,23 mmol, 84 % de rendimiento) como un sólido de color naranja claro. MS (ESI) *m/z* 457,1 $[M+1]^+$.

[00290] (S)-3-((2-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-6-fluoro-1-oxoiso indolin-5-il)oxi)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo. A una solución agitada de 2-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-6-fluoro-5-hidroxiisoindolin-1-ona (1 g, 2,19 mmol), (R)-3 -hidroxipirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (410 mg, 2,19 mmol) y trifenilfosfina (862 mg, 3,29 mmol) en tolueno (20 mL) se añadió azodicarboxilato de di-terc-butilo (756 mg, 3,29 mmol). Luego, la mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 2 h bajo nitrógeno. La mezcla resultante se concentró a presión reducida. El producto en crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (0 a 50 % acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar el compuesto base (1,25 g, 1,99 mmol, 91 % de rendimiento) como un sólido blancuzco. MS (ESI) *m/z* 626,3 $[M+1]^+$.

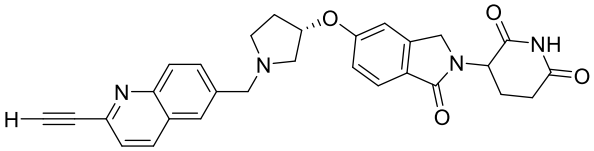
[00291] (3S)-3-((2-(2,6-Dioxopiperidin-3-il)-6-fluoro-1-oxoisoindolin-5-il)oxi)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo. A una solución de (S)-3-((2-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-6-fluoro-1-oxoisoindolin-5-il)oxi)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (1,24 g, 1,98 mmol) en etanol (100 mL) se añadió $Pd(OH)_2/C$ (1,2 g, 11,28 mmol) bajo nitrógeno. Luego, la mezcla de reacción se agitó durante 2 h a temperatura ambiente bajo hidrógeno (~ 2 bar). La mezcla resultante se filtró y el filtrado se concentró para proporcionar el compuesto base (500 mg, 1,11 mmol, 56 % de rendimiento) como un sólido de color amarillo claro. MS (ESI) *m/z* 446,2 $[M-1]^-$.

[00292] 3-(6-Fluoro-1-oxo-5-(((S)-pirrolidin-3-il)oxi)isoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona. A una solución agitada de (3S)-3-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-6-fluoro-1-oxoisoindolin-5-il)oxi)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (470 mg, 1,05 mmol) en diclorometano (3 mL) se añadió TFA (1 mL, 1,05 mmol) a temperatura ambiente y se agitó durante 1 h a esta

temperatura. La mezcla se concentró para proporcionar el compuesto base (300 mg, 0,86 mmol, 82 % de rendimiento) que se usó directamente en el siguiente paso sin más purificación. MS (ESI) *m/z* 348,2 $[M+1]^+$.

[00293] 3-(6-Fluoro-5-(((S)-1-(isoquinolin-3-ilmetil)pirrolidin-3-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona. A una solución agitada de 3-(6-fluoro-1-oxo-5-(((S)-pirrolidin-3-il)oxi)isoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (150 mg, 0,43 mmol), isoquinolina-3-carbaldehído (68 mg, 0,43 mmol) y trietilamina (0,15 mL, 0,87 mmol) en diclorometano (5 mL) se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (366 mg, 1,73 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h bajo nitrógeno. La mezcla resultante se concentró a 25 °C bajo presión reducida. El producto en crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (0-10% metanol en diclorometano) y se purificó adicionalmente por HPLC preparativa con las siguientes condiciones: Columna: Sun fire prep C18, 30*150, 5 μm; Fase Móvil A: agua (ácido fórmico al 0,1%), Fase Móvil B: acetonitrilo; Tasa de flujo: 60 mL/min; Gradiente: 5 B a 20 B en 10 min; RT_1: 9,67. Las fracciones que contenían el producto deseado se recogieron y evaporaron a presión reducida para proporcionar el compuesto base (76,6 mg, 0,15 mmol, 36 % de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}RMN H (400 MHz, metanol-d_4) δ 9,30 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,13 (d, *j* = 8,2 Hz, 1H), 7,99-7,91 (m, 2H), 7,83-7,81 (m, 1H), 7,73-7,71 (m, 1H), 7,50 (dd, *j* = 9,8, 3,1 Hz, 1H), 7,30 (d, *j* = 7,0 Hz, 1H), 5,25 (m, 1H), 5,15-5,10 (m, 1H), 4,51-4,35 (m, 4H), 3,68-3,57 (m, 1H), 3,51-3,47 (m, 2H), 3,31-3,25 (m, 1H), 2,90-2,84 (m, 1H), 2,83-2,74 (m, 1H), 2,62-2,39 (m, 2H), 2,34-2,26 (m, 1H), 2,17-2,11 (m , 1H). MS (ESI) *m/z* 489,1 $[M+1]^+$.

Ejemplo S54. 3-(5-(((S)-1-((2-etinilquinolin-6-il)metil)pirrolidin-3-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona



[00294] (2-Cloroquinolin-6-il)metanol. A una solución agitada de 2-cloroquinolina-6-carboxilato de metilo (410 mg, 1,85 mmol) en THF (10 mL) se añadió hidruro de litio y aluminio (2,5 M en THF, 1,6 mL, 4 mmol) por goteo a 0 °C bajo nitrógeno. Luego, la mezcla de reacción se calentó y se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. La mezcla resultante se inactivó con hidróxido de sodio (2 M en agua, 5 mL, 10 mmol) a 0 ºC, luego se agitó durante 30 min a esta temperatura y se filtró. La torta del filtro se lavó con 20 mL de THF y 10 mL de metanol. Los filtrados combinados se concentraron para proporcionar el compuesto base (350 mg, 1,80 mmol, 97 % de rendimiento) como un sólido amarillo. MS (ESI) *m/z* 194,0 $[M+1]^+$.

[00295] 2-Cloroquinolina-6-carbaldehído. A una solución agitada de (2-cloro-6-quinolil)metanol (380 mg, 1,96 mmol) en diclorometano (2 mL) se añadió óxido de manganeso (IV) (341 mg, 3,90 mmol) a temperatura ambiente. Luego, la mezcla de reacción se agitó

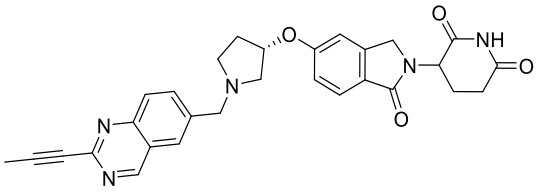
durante 12 h a temperatura ambiente bajo nitrógeno. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró para proporcionar el compuesto base (300 mg, 1,56 mmol, 79 % de rendimiento) como un sólido amarillo. MS (ESI) *m/z* 192,1 $[M+1]^+$.

[00296] 2-((Trimetilsilil)etinil)quinolina-6-carbaldehído. A una solución agitada de 2-cloroquinolina-6-carbaldehído (150 mg, 0,78 mmol), etinil(trimetil)silano (153 mg, 1,6 mmol) en acetonitrilo (6 mL) se añadió diclorobis(trifenilfosfina)paladio(II) (64 mg, 0,092 mmol), trietilamina (0,54 mL, 3,9 mmol), yoduro de cobre (I) (30 mg, 0,16 mmol) a temperatura ambiente. Luego, la mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 2 h bajo nitrógeno. La mezcla resultante se filtró y el filtrado se concentró. El producto en crudo se purificó mediante cromatografía flash de fase inversa (10-40 % acetonitrilo + 0,05 % bicarbonato de amonio en agua, durante 20 min) para proporcionar el compuesto base (85 mg, 0,33 mmol, 42 % de rendimiento) como un sólido amarillo. MS (ESI) *m/z* 254,1 $[M+1]^+$.

[00297] 3-[1-Oxo-5- [(3S)-1-[[2-(2-trimetilsililetinil)-6-quinolil]metil]pirrolidin-3-il]oxi-isoindolin-2-il]piperidina-2,6-diona. A una solución agitada de 2-(2-trimetilsililetinil)quinolina-6-carbaldehído (45,6 mg, 0,18 mmol), 3-[1-oxo-5-[(3S)-pirrolidin-3-il]oxi-isoindolin-2-il]piperidin-2,6-diona (118 mg, 0,36 mmol), trietilamina (0,05 mL, 0,37 mmol) en diclorometano (5 mL) agitado previamente durante 15 min, se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (154 mg, 0,73 mmol) a 0 °C y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 12 h bajo nitrógeno. La solución resultante se purificó directamente mediante cromatografía flash de fase inversa (10-40 % de acetonitrilo + TFA al 0,05 % en agua, durante 25 min) para proporcionar el compuesto base (70 mg, 0,12 mmol, 68 % de rendimiento) como un aceite amarillo. MS (ESI) *m/z* 567,2 $[M+1]^+$.

[00298] 3-(5-(((S)-1-((2-Etinilquinolin-6-il)metil)pirrolidin-3-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona. A una solución agitada de 3-[1-oxo-5- [(3S)-1-[[2-(2-trimetilsililetinil)-6-quinolil]metil]pirrolidin-3-il]oxi-isoindolin-2-ilo]piperidina-2,6-diona (80 mg, 0,14 mmol) en THF (5 mL) se añadió fluoruro de tetrabutilamonio (46 mg, 0,18 mmol) a 0 °C. Luego, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h bajo nitrógeno. La solución resultante se purificó por cromatografía en gel de sílice (0 a 5% metanol en diclorometano). Las fracciones puras se evaporaron y se purificaron adicionalmente mediante HPLC semipreparativa de fase inversa (10-30 % acetonitrilo + TFA al 0,05 % en agua, durante 30 min) para proporcionar el compuesto base (3,7 mg, 0,007 mmol, 5 % de rendimiento) como un sólido de color naranja claro. ^{1}RMN H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,38 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,00- 7,86 (m, 2H), 7,79 (m, 1H), 7,61 (t, *j* = 8,2 Hz, 2H), 7,11 (s, 1H), 7,01 (m, 1H), 5,13-4,95 (m, 2H), 4,46 (s, 1H), 4,37 (d, *j* = 17,2 Hz, 1H), 4,24 (d, *j* = 17,1 Hz, 1H), 3,90-3,76 (m, 2H), 3,02-2,84 (m, 2H), 2,84-2,68 (m, 2H), 2,65-2,52 (m, 2H), 2,35 (m, 2H), 1,98 (s, 1H), 1,85 (d, J = 7,6 Hz, 1H); MS (ESI) *m/z* 495,2 $[M+1]^+$.

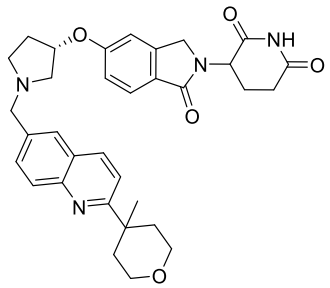
Ejemplo S55. 3-(1-oxo-5-(((S)-1-((2-(prop-1-yn-1-il)quinazolin-6-il)metil)pirrolidin-3-il)oxi)isoindolin- 2-il)piperidina-2,6-diona



[00299] 2-(Prop-1-yn-1-il)quinazolina-6-carbaldehído. Una mezcla de 2-cloroquina zolina-6-carbaldehído (90 mg, 0,47 mmol), prop-1-ina (187 mg, 4,67 mmol), yoduro de cobre (I) (18 mg, 0,095 mmol) y [1,1' -bis(difenilfosfino)ferroceno] dicloropaladio(II) (34 mg, 0,05 mmol) en THF (1 mL) se añadió trietilamina (0,41 mL, 2,34 mmol) y la mezcla se calentó con radiación de microondas en un reactor de microondas a 130 ºC durante 1 h. A la mezcla resultante se añadió agua y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (0 a 30 % acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar el compuesto base (20 mg, 0,10 mmol, 22 % de rendimiento) como un aceite de color amarillo claro. MS (ESI) *m/z* 197,1 $[M+1]^+$.

[00300] 3-(1-oxo-5-(((S)-1-((2-(prop-1-yn-1-il)quinazolin-6-il)metil)pirrolidin-3-il)oxi)isoindolin- 2-il)piperidina-2,6-diona. A una solución de 2-(prop-1-in-1-il)quinazolina-6-carbaldehído (20 mg, 0,10 mmol), 3-(1-oxo-5-(((S)-pirrolidin-3-il)oxi)isoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (70 mg, 0,21 mmol) y trietilamina (40 mg, 0,40 mmol) en diclorometano (4 mL) se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (95 mg, 0,45 mmol). La mezcla se agitó durante 3 h a temperatura ambiente bajo nitrógeno. La mezcla resultante se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa con las siguientes condiciones: columna: XSelect CSH OBD 30*150 mm 5 μm; fase móvil A: agua (0,05% TFA), fase móvil B: acetonitrilo; tasa de flujo: 60 mL/min; gradiente: 6 B a 26 B en 7 min; RT_1:5,75. Las fracciones que contenían el producto deseado se recogieron y evaporaron a presión reducida para proporcionar el compuesto base (10,5 mg, 0,02 mmol, 20 % de rendimiento) como un sólido de color amarillo claro. ^{1}RMN H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,59 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,19-8,11 (m, 1H), 8,04 (d, *j* = 8,7 Hz, 1H), 7,68 (d, *j* = 8,3 Hz, 1H), 7,18 (s, 1H), 7,08 (d, *j* = 8,4 Hz, 1H), 5,28 (m, 1H), 5,10-4,99 (m, 1H), 4,68 (m, 2H), 4,43-4,24 (m, 2H), 3,50 (m, 4H), 2,87 (m, 1H), 2,64 (m, 2H), 2,37 (m, 2H), 2,15 (s, 3H), 2,06-1,94 (m, 1H); MS (ESI) *m/z* 510,3 $[M+1]^+$.

Ejemplo S56. 3-(5-(((S)-1-((2-(4-Metiltetrahidro-2H-piran-4-il)quinolin-6-il)metil)pirrolidin-3-il)oxi)-1-oxoisoindolina-2-il)piperidina-2,6-diona



[00301] **6-Bromo-2-(4-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)quinolina.** A una solución agitada de 1-(4-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)etano-1-ona (1126 mg, 7,92 mmol) y (2-amino-5-bromofenil)metanol (800 mg, 3,96 mmol) en tolueno (25 mL) se añadió terc-butóxido de litio (640 mg, 7,92 mmol) a temperatura ambiente. Luego, la mezcla se agitó a 110 °C durante 12 h bajo nitrógeno. La mezcla resultante se filtró y se concentró. El producto en crudo se purificó mediante cromatografía flash de fase inversa (40-80 % acetonitrilo + 0,05 % bicarbonato de amonio en agua, durante 20 min) para proporcionar el compuesto base (490 mg, 1,60 mmol, 40 % de rendimiento) como un sólido amarillo. MS (ESI) *m/z* 306,1 $[M+1]^+$.

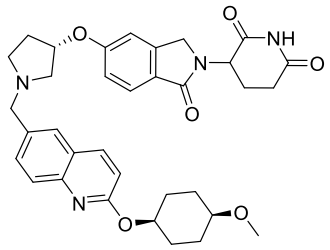
[00302] **2-(4-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)-6-vinilquinolina.** A una solución de 6-bromo-2-(4-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)quinolina (470 mg, 1,53 mmol) en 1,4-dioxano (12,5 mL) y agua (2,5 mL) se le añadió trifluoro(vinil)borato de potasio (308 mg, 2,30 mmol), complejo de dicloruro de 1,1’-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio (II) diclorometano (125 mg, 0,15 mmol) y carbonato de sodio (488 mg, 4,60 mmol) a temperatura ambiente. Luego, la mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 2 h bajo nitrógeno. La mezcla resultante se filtró y la torta del filtro se lavó con acetato de etilo. El filtrado se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (0 a 40 % acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar el compuesto base (290 mg, 1,14 mmol, 74 % de rendimiento) como un aceite amarillo. MS (ESI) *m/z* 254,2 $[M+1]^+$.

[00303] **2-(4-Metiltetrahidro-2H-piran-4-il)quinolina-6-carbaldehído.** A una solución agitada de 2-(4-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)-6-vinilquinolina (280 mg, 1,11 mmol), N-óxido de 4-metilmorfolina (259 mg, 2,21 mmol) y ácido cítrico (464 mg, 2,21 mmol) en terc-butanol (4 mL) y agua (4 mL) se añadió osmato de potasio (41 mg, 0,11 mmol) bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó durante 3 h a temperatura ambiente bajo nitrógeno. Luego, a la mezcla de reacción se añadió peryodato de sodio (591 mg, 2,76 mmol) y se agitó durante 1 hora. La mezcla de reacción resultante se ajustó a pH ~ 7 con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró para proporcionar el compuesto base (200 mg, 0,78 mmol, 70 % de rendimiento) como un aceite de color amarillo claro. MS (ESI) *m/z* 256,1 $[M+1]^+$.

[00304] **3-(5-(((S)-1-((2-(4-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)quinolin-6-il)metil) pirrolidin-3-il)oxi)-1-oxoisoindolina-2-il)piperidina-2,6-diona.** A una solución agitada de 2-(4-

metiltetrahidro-2H-piran-4-il)quinolina-6-carbaldehído (100 mg, 0,39 mmol), 3-(1-oxo-5-(((S)-pirrolidin-3-il)oxi)isoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (129 mg, 0,39 mmol) y trietilamina (0,11 mL, 0,78 mmol) en diclorometano (4 mL) se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (332 mg, 1,57 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h bajo nitrógeno. La mezcla resultante se concentró a temperatura ambiente bajo presión reducida. El producto en crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (0-10% metanol en diclorometano) y se purificó adicionalmente mediante HPLC preparativa con las siguientes condiciones: Columna: Sun fire prep C18, 30*150 mm, 5 μm; Fase Móvil A: agua (0,1% ácido fórmico), Fase Móvil B: acetonitrilo; Tasa de flujo: 60 mL/min; Gradiente: 5 B a 20 B en 11 min, 254/220 nm; RT_1:10,38. Las fracciones que contenían el producto deseado se recogieron y evaporaron a presión reducida para proporcionar el compuesto base (38,6 mg, 0,068 mmol, 17 % de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}RMN H (400 MHz, metanol-d_4) δ 8,28-8,21 (m, 1H), 8,02 (d, *j* = 8,7 Hz, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,82-7,75 (m, 1H), 7,71 (d, *j* = 8,4 Hz, 1H), 7,63 (d, *j* = 8,7 Hz, 1H), 7,12-7,01 (m, 2H), 5,16-5,07 (m, 2H), 4,51-4,36 (m, 2H), 4,16-4,04 (m, 2H), 3,84-3,81 (m, 2H)), 3,66-3,59 (m, 2H), 3,25-3,18 (m, 1H), 3,13 (m, 2H), 2,97-2,88 (m, 2H), 2,83-2,73 (m, 1H), 2,53-2,41 (m , 4H), 2,21-2,08 (m, 2H), 1,92-1,81 (m, 2H), 1,38 (s, 3H); MS (ESI) *m/z* 569,2 $[M+1]^+$.

Ejemplo S57. (3-(5-(((S)-1-((2-(((1S,4R)-4-Metoxiciclohexil)oxi)quinolin-6-il)metil)pirrolidin-3-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona



[00305] 6-Bromoquinolin-2-ol. A una solución agitada de 6-bromo-2-cloro-quinolina (1 g, 4,12 mmol) en 4-metoxiciclohexanol (6 mL) se añadió 2-metilpropan-2-olato potásico (2,3 g, 20,5 mmol). La mezcla anterior se agitó a 120 °C durante 12 h bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía flash de fase inversa (10-100 % acetonitrilo + 0,05 % bicarbonato de amonio en agua, durante 25 min) para proporcionar el compuesto base (600 mg, 2,68 mmol, 65 % de rendimiento) como un sólido blancuzco. MS (ESI) *m/z* 223,8 $[M+1]^+$.

[00306] 6-bromo-2-((4-metoxiciclohexil)oxi)quinolina. Una solución de 6-bromoquinolin-2-ol (600 mg, 2,68 mmol), 4-metoxiciclohexanol (348 mg, 2,68 mmol), trifenilfosfina (1053 mg, 4,02 mmol) y azodicarboxilato de diisopropilo (813 mg, 4,02 mmol) en tolueno (10 mL) se agitó a 100 °C durante 12 h bajo nitrógeno. Luego la solución se concentró. Al residuo se añadió agua y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos se lavaron con salmuera, se secaron sobre

sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (0 a 40 % acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar el compuesto base (400 mg, 1,19 mmol, 44 % de rendimiento) como un aceite de color amarillo claro. MS (ESI) *m/z* 336,1 $[M+1]^+$.

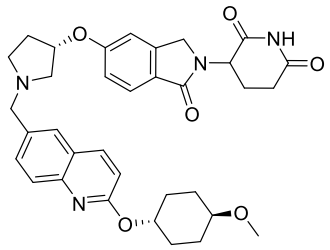
[00307] 2-(((1S,4S)-4-Metoxiciclohexil)oxi)-6-vinilquinolina. A una solución agitada de 6-bromo-2-((4-metoxiciclohexil)oxi)quinolina (300 mg, 0,89 mmol) y trifluoro(vinil)borato de potasio (143 mg, 1,07 mmol) en 1,4-dioxano (6 mL) y agua (0,5 mL) se añadió tetrakis(trifenilfosfina)paladio (75 mg, 0,064 mmol) y carbonato de cesio (580 mg, 1,78 mmol). La mezcla anterior se agitó a 80 °C durante 3 h bajo nitrógeno. A la mezcla resultante se añadió agua y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (0 a 25% acetato de etilo en éter de petróleo). Luego, el residuo se purificó adicionalmente por Anal-SFC con las siguientes condiciones: Columna: CHIRALPAK AD-H SFC, 5*25 cm, 5 μm; Fase móvil A: dióxido de carbono, Fase móvil B: etanol: hexano = 1:1 (amoníaco 2 M en metanol); Tasa de flujo: 150 mL/min; Gradiente: 30% B; 220nm; RT_1:3,3; RT2:3,89; Volumen de inyección: 3 mL; Número de ciclos: 10 para proporcionar el compuesto base (40 mg, 0,14 mmol, 16 % de rendimiento) como un aceite de color amarillo claro. MS (ESI) *m/z* 284,2 $[M+1]^+$.

[00308] 2-(((1S,4S)-4-Metoxiciclohexil)oxi)quinolina-6-carbaldehído. A una solución agitada de 2-((4-metoxiciclohexil)oxi)-6-vinilquinolina (40 mg, 0,14 mmol) en terc-butanol (4 mL) y agua (4 mL) se añadió 4-óxido de 4-metilmorfolina (33 mg, 0,28 mmol), osmato de potasio (6 mg, 0,016 mmol) y ácido cítrico (54 mg, 0,28 mmol). La mezcla anterior se agitó a temperatura ambiente durante 3 h bajo nitrógeno. Luego, a la mezcla se añadió peryodato de sodio (90 mg, 0,42 mmol) y se agitó durante otra hora. A la mezcla se añadió solución saturada de bicarbonato de sodio a pH ~7 y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0 a 25 % acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar el compuesto base (30 mg, 0,10 mmol, 71 % de rendimiento) como un aceite de color amarillo claro. MS (ESI) *m/z* 286,1 $[M+1]^+$.

[00309] (3-(5-(((S)-1-((2-(((1S,4R)-4-Metoxiciclohexil)oxi)quinolin-6-il)metil)pirrolidin-3-il)oxi)-1 -oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona. A una solución de 2-(((1S,4S)-4-metoxiciclohexil)oxi)quinolina-6-carbaldehído (30 mg, 0,10 mmol), 3-(1-oxo-5-(((S)-pirrolidin-3-il)oxi)isoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (53 mg, 0,16 mmol) y trietilamina (35 mg, 0,35 mmol) en diclorometano (4 mL) se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (90 mg, 0,42 mmol). La mezcla se agitó durante 48 h a temperatura ambiente bajo nitrógeno. La mezcla resultante se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0 a 10 % metanol en

diclorometano) y HPLC preparativa con las siguientes condiciones: Columna: Sunfire prep C18, 30 x 150 mm, 5 μm; Fase móvil A: agua (ácido fórmico al 0,1%), Fase Móvil B: acetonitrilo; Tasa de flujo: 60 mL/min; Gradiente: 2% B a 5% B en 2 min, 5% B a 25% B en 10 min, 25% B; Longitud de onda: 254/220 nm; RT_1(min): 10,38. Las fracciones que contenían el producto deseado se recogieron y evaporaron a presión reducida para proporcionar el compuesto base (12,2 mg, 0,02 mmol, 20 % de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}RMN H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,96 (s, 1H), 8,18-8,16 (m, 1H), 7,79-7,67 (m, 2H), 7,64-7,55 (m, 2H), 7,15-6,88 (m, 3H), 5,21-5,18 (m , 1H), 5,10-4,96 (m, 2H), 4,37 (d, *j* = 17,2 Hz, 1H), 4,24-4,20 (m, 1H), 3,81-3,70 (m, 2H), 3,30 (m, 4H), 2,99-2,85 (m, 2H), 2,75 (m, 1H), 2,71- 2,67 (m, 1H), 2,63-2,55 (m, 2H), 2,42-2,29 (m, 2H), 2,15-2,05 (m, 2H), 2,04-1,91 (m, 3H), 1,90-1,77 (m, 1H)), 1,61-1,47 (m, 2H), 1,40-1,37 (m, 2H); MS (ESI) *m/z* 599,3 [M+1]+.

Ejemplo S58. 3-(5-(((S)-1-((2-(((1R,4S)-4-Metoxiciclohexil)oxi)quinolin-6-il)metil)pirrolidin-3-il)oxi)-1- oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona



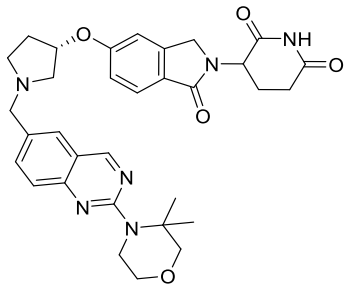
[00310] **2-(((1R,4R)-4-Metoxiciclohexil)oxi)-6-vinilquinolina.** El compuesto crudo (200 mg) se purificó por Anal-SFC con las siguientes condiciones: Columna: CHIRALPAK AD-H SFC, 5*25 cm, 5 μm; Fase móvil A: dióxido de carbono, Fase móvil B: etanol: hexano = 1:1 (amoníaco 2 M en metanol); Tasa de flujo: 150 mL/min; Gradiente: 30% B; 220nm; RT_1:3,3; RT_2:3,89; Volumen de inyección: 3 mL; Número de ciclos: 10. Las fracciones que contenían el producto deseado se recogieron y evaporaron a presión reducida para proporcionar el compuesto base (55 mg, 0,19 mmol, 27 % de rendimiento) como un aceite de color amarillo claro. MS (ESI) *m/z* 284,2 $[M+1]^+$.

[00311] **2-(((1R,4R)-4-Metoxiciclohexil)oxi)quinolina-6-carbaldehído.** A una solución agitada de 2-(((1R,4R)-4-metoxiciclohexil)oxi)-6-vinilquinolina (55 mg, 0,19 mmol) en terc-butanol (4 mL) y agua (4 mL) se añadió osmato potásico (8 mg, 0,02 mmol), 4-metil-morfolin4-óxido (45 mg, 0,39 mmol) y ácido cítrico (83 mg, 0,39 mmol). La mezcla anterior se agitó a temperatura ambiente durante 3 h bajo nitrógeno. Luego, a la mezcla se añadió peryodato de sodio (124 mg, 0,58 mmol) y se agitó durante otra hora. A la mezcla se añadió solución saturada de bicarbonato de sodio a pH ~7 y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0 a 25 % acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar el compuesto base (50 mg, 0,17 mmol, 89 % de rendimiento) como

un aceite de color amarillo claro. MS (ESI) *m/z* 286,1 $[M+1]^+$.

[00312] 3-(5-(((S)-1-((2-(((1R,4S)-4-Metoxiciclohexil)oxi)quinolin-6-il)metil)pirolidin-3-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona. A una solución de 2-(((1R,4R)-4-metoxiciclohexil)oxi)quinolina-6-carbaldehído (50 mg, 0,17 mmol), 3-(1-oxo-5-(((S)-pirrolidin-3-il)oxi)isoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (60 mg, 0,18 mmol) y trietilamina (40 mg, 0,4 mmol) en diclorometano (4 mL) se añadió triacetoxiborohidruro (140 mg, 0,66 mmol). La mezcla se agitó durante 48 h a temperatura ambiente bajo nitrógeno. La mezcla resultante se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (0 a 10 % metanol en diclorometano) y HPLC preparativa con las siguientes condiciones: Columna: Sunfire prep C18, 30 x 150 mm, 5 μm; Fase móvil A: agua (ácido fórmico al 0,1%), Fase Móvil B: acetonitrilo; Tasa de flujo: 60 mL/min; Gradiente: 2% B a 10% B en 2 min, 10% B a 30% B en 10 min, 30% B; Longitud de onda: 254/220 nm; RT_1 (mín.): 9,67. Las fracciones que contenían el producto deseado se recogieron y evaporaron a presión reducida para proporcionar el compuesto base (24,2 mg, 0,04 mmol, 23 % de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}RMN H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,96 (s, 1H), 8,22-8,15 (m, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,72-7,58 (m, 3H), 7,10 (t, *j* = 2,2 Hz, 1H), 7,03-6,92 (m, 2H), 5,28 (m, 1H), 5,06-5,01 (m, 2H), 4,37 (d, *j* = 17,2 Hz, 1H), 4,24-4,20 (m, 1H), 3,82-3,70 (m, 2H), 3,30 (m, 1H), 3,25 (s, 3H), 2,98-2,85 (m, 2H), 2,80- 2,66 (m, 2H), 2,61 (m, 2H), 2,36 (m, 2H), 1,97-1,95 (m, 1H), 1,91-1,64 (m, 9H); MS (ESI) *m/z* 599,3 $[M+1]^+$.

Ejemplo S59. 3-(5-(((S)-1-((2-(3,3-Dimetilmorfolino)quinazolin-6-il)metil)pirrolidin-3-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina -2,6-diona



[00313] 4-(6-Bromoquinazolin-2-il)-3,3-dimetilmorfolina. A una solución agitada de 6-bromo-2-cloroquinazolina (300 mg, 1,23 mmol) en NMP (12 mL) se añadió 3,3-dimetilmorfolina (420 mg, 3,65 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0,42 mL, 2,48 mmol). La mezcla anterior se agitó a 80 °C durante 12 h bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se purificó por flash de fase inversa (10-100 % acetonitrilo + 0,05 % bicarbonato de amonio en agua, durante 25 min) para proporcionar el compuesto base (120 mg, 0,37 mmol, 30 % de rendimiento) como un aceite de color amarillo claro. MS (ESI) *m/z* 321,9 $[M+1]^+$.

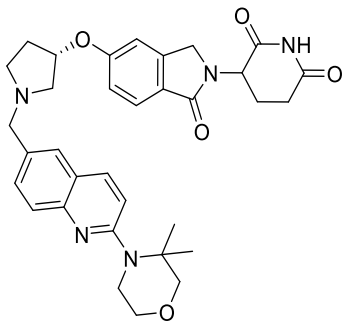
[00314] 3,3-Dimetil-4-(6-vinilquinazolin-2-il)morfolina. A una solución agitada de 4-(6-bromoquinazolin-2-il)-3,3-dimetil-morfolina (120 mg, 0,37 mmol) y trifluoro(vinil)borato de

potasio (60 mg, 0,45 mmol) en 1,4-dioxano (5 mL) se añadió tetrakis(trifenilfosfina)paladio (32 mg, 0,03 mmol) y carbonato de cesio (242 mg, 0,74 mmol). La mezcla anterior se agitó a 80 °C durante 3 h bajo nitrógeno. Luego se añadió agua a la mezcla y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0 a 40 % acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar el compuesto base (80 mg, 0,30 mmol, 81 % de rendimiento) como un aceite de color amarillo claro. EM (ESI) *m/z* 270,1 $[M+1]^+$.

[00315] 2-(3,3-Dimetilmorfolino)quinazolina-6-carbaldehído. A una solución agitada de 3,3-dimetil-4-(6-vinilquinazolin-2-il)morfolina (80 mg, 0,30 mmol) en terc-butanol (4 mL) y agua (4 mL) se añadió osmato de potasio (11 mg, 0,03 mmol), N-óxido de 4-metilmorfolina (70 mg, 0,59 mmol) y ácido cítrico (127 mg, 0,59 mmol). La mezcla anterior se agitó a temperatura ambiente durante 3 h bajo nitrógeno. Luego, a la mezcla se le añadió peryodato de sodio (190 mg, 0,89 mmol) y se agitó durante otra hora. A la mezcla se añadió solución saturada de bicarbonato de sodio a pH ~7 y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0 a 40 % acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar el compuesto base (40 mg, 0,15 mmol, 50 % de rendimiento) como un aceite de color amarillo claro. MS (ESI) *m/z* 272,2 $[M+1]^+$.

[00316] 3-(5-(((S)-1-((2-(3,3-Dimetilmorfolino)quinazolin-6-il)metil)pirrolidin-3-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona. A una solución de 2-(3,3-dimetilmorfolino)quinazolina-6-carbaldehído (40 mg, 0,15 mmol), 3-(1-oxo-5-(((S)-pirrolidin-3-il)oxi)isoindolina-2-il)piperidina-2,6-diona (80 mg, 0,24 mmol) y trietilamina (50 mg, 0,50 mmol) en diclorometano (4 mL) se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (130 mg, 0,61 mmol). La mezcla se agitó durante 12 h a temperatura ambiente bajo nitrógeno. La mezcla resultante se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (0 a 10 % metanol en diclorometano) y HPLC preparativa con las siguientes condiciones: Columna: Sunfire prep C18, 30*150, 5 μm; Fase móvil A: agua (ácido fórmico al 0,1%), Fase Móvil B: acetonitrilo; Tasa de flujo: 60 mL/min; Gradiente: 5 B a 35 B en 7 min, 254/220 nm; RT_1:6,32. Las fracciones que contenían el producto deseado se recogieron y evaporaron a presión reducida para proporcionar el compuesto base (25,4 mg, 0,043 mmol, 29 % de rendimiento) como un sólido blancuzco. ^{1}RMN H (300 MHz, metanol-d_4) δ 9,12 (t, *j* = 0,8 Hz, 1H), 7,85-7,78 (m, 2H), 7,72 (d, *j* = 8,4 Hz, 1H), 7,63 (d, *j* = 9,2 Hz, 1H), 7,12-7,03 (m, 2H), 5,12-5,09 (m, 2H), 4,44 (d, *j* = 3,5 Hz, 2H), 4,09-3,90 (m, 6H), 3,53 (s, 2H), 3,24-3,22 (m, 1H), 3,14 (m, 2H), 2,97-2,85 (m, 2H), 2,83- 2,74 (m, 1H), 2,48-2,44 (m, 2H), 2,13-2,10 (m, 2H), 1,61 (s, 6H); MS (ESI) *m/z* 585,4 $[M+1]^+$.

Ejemplo S60. 3-(5-(((S)-1-((2-(3,3-Dimetilmorfolino)quinolin-6-il)metil)pirrolidin-3-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina -2,6-diona



[00317] **2-(3,3-Dimetilmorfolino)quinolina-6-carboxilato de metilo.** A una solución agitada de 2-cloroquinolina-6-carboxilato de metilo (100 mg, 0,45 mmol) en tolueno (5 mL) se añadió 3,3-dimetilmorfolina (80 mg, 0,69 mmol), bis(di-terc-butil)-4-dimetilaminofenilfosfina (11 mg, 0,04 mmol), metanosulfonato{[4-(N,N-dimetilamino)fenil]di-t-butilfosfino}(2'-amino-1,1'-bifenil-2-il)paladio(II) (43 mg, 0,067 mmol) y carbonato de cesio (440 mg, 1,35 mmol) a temperatura ambiente. Luego, la mezcla de reacción se agitó durante 12 horas a 100 °C bajo nitrógeno. La mezcla resultante se filtró y el filtrado se concentró. El producto en crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice (0 a 50 % acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar el compuesto base (99 mg, 0,33 mmol, 73 % de rendimiento) como un aceite amarillo. EM (ESI) *m/z* 301,0 $[M+1]^+$.

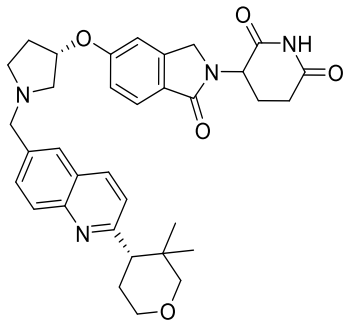
[00318] **(2-(3,3-dimetilmorfolino)quinolin-6-il)metanol.** A una solución agitada de 2-(3,3-dimetilmorfolin-4-il)quinolin-6-carboxilato de metilo (90 mg, 0,30 mmol) en THF (5 mL) se añadió hidruro de litio y aluminio (2,5 M en THF, 0,24 mL , 0,47 mmol) por goteo a 0 °C bajo nitrógeno. Luego, la mezcla de reacción se calentó y se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. La mezcla resultante se inactivó con hidróxido de sodio (2 M en agua, 1 mL, 2 mmol) a 0 °C, luego se agitó durante 30 min a esta temperatura y se filtró. La torta del filtro se lavó con 10 mL de THF y 5 mL de metanol. El filtrado combinado se concentró para proporcionar el compuesto base (80 mg, 0,29 mmol, 97 % de rendimiento) como un sólido amarillo. EM (ESI) *m/z* 273,2 $[M+1]^+$.

[00319] **2-(3,3-dimetilmorfolino)quinolina-6-carbaldehído.** A una solución agitada de [2-(3,3-dimetilmorfolin-4-il)-6-quinolil]metanol (80 mg, 0,29 mmol) en diclorometano (5 mL) se añadió peryodinano de Dess-Martin (160 mg, 0,38 mmol) a 0 °C. Luego, la mezcla de reacción se agitó durante 2 h a temperatura ambiente bajo nitrógeno. La solución resultante se purificó por cromatografía en gel de sílice (0 a 40% de acetato de etilo en éter de petróleo). Las fracciones puras se evaporaron para proporcionar el compuesto base (55 mg, 0,20 mmol, 69 % de rendimiento) como un aceite amarillo. EM (ESI) *m/z* 271,1 $[M+1]^+$.

[00320] **3-(5-(((S)-1-((2-(3,3-Dimetilmorfolino)quinolin-6-il)metil)pirrolidin-3-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona.** A una solución agitada de 2-(3,3-dimetilmorfolin-4-il)quinolina-6-carbaldehído (50 mg, 0,18 mmol), 3-[1-oxo-5-[(3S)-pirrolidin-3-ilo]oxi-isoindolin-2-il]piperidina-2,6-diona; ácido 2,2,2-trifluoroacético (70 mg, 0,16 mmol),

trietilamina (0,05 mL, 0,33 mmol) en diclorometano (5 mL) agitado previamente durante 15 min se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (154 mg, 0,73 mmol), a 0 °C y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 4 h bajo nitrógeno. La solución resultante se purificó por cromatografía en gel de sílice (0 a 15% metanol en diclorometano). Las fracciones puras se evaporaron y se purificaron más mediante HPLC preparativa con las siguientes condiciones: Columna: Sunfire prep C18, 30*150, 5 µm; fase móvil A: agua (ácido fórmico al 0,1%), fase móvil B: acetonitrilo; tasa de flujo: 60 mL/min; gradiente: 5 B a 35 B en 7 min, 254/220 nm; rt_1:4,82. Las fracciones que contenían el producto deseado se recogieron y evaporaron a presión reducida para proporcionar el compuesto base (70 mg, 0,12 mmol, 67 % de rendimiento) como un aceite amarillo. ^{1}RMN H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,96 (s, 1H), 8,03 (dd, *j* = 9,1, 1,1 Hz, 1H), 7,70-7,51 (m, 4H), 7,26 (d, *j* = 9,1 Hz, 1H), 7,11 (t, *j* = 1,9 Hz, 1H), 7,01 (m, 1H), 5,12-4,94 (m, 2H), 4,38 (d, *j* = 17,2 Hz, 1H), 4,25 (m, 1H), 3,86-3,67 (m, 4H), 3,50 (t, *j* = 5,0 Hz, 2H), 3,40 (s, 2H), 2,91 (m, 2H), 2,69 (m, 1H), 2,50 (m, 1H), 2,35-2,27 (m, 2H), 2,04-1,92 (m, 1H), 1,84 (m, 1H), 1,48 (s, 6H). EM (ESI) *m/z* 584,3 $[M+1]^+$.

Ejemplo S61. 3-(5-(((S)-1-((2-((S)-3,3-Dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)quinolin-6-il)metil)pirrolidin-3-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona



[00321] N-metoxi-N,3,3-trimetiltetrahidro-2H-piran-4-carboxamida. A una solución agitada de ácido 3,3-dimetiltetrahidropiran-4-carboxílico (1,0 g, 6,32 mmol) en diclorometano (20 mL) se añadió clorhidrato de N-metoximetanamina (1,1 g, 11,3 mmol) y CDI (1,1 g, 6,78 mmol) a temperatura ambiente. Luego, la mezcla se agitó durante 12 h a temperatura ambiente bajo nitrógeno. A la mezcla resultante se le añadió agua y se extrajo con diclorometano. Los extractos se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó con flash de fase inversa (20-70 % acetonitrilo + 0,05 % bicarbonato de amonio en agua, durante 25 min) para proporcionar el compuesto base (350 mg, 1,73 mmol, 27 % de rendimiento) como un sólido amarillo. EM (ESI) *m/z* 202,2 $[M+1]^+$.

[00322] 1-(3,3-Dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)etan-1-ona. A una solución agitada de N-metoxi-N,3,3-trimetil-tetrahidropiran-4-carboxamida (600 mg, 2,96 mmol) en THF (20 mL) se añadió bromuro de metilmagnesio (1,5 M en éter dietílico, 2 mL, 3 mmol) por goteo a 0 °C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h bajo nitrógeno. A la mezcla de reacción se añadió cloruro de amonio saturado y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos se secaron

sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y concentraron para proporcionar el compuesto base (400 mg, 2,55 mmol, 86 % de rendimiento) como un aceite amarillo. EM (ESI) *m/z* 157,1 $[M+1]^+$.

[00323] 6-Bromo-2-(3,3-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)quinolina. A una solución agitada de 1-(3,3-dimetiltetrahidropiran-4-il)etanona (400 mg, 2,55 mmol) en tolueno (10 mL) se añadió (2-amino-5-bromo-fenil)metanol (773 mg, 3,83 mmol), terc-butóxido de litio (616 mg, 7,7 mmol) a temperatura ambiente. Luego, la mezcla de reacción se agitó durante 12 h a 100 °C bajo nitrógeno. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se purificó con flash de fase inversa (30-80 % acetonitrilo + 0,05 % bicarbonato de amonio en agua, durante 20 min) para proporcionar el compuesto base (200 mg, 0,62 mmol, 24 % de rendimiento) como un aceite amarillo. EM (ESI) *m/z* 320,1 $[M+1]^+$.

[00324] 2-(3,3-Dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)-6-vinilquinolina. A una solución de 6-bromo-2-(3,3-dimetiltetrahidropiran-4-il)quinolina (353 mg, 1,10 mmol) en 1,4-dioxano (10 mL) y agua (2 mL) se añadió trifluoro(vinil)borato de potasio (300 mg, 2,24 mmol), aducto de diclorometano de diclorobis(trifenilfosfina)paladio(II) (182 mg, 0,24 mmol) y carbonato de sodio (116,9 mg, 1,13 mmol) a temperatura ambiente. Luego, la mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 4 h bajo nitrógeno. La mezcla resultante se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (0 a 30 % acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar el compuesto base (160 mg, 0,60 mmol, 54 % de rendimiento) como un aceite de color amarillo claro. EM (ESI) *m/z* 268,1 $[M+1]^+$.

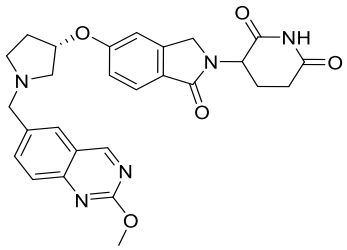
[00325] (S)-2-(3,3-Dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)-6-vinilquinolina. La 2-(3,3-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)-6-vinilquinolina (160 mg, 0,60 mmol) se purificó mediante SFC preparativa con las siguientes condiciones: Columna: CHIRALPAK IH, 2*25 cm, 5 µm; fase móvil A: hexano (0,5% 2M amoníaco-metanol)--HPLC, fase móvil B: etanol--HPLC; tasa de flujo: 20 mL/min; gradiente: 3% B a 3% B en 7,5 min; longitud de onda: 220/254 nm; temperatura ambiente$_1$(mín): 4,76; temperatura ambiente$_2$ (mín.): 5,80; disolvente de muestra: etanol - HPLC; volumen de inyección: 0,5 mL; número de ciclos: 13. Las fracciones que contenían el producto deseado se recogieron y evaporaron a presión reducida para proporcionar el compuesto base (31 mg, 0,12 mmol, 20 % de rendimiento). EM (ESI) *m/z* 268,1 $[M+1]^+$.

[00326] (S)-2-(3,3-Dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)quinolina-6-carbaldehído. A una solución agitada de 2-[(4S)-3,3-dimetiltetrahidropiran-4-il]-6-vinil-quinolina (31 mg, 0,12 mmol), N-óxido de 4-metilmorfolina (26,3 mg, 0,22 mmol) y ácido cítrico (43 mg, 0,22 mmol) en agua (2 mL) y terc-butanol (2 mL), se añadió osmato de potasio (4 mg, 0,010 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h bajo nitrógeno. Luego se añadió

peryodato de sodio (75 mg, 0,35 mmol) a la mezcla anterior. La mezcla resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente bajo nitrógeno. A la mezcla se añadió bicarbonato de sodio saturado a pH ~7 y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (0 a 50 % acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar el compuesto base (30 mg, 0,11 mmol, 92 % de rendimiento) como un aceite amarillo. MS (ESI) *m/z* 270,2 $[M+1]^+$.

[00327] 3-(5-(((S)-1-((2-((S)-3,3-Dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)quinolin-6-il) metil)pirrolidin-3-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona. A una solución agitada de 2-[(4S)-3,3-dimetiltetrahidropiran-4-il]quinolina-6-carbaldehído (25 mg, 0,092 mmol), 3-[1-oxo-5-[(3S)-pirrolidin-3-il]oxi-isoindolin-2-il] piperidin-2,6-diona; ácido 2,2,2-trifluoroacético (56 mg 0,13 mmol), trietilamina (0,03 mL, 0,22 mmol) en diclorometano (5 mL) agitado previamente durante 15 min, se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (94 mg, 0,44 mmol) a 0 °C y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 4 h bajo nitrógeno. La solución resultante se purificó por cromatografía en gel de sílice (0 a 5% metanol en diclorometano). Las fracciones puras se evaporaron y se purificaron más mediante HPLC preparativa con las siguientes condiciones: columna: Sunfire prep C18, 30 x 150 mm, 5 μm; fase móvil A: agua (0,1% TFA), fase móvil B: acetonitrilo; tasa de flujo: 60 mL/min; gradiente: 2% B a 27% B en 7 min, 27% B; longitud de onda: 254/220 nm; temperatura ambiente$_1$(mín.): 6,98. Las fracciones que contenían el producto deseado se recogieron y evaporaron a presión reducida para proporcionar el compuesto base (45,3 mg, 0,078 mmol, rendimiento del 85 %) como un sólido blanco. ^{1}RMN H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,44 (d, *j* = 8,6 Hz, 1H), 8,21-8,07 (m, 2H), 7,93 (m, 1H), 7,64 (m, 2H), 7,18 (s, 1H), 7,08 (d, *j* = 8,4 Hz, 1H), 5,28 (s, 1H), 5,04 (m, 1H), 4,65 (s, 2H), 4,40 (m, 1H), 4,27 (d, *j* = 17,4 Hz, 1H), 4,05 (m, 1H), 3,60-3,40 (m, 7H), 3,25 (m, 1H), 3,08 (m, 1H), 2,95-2,82 (m, 1H), 2,66-2,57 (m, 1H), 2,39 (m, 2H), 2,16 (m, 1H), 2,03-1,95 (m, 1H), 1,57-1,49 (m, 1H), 0,90 (s, 3H), 0,74 (s, 3H) ; MS (ESI) *m/z* 583,2 $[M+1]^+$.

Ejemplo S62. 3-(5-(((S)-1-((2-Metoxiquinazolin-6-il)metil)pirrolidin-3-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona



[00328] 6-Bromo-2-metoxiquinazolina. A una solución agitada de 6-bromo-2-cloroquinazolina (500 mg, 2,05 mmol) en metanol (6 mL) se añadió metóxido de sodio (30 % en metanol, 2 mL). La mezcla anterior se agitó a 70 °C durante 12 h bajo nitrógeno. A la mezcla resultante se añadió agua y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos se lavaron con

salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron para proporcionar el compuesto base (400 mg, 1,67 mmol, 81 % de rendimiento) como un sólido de color amarillo claro. EM (ESI) *m/z* 238,9 $[M+1]^+$.

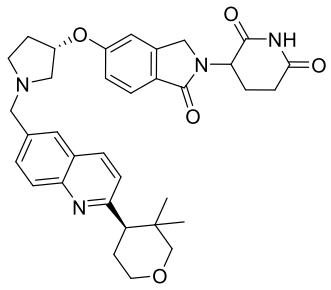
[00329] **2-Metoxi-6-vinilquinazolina.** A una solución agitada de 6-bromo-2-metoxiquinazolina (400 mg, 1,67 mmol) y trifluoro(vinil)borato de potasio (269 mg, 2,01 mmol) en 1,4-dioxano (5 mL) y agua (0,5 mL) se añadió tetrakis(trifenilfosfina)paladio (141 mg, 0,12 mmol) y carbonato de cesio (1087 mg, 3,35 mmol). La mezcla anterior se agitó a 80 °C durante 3 h bajo nitrógeno. A la mezcla resultante se añadió agua y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (0 a 40 % acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar el compuesto base (180 mg, 0,96 mmol, 57 % de rendimiento) como un aceite de color amarillo claro. EM (ESI) *m/z* 187,0 $[M+1]^+$.

[00330] **2-Metoxiquinazolina-6-carbaldehído.** A una solución agitada de 2-metoxi-6-vinil-quinazolina (100 mg, 0,54 mmol) en terc-butanol (4 mL) y agua (4 mL) se añadió osmato potásico (20 mg, 0,05 mmol), N-óxido de 4-metilmorfolina (126 mg, 1,07 mmol) y ácido cítrico (230 mg, 1,20 mmol). La mezcla anterior se agitó a temperatura ambiente durante 3 h bajo nitrógeno. Luego, a la mezcla se le añadió peryodato de sodio (345 mg, 1,61 mmol) y se agitó durante otra hora. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía flash de fase inversa (10-100 % acetonitrilo + 0,05 % bicarbonato de amonio en agua, durante 25 min) para proporcionar el compuesto base (50 mg, 0,26 mmol, 48 % de rendimiento) como un sólido blancuzco. EM (ESI) *m/z* 189,2 $[M+1]^+$.

[00331] **3-(5-(((S)-1-((2-Metoxiquinazolin-6-il)metil)pirrolidin-3-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona.** A una solución de 2-metoxiquinazolina-6-carbaldehído (50 mg, 0,26 mmol), 3-(1-oxo-5-(((S)-pirrolidin-3-il)oxi)isoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (183 mg, 0,56 mmol) y trietilamina (104 mg, 1,03 mmol) en diclorometano (4 mL) se añadió triacetoxiborohidruro (248 mg, 1,17 mmol). La mezcla se agitó durante 12 h a temperatura ambiente bajo nitrógeno. La mezcla resultante se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (0 a 10 % metanol en diclorometano) y HPLC preparativa con las siguientes condiciones: Columna: Sunfire prep C18, 30*150 mm, 5 μm; Fase móvil A: agua (ácido fórmico al 0,1%), Fase Móvil B: acetonitrilo; Tasa de flujo: 60 mL/min; Gradiente: 5 B a 35 B en 7 min; RT_1:6,32. Las fracciones que contenían el producto deseado se recogieron y evaporaron a presión reducida para proporcionar el compuesto base (30,5 mg, 0,061 mmol, 22 % de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}RMN H (400 MHz, metanol-d_4) δ 9,33 (d, *j* = 0,7 Hz, 1H), 8,06-7,97 (m, 2H), 7,84 (d, *j* = 8,6 Hz, 1H), 7,71 (d, *j* = 8,4 Hz, 1H), 7,10-7,03 (m, 2H), 5,16-5,08 (m, 2H), 4,49-4,38 (m, 2H), 4,11 (m, 5H), 3,23-3,20 (m, 1H), 3,18-3,08 (m, 2H), 2,90-2,88 (m, 2H), 2,79-2,75 (m, 1H), 2,56-2,41 (m, 2H), 2,21-2,07 (m, 2H); MS (ESI) *m/z* 502,2

$[M+1]^+$.

Ejemplo S63. 3-(5-(((S)-1-((2-((R)-3,3-Dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)quinolin-6-il)metil)pirrolidin-3-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona



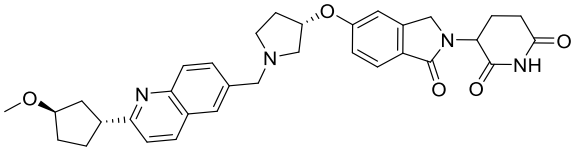
[00332] (R)-2-(3,3-Dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)-6-vinilquinolina. La 2-(3,3-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)-6-vinilquinolina (160 mg, 0,60 mmol) se purificó mediante SFC preparativa con las siguientes condiciones: Columna: CHIRALPAK IH, 2*25 cm, 5 µm; fase móvil A: hexano (0,5% 2M amoníaco-metanol)--HPLC, fase móvil B: etanol--HPLC; tasa de flujo: 20 mL/min; gradiente: 3% B a 3% B en 7,5 min; longitud de onda: 220/254 nm; temperatura ambiente$_1$ (mín): 4,76; temperatura ambiente$_2$ (mín.): 5,80; disolvente de la muestra: etanol - HPLC; volumen de inyección: 0,5 mL; número de ciclos: 13. Las fracciones que contenían el producto deseado se recogieron y evaporaron a presión reducida para proporcionar el compuesto base (30 mg, 0,11 mmol, 19 % de rendimiento). EM (ESI) *m/z* 268,1 $[M+1]^+$.

[00333] (R)-2-(3,3-Dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)quinolina-6-carbaldehído. A una solución agitada de (R)-2-(3,3-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)-6-vinilquinolina (30 mg, 0,11 mmol), N-óxido de 4-metilmorfolina (26,3 mg, 0,22 mmol) y ácido cítrico (43 mg, 0,22 mmol) en agua (2 mL) y terc-butanol (2 mL) se añadió osmato de potasio (4 mg, 0,01 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h bajo nitrógeno. Luego se añadió peryodato de sodio (75 mg, 0,35 mmol) a la mezcla anterior. La mezcla resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente bajo nitrógeno. A la mezcla se añadió bicarbonato de sodio saturado a pH ~7 y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0 a 50 % acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar el compuesto base (28 mg, 0,10 mmol, 93 % de rendimiento) como un aceite amarillo. MS (ESI) *m/z* 270,2 $[M+1]^+$.

[00334] 3-(5-(((S)-1-((2-((R)-3,3-Dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)quinolin-6-il) metil)pirrolidin-3-il) oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona. A una solución agitada de (R)-2-(3,3-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)quinolina-6-carbaldehído (25 mg, 0,090 mmol), 3-[1-oxo-5-[(3S)-pirrolidin-3-il]oxi-isoindolin-2-il]piperidin-2,6-diona; ácido 2,2,2-trifluoroacético (56 mg, 0,13 mmol), trietilamina (20 mg, 0,2 mmol) en diclorometano (5 mL) agitado previamente durante 15 min, se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (94 mg, 0,44 mmol) a 0 °C y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 4 h bajo nitrógeno. La solución resultante se purificó por cromatografía en gel de sílice (0 a 5% metanol en

diclorometano). Las fracciones puras se evaporaron y se purificaron adicionalmente mediante HPLC preparativa con las siguientes condiciones: columna: Sun fire prep C18, 30 x 150 mm, 5 µm; fase móvil A: agua (0,1% TFA), fase móvil B: acetonitrilo; tasa de flujo: 60 mL/min; gradiente: 2% B a 27% B en 7 min, longitud de onda: 254/220 nm; temperatura ambiente$_1$(mín.): 6,98. Las fracciones que contenían el producto deseado se recogieron y evaporaron a presión reducida para proporcionar el compuesto base (34,9 mg, 0,060 mmol, rendimiento del 67 %) como un sólido blanco. ^{1}RMN H (400 MHz, DMSO-d$_6$) δ 8,42 (d, *j* = 8,5 Hz, 1H), 8,188,07 (m, 2H), 7,92 (m, 1H), 7,67 (d, *j* = 8,4 Hz, 1H), 7,59 (d, *j* = 8,6 Hz, 1H), 7,19 (s, 1H), 7,08 (d, *j* = 8,2 Hz, 1H), 5,28 (s, 1H), 5,04 (m, 1H), 4,65 (s, 2H), 4,40 (m, 1H), 4,28 (d, *j* = 17,4 Hz, 1H), 4,08-4,01 (m, 1H), 3,60-3,40 (m, 7H), 3,25 (d, *j* = 11,1 Hz, 1H), 3,07 (m, 1H), 2,88 (m, 1H), 2,61 (m, 1H), 2,40 (m, 2H), 2,16 (m, 1H), 2,04-1,94 (m, 1H) , 1,55-1,50 (m, 1H), 0,90 (s, 3H), 0,74 (s, 3H); MS (ESI) *m/z* 583,3 [M+1]+.

Ejemplo S64. 3-(5-(((S)-1-((2-((1R,3R)-3-Metoxiciclopentil)quinolin-6-il)metil)pirrolidin-3-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2 -il)piperidina-2,6-diona



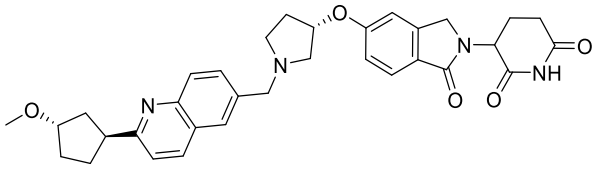
[00335] (2-((1R,3R)-3-Metoxiciclopentil)quinolin-6-il)metanol. El producto de (2-(3-metoxiciclopentil)quinolin-6-il)metanol (460 mg, 1,89 mmol) se separó mediante Chiral-HPLC preparativa (Columna: CHIRALPAK IH, 2 x 25 cm, 5 µm; Fase móvil A: Hex (amoníaco-metanol al 0,5 % 2 M)--HPLC, fase móvil B: EtOH--HPLC, tasa de flujo: 20 mL/min, gradiente: 20 % B a 20 % B en 14 min, longitud de onda: 220/254 nm RT1 (min): 5,921; RT2 (min): 10,26; Disolvente de muestra: EtOH--HPLC; Volumen de inyección: 0,5 mL; Número de ciclos: 5) para proporcionar el compuesto base (el tercer pico, 60 mg, 0,23 mmol, 13 % de rendimiento). EM (ESI) *m/z* 258,2 $[M+1]^+$.

[00336] 2-((1R,3R)-3-Metoxiciclopentil)quinolina-6-carbaldehído. A una solución agitada de (2-((1R,3R)-3-metoxiciclopentil)quinolin-6-il)metanol (60 mg, 0,23 mmol) en diclorometano (3 mL) se añadió dióxido de manganeso (203 mg, 2,33 mmol) a temperatura ambiente. Luego, la mezcla de reacción se agitó durante 12 h a 50 °C bajo nitrógeno. La mezcla resultante se filtró y se concentró bajo presión reducida para proporcionar el compuesto base (60 mg, 0,23 mmol, 100 % de rendimiento) como un aceite de color amarillo claro. MS (ESI) *m/z* 256,1 $[M+1]^+$.

[00337] 3-(5-(((S)-1-((2-((1R,3S)-3-Metoxiciclopentil)quinolin-6-il)metil)pirolidin-3-il)oxi)-1-oxoisoindolin- 2-il)piperidina-2,6-diona. A una solución agitada de 2-((1R,3R)-3-metoxiciclopentil)quinolina-6-carbaldehído (60 mg, 0,23 mmol), 3-(1-oxo-5-(((S)-pirrolidin-3-il)oxi)isoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona; ácido 2,2,2-trifluoroacético (100 mg, 0,23 mmol) y trietilamina (47 mg, 0,47 mmol) en diclorometano (4 mL) se añadió triacetoxiborohidruro de

sodio (192 mg, 0,91 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h bajo nitrógeno. La solución resultante se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (0-10 % de metanol en diclorometano) y luego por HPLC preparativa con las siguientes condiciones: Columna: Sun fire prep C18, 30*150 mm, 5 μm; Fase Móvil A: agua (ácido fórmico al 0,1%), Fase Móvil B: acetonitrilo; Tasa de flujo: 60 mL/min; Gradiente: 5% B a 30% B en 7 min, 30% B; Longitud de onda: 254/220 nm; RT_1(mín.): 5,5. Las fracciones que contenían el producto deseado se recogieron y evaporaron a presión reducida para proporcionar el compuesto base (32,6 mg, 0,057 mmol, 25 % de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}RMN H (400 MHz, metanol-d_4) δ 8,34-8,22 (m, 1H), 8,03 (d, *j* = 8,7 Hz, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,82 (dd, *j* = 8,6, 1,9 Hz, 1H), 7,72 (dd, *j* = 8,4, 1,2 Hz, 1H), 7,52 (d, *j* = 8,5 Hz, 1H), 7,13-7,02 (m, 2H), 5,13 (dd, *j* = 13,6, 5,4 Hz, 2H), 4,52-4,37 (m, 2H), 4,21-4,15 (m, 2H), 4,02 (m, 1H), 3,63-3,45 (m, 1H), 3,36 (s, 3H), 3,31-3,30 (m, 1H), 3,22 (m, 2H), 3,12-3,01 (m, 1H), 2,99-2,88 (m, 1H), 2,83-2,72 (m, 1H), 2,58-2,41 (m, 3H), 2,26-2,13 (m, 3H), 2,06-1,88 (m, 4H); MS (ESI) *m/z* 569,2 $[M+1]^+$.

Ejemplo S65. 3-(5-(((S)-1-((2-((1S,3S)-3-Metoxiciclopentil)quinolin-6-il)metil)pirrolidin-3-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2 -il)piperidina-2,6-diona



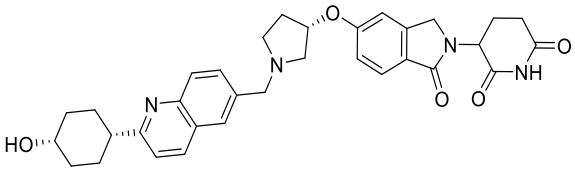
[00338] (2-((1S,3S)-3-Metoxiciclopentil)quinolin-6-il)metanol. El producto de (2-(3-metoxiciclopentil)quinolin-6-il)metanol (460 mg, 1,79 mmol) se separó mediante HPLC quiral preparativa (columna: CHIRALPAK IH, 2 x 25 cm, 5 μm; fase móvil A: Hex (amoníaco-metanol al 0,5 % 2 M)--HPLC, fase móvil B: EtOH--HPLC, tasa de flujo: 20 mL/min, gradiente: 20 % B a 20 % B en 14 min, longitud de onda: 220/254 nm RT1 (min): 5,921; RT2 (min): 10,26; Disolvente de muestra: EtOH--HPLC; Volumen de inyección: 0,5 mL; Número de ciclos: 5) para obtener el compuesto base (el cuarto pico, 40 mg, 0,15 mmol, 8 % de rendimiento). EM (ESI) *m/z* 258,2 $[M+1]^+$.

[00339] 2-((1S,3S)-3-Metoxiciclopentil)quinolina-6-carbaldehído. A una solución agitada de (2-((1S,3S)-3-metoxiciclopentil)quinolin-6-il)metanol (40 mg, 0,15 mmol) en diclorometano (3 mL) se añadió dióxido de manganeso (135 mg, 1,55 mmol) a temperatura ambiente. Luego, la mezcla de reacción se agitó durante 12 h a 50 °C bajo nitrógeno. La mezcla resultante se diluyó con diclorometano, se filtró y se concentró bajo presión reducida para proporcionar el compuesto base (40 mg, 0,15 mmol, 100 % de rendimiento) como un aceite de color amarillo claro. MS (ESI) *m/z* 256,1 $[M+1]^+$.

[00340] 3-(5-(((S)-1-((2-((1R,3S)-3-Metoxiciclopentil)quinolin-6-il)metil)pirolidin-3-il)oxi)-1-oxoisoindolin- 2-il)piperidina-2,6-diona. A una solución agitada de 2-((1S,3S)-3-

metoxiciclopentil)quinolina-6-carbaldehído (40 mg, 0,15 mmol), 3-(1-oxo-5-(((S)-pirrolidin-3-il)oxi)isoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona; ácido 2,2,2-trifluoroacético (70 mg, 0,16 mmol) y trietilamina (32 mg, 0,32 mmol) en diclorometano (4 mL) se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (134 mg, 0,63 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h bajo nitrógeno. La solución resultante se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (0-10 % de metanol en diclorometano) y luego por HPLC preparativa con las siguientes condiciones: Columna: Sun fire prep C18, 30*150 mm, 5 μm; Fase Móvil A: agua (ácido fórmico al 0,1%), Fase Móvil B: acetonitrilo; Tasa de flujo: 60 mL/min; Gradiente: 5% B a 30% B en 7 min, 30% B; Longitud de onda: 254/220 nm; RT1 (mín.): 5,5. Las fracciones que contenían el producto deseado se recogieron y evaporaron a presión reducida para proporcionar el compuesto base (29,1 mg, 0,05 mmol, 32 % de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}RMN H (400 MHz, metanol-d_4) δ 8,34-8,22 (m, 1H), 8,03 (d, *j* = 8,7 Hz, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,82 (dd, *j* = 8,6, 1,9 Hz, 1H), 7,72 (dd, *j* = 8,4, 1,2 Hz, 1H), 7,62 (d, *j* = 8,5 Hz, 1H), 7,13-7,02 (m, 2H), 5,21-5,13 (m, 2H), 4,52-4,39 (m, 2H), 4,23-4,17 (m, 2H), 4,04 (m, 1H), 3,51-3,42 (m, 1H), 3,36 (s, 3H), 3,31-3,30 (m, 1H), 3,22 (m, 2H), 3,12-3,01 (m, 1H), 2,99-2,88 (m, 1H), 2,83-2,75 (m, 1H), 2,58-2,41 (m, 3H), 2,26-2,13 (m, 3H), 2,06-1,82 (m, 4H); MS (ESI) *m/z* 569,2[M+1]$^+$.

Ejemplo S66. 3-(5-(((S)-1-((2-((1s,4R)-4-hidroxiciclohexil) quinolin-6-il) metil)pirrolidin-3-il) oxi)-1-oxoisoindolin-2 -il) piperidina-2,6-diona



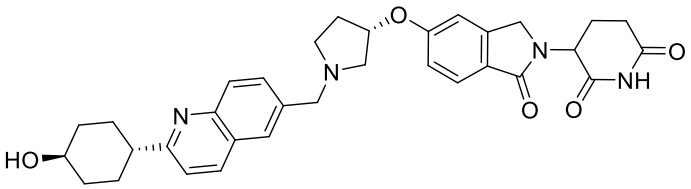
[00341] (1s,4s)-4-(6-(Hidroximetil)quinolin-2-il)ciclohexan-1-ol. El 4-(6-(hidroximetil)quinolin-2-il)ciclohexan-1-ol (1 g, 3,70 mmol) se purificó por SFC quiral preparativa con las siguientes condiciones: Columna: daicel dcpak p4vp, 4,6*50 mm, 3 μm; Fase móvil B: metanol; Tasa de flujo: 2 mL/min; Gradiente: isocrático 10% B; Longitud de onda: 220 nm. Las fracciones que contenían el producto deseado se recogieron y evaporaron a presión reducida para proporcionar el compuesto base (500 mg, 1,94 mmol, 52 % de rendimiento) como un sólido blanco. EM (ESI) *m/z* 258,2 [M+1]$^+$.

[00342] 2-((1s,4s)-4-hidroxiciclohexil)quinolina-6-carbaldehído. A una solución agitada de (130 mg, 0,51 mmol) en diclorometano (10 mL) se añadió dióxido de manganeso (421 mg, 4,84 mmol) y la mezcla se agitó a 50 °C durante 5 h bajo nitrógeno. La mezcla resultante se filtró y el filtrado se concentró para proporcionar el compuesto base (100 mg, 0,39 mmol, 76 % de rendimiento) como un sólido blanco. MS (ESI) *m/z* 256,0 [M+1]$^+$.

[00343] 3-(5-(((S)-1-((2-((1s,4R)-4-hidroxiciclohexil)quinolin-6-il)metil)pirrolidin-3-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2 -il)piperidina-2,6-diona. A una mezcla agitada de 2-((1s,4s)-4-

hidroxiciclohexil)quinolina-6-carbaldehído (50 mg, 0,20 mmol), hidrocloruro de 3-[1-oxo-5-[(3S)-pirrolidin-3-ilo]oxi-isoindolin-2-il]piperidina-2,6-diona;(70 mg, 0,2 mmol) y trietilamina (0,06 mL, 0,4 mmol) en diclorometano (5 mL) se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (160 mg, 0,75 mmol)) en varias porciones y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h bajo nitrógeno. La mezcla resultante se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (0-10 % metanol en diclorometano) y se purifico adicionalmente por HPLC preparativa con las siguientes condiciones: Columna: Sunfire prep C18, 30*150 mm, 5 μm; Fase móvil A: agua (ácido fórmico al 0,1%), Fase móvil B: acetonitrilo; Tasa de flujo: 60 mL/min; Gradiente: 5% B a 20% B en 7 min, 20% B; Longitud de onda: 254/210 nm; RT1 (mín.): 4,92; Las fracciones que contenían el producto deseado se recogieron y evaporaron a presión reducida para proporcionar el compuesto base (32 mg, 0,056 mmol, 28 % de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}RMN H (400 MHz, metanol-d_4) d 8,26 (m, 1H), 8,01-8,03 (d, *j* = 8,6 Hz, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,80 (m, 1H), 7,71 (d, *j* = 8,4 Hz, 1H), 7,50 (d, *j* = 8,6 Hz, 1H), 7,11-7,02 (m, 2H), 5,14-5,12 (m, 2H), 4,51-4,36 (m, 2H), 4,09-3,97 (m, 2H), 3,69-3,67 (m, 1H)), 3,16-3,00 (m, 3H), 2,98-2,74 (m, 4H), 2,47 (m, 2H), 2,13 (m, 3H), 2,04 (m, 3H), 1,88-1,74 (m, 2H), 1,51-1,47 (metro, 2H).; MS (ESI) *m/z* 569,4 $[M+1]^+$.

Ejemplo S67. 3-(5-(((S)-1-((2-((1r,4S)-4-Hidroxiciclohexil)quinolin-6-il)metil)pirrolidin-3-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2 -il)piperidina-2,6-diona



[00344] 2-(1,4-dioxaespiro[4.5]dec-7-en-8-il)quinolin-6-carboxilato de metilo. A una mezcla agitada de 2-cloroquinolina-6-carboxilato de metilo (2 g, 9,03 mmol), 4,4,5,5-tetrametil-2-(1,4-dioxaespiro[4,5]dec-7-en-8- il)-1,3,2-dioxaborolano (1,5 g, 5,64 mmol) y [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) (800 mg, 1,09 mmol) en 1,4-dioxano (200 mL) y agua (20 mL) se añadió carbonato de sodio (2 g, 18,87 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 90 °C durante 3 h bajo nitrógeno. La mezcla se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía flash de fase inversa (10-70 % acetonitrilo + 0,05 % bicarbonato de amonio en agua, durante 20 min) para proporcionar el compuesto base (1,8 g, 5,52 mmol, 61 % de rendimiento) como un sólido amarillo. EM (ESI) *m/z* 326,2 $[M+1]^+$.

[00345] 2-(1,4-dioxaespiro[4.5]decan-8-il)quinolin-6-carboxilato de metilo. A una solución agitada de 2-(1,4-dioxaespiro[4,5]dec-7-en-8-il)quinolin-6-carboxilato de metilo (1,8 g, 5,53 mmol) en metanol (30 mL) se añadió paladio sobre carbón al 10 % (360 mg, humedecido con aprox. 55 % de agua) a temperatura ambiente y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h bajo hidrógeno (~ 2 bar). La mezcla resultante se filtró y el filtrado se

concentró para proporcionar el compuesto base (1,7 g, 5,19 mmol, 94 % de rendimiento) como un sólido blanco. EM (ESI) *m/z* 328,0 $[M+1]^+$.

[00346] **2-(4-oxociclohexil)quinolina-6-carboxilato de metilo.** A una solución agitada de 2-(1,4-dioxaespiro[4,5]decan-8-il)quinolin-6-carboxilato de metilo (1,7 g, 5,19 mmol) en diclorometano (12 mL) se añadió TFA (12 mL, 156,7 mmol) a 0 °C. La solución se agitó a temperatura ambiente durante 3 h bajo nitrógeno. La mezcla se concentró. Al residuo se le añadió bicarbonato de sodio saturado a pH ~7 y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (0-30% acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar el compuesto base (1,1 g, 3,87 mmol, 75 % de rendimiento) como un sólido amarillo. MS (ESI) *m/z* 284,2 $[M+1]^+$.

[00347] **4-(6-(Hidroximetil)quinolin-2-il)ciclohexan-1-ol.** A una solución agitada de 2-(4-oxociclohexil)quinolina-6-carboxilato de metilo (1,1 g, 3,87 mmol) en THF (15 mL) se añadió hidruro de litio y aluminio (1 N en THF, 4 mL, 4 mmol) a 0 °C y la solución resultante se agitó a esta temperatura durante 0,5 h bajo nitrógeno. La mezcla se diluyó con THF, se añadió sulfato de sodio decahidrato, se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto base (550 mg, 2,13 mmol, 55 % de rendimiento) como un sólido amarillo. EM (ESI) *m/z* 258,2 $[M+1]^+$.

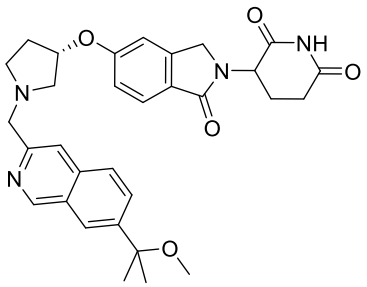
[00348] **(1R,4r)-4-(6-(Hidroximetil)quinolin-2-il)ciclohexan-1-ol.** El 4-(6-(hidroximetil)quinolin-2-il)ciclohexan-1-ol (1 g, 3,87 mmol) se purificó mediante SFC Chiral preparativa con las siguientes condiciones: Columna: daicel dcpak p4vp, 4,6*50mm, 3µm; Fase móvil B: metanol; Tasa de flujo: 2 mL/min; Gradiente: isocrático 10% B; Longitud de onda: 220 nm. Las fracciones que contenían el producto deseado se recogieron y evaporaron a presión reducida para proporcionar el compuesto base (500 mg, 1,94 mmol, 50 % de rendimiento) como un sólido blanco. EM (ESI) *m/z* 258,2 $[M+1]^+$.

[00349] **2-((1R,4r)-4-hidroxiciclohexil)quinolina-6-carbaldehído.** A una solución agitada de (1r,4r)-4-(6-(hidroximetil)quinolin-2-il)ciclohexan-1-ol (130 mg, 0,51 mmol) en diclorometano (10 mL) se añadió dióxido de manganeso (439 mg , 5,1 mmol) y la mezcla se agitó a 50 °C durante 5 h bajo nitrógeno. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró para proporcionar el compuesto base (100 mg, 0,39 mmol, 76 % de rendimiento) como un sólido blanco. MS (ESI) *m/z* 256,0 $[M+1]^+$.

[00350] **3-(5-(((S)-1-((2-((1r,4S)-4-hidroxiciclohexil)quinolin-6-il)metil)pirrolidin-3-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2 -il)piperidina-2,6-diona.** A una mezcla agitada de 2-((1r,4r)-4-hidroxiciclohexil)quinolina-6-carbaldehído (50 mg, 0,20 mmol), hidrocloruro de 3-[1-oxo-5-[(3S)-pirrolidin-3-ilo]oxi-isoindolin-2-il]piperidina-2,6-diona (70 mg, 0,2 mmol) y trietilamina (0,06 mL, 0,4 mmol) en diclorometano (5 mL) se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (160 mg, 0,75 mmol)) en varias porciones y se agitó a temperatura ambiente durante 2 h bajo

nitrógeno. La mezcla resultante se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (0-10 % metanol en diclorometano) y se purifico adicionalmente por HPLC preparativa con las siguientes condiciones: Columna: Sunfire prep C18, 30 x 150 mm, 5 μm; Fase móvil A: agua (ácido fórmico al 0,1%), Fase móvil B: acetonitrilo; Tasa de flujo: 60 mL/min; Gradiente: 2% B a 17% B en 9 min, 17% B; Longitud de onda: 254/210 nm; RT1(min): 8,72] para proporcionar el compuesto base (35 mg, 0,061 mmol, 31 % de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}RMN H (400 MHz, metanol-d_4) d 8,26 (m, 1H), 8,01-8,03 (d, *j* = 8,6 Hz, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,80-7,82 (m, 1H), 7,71 (d, *j* = 8,4 Hz, 1H), 7,50 (d, *j* = 8,6 Hz, 1H), 7,11-7,02 (m, 2H), 5,12-5,14 (m, 2H), 4,51-4,36 (m, 2H), 4,15-4,05 (m, 2H), 3,29-3,20 (m, 1H)), 3,08-3,00 (m, 3H), 2,98-2,74 (m, 4H), 2,55 (m, 3H), 2,10 (m, 4H), 2,00-1,90 (m, 2H), 1,80-1,70 (m, 4H); MS (ESI) *m/z* 569,1 $[M+1]^+$.

Ejemplo S68. 3-(5-(((S)-1-((7-(2-Metoxipropan-2-il)isoquinolin-3-il)metil)pirrolidin-3-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-ilo)piperidina-2,6-diona



[00351] 3-Cloro-7-(2-metoxipropan-2-il)isoquinolina. A una solución de 2-(3-cloroisoquinolin-7-il)propan-2-ol (210 mg, 0,95 mmol) en THF (5 mL) se añadió hidruro de sodio (dispersión al 60 % en aceite mineral, 45 mg, 1,12 mmol) a 0 °C y la suspensión se agitó durante 30 min. Luego se añadió yodometano (267 mg, 1,88 mmol) y la mezcla se agitó durante 1 hora a 0 °C. La mezcla resultante se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía flash de fase inversa (10-70 % acetonitrilo + 0,05 % bicarbonato de amonio en agua, durante 20 min) para proporcionar el compuesto base (200 mg, 0,85 mmol, 89 % de rendimiento) como un sólido blanco. EM (ESI) *m/z* 236,2 $[M+1]^+$.

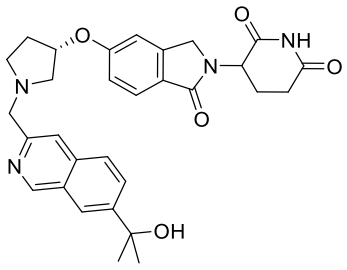
[00352] 7-(2-metoxipropan-2-il)-3-vinilisoquinolina. A una solución de 3-cloro-7-(2-metoxipropan-2-il)isoquinolina (200 mg, 0,85 mmol), viniltrifluoroborato de potasio (300 mg, 2,22 mmol) en 1,4-dioxano (5 mL) y agua (0,50 mL) se añadió tetrakis(trifenilfosfina)paladio (71 mg, 0,06 mmol) y carbonato de cesio (827 mg, 2,55 mmol). La mezcla se agitó a 100 °C durante 5 h bajo nitrógeno. La mezcla resultante se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía flash de fase inversa (10-70 % acetonitrilo + 0,05 % bicarbonato de amonio en agua, durante 20 min) para

proporcionar el compuesto base (110 mg, 0,48 mmol, 57 % de rendimiento) como un sólido blanco. EM (ESI) *m/z* 228,0 $[M+1]^+$.

[00353] 7-(2-Metoxipropan-2-il)isoquinolina-3-carbaldehído. A una solución de 7-(2-metoxipropan-2-il)-3-vinilisoquinolina (110 mg, 0,48 mmol), osmato de potasio (40 mg, 0,11 mmol) y N-óxido de 4-metilmorfolina (110 mg, 0,94 mmol) en 1-butanol (5 mL) y agua (5 mL) se añadió ácido cítrico (380 mg, 1,04 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 h bajo nitrógeno. Luego se añadió peryodato de sodio (310 mg, 1,45 mmol) en varias porciones a la mezcla anterior a 0 °C y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A la mezcla se añadió solución saturada de bicarbonato de sodio a pH ~7 y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron para proporcionar el compuesto base (35 mg, 0,15 mmol, 31 % de rendimiento) como un sólido amarillo. EM (ESI) *m/z* 230,2 $[M+1]^+$.

[00354] 3-(5-(((S)-1-((7-(2-metoxipropan-2-il)isoquinolin-3-il)metil)pirrolidin-3-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona. A una mezcla agitada de 7-(2-metoxipropan-2-il)isoquinolina-3-carbaldehído (35 mg, 0,15 mmol), 3-[1-oxo-5-[(3S)-pirrolidin-3-il]oxi -isoindolin-2-il]piperidina-2,6-diona (60 mg, 0,18 mmol) y trietilamina (0,05 mL, 0,35 mmol) en diclorometano (5 mL) se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (140 mg, 0,66 mmol) en varias porciones y se agitó a temperatura ambiente durante 3 h bajo nitrógeno. La mezcla se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (0-10% metanol en diclorometano) en primer lugar y además por cromatografía en gel de sílice; Columna: XSelect csh obd 30*150 mm, 5 micras; Fase móvil A: agua (0,05% TFA), Fase móvil B: acetonitrilo; Tasa de flujo: 60 mL/min; Gradiente: 10% B a 28% B en 10 min, 28% B; Longitud de onda: 254/220 nm; RT1 (mín.): 8,45. Las fracciones que contenían el producto deseado se recogieron y evaporaron a presión reducida para proporcionar el compuesto base (15,6 mg, 0,03 mmol, 18 % de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}RMN H (400 MHz, metanol-d_4) δ 9,37 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,99 (s, 2H), 7,94 (s, 1H), 7,76 (d, *j* = 8,4 Hz, 1H), 7,20 (m, 1H), 7,14 (d, *j* = 8,2 Hz, 1H), 5,37 (m, 1H), 5,14-5,12 (m, 1H), 4,84-4,72 (m, 2H), 4,56-4,40 (m, 2H), 3,83-3,76 (m, 3H), 3,75-3,68 (m, 1H), 3,14 (m, 3H), 2,92-2,90 (m, 1H), 2,79 (m, 1H), 2,70-2,60 (m, 1H), 2,60-2,50 (m, 2H), 2,20-2,14 (m, 1H), 1,71-1,63 (m, 6H); MS (ESI) *m/z* 543,2 $[M+1]^+$.

Ejemplo S69. 3-(5-(((S)-1-((7-(2-Hidroxipropan-2-il)isoquinolin-3-il) metil) pirrolidin-3-il) oxi)-1-oxoisoindolin-2-ilo) piperidina-2,6-diona



[00355] **1-(3-Cloroisoquinolin-7-il)etano-1-ona.** Una solución de 7-bromo-3-cloroisoquinolina (1,5 g, 6,19 mmol), tributil(1-etoxivinil)estannano (4,4 g, 12,18 mmol) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (523 mg, 0,45 mmol) en tolueno (8 mL)) se agitó a 100 °C durante 6 h bajo nitrógeno. Luego se añadió ácido clorhídrico (2 N en agua, 8 mL) a la mezcla anterior y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla resultante se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía flash de fase inversa (10-70 % acetonitrilo + 0,05 % bicarbonato de amonio en agua, durante 20 min) para proporcionar el compuesto base (350 mg, 1,70 mmol, 28 % de rendimiento) como un sólido amarillo. EM (ESI) *m/z* 206,1 $[M+1]^+$.

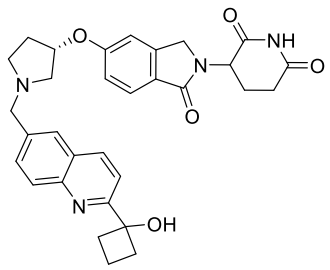
[00356] **2-(3-Cloroisoquinolin-7-il)propan-2-ol.** A una solución de 1-(3-cloroisoquinolin-7-il)etano-1-ona (1,24 g, 6,03 mmol) en THF (20 mL) se añadió bromuro de metilmagnesio (1 N en THF, 18 mL, 18 mmol) por goteo a 0 °C. La mezcla se agitó durante 3 h a temperatura ambiente bajo nitrógeno. A la mezcla resultante se añadió agua y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos se lavaron con carbonato de sodio y salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron para proporcionar el compuesto base (600 mg, 2,71 mmol, 45 % de rendimiento) como un aceite amarillo. EM (ESI) *m/z* 222,1 $[M+1]^+$.

[00357] **2-(3-vinilisoquinolin-7-il)propan-2-ol.** A una solución de 2-(3-cloroisoquinolin-7-il)propan-2-ol (600 mg, 2,71 mmol), viniltrifluoroborato de potasio (1,1 g, 8,15 mmol) en 1,4-dioxano (5 mL) y agua (5 mL) se añadió tetrakis(trifenilfosfina)paladio (270 mg, 0,23 mmol) y carbonato de cesio (2,64 g, 8,12 mmol). La mezcla se agitó a 100 ºC durante 5 h bajo nitrógeno. A la mezcla resultante se añadió agua y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (0 a 30 % acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar el compuesto base(310 mg, 1,45 mmol, 54 % de rendimiento) como un sólido blanco. EM (ESI) *m/z* 214,0 $[M+1]^+$.

[00358] **7-(2-Hidroxipropan-2-il)isoquinolina-3-carbaldehído.** A una solución de 2-(3-vinilisoquinolin-7-il)propan-2-ol (310 mg, 1,45 mmol), osmato de potasio (40 mg, 0,11 mmol) y N-óxido de 4-metilmorfolina (330 mg, 2,82 mmol) en 1-butanol (5 mL) y agua (5 mL) se añadió ácido cítrico (550 mg, 2,86 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 h bajo nitrógeno. Luego se añadió peryodato de sodio (930 mg, 4,31 mmol) en varias porciones a la mezcla anterior a 0 °C y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 h bajo nitrógeno. A la mezcla resultante se añadió agua y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (0-50 % acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar el compuesto base (50 mg, 0,23 mmol, 16 % de rendimiento) como un sólido amarillo. EM (ESI) *m/z* 216,2 $[M+1]^+$.

[00359] 3-(5-(((S)-1-((7-(2-hidroxipropan-2-il)isoquinolin-3-il)metil)pirrolidin-3-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-ilo) piperidina-2,6-diona. A una mezcla agitada de 7-(2-hidroxipropan-2-il)isoquinolina-3-carbaldehído (50 mg, 0,23 mmol), 3-[1-oxo-5-[(3S)-pirrolidin-3-il]oxi-isoindolin-2-il]piperidina-2,6-diona; ácido 2,2,2-trifluoroacético (108 mg, 0,24 mmol) y trietilamina (0,06 mL, 0,47 mmol) en diclorometano (5 mL) se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (200 mg, 0,94 mmol) en varias porciones y la mezcla se agitó durante 2 h a temperatura ambiente bajo nitrógeno. La mezcla se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (0-10% metanol en diclorometano) en primer lugar y además por HPLC preparativa con las siguientes condiciones: Columna: Sunfire prep C18, 30 x 150 mm, 5 μm; Fase móvil A: agua (ácido fórmico al 0,1%), Fase móvil B: acetonitrilo; Tasa de flujo: 60 mL/min; Gradiente: 5% B a 30% B en 7 min, 30% B; Longitud de onda: 254/220 nm; RT1 (mín.): 5,08; Las fracciones que contenían el producto deseado se recogieron y evaporaron a presión reducida para proporcionar el compuesto base (15,6 mg, 0,03 mmol, 0,13 % de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}RMN H (300 MHz, metanol-d_4) δ 9,28 (s, 1H), 8,21 (d, *j* = 1,8 Hz, 1H), 8,00-7,98 (m, 1H), 7,96-7,86 (m, 2H), 7,73 (d, *j* = 8,4 Hz, 1H), 7,16-7,04 (m, 2H), 5,22 (m, 1H), 5,13-5,11 (m, 1H), 4,54-4,33 (m, 4H), 3,58-3,35 (m, 3H), 3,26 (m, 1H), 2,92-2,87 (m, 1H), 2,84-2,72 (m, 1H), 2,63-2,38 (m, 2H), 2,30-2,12 (m, 2H), 1,66 (s, 6H); MS (ESI) *m/z* 529,1 $[M+1]^+$.

Ejemplo S70. 3-(5-(((S)-1-((2-(1-Hidroxiciclobutil)quinolin-6-il)metil)pirrolidin-3-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona



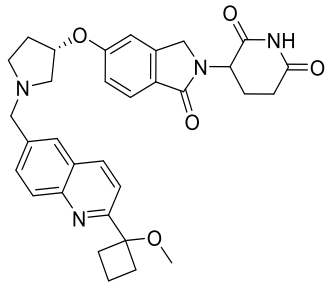
[00360] 1-(6-Metilquinolin-2-il)ciclobutan-1-ol. Una solución de 2-bromo-6-metil-quinolina (450 mg, 2,03 mmol) en THF (10 mL) se enfrió a -78 °C en nitrógeno antes de agregar litio-butilo (3 M en THF, 3,0 mL, 9,00 mmol) por goteo durante 10 min. La mezcla de reacción se agitó durante 30 min a esta temperatura y luego se añadió una solución de ciclobutanona (800 mg, 11,26 mmol) en THF (0,5 mL) durante 5 min. La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a -78 °C bajo nitrógeno. La mezcla se inactivó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0 a 20 % acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar el compuesto base (320 mg, 1,50 mmol, 74 % de rendimiento) como un aceite amarillo claro. MS (ESI) *m/z* 214,2 $[M+1]^+$.

[00361] 1-(6-(Bromometil)quinolin-2-il)ciclobutan-1-ol. A una solución de 1-(6-metil-2-quinolil)ciclobutanol (100 mg, 0,47 mmol) en tetracloruro de carbono (5 mL) se añadió NBS (75

mg, 0,42 mmol) y 2,2'-dimetil-2, 2'-azodipropionitrilo (23 mg, 0,14 mmol) bajo nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a 70 °C durante 2 h bajo nitrógeno. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (0 a 50 % acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar el compuesto base (80 mg, 0,27 mmol, 57% de rendimiento) como un aceite amarillo. EM (ESI) *m/z* 292,1 $[M+1]^+$.

[00362] 3-(5-(((S)-1-((2-(1-Hidroxiciclobutil)quinolin-6-il)metil)pirrolidin-3-il)-oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona. Una solución de hidrocloruro de 3-[1-oxo-5-[(3S)-pirrolidin-3-il]oxi-isoindolin-2-il]piperidina-2,6-diona (80 mg, 0,22 mmol) y 1- [6-(bromometil)-2-quinolil]ciclobutanol (70 mg, 0,24 mmol) en acetonitrilo (5 mL) se añadió carbonato de potasio (91 mg, 0,66 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó por 12 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (0-10 % metanol en diclorometano) y HPLC preparativa con las siguientes condiciones: Columna Sunfire prep C18, 30*150 mm, 5 micras; Fase móvil A: agua (ácido fórmico al 0,1%), Fase Móvil B: acetonitrilo; Tasa de flujo: 60 mL/min; Gradiente: 5% B a 14% B en 10 min, 14% B; Longitud de onda: 254/220 nm; RT_1(mín.): 9,67. Las fracciones que contenían el producto deseado se recogieron y evaporaron a presión reducida para proporcionar el compuesto base (16,7 mg, 0,031 mmol, 14 % de rendimiento) como un sólido amarillo claro. ^{1}RMN H (400 MHz, metanol-d_4) δ 8,32 (d, *j* = 8,6 Hz, 1H), 8,14 (d, *j* = 8,5 Hz, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,84 (m, 2H), 7,71 (m, *j* = 8,4, 2,9 Hz, 1H), 7,11 (s, 1H), 7,06 (m, 1H), 5,23 (d, *j* = 6,1 Hz, 1H), 5,12 (m, 1H), 4,51-4,36 (m, 4H), 3,56 (d, *j* = 12,6 Hz, 1H), 3,45 (m, 2H), 3,29 (d, *j* = 7,5 Hz, 1H), 2,90 (m, 1H), 2,79 (m, 3H), 2,56 (m, 1H), 2,45 (m, 3H), 2,30-2,22 (m, 1H), 2,15 (m, 1H) , 2,05 (m, 1H), 2,01-1,87 (m, 1H); MS (ESI) *m/z* 541,2 $[M+1]^+$.

Ejemplo S71. 3-(5-(((S)-1-((2-(1-Metoxiciclobutil)quinolin-6-il)metil)pirrolidin-3-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona



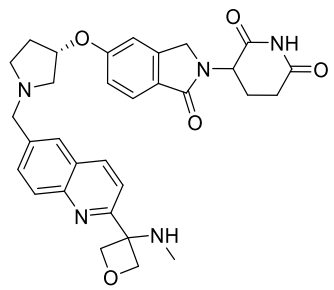
[00363] 2-(1-Metoxiciclobutil)-6-metilquinolina. A una solución de 1-(6-metilquinolin-2-il)ciclobutan-1-ol (100 mg, 0,47 mmol) en THF (10 mL) se añadió hidruro de sodio (dispersión al 60 % en aceite mineral, 34 mg, 0,85 mmol) a 0 °C bajo nitrógeno y la suspensión se agitó durante 30 min. Luego se añadió yodometano (70 mg, 0,52 mmol) a la mezcla anterior a 0 °C y la mezcla se agitó durante 1 h a temperatura ambiente bajo nitrógeno. A la mezcla resultante se añadió agua y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por

cromatografía en gel de sílice (0 a 50 % acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar el compuesto base (100 mg, 0,44 mmol, 94 % de rendimiento) como un aceite de color amarillo claro. MS (ESI) *m/z* 228,1 $[M+1]^+$.

[00364] 6-(Bromometil)-2-(1-metoxiciclobutil)quinolona. A una solución de 2-(1-metoxiciclobutil)-6-metil-quinolina (90 mg, 0,40 mmol) en tetracloruro de carbono (5 mL) se añadió NBS(63 mg, 0,36 mmol) y 2,2'-dimetil-2,2'-azodipropionitrilo (20 mg, 0,12 mmol). La mezcla se agitó a 70 °C durante 2 h bajo nitrógeno. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (0 a 50 % acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar el compuesto base (80 mg, 0,26 mmol, 66 % de rendimiento) como un aceite amarillo. MS (ESI) *m/z* 306,0 $[M+1]^+$.

[00365] -(5-(((S)-1-((2-(1-Metoxiciclobutil)quinolin-6-il)metil)pirrolidin-3-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona. A una solución de hidrocloruro de 3-[1-oxo-5-[(3S)-pirrolidin-3-il]oxi-isoindolin-2-il]piperidina-2,6-diona (80 mg, 0,22 mmol), 6-(bromometil)-2-(1-metoxiciclobutil)quinolina (73 mg, 0,24 mmol) en acetonitrilo (5 mL) se añadió carbonato de potasio (91 mg, 0,66 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 12 h a temperatura ambiente bajo nitrógeno. La mezcla resultante se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (0 a 50 % acetato de etilo en éter de petróleo) y HPLC preparativa con las siguientes condiciones: Columna Sunfire prep C18, 30 x 150 mm, 5 μm; Fase Móvil A: agua (ácido fórmico al 0,1%), Fase Móvil B: acetonitrilo; Tasa de flujo: 60 mL/min; Gradiente: 10% B a 30% B en 10 min, 30% B; Longitud de onda: 254/220 nm; RT_1(mín.): 9,67. Las fracciones que contenían el producto deseado se recogieron y evaporaron a presión reducida para proporcionar el compuesto base (44,6 mg, 0,08 mmol, 36 % de rendimiento) como un sólido blancuzco. ^{1}RMN H (300 MHz, metanol-d_4) δ 8,31 (d, *j* = 8,6 Hz, 1H), 8,12 (d, *j* = 8,7 Hz, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,88-7,79 (m, 1H), 7,72 (d, *j* = 8,4 Hz, 1H), 7,66 (d, *j* = 8,6 Hz, 1H), 7,13-7,01 (m, 2H), 5,12 (m, *j* = 13,3, 5,2 Hz, 2H), 4,44 (d, *j* = 3,7 Hz, 2H), 4,16 (d, *j* = 2,7 Hz, 2H), 3,27 (s, 1H), 3,16 (d, *j* = 8,8 Hz, 2H), 3,03 (s, 3H), 3,03-2,87 (m, 2H), 2,90-2,67 (m, 3H), 2,53 (m, *j* = 14,2, 7,0 Hz, 1H), 2,50-2,34 (m, 3H), 2,16 (m, 2H), 1,96 (m, 1H), 1,87-1,72 (m, 1H); MS (ESI) *m/z* 555,3 $[M+1]^+$.

Ejemplo S72. 3-(5-(((S)-1-((2-(3-(Metilamino)oxetan-3-il)quinolin-6-il)metil)pirrolidin-3-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona



[00366] 1-Óxido de 6-(metoxicarbonil)quinolina. A una solución agitada de quinolin-6-

carboxilato de metilo (5,0 g, 26,7 mmol) en diclorometano (50 mL) se añadió ácido meta-cloroperoxibenzoico (12,5 g, 72,4 mmol) a temperatura ambiente. Luego, la mezcla de reacción se agitó durante 12 h a temperatura ambiente bajo nitrógeno. A la mezcla de reacción se añadió solución saturada de bicarbonato de sodio a PH ~ 7 y se extrajo con diclorometano. Los extractos se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y concentraron para proporcionar el compuesto base (4,0 g, 19,7 mmol, 74 % de rendimiento) como un sólido amarillo. EM (ESI) *m/z* 204,1 $[M+1]^+$.

[00367] **2-Hidroxiquinolina-6-carboxilato de metilo.** A una solución agitada de 1-oxoquinolina-6-carboxilato (4,0 g, 19,7 mmol) en agua (50 mL) se añadió por goteo cloruro de metanosulfonilo (4,8 g, 41,9 mmol) a 0 °C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró para proporcionar el compuesto base (4,0 g, 19,6 mmol, 99 % de rendimiento) como un sólido amarillo. EM (ESI) *m/z* 204,2 $[M+1]^+$.

[00368] **2-Bromoquinolina-6-carboxilato de metilo.** A una solución agitada de 2-hidroxiquinolina-6-carboxilato de metilo (4,0 g, 19,7 mmol) en cloroformo (30 mL) se añadió oxibromuro de fósforo (14,0 g, 48,8 mmol) a temperatura ambiente. Luego, la mezcla de reacción se agitó durante 12 h a 65 °C bajo nitrógeno. A la mezcla de reacción se añadió solución saturada de bicarbonato de sodio a pH ~7 y se extrajo con diclorometano. Los extractos se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y concentraron para proporcionar el compuesto base (4,5 g, 16,9 mmol, 86 % de rendimiento) como un sólido amarillo. EM (ESI) *m/z* 266,0 $[M+1]^+$.

[00369] **(2-Bromoquinolin-6-il)metanol.** A una solución de cloruro de calcio (2,53 g, 22,76 mmol) y borohidruro de sodio (1,6 g, 41,7 mmol) en THF (20 mL) y etanol (20 mL) agitado previamente durante 20 min a 0 °C bajo nitrógeno, se añadió 2-bromoquinolina-6-carboxilato de metilo (2,0 g, 7,5 mmol) a 0 °C. Luego, la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 5 h bajo nitrógeno. La mezcla resultante se diluyó con agua y se extrajo con diclorometano. Los extractos se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y concentraron para proporcionar el compuesto base (1,7 g, 7,1 mmol, 95 % de rendimiento) como un sólido amarillo. MS (ESI) *m/z* 238,1 $[M+1]^+$.

[00370] **2-Bromo-6-(((terc-butildimetilsilil)oxi)metil)quinolina.** A una solución de (2-bromoquinolin-6-il)metanol (1,8 g, 7,60 mmol) en DMF (10 mL) se añadió imidazol (1,0 g, 14,8 mmol), t-butilclorodimetilsilano (1,4 g, 9,1 mmol) a temperatura ambiente. Luego, la mezcla de reacción se agitó durante 12 h a temperatura ambiente bajo nitrógeno. A la mezcla resultante se le añadió agua y se extrajo con diclorometano. Los extractos se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron. El producto en crudo se purificó mediante cromatografía flash de fase inversa (40-100 % acetonitrilo + 0,05 % bicarbonato de

amonio en agua, durante 15 min) para proporcionar el compuesto base (1,3 g, 3,70 mmol, 49 % de rendimiento) como un sólido amarillo. EM (ESI) *m/z* 352,2 $[M+1]^+$.

[00371] N-(3-(6-(((T-butildimetilsilil)oxi)metil)quinolin-2-il)oxetan-3-il)-2-metilpropano-2-sulfinamida. A una solución agitada de 2-bromo-6-(((terc-butildimetilsilil)oxi)metil)quinolina (800 mg, 2,3 mmol) en THF (20 mL) se añadió n-butillitio (2,5 M en éter dietílico, 4,5 mL, 11,3 mmol) por goteo a -78 °C y la mezcla se agitó a -78 °C durante 0,5 h bajo nitrógeno. A la mezcla de reacción se añadió 2-metil-N-(oxetan-3-iliden)propano-2-sulfinamida (2,0 g, 11,5 mmol) a -78 °C y se agitó a temperatura ambiente durante 3 h bajo nitrógeno. A la mezcla de reacción se añadió cloruro de amonio saturado y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó con flash de fase inversa (30-70 % acetonitrilo + 0,05 % bicarbonato de amonio en agua, durante 20 min) para proporcionar el compuesto base (300 mg, 0,67 mmol, 29 % de rendimiento) como un aceite amarillo. EM (ESI) *m/z* 449,3 $[M+1]^+$.

[00372] N-(3-(6-(((terc-butildimetilsilil)oxi)metil)quinolin-2-il)oxetan-3-il)-N,2-dimetilpropano-2-sulfinamida. A una solución agitada de N-[3-[6-[[terc-butil (dimetil)silil]oximetil]-2-quinolil]oxetan-3-il]-2-metil-propano-2-sulfinamida (150 mg, 0,33 mmol) en DMF (5 mL) se añadió hidruro de sodio (dispersión al 60 % en aceite mineral, 16 mg, 0,40 mmol) a 0 °C y se agitó durante 1 h bajo nitrógeno. Luego, a la solución se añadió yodometano (57 mg, 0,4 mmol) a 0 °C bajo nitrógeno y se agitó durante 2 h bajo nitrógeno. A la mezcla de reacción se añadió agua y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó con flash de fase inversa (20-70 % acetonitrilo + 0,05 % bicarbonato de amonio en agua, durante 20 min) para proporcionar el compuesto base (110 mg, 0,23 mmol, 70 % de rendimiento) como un sólido amarillo. EM (ESI) *m/z* 463,2 $[M+1]^+$.

[00373] N-(3-(6-(Hidroximetil)quinolin-2-il)oxetan-3-il)-N,2-dimetilpropano-2-sulfinamida. A una solución agitada de N-[3-[6-[[terc-butil(dimetil)silil]oximetil]-2-quinolil]oxetan-3-il]-N,2-dimetil-propano-2-sulfinamida (110 mg, 0,23 mmol) en THF (5 mL) se añadió fluoruro de tetrabutilamonio (70 mg, 0,26 mmol) a 0 °C. La solución resultante se agitó a 0 °C durante 1 h bajo nitrógeno. A la mezcla de reacción se añadió agua y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y concentraron para proporcionar el compuesto base (80 mg, 0,23 mmol, 99 % de rendimiento) como un aceite amarillo. EM (ESI) *m/z* 349,1 $[M+1]^+$.

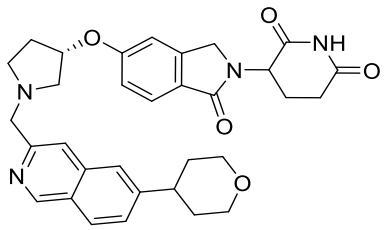
[00374] N-(3-(6-Formilquinolin-2-il)oxetan-3-il)-N,2-dimetilpropano-2-sulfinamida. A una solución agitada de N-[3-[6-(hidroximetil)-2-quinolil]oxetan-3-il]-N,2-dimetil-propano-2-sulfinamida (80 mg, 0,23 mmol) en diclorometano (10 mL) se añadió dióxido de manganeso (200 mg, 2,30 mmol) a temperatura ambiente. Luego, la mezcla de reacción se agitó a

temperatura ambiente durante 12 h bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto base (78 mg, 0,22 mmol, 96 % de rendimiento) como un sólido amarillo. MS (ESI) *m/z* 347,2 $[M+1]^+$.

[00375] N-(3-(6-(((3S)-3-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)oxi)pirrolidin-1-il)metil) quinolin-2-il)oxetan-3-il)-N,2-dimetilpropano-2-sulfinamida. A una solución agitada de N-[3-(6-formil-2-quinolil)oxetan-3-il]-N,2-dimetil-propano-2-sulfinamida (78 mg, 0,22 mmol), 3-(1- oxo-5-(((S)-pirrolidin-3-il)oxi)isoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona; ácido 2,2,2-trifluoroacético (111 mg, 0,25 mmol) y trietilamina (0,07 mL, 0,49 mmol) en diclorometano (5 mL) agitado previamente durante 15 min, se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (200 mg, 0,94 mmol) a 0 °C y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 4 h bajo nitrógeno. La solución resultante se purificó por cromatografía en gel de sílice (metanol al 0 a 10 % en diclorometano). Las fracciones puras se evaporaron para proporcionar el compuesto base (140 mg, 0,21 mmol, 94 % de rendimiento) como un aceite amarillo. EM (ESI) *m/z* 660,3 $[M+1]^+$.

[00376] 3-(5-(((S)-1-((2-(3-(Metilamino)oxetan-3-il)quinolin-6-il)metil)pirrolidin-3-il)oxi)-1-oxoisoindolin- 2-il)piperidina-2,6-diona. Una solución de N-[3-[6-[[(3S)-3-[2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-1-oxo-isoindolin-5-il]oxipirrolidin-1-il] metil]-2-quinolil]oxetan-3-il]-N,2-dimetil-propano-2-sulfinamida (100 mg, 0,15 mmol) y TFA (1,0 mL, 13,1 mmol) en diclorometano (15 mL) se agitó a 0 °C durante 2 h bajo nitrógeno. La mezcla resultante se concentró. El producto en crudo se purificó directamente por HPLC preparativa con las siguientes condiciones: Columna: Sunfire prep C18, 30*150 mm, 5 μm; fase móvil A: agua (0,1% TFA), fase móvil B: acetonitrilo; tasa de flujo: 60 mL/min; Gradiente: 4% B a 20% B en 10 min, 20% B; longitud de onda: 254/220 nm; RT_1 (mín.): 8,6. Las fracciones que contenían el producto deseado se recogieron y evaporaron a presión reducida para proporcionar el compuesto base (19,3 mg, 0,03 mmol, 23 % de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}RMN H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,66 (d, *j* = 8,7 Hz, 1H), 8,24 (d, *j* = 2,0 Hz, 1H), 8,12 (dd, *j* = 18,6, 8,7 Hz, 2H), 7,99 (dd, *j* = 8,8, 2,0 Hz, 1H), 7,66 (dd, *j* = 8,4, 2,5 Hz, 1H), 7,19 (d, *j* = 2,3 Hz, 1H), 7,06 (m, 1H), 5,28 (s, 1H), 5,11 (d, *j* = 8,3 Hz, 2H), 5,04 (dd, *j* = 8,3, 3,0 Hz, 3H), 4,67 (s, 2H), 4,40 (dd, *j* = 17,6, 2,9 Hz, 1H), 4,28 (dd, *j* = 17,5, 2,8 Hz, 1H), 3,41-3,53 (m, 4H), 2,95-2,83 (m, 1H), 2,68 (s, 3H), 2,61 (m, 1H), 2,39 (m, *j* = 13,2, 4,5 Hz, 2H), 2,18 (m, 1H), 2,05-1,92 (m, 1H); MS (ESI) *m/z* 556,2 $[M+1]^+$.

Ejemplo S73. 3-(1-Oxo-5-(((S)-1-((6-(tetrahidro-2H-piran-4-il)isoquinolin-3-il)metil)pirrolidin-3-il)oxi)isoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona



[00377] **6-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)isoquinolin-3-carboxilato de etilo.** A una solución de 6-bromoisoquinolina-3-carboxilato de etilo (100 mg, 0,36 mmol), 2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (75 mg, 0,36 mmol) y carbonato de sodio (76 mg, 0,71 mmol) en 1,4-dioxano (10 mL) y agua (1 mL) se añadió [1'1-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio M(II) (26 mg, 0,035 mmol). La mezcla resultante se agitó a 90 °C durante 3 h bajo nitrógeno. A la mezcla resultante se añadió agua y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0 a 50 % acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar el compuesto base (80 mg, 0,28 mmol, 77 % de rendimiento) como un sólido amarillo claro. MS (ESI) *m/z* 284,1 $[M+1]^+$.

[00378] **6-(tetrahidro-2H-piran-4-il)isoquinolina-3-carboxilato de etilo.** A una solución de 6-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)isoquinolin-3-carboxilato de etilo (80 mg, 0,28 mmol) en metanol (10 mL) se añadió paladio sobre carbón al 10 % (40 mg, humedecido con aproximadamente un 50 % de agua). La mezcla se agitó durante 2 h a temperatura ambiente bajo hidrógeno (~2 bar). La mezcla resultante se filtró y la torta del filtro se lavó con diclorometano (3 x 10 mL). El filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto base (80 mg, 0,28 mmol, 99 % de rendimiento) como un sólido de color amarillo claro. MS (ESI) *m/z* 286,2 $[M+1]^+$.

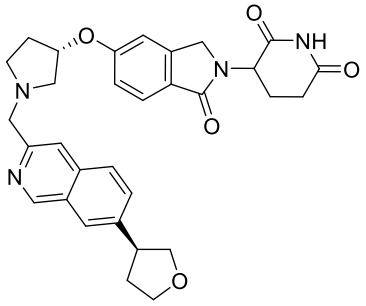
[00379] **(6-(Tetrahidro-2H-piran-4-il)-1,2-dihidroisoquinolin-3-il)metanol.** A una solución de 6-tetrahidropiran-4-ilisoquinolina-3-carboxilato de etilo (45 mg, 0,16 mmol) en THF (5 mL) se añadió hidruro de litio y aluminio (2,5 M en THF, 0,08 mL, 0,20 mmol) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó a esta temperatura durante 30 min. La mezcla se inactivó con agua y el pH de la solución se ajustó con solución de hidróxido de sodio al 15 % a pH ~ 8 y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (0-10 % metanol en diclorometano) para proporcionar el compuesto base (38 mg, 0,15 mmol, 94 % de rendimiento) como un sólido amarillo claro. MS (ESI) *m/z* 246,2 $[M+1]^+$.

[00380] **6-(Tetrahidro-2H-piran-4-il)isoquinolina-3-carbaldehído.** A una solución de (6-tetrahidropiran-4-il-1,2-dihidroisoquinolin-3-il)metanol (38 mg, 0,15 mmol) en diclorometano (5 mL) se añadió dióxido de manganeso (270 mg, 3,10 mmol). La mezcla se agitó durante 12 h a temperatura ambiente bajo nitrógeno. La mezcla resultante se filtró y la torta del filtro se lavó

con diclorometano (3 x 10 mL). El filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto base (35 mg, 0,14 mmol, 93 % de rendimiento) como un sólido negro. MS (ESI) *m/z* 242,1 $[M+1]^+$.

[00381] 3-(1-Oxo-5-(((S)-1-((6-(tetrahidro-2H-piran-4-il)isoquinolin-3-il)metil)pirrolidin-3-il)oxi)isoindolin-2-il)piperidina -2,6-diona. A una solución de 3-[1-oxo-5-[(3S)-pirrolidin-3-il]oxi-isoindolin-2-il]piperidina-2,6-diona (40 mg, 0,12 mmol), 6-tetrahidropiran-4-ilisoquinolina-3-carbaldehído (35 mg, 0,14 mmol) y trietilamina (19 mg, 0,19 mmol) en diclorometano (2 mL) se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (77 mg, 0,36 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (0-5% metanol en diclorometano) y HPLC preparativa con las siguientes condiciones: Columna: XSelect CSH OBD 30*150 mm 5 µm, n; Fase Móvil A: agua (0,05% ATF), Fase Móvil B: acetonitrilo; Tasa de flujo: 60 mL/min; Gradiente: 7 B a 37 B en 7 min; 254/210nm; RT_1:5,66. Las fracciones que contenían el producto deseado se recogieron y evaporaron a presión reducida para proporcionar el compuesto base (4 mg, 0,007 mmol, 6% de rendimiento) como un sólido blancuzco. ^{1}RMN H (400 MHz, metanol-d_4) d 9,31 (d, *j* = 2,3 Hz, 1H), 8,12 (d, *j* = 8,5 Hz, 1H), 7,93 (m, 1H), 7,82 (m, 1H), 7,79-7,70 (m, 2H), 7,18 (d, *j* = 3,7 Hz, 1H), 7,11 (m, 1H), 5,36 (m, 1H), 5,13 (d, *j* = 13,1 Hz, 1H), 4,76 (m, 2H), 4,46 (m, 2H), 4,15-4,06 (m, 2H), 3,87 (m, 3H), 3,65 (m, 3H), 3,13-3,05 (m, 1H), 2,89 (m, 1H), 2,79 (m, 1H), 2,65-2,41 (m, 2H), 2,19 (m, 1H), 1,90 (m, 4H); MS (ESI) *m/z* 555,2 $[M+1]^+$.

Ejemplo S74. 3-(1-Oxo-5-(((S)-1-((7-((S)-tetrahidrofurano-3-il)isoquinolin-3-il)metil)pirrolidin-3-il)oxi)isoindolin- 2-il)piperidina-2,6-diona

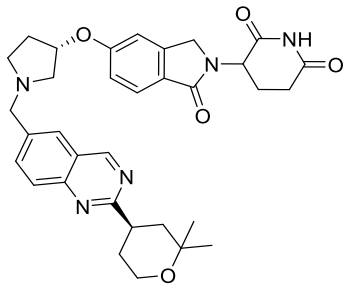


[00382] (S)-(7-(Tetrahidrofuran-3-il)isoquinolin-3-il)metanol. El (7-(tetrahidrofuran-3-il)isoquinolin-3-il)metanol (200 mg, 0,87 mmol) se purificó mediante SFC preparativa con las siguientes condiciones: Columna: CHIRALPAK AD-H, 2*25 cm, 5 µm; Fase móvil A: Dióxido de carbono, Fase móvil B: Metanol (amoníaco-metanol al 0,1 % 2 M); Tasa de flujo: 50 mL/min; Gradiente: 40% B; Temperatura de la columna: 35 °C; Contrapresión: 100 bar; 220nm; RT1:4,93; RT_2:7,72; Volumen de inyección: 4,8 mL; Número de ciclos: 4. Las fracciones que contenían el producto deseado se recogieron y evaporaron a presión reducida para proporcionar el compuesto base (65 mg, 0,28 mmol, 32 % de rendimiento). EM (ESI) *m/z* 230,1 $[M+1]^+$.

[00383] (S)-7-(Tetrahidrofuran-3-il)isoquinolina-3-carbaldehído. A una solución agitada de (S)-(7-(tetrahidrofuran-3-il)isoquinolin-3-il)metanol (65 mg, 0,28 mmol) en diclorometano (5 mL) se añadió peryodinano de Dess-Martin (156 mg, 0,37 mmol) a 0 °C. Luego, la mezcla de reacción se agitó durante 2 h a temperatura ambiente bajo nitrógeno. La mezcla resultante se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (0 a 30% acetato de etilo en éter de petróleo). Las fracciones puras se evaporaron para proporcionar el compuesto base (35 mg, 0,15 mmol, 54 % de rendimiento) como un aceite amarillo. MS (ESI) *m/z* 228,2 $[M+1]^+$.

[00384] 3-(1-Oxo-5-(((S)-1-((7-((S)-tetrahidrofuran-3-il)isoquinolin-3-il)metil)pirrolidin-3-il)oxi)isoindolin- 2-il)piperidina-2,6-diona. A una solución agitada de (S)-7-(tetrahidrofuran-3-il)isoquinolina-3-carbaldehído (35 mg, 0,15 mmol), 3-[1-oxo-5-[(3S)-pirrolidin-3-il]oxi-isoindolin-2-il]piperidina-2,6-diona (61 mg, 0,19 mmol), trietilamina (0,04 mL, 0,30 mmol) en diclorometano (5 mL) agitado previamente durante 15 min se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (130 mg, 0,61 mmol) a 0 °C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 h bajo nitrógeno. La mezcla resultante se purificó por cromatografía en gel de sílice (0 a 15 % metanol en diclorometano). Las fracciones puras se evaporaron y se purificaron más mediante HPLC preparativa con las siguientes condiciones: Columna: Sunfire prep C18, 30 x 150 mm, 5 μm; Fase Móvil A: agua (ácido fórmico al 0,1%), Fase Móvil B: acetonitrilo; Tasa de flujo: 60 mL/min; Gradiente: 5 B a 30 B en 7 min; 254/220nm; RT1:5,51; RT2. Las fracciones que contenían el producto deseado se recogieron y evaporaron a presión reducida para proporcionar el compuesto base (41,7 mg, 0,077 mmol, 51 % de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}RMN H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,96 (s, 1H), 9,20 (s, 1H), 8,15 (d, *j* = 1,9 Hz, 2H), 8,01-7,82 (m, 2H), 7,80-7,56 (m, 3H), 7,12 (s, 1H), 7,01 (dd, *j* = 8,4, 2,2 Hz, 1H), 5,11-4,97 (m, 2H), 4,37 (d, *j* = 17,2 Hz, 1H), 4,30-4,20 (m, 1H), 4,11 (t, *j* = 7,6 Hz, 1H), 4,01 (m, 1H), 3,97-3,79 (m, 3H), 3,64 (m, 2H), 3,08-2,97 (m, 1H), 2,95-2,75 (m, 3H), 2,58 (m, 2H), 2,39 (m, 3H), 2,08-1,92 (m, 2H), 1,86 (m, 1H); MS (ESI) *m/z* 541,2 $[M+1]^+$.

Ejemplo S75. 3-(5-(((S)-1-((2-((R)-2,2-Dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)quinazolin-6-il)metil)pirrolidin-3-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona



[00385] 6-Bromo-2-(2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1,2,3,4-tetrahidroquinazolin-2-ol. Una solución agitada de ácido 2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-carboxílico (1 g, 6,32 mmol) en cloruro de tionilo (12 mL) se agitó a 80 °C durante 2 h en nitrógeno. La mezcla se concentró para proporcionar cloruro de 2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-carbonilo. A una solución agitada

de 2-(aminometil)-4-bromoanilina (1,5 g, 7,46 mmol) y trietilamina (7,85 mL, 56,3 mmol) en diclorometano (30 mL) se añadió cloruro de 2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-carbonilo (1 g, 5,66 mmol) por goteo a 0 °C y la mezcla anterior se agitó a temperatura ambiente durante 2 h bajo nitrógeno. La mezcla se concentró para proporcionar el compuesto base crudo. EM (ESI) *m/z* 341,1 $[M+1]^+$.

[00386] 6-Bromo-2-(2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1,4-dihidroquinazolina. Una solución de 6-bromo-2-(2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1,2,3,4-tetrahidroquinazolin-2-ol (800 mg, 2,34 mmol) en oxicloruro de fósforo (10 mL) se agitó a 80 °C durante 2 h bajo nitrógeno. La mezcla se concentró y el residuo se alcalinizó cuidadosamente a pH ~ 8 con carbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron. La mezcla se concentró para proporcionar el compuesto base crudo. MS (ESI) *m/z* 323,0 $[M+1]^+$.

[00387] 6-Bromo-2-(2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)quinazolina. A una solución agitada de 6-bromo-2-(2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1,4-dihidroquinazolina (500 mg, 1,55 mmol) en diclorometano (10 mL) se le añadió dióxido de manganeso (2,69 g, 30,94 mmol). La mezcla anterior se agitó a temperatura ambiente durante 48 h bajo nitrógeno. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0 a 20 % de acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar el compuesto base (400 mg, 1,25 mmol, 80 % de rendimiento) como un aceite de color amarillo claro. MS (ESI) *m/z* 321,0 $[M+1]^+$.

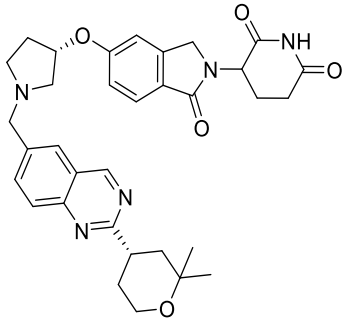
[00388] (R)-2-(2,2-Dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)-6-vinilquinazolina. A una solución agitada de 6-bromo-2-(2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)quinazolina (400 mg, 1,25 mmol) y trifluoro(vinil)borato de potasio (240 mg, 1,79 mmol) en 1,4-dioxano (6 mL) y agua (0,6 mL) se añadió tetrakis(trifenilfosfina)paladio (172 mg, 0,15 mmol) y carbonato de cesio (1,2 g, 3,68 mmol). La mezcla anterior se agitó a 80 °C durante 3 h bajo nitrógeno. Luego se añadió agua a la mezcla y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0 a 25 % acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar la versión racemato del compuesto base (450 mg) que se purificó adicionalmente mediante Anal-SFC con las siguientes condiciones: Columna: CHIRALPAK ID-3, 4,6*50 mm 3 μm; Fase móvil A: hexano (dietilamina al 0,1 %): etanol =95: 5; Tasa de flujo: 1 mL/min; Gradiente: 0% B a 0% B; Volumen de inyección: 5 μl. Las fracciones puras se evaporaron para proporcionar el compuesto base (70 mg, 0,26 mmol, 21 % de rendimiento) como un aceite de color amarillo claro. EM (ESI) *m/z* 269,1 $[M+1]^+$.

[00389] (R)-2-(2,2-Dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)quinazolina-6-carbaldehído. A una solución agitada de (R)-2-(2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)-6-vinilquinazolina (70 mg, 0,26

mmol) en terc-butanol (4 mL) y agua (4 mL) se añadió osmato de potasio (10 mg, 0,03 mmol), 4-metil-morfolina-óxido (61 mg, 0,52 mmol) y ácido cítrico (111 mg, 0,52 mmol). La mezcla anterior se agitó a temperatura ambiente durante 3 h bajo nitrógeno. Luego, a la mezcla se le añadió peryodato de sodio (167 mg, 0,78 mmol) y la mezcla se agitó durante 1 h más. A la mezcla de reacción se añadió bicarbonato de sodio saturado a PH ~7 y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0 a 25 % acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar el compuesto base (40 mg, 0,15 mmol, 57 % de rendimiento) como un aceite de color amarillo claro. MS (ESI) *m/z* 271,2 $[M+1]^+$.

[00390] 3-(5-(((S)-1-((2-((R)-2,2-Dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)quinazolin-6-il)metil)pirrolidin-3-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona. A una solución de (R)-2-(2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)quinazolina-6-carbaldehído (40 mg, 0,15 mmol), 3-(1-oxo-5-(((S)-pirrolidin-3-il)oxi)isoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona; ácido 2,2,2-trifluoroacético (80 mg, 0,18 mmol) y trietilamina (50 mg, 0,50 mmol) en diclorometano (4 mL) se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (130 mg, 0,61 mmol). La mezcla se agitó durante 48 h a temperatura ambiente bajo nitrógeno. La mezcla resultante se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0 a 10 % metanol en diclorometano) y HPLC preparativa adicionalmente con las siguientes condiciones: Columna: Sunfire prep C18, 30 x 150 mm, 5 μm; Fase móvil A: agua (ácido fórmico al 0,1%), Fase Móvil B: acetonitrilo; Tasa de flujo: 60 mL/min; Gradiente: 5% B a 25% B en 7 min, 25% B; Longitud de onda: 254/220 nm; RT_1 (mín.): 6,32. Las fracciones que contenían el producto deseado se recogieron y evaporaron a presión reducida para proporcionar el compuesto base (28,7 mg, 0,05 mmol, 32 % de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}RMN H (400 MHz, metanol-d_4) δ 9,48 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,08-8,04 (m, 2H), 8,01 (d, *j* = 8,6 Hz, 1H), 7,72 (d, *j* = 8,4 Hz, 1H), 7,12-7,02 (m, 2H), 5,16-5,07 (m, 2H), 4,44 (d, *j* = 6,5 Hz, 2H), 4,14 (m, 2H), 3,99-3,84 (m, 2H), 3,50-3,47 (m, 1H), 3,25-3,23 (m, 1H), 3,18-3,08 (m, 2H), 2,96-2,87 (m, 2H), 2,82-2,75 (m, 1H), 2,55-2,45 (m, 2H), 2,16 (m, 2H), 2,03-1,84 (m, 4H), 1,41 (s, 3H), 1,30 (s, 3H); MS (ESI) *m/z* 584,4 $[M+1]^+$.

Ejemplo S76. 3-(5-(((S)-1-((2-((S)-2,2-Dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)quinazolin-6-il)metil)pirrolidin-3-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona



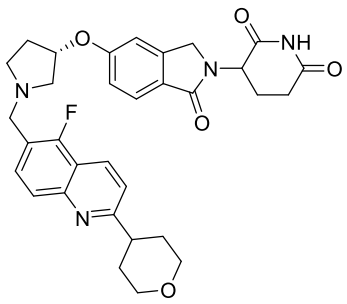
[00391] (S)-2-(2,2-Dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)-6-vinilquinazolina. La versión

racemato del compuesto base (450 mg) se purificó mediante Anal-SFC preparativa con las siguientes condiciones: Columna: CHIRALPAK ID-3, 4,6*50 mm, 3 μm; Fase móvil A: hexano (dietilamina al 0,1 %): etanol =95: 5; Tasa de flujo: 1 mL/min; Gradiente: 0% B a 0% B; Volumen de inyección: 5 μL para proporcionar el compuesto base (60 mg, 0,22 mmol, 12 % de rendimiento) como un aceite de color amarillo claro. EM (ESI) *m/z* 269,1 $[M+1]^+$.

[00392] (S)-2-(2,2-Dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)quinazolina-6-carbaldehído. A una solución agitada de (S)-2-(2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)-6-vinilquinazolina (60 mg, 0,22 mmol) en terc-butanol (4 mL) y agua (4 mL) se añadió osmato de potasio (9 mg, 0,02 mmol), 4-óxido de 4-metil-morfolina (52 mg, 0,45 mmol) y ácido cítrico (95 mg, 0,45 mmol). La mezcla anterior se agitó a temperatura ambiente durante 3 h bajo nitrógeno. Luego, a la mezcla anterior se añadió peryodato de sodio (143 mg, 0,67 mmol) y la mezcla se agitó durante 1 h más. A la mezcla de reacción se le añadió bicarbonato de sodio saturado a pH ~7 y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (0 a 25 % acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar el compuesto base (40 mg, 0,15 mmol, 66 % de rendimiento) como un aceite de color amarillo claro. MS (ESI) *m/z* 271,2 $[M+1]^+$.

[00393] 3-(5-(((S)-1-((2-((S)-2,2-Dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)quinazolin-6-il)metil)pirrolidin-3-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona. A una solución de (S)-2-(2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)quinazolina-6-carbaldehído (40 mg, 0,15 mmol), 3-(1-oxo-5-(((S)-pirrolidin-3-il)oxi)isoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona; ácido 2,2,2-trifluoroacético (80 mg, 0,18 mmol) y trietilamina (50 mg, 0,50 mmol) en diclorometano (4 mL) se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (130 mg, 0,61 mmol). La mezcla se agitó durante 48 h a temperatura ambiente bajo nitrógeno. La mezcla resultante se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (0 a 10 % metanol en diclorometano) y HPLC preparativa con las siguientes condiciones: Columna: Sunfire prep C18, 30 x 150 mm, 5 μm; Fase Móvil A: agua (ácido fórmico al 0,1%), Fase Móvil B: acetonitrilo; Tasa de flujo: 60 mL/min; Gradiente: 5% B a 25% B en 7 min, 25% B; Longitud de onda: 254/220 nm; RT_1(mín.): 6,32. Las fracciones que contenían el producto deseado se recogieron y evaporaron a presión reducida para proporcionar el compuesto base (30,3 mg, 0,05 mmol, 34 % de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}RMN H (400 MHz, metanol-d_4) δ 9,48 (s, 1H), 8,13-8,05 (m, 2H), 8,02 (d, *j* = 8,6 Hz, 1H), 7,72 (d, *j* = 8,4 Hz, 1H), 7,13-7,03 (m, 2H), 5,12-5,07 (m, 2H), 4,50-4,40 (m, 2H), 4,19 (d, *j* = 2,1 Hz, 2H), 3,98-3,83 (m, 2H), 3,50-3,47 (m, 1H), 3,31-3,24 (m, 1H), 3,23-3,12 (m, 2H), 3,01-2,85 (m, 2H)), 2,83-2,75 (m, 1H), 2,56-2,41 (m, 2H), 2,17 (m, 2H), 2,06-1,83 (m, 4H), 1,41 (s, 3H), 1,30 (s, 3H); MS (ESI) *m/z* 584,4 $[M+1]^+$.

Ejemplo S77. 3-(5-(((S)-1-((5-Fluoro-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)quinolin-6-il)metil)pirrolidin-3-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona



[00394] **(6-Amino-3-bromo-2-fluorofenil)metanol.** A una solución agitada de ácido 6-amino-3-bromo-2-fluorobenzoico (900 mg, 3,85 mmol) en THF (15 mL) se añadió hidruro de litio y aluminio (2,5 M en THF, 3 mL, 7,50 mmol) por goteo a 0 ºC bajo nitrógeno. La mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora. La mezcla resultante se inactivó con hidróxido de sodio (2 M en agua, 5 mL, 10 mmol) a 0 °C, luego se agitó durante 30 min a esta temperatura y se filtró. La torta del filtro se lavó con 60 mL de THF. El filtrado combinado se concentró para proporcionar el compuesto base (750 miligramos, 3,40 mmol, 88% de rendimiento) como un sólido amarillo. MS (ESI) *m/z* 219,9 $[M+1]^+$.

[00395] **6-Bromo-5-fluoro-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)quinolina.** A una solución agitada de (6-amino-3-bromo-2-fluorofenil)metanol (730 mg, 3,40 mmol) y 1-tetrahidropiran-4-iletanona (850 mg, 6,64 mmol) en tolueno (15 mL) se añadió terc-butóxido de litio (530 mg, 6,64 mmol) a temperatura ambiente. Luego, la mezcla de reacción se agitó a 110 °C durante 12 h bajo nitrógeno. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró. El producto en crudo se purificó mediante cromatografía flash de fase inversa (10-40 % acetonitrilo + 0,05 % bicarbonato de amonio en agua, durante 25 min) para proporcionar el compuesto base (375 mg, 1,20 mmol, 36 % de rendimiento) como un sólido amarillo. MS (ESI) *m/z* 310,0 $[M+1]^+$.

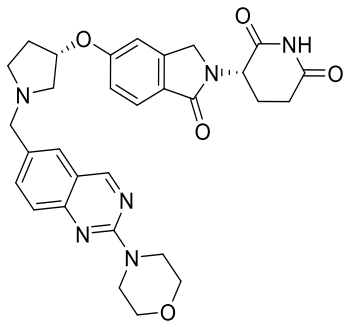
[00396] **5-Fluoro-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-6-vinilquinolina.** A una solución de 6-bromo-5-fluoro-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)quinolina (360 mg, 1,16 mmol) en 1,4-dioxano (10 mL) y agua (2 mL) se añadió trifluoro(vinil)borato de potasio (310 mg, 2,32 mmol), aducto de diclorometano de diclorobis(trifenilfosfina)paladio(II) (169 mg, 0,23 mmol) y carbonato de sodio (369 mg, 3,48 mmol) a temperatura ambiente bajo nitrógeno. Luego, la mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 2 h bajo nitrógeno. La mezcla resultante se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (0 a 50 % acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar el compuesto base (230 mg, 0,89 mmol, 76 % de rendimiento) como un sólido amarillo. MS (ESI) *m/z* 258,1 $[M+1]^+$.

[00397] **5-Fluoro-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)quinolina-6-carbaldehído.** A una solución agitada de 5-fluoro-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-6-vinilquinolina (120 mg, 0,47 mmol), N-óxido de 4-metilmorfolina (109 mg, 0,93 mmol) y ácido cítrico (179 mg, 0,93 mmol) en agua (5 mL) y terc-butanol (5 mL) se añadió osmato de potasio (15 mg, 0,04 mmol). La mezcla de reacción se

agitó a temperatura ambiente durante 3 h bajo nitrógeno. Luego se añadió peryodato de sodio (299 mg, 1,40 mmol) a la mezcla anterior. La mezcla resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente bajo nitrógeno. A la mezcla se añadió bicarbonato de sodio saturado a pH ~7 y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (0 a 50 % acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar el compuesto base (100 mg, 0,38 mmol, 81% de rendimiento) como un sólido blancuzco. MS (ESI) *m/z* 260,0 $[M+1]^+$.

[00398] 3-(5-(((S)-1-((5-fluoro-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)quinolin-6-il)metil)pirolidin-3-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona. A una solución agitada de 5-fluoro-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)quinolina-6-carbaldehido (100 mg, 0,38 mmol) en diclorometano (5 mL) se añadió (S)-3-(1-oxo-5-(((S)-pirrolidin-3-il)oxi)isoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona; ácido 2,2-2-trifluoroacético (480 mg, 1,08 mmol) y trietilamina (56 mg, 0,56 mmol), trietilamina (0,20 mL, 1,48 mmol) y triacetoxiborohidruro de sodio (200 mg, 0,94 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 30 °C durante 1 h bajo nitrógeno. La mayor parte del disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó mediante flash de fase normal (0-10 % metanol en diclorometano) y se purificó más mediante HPLC preparativa con las siguientes condiciones: Columna: Sunfire prep C18, 30 x 150 mm, 5 µm; Fase Móvil A: agua (ácido fórmico al 0,1%), Fase Móvil B: acetonitrilo; Tasa de flujo: 60 mL/min; Gradiente: 2% B a 30% B en 7 min, 30% B; Longitud de onda: 254/210 nm; RT_1 (mín.): 6,82. Las fracciones que contenían el producto deseado se recogieron y evaporaron a presión reducida para proporcionar el producto deseado (42,9 mg, 0,075 mmol, 19 % de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}RMN H (400 MHz, metanol-d_4) δ 8,50 (d, *j* = 8,7 Hz, 1H), 7,89-7,80 (m, 2H), 7,72-7,69 (m, 1H), 7,60 (d, *j* = 8,7 Hz, 1H), 7,08-7,02 (m, 2H), 5,15-5,07 (m, 2H), 4,49-4,39 (m, 2H), 4,14-4,10 (m, 4H), 3,68-3,62 (m, 2H)), 3,25-3,19 (m, 2H), 3,10-3,07 (m, 2H), 2,95-2,76 (m, 3H), 2,53-2,42 (m, 2H), 2,18-2,00 (m, 4H), 1,95-1,91 (m, 2H); MS (ESI) *m/z* 573,1 $[M+1]^+$.

Ejemplo S78. (S)-3-(5-(((S)-1-((2-Morfolinoquinazolin-6-il)metil)pirrolidin-3-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona



[00399] (S)-5-amino-4-(5-bromo-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de terc-butilo. A una solución agitada de 4-bromo-2-(bromometil)benzoato de metilo (5 g, 16,23 mmol) en acetonitrilo (20 mL) se añadió N,N-diisopropiletilamina (8,6 mL, 49,2 mmol), (4S)-4,5-

diamino-5-oxo-pentanoato de terc-butilo (3,3 g, 16,20 mmol) a temperatura ambiente. Luego, la mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 18 h bajo nitrógeno. La mezcla resultante se concentró. El producto en crudo se agitó con éter metil terc-butílico (50 mL) a temperatura ambiente durante 1 hora. Los sólidos recogidos se agitaron con agua (50 mL) a temperatura ambiente durante 1 h. Los sólidos se recogieron para proporcionar el compuesto base (4,7 g, 11,84 mmol, 73 % de rendimiento) como un sólido blancuzco. MS (ESI) *m/z* 397,0 [M+1]+.

[00400] (S)-3-((2-((S)-1-amino-5-(terc-butoxi)-1,5-dioxopentan-2-il)-1-oxoisoindolin-5-il)oxi) pirrolidina-1-carboxilato de bencilo. La reacción se realizó en un matraz de fondo redondo de 250 mL y se irradió con un fotorreactor equipado con LED azul de plato (450 nm) con refrigeración por ventilador (para mantener la temperatura por debajo de 30 grados centígrados). A una solución agitada de 2,2,6,6-tetrametilpiperidina (3,2 g, 22,7 mmol), hexafluorofosfato de (4,4'-di-terc-butil-2,2'-bipiridina)bis[2-(2',4'-difluorofenil)-5-metilpiridin]iridio(III) (410 mg, 0,40 mmol) en acetonitrilo (100 mL) se añadió (S)-1-bencilpirrolidin-3-ol (6,7 g, 37,81 mmol), (4S)-5-amino-4-(5-bromo-1-oxo-isoindolin-2-il)-5-oxo-pentanoato de terc-butilo (8,0 g, 20,1 mmol), 4,4'-di-terc-butil-2,2'-bipiridina (271 mg, 1,0 mmol), complejo de cloruro de níquel (II) éter dimetílico de etilenglicol (222 mg, 1,0 mmol) bajo nitrógeno. Luego, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h bajo nitrógeno. La mezcla resultante se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (50 % a 100 % acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar el compuesto base (5 g, 9,30 mmol, 46 % de rendimiento) como un sólido amarillo. MS (ESI) *m/z* 538,4 $[M+1]^+$.

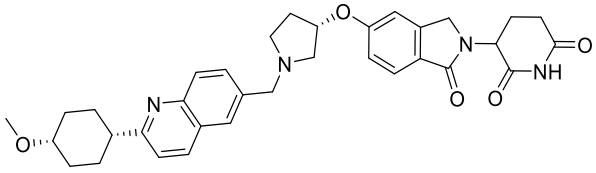
[00401] (S)-5-Amino-5-oxo-4-(1-oxo-5-(((S)-pirrolidin-3-il)oxi)isoindolin-2-il)pentanoato de terc-butilo. A una solución agitada de (3S)-3-[2-[(1S)-4-terc-butoxi-1-carbamoil-4-oxo-butil]-1-oxo-isoindolin-5-il]oxipirrolidina-1-carboxilato (1,0 g, 1,9 mmol) en etanol (20 mL), se añadió paladio al 10 % sobre carbón (150 mg, humedecido con aprox. 55 % de agua), ácido acético (134 mg) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 h bajo hidrógeno. La mezcla resultante se filtró y el filtrado se concentró para proporcionar el compuesto base (700 mg, 1,74 mmol, 91 % de rendimiento) como un sólido amarillo. MS (ESI) *m/z* 404,3 $[M+1]^+$.

[00402] (S)-5-amino-4-(5-(((S)-1-((2-morfolinoquinazolin-6-il)metil) pirrolidin-3-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de terc-butilo. A una solución agitada de (S)-5-amino-5-oxo-4-(1-oxo-5-(((S)-pirrolidin-3-il)oxi)isoindolin-2-il) pentanoato de terc-butilo (200 mg, 0,49 mmol), 2-morfolinoquinazolina-6-carbaldehído (105 mg, 0,43 mmol), ácido acético (25 μL) en THF (5 mL) agitado previamente durante 30 min se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (229 mg, 1,10 mmol) a 0 °C y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 12 h bajo nitrógeno. La solución resultante se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en

gel de sílice (0 a 5 % metanol en diclorometano) para proporcionar el compuesto base (200 mg, 0,32 mmol, 74 % de rendimiento) como un sólido amarillo. MS (ESI) *m/z* 631,5 $[M+1]^+$.

[00403] (S)-3-(5-(((S)-1-((2-Morfolinoquinazolin-6-il)metil)pirrolidin-3-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona. Una solución de (S)-5-amino-4-(5-(((S)-1-((2-morfolinoquinazolin-6-il)metil)pirrolidin-3-il)oxi)-1- oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de terc-butilo (100 mg, 0,16 mmol) y ácido bencensulfónico (75 mg, 0,48 mmol) en acetonitrilo (10 mL) se agitó a 60 °C durante 12 h en nitrógeno. A la solución resultante se añadió bicarbonato de sodio saturado a pH ~7 y se extrajo con diclorometano. Los extractos se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante SFC preparativa con las siguientes condiciones: Columna: Exsil Chieal-NR, 3*25 cm, 8 μm; fase móvil A: dióxido de carbono, fase móvil B: alcohol isopropílico: acetonitrilo: diclorometano =2: 1: 1; tasa de flujo: 80 mL/min; gradiente: isocrático 50% B; temperatura de la columna (°C): 35; contrapresión (bar): 100; longitud de onda: 220 nm; RT_1 (mín.): 13,23; disolvente de muestra: diclorometano: acetonitrilo=1: 1; volumen de inyección: 4,8 mL; número de ciclos: 12. Las fracciones que contenían el producto deseado se recogieron y evaporaron a presión reducida para proporcionar el compuesto base (38,4 mg, 0,069 mmol, 43 % de rendimiento) como un sólido amarillo. ^{1}RMN H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,21 (s, 1H), 7,82-7,67 (m, 2H), 7,62 (d, *j* = 8,4 Hz, 1H), 7,50 (d, *j* = 8,6 Hz, 1H), 7,11 (d, *j* = 2,1 Hz, 1H), 7,01 (dd, J = 8,4, 2,2 Hz, 1H), 5,05 (m, 2H), 4,38 (d, *j* = 17,3 Hz, 1H), 4,25 (d, *j* = 17,3 Hz, 1H), 3,82 (m, 4H), 3,70 (m, 6H), 3,00-2,59 (m, 4H), 2,57 (m, 2H), 2,37 (m, 2H), 2,05-1,92 (m, 1H), 1,90-1,76 (m, 1H); MS (ESI) *m/z* 557,3 $[M+1]^+$.

Ejemplo S79. 3-(5-(((S)-1-((2-((1s,4R)-4-Metoxiciclohexil)quinolin-6-il)metil)pirrolidin-3-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona



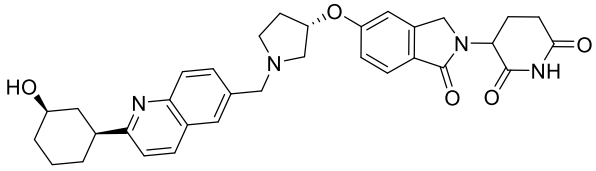
[00404] (2-((1s,4s)-4-Metoxiciclohexil)quinolin-6-il)metanol. El (2-(4-metoxiciclohexil)quinolin-6-il)metanol (260 mg, 0,96 mmol) se purificó mediante SFC Chiral preparativa con las siguientes condiciones: Columna: Lux 3 μ Celulosa-3, 4,6*100 mm, 3 μm; Fase móvil B: metanol (1%-2M-amoníaco - metanol); Tasa de flujo: 2 mL/min; Gradiente: isocrático 10% B; Longitud de onda: 220 nm. Las fracciones que contenían el producto deseado se recogieron y evaporaron a presión reducida para proporcionar el compuesto base (80 mg, 0,29 mmol, 31 % de rendimiento) como un sólido blanco. MS (ESI) *m/z* 272,0 $[M+1]^+$.

[00405] 2-((1s,4s)-4-Metoxiciclohexil)quinolina-6-carbaldehído. Una solución de (2-((1s,4s)-4-metoxiciclohexil)quinolin-6-il)metanol (80 mg, 0,29 mmol) y dióxido de manganeso

(256 mg, 2,95 mmol) en diclorometano (5 mL) se agitó a 50 °C durante 5 h bajo nitrógeno. La mezcla se diluyó con diclorometano, se filtró y el filtrado se concentró para proporcionar el compuesto base (65 mg, 0,24 mmol, 81 % de rendimiento) como un sólido blanco. MS (ESI) *m/z* 272,2 $[M+1]^+$.

[00406] 3-(5-(((S)-1-((2-((1s,4R)-4-Metoxiciclohexil)quinolin-6-il)metil)pirrol-din-3-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona. A una mezcla agitada de 2-((1s,4s)-4-Metoxiciclohexil)quinolina-6-carbaldehído (45 mg, 0,17 mmol), hidrocloruro de 3-[1-oxo-5-[(3S)-pirrolidin-3-il]oxi-isoindolin-2-il]piperidina-2,6-diona (70 mg, 0,19 mmol) y trietilamina (0,06 mL, 0,40 mmol) en diclorometano (5 mL) se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (160 mg, 0,75 mmol) en varias porciones y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h bajo nitrógeno. La mezcla resultante se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (0-10 % metanol en diclorometano) y se purificó adicionalmente por cromatografía en capa fina preparativa con las siguientes condiciones: Columna: Sunfire prep C18, 30 x 150 mm, 5 μm; Fase móvil A: agua (ácido fórmico al 0,1%), Fase móvil B: acetonitrilo; Tasa de flujo: 60 mL/min; Gradiente: 2% B a 17% B en 9 min, 17% B; Longitud de onda: 254/220 nm; TR1(min): 10,38 para proporcionar el compuesto base (56 mg, 0,09 mmol, 53 % de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}RMN H (400 MHz, metanol-d_4) δ 8,21 (m, 1H), 8,01 (d, *j* = 8,7 Hz, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,79-7,77 (m, 1H), 7,71 (d, *j* = 8,4 Hz, 1H), 7,58 (m, 1H), 7,10-7,00 (m, 2H), 5,12-5,10 (m, 2H), 4,50-4,36 (m, 2H), 4,01-3,92 (m, 2H), 3,50 (s, 3H), 3,41 (m, 1H), 3,11-3,09 (m, 1H), 3,00 (m, 4H), 2,80-2,74 (m, 2H), 2,50-2,40 (m, 2H), 2,30- 2,20 (m, 2H), 2,16-2,00 (m, 4H), 1,80-1,61 (m, 2H), 1,40 (m, 2H); MS (ESI) *m/z* 583,3 [M+1]+.

Ejemplo S80. 3-(5-(((S)-1-((2-((1S,3R)-3-Hidroxiciclohexil)quinolin-6-il)metil)pirrolidin-3-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona

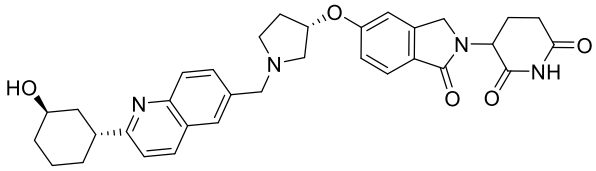


[00407] 2-((1S,3R)-3-Hidroxiciclohexil)quinolina-6-carbaldehído. A una solución de (1R,3S)-3-[6-(hidroximetil)-2-quinolil]ciclohexanol (170 mg, 0,66 mmol) en diclorometano (10 mL) se añadió dióxido de manganeso (1,2 g, 13,80 mmol) bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó durante 12 h a temperatura ambiente bajo nitrógeno. La mezcla resultante se filtró y la torta del filtro se lavó con diclorometano (3 x 10 mL). El filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto base (170 mg, 0,66 mmol, 100% de rendimiento) como un sólido negro. MS (ESI) *m/z* 256,1 $[M+1]^+$.

[00408] 3-(5-(((S)-1-((2-((1S,3R)-3-Hidroxiciclohexil)quinolin-6-il)metil)pirrolidin-3-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona. A una solución de 3-[1-oxo-5-[(3S)-pirrolidin-3-il]oxi-isoindolin-2-il]piperidina-2,6-diona (60 mg, 0,18 mmol), 2-(oxetan-3-il)quinazolina-6-

carbaldehído (40 mg, 0,16 mmol) y trietilamina (28 mg, 0,28 mmol) en diclorometano (5 mL) se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (116 mg, 0,55 mmol) a temperatura ambiente. La solución se agitó por 2 h a temperatura ambiente. La solución resultante se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-10 % metanol en diclorometano) y HPLC preparativa con las siguientes condiciones: Columna: Sunfire prep C18, 30 x 150 mm, 5 μm; Fase Móvil A: agua (ácido fórmico al 0,1%), Fase Móvil B: acetonitrilo; Tasa de flujo: 60 mL/min; Gradiente: 2% B a 16% B en 10 min, 16% B; Longitud de onda: 254/210 nm; RT_1 (mín.): 10,33. Las fracciones que contenían el producto deseado se recogieron y evaporaron a presión reducida para proporcionar el compuesto base (11,6 mg, 0,02 mmol, 12 % de rendimiento) como un sólido blancuzco. ^{1}RMN H (400 MHz, metanol-d_4) δ 8,29 (d, *j* = 8,6 Hz, 1H), 8,05 (d, *j* = 8,7 Hz, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,84 (d, *j* = 8,7 Hz, 1H), 7,72 (m, *j* = 8,5, 2,3 Hz, 1H), 7,54 (d, *j* = 8,6 Hz, 1H), 7,13-7,03 (m, 2H), 5,18 (s, 1H), 5,12 (m, 1H), 4,52-4,37 (m, 2H), 4,31 (m, 2H), 3,77 (m, 1H), 3,32 (m, 2H), 3,20 (m, 1H), 3,09-2,85 (m, 2H), 2,79 (m, 2H), 2,50 (m, 2H), 2,19 (m, 4H), 1,95 (m , 2H), 1,74-1,52 (m, 3H), 1,37 (m, 1H); MS (ESI) *m/z* 569,2 $[M+1]^+$.

Ejemplo S81. 3-(5-(((S)-1-((2-((1R,3R)-3-Hidroxiciclohexil)quinolin-6-il)metil)pirrolidin-3-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona



[00409] 2-(3-oxociclohex-1-en-1-il)quinolin-6-carboxilato de metilo. A una solución de 2-cloroquinolina-6-carboxilato de metilo (2,0 g, 9,02 mmol), 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)ciclohex-2-en-1-ona (2,0 g, 9,02 mmol), carbonato de sodio (1,9 g, 18,05 mmol) en 1,4-dioxano (20 mL) y agua (2 mL) se añadió [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) (661 mg, 0,91 mmol). La mezcla se agitó durante 12 h a 90 °C bajo nitrógeno. A la mezcla resultante se añadió agua y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (0 a 5 % acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar el compuesto base (2,3 g, 8,18 mmol, 91 % de rendimiento) como un aceite amarillo claro. MS (ESI) *m/z* 282,1 $[M+1]^+$.

[00410] 2-(3-Oxociclohexil)quinolina-6-carboxilato de metilo. A una solución de 2-(3-oxociclohexen-1-il)quinolin-6-carboxilato de metilo (2,3 g, 8,18 mmol) en metanol (25 mL) se añadió 10 % paladio sobre carbono (1,2 g, humedecido con aprox. 50 % de agua). La mezcla se agitó durante 2 h a temperatura ambiente bajo hidrógeno (~2 bar). La mezcla resultante se filtró y la torta del filtro se lavó con diclorometano (3 x 10 mL). El filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto base (2,3 g, 8,180 mmol, 99 % de rendimiento) como un sólido amarillo claro. MS (ESI) *m/z* 284,1 $[M+1]^+$.

[00411] **3-(6-(Hidroximetil)quinolin-2-il)ciclohexan-1-ol.** A una solución de 2-(3-oxociclohexil)quinolina-6-carboxilato de metilo (1,5 g, 5,29 mmol) en THF (15 mL) se añadió hidruro de litio y aluminio (2,5 M en THF, 2,1 mL, 5,25 mmol) a 0 °C bajo nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a esta temperatura durante 30 min. La mezcla se inactivó con agua y el pH de la solución se ajustó con solución de hidróxido de sodio al 15 % a pH ~ 8 y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (0-10 % metanol en diclorometano) para proporcionar el compuesto base (510 mg, 1,98 mmol, 37 % de rendimiento) como un sólido amarillo. MS (ESI) *m/z* 258,1 $[M+1]^+$.

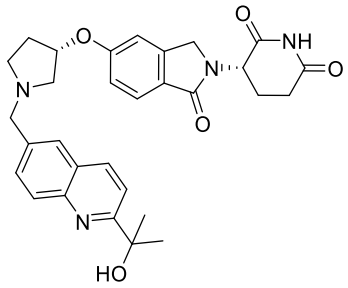
[00412] **(1R,3R)-3-(6-(Hidroximetil)quinolin-2-il)ciclohexan-1-ol y (1R,3S)-3-(6-(hidroximetil)quinolin-2-il)ciclohexan-1-ol** El racemato (510 mg) se separó por SFC preparativa con las siguientes condiciones: Columna: CHIRALPAK IH, 3*25 cm, 5 µm; Fase móvil A: dióxido de carbono, Fase móvil B: metanol (0,1% 2M amoníaco-metanol); Tasa de flujo: 100 mL/min; Gradiente: 50% B; Temperatura de la columna: 35°C; Contrapresión: 100 bar; 220nm; RT_1:2; RT_2:4,25; Volumen de inyección: 4,8 mL; Número de ciclos: 8. Las fracciones puras se evaporaron para proporcionar el compuesto base (isómero RR, RT1:2, 180 mg, 0,70 mmol) como un sólido amarillo claro y el isómero RS (RT2:4,25, 170 mg, 0,661 mmol) como un sólido amarillo claro. MS (ESI) *m/z* 258,1 $[M+1]^+$.

[00413] **2-((1R,3R)-3-Hidroxiciclohexil)quinolina-6-carbaldehído.** A una solución de (1R,3R)-3-[6-(hidroximetil)-2-quinolil]ciclohexanol (80 mg, 0,31 mmol) en diclorometano (10 mL) se añadió dióxido de manganeso (540 mg, 6,22 mmol). La mezcla se agitó durante 12 h a temperatura ambiente bajo nitrógeno. La mezcla resultante se filtró y la torta del filtro se lavó con diclorometano (3 X 10mL). El filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto base (80 mg, 0,31 mmol, 100 % de rendimiento) como un sólido negro. MS (ESI) *m/z* 256,1 $[M+1]^+$.

[00414] **3-(5-(((S)-1-((2-(Oxetan-3-il)quinazolin-6-il)metil)pirrolidin-3-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il) piperidina-2,6-diona.** A una solución de 3-[1-oxo-5-[(3S)-pirrolidin-3-il]oxi-isoindolin-2-il]piperidina-2,6-diona (60 mg, 0,18 mmol), 2-(oxetan-3-il)quinazolin-6-carbaldehído (40 mg, 0,19 mmol) y trietilamina (28 mg, 0,28 mmol) en diclorometano (5 mL) se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (116 mg, 0,55 mmol) y la solución se agitó durante 2 h a temperatura ambiente bajo nitrógeno. La solución resultante se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (0-5% metanol en diclorometano) y HPLC preparativa con las siguientes condiciones: Columna: XSelect CSH OBD 30*150 mm, 5 µm; Fase móvil A: agua (TFA al 0,05), Fase Móvil B: acetonitrilo; Tasa de flujo: 60 mL/min; Gradiente: 3% B a 25% B en 7 min, 25% B; Longitud de onda: 254/210 nm; RT_1(mín.): 6,3. Las fracciones que contenían el producto deseado se recogieron y evaporaron a presión reducida para proporcionar el

compuesto base (11,6 mg, 0,02 mmol, 12 % de rendimiento) como un sólido blancuzco. ^{1}RMN H (300 MHz, metanol-d_4) d 8,83 (d, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,27 (d, *j* = 8,8 Hz, 1H), 8,15 (d, *j* = 8,9 Hz, 1H), 7,97 (d, *j* = 9,5 Hz, 1H), 7,73 (m, 1H), 7,17 (s, 1H), 7,10 (m, 1H), 5,36 (m, 1H), 5,20-5,07 (m, 1H), 4,75 (m, 2H) , 4,45 (m, 2H), 3,87-3,60 (m, 5H), 3,26 (m, 1H), 2,92 (m, 2H), 2,80-2,53 (m, 3H), 2,40 (m, 1H), 2,25-2,00 (m, 4H), 1,83-1,51 (m, 3H), 1,42 (m, 1H); MS (ESI) *m/z* 569,2 $[M+1]^+$.

Ejemplo S82. (S)-3-(5-(((S)-1-((2-(2-Hidroxipropan-2-il)quinolin-6-il)metil)pirrolidin-3-il)oxi)-1-oxoisoindolina-2-il)piperidina-2,6-diona



[00415] 6-Bromoquinolina-2-carboxilato de metilo. A una solución agitada de ácido 6-bromoquinolina-2-carboxílico (5,00 g, 19,84 mmol) en metanol (50 mL) se añadió ácido sulfúrico concentrado (5 mL) por goteo a 0 °C. La solución resultante se agitó a 70 °C durante 12 h bajo nitrógeno. La solución de color amarillo claro se concentró y al residuo se agregó cuidadosamente bicarbonato de sodio saturado a PH ~ 7, luego se extrajo con acetato de etilo. Los extractos se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y concentraron para proporcionar el compuesto base (4,20 g, 15,78 mmol, 79 % de rendimiento) como un sólido amarillo. MS (ESI) *m/z* 266,1 $[M+1]^+$.

[00416] 2-(6-Bromoquinolin-2-il)propan-2-ol. A una solución agitada de 6-bromoquinolina-2-carboxilato de metilo (4,20 g, 15,78 mmol) en THF (50 mL) se añadió bromuro de metilmagnesio (3 M en éter dietílico, 10,5 mL, 31,50 mmol) por goteo a 0 °C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 h bajo nitrógeno. A la mezcla de reacción se añadió cloruro de amonio saturado y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó con flash de fase inversa (10-40 % acetonitrilo + 0,05 % bicarbonato de amonio en agua, durante 25 min) para proporcionar el compuesto base (2,20 g, 8,30 mmol, 52 % de rendimiento) como un aceite amarillo. MS (ESI) *m/z* 266,1 $[M+1]^+$.

[00417] 2-(6-Vinilquinolin-2-il)propan-2-ol. A una mezcla agitada de 2-(6-bromoquinolin-2-il)propan-2-ol (2,1 g, 7,89 mmol) en 1,4-dioxano (20 mL) y agua (2 mL) se añadió trifluoro(vinil)boranuida de potasio (2,73 g, 20,38 mmol), carbonato de cesio (7,72 g, 23,67 mmol) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0,88 g, 0,79 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 12 h bajo nitrógeno. A la mezcla resultante se añadió agua y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio

anhidro, se filtraron, se concentraron y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (metanol 0-10 % en diclorometano) para proporcionar el compuesto base (1,90 g, 8,87 mmol, 113 % de rendimiento) como un semi-sólido amarillo. MS (ESI) *m/z* 214,2 $[M+1]^+$.

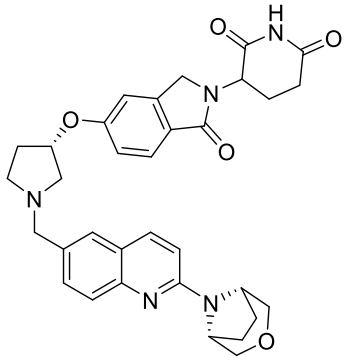
[00418] 2-(2-Hidroxipropan-2-il)quinolina-6-carbaldehído. A una solución agitada de 2-(6-vinilquinolin-2-il)propan-2-ol (1,40 g, 6,56 mmol), N-óxido de 4-metilmorfolina (1,54 g, 13,13 mmol) y ácido cítrico (2,76 g, 13,13 mmol) mmol) en agua (10 mL) y terc-butanol (10 mL) se añadió osmato de potasio (0,24 g, 0,66 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h bajo nitrógeno. Luego se añadió peryodato de sodio (4,21 g, 19,49 mmol) a la mezcla anterior. La mezcla resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente bajo nitrógeno. A la mezcla se añadió bicarbonato de sodio saturado a pH ~7 y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (0 a 50 % acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar el compuesto base (970 mg, 4,49 mmol, 69 % de rendimiento) como un semisólido blancuzco. MS (ESI) *m/z* 216,0 $[M+1]^+$.

[00419] (S)-5-amino-4-(5-(((S)-1-((2-(2-hidroxipropan-2-il)quinolin-6-il)metil)pirrolidin-3-ilo)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de terc-butilo; ácido 2,2,2-trifluoroacético. A una solución agitada de (S)-5-amino-5-oxo-4-(1-oxo-5-(((S)-pirrolidin-3-il)oxi)isoindolin-2-il)pentanoato de terc-butilo (700 mg, 1,62 mmol) en THF (20 mL) se añadió 2-(2-hidroxipropan-2-il)quinolina-6-carbaldehído (410 mg, 1,91 mmol), ácido acético (0,1 mL) y triacetoxiborohidruro de sodio (919 mg, 4,34 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 h bajo nitrógeno. La mayor parte del disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía flash de fase inversa (10-30 % acetonitrilo + 0,05 % TFA en agua, durante 20 min) para proporcionar el compuesto base (1,40 g, 1,95 mmol, rendimiento del 102 %) como un semisólido blancuzco. MS (ESI) *m/z* 603,3 $[M+1]^+$.

[00420] (S)-3-(5-(((S)-1-((2-(2-Hidroxipropan-2-il)quinolin-6-il)metil)pirrolidin-3-il)oxi)-1-oxoisoindolina-2-il)piperidina-2,6-diona. Una solución de (S)-5-amino-4-(5-(((S)-1-((2-(2-hidroxipropan-2-il)quinolin-6-il)metil)pirrolidin-3-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de terc-butilo; ácido 2,2,2-trifluoroacético (1200 mg, 1,67 mmol) y ácido bencensulfónico (800 mg, 5,03 mmol) en acetonitrilo (30 mL) se agitó a 60 °C durante 12 h bajo nitrógeno. A la solución resultante se añadió bicarbonato de sodio saturado a pH ~ 6 y se purificó por flash de fase inversa (10-40 % acetonitrilo + TFA al 0,05 % en agua, durante 25 min). Las fracciones puras se evaporaron y se purificaron de nuevo mediante cromatografía flash de fase inversa (10-20 % acetonitrilo + ácido fórmico al 0,1 % en agua, durante 25 min). Las fracciones puras se evaporaron y se purificaron más mediante HPLC preparativa con las siguientes condiciones: Columna: Sunfire prep C18, 30 x 150 mm, 5 μm; Fase Móvil A: agua (ácido fórmico al 0,1%),

Fase Móvil B: acetonitrilo; Tasa de flujo: 60 mL/min; Gradiente: 2% B a 18% B en 9 min, 18% B; Longitud de onda: 254/210 nm; RT1 (mín.): 7,77. Las fracciones que contenían el producto deseado se recogieron y evaporaron a presión reducida para proporcionar el compuesto base (331,7 mg, 0,63 mmol, 38 % de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}RMN H (400 MHz, metanol-d_4) δ 8,30 (m, 1H), 8,08 (m, 1H), 7,94 (d, *j* = 2,0 Hz, 2H), 7,87-7,80 (m, 2H), 7,72 (d, *j* = 8,4 Hz, 1H), 7,11-7,02 (m, 2H), 5,15-5,05 (m, 2H), 4,46-4,40 (m, 2H), 4,10-4,03 (m, 2H), 3,20-3,03 (m, 3H)), 3,00-2,75 (m, 3H), 2,49 (m, 2H), 2,20-2,15 (m, 2H), 1,65 (s, 6H); MS (ESI) *m/z* 529,2 $[M+1]^+$.

Ejemplo S83. 3-(5-(((S)-1-((2-((1R,5S)-3-Oxa-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il)quinolin-6-il)metil) pirrolidin-3-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona



[00421] 2-((1R,5S)-3-Oxa-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il)quinolin-6-carboxilato de metilo. A una solución agitada de 2-cloroquinolina-6-carboxilato de metilo (300 mg, 1,35 mmol) en NMP (2 mL) se añadió hidrocloruro de (1R,5S)-3-oxa-8-azabiciclo [3.2.1]octano (612 mg, 4,1 mmol), N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (1,0 mL, 5,74 mmol) a temperatura ambiente. Luego, la mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a 140 °C bajo nitrógeno. La mezcla resultante se purificó mediante cromatografía flash de fase inversa (20-80 % acetonitrilo + 0,05 % bicarbonato de amonio en agua, durante 20 min) para proporcionar el compuesto base (350 mg, 1,17 mmol, 87 % de rendimiento) como un sólido amarillo. MS (ESI) *m/z* 299,2 $[M+1]^+$.

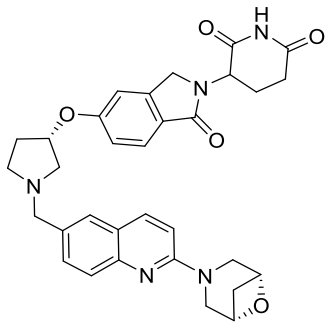
[00422] (2-((1R,5S)-3-Oxa-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il)quinolin-6-il)metanol. A una solución agitada de 2-[(1R,5S)-3-oxa-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]quinolina-6-carboxilato de metilo (200 mg, 0,67 mmol) en THF (10 mL) se añadió hidruro de litio y aluminio (2,5 M en THF, 0,33 mL, 0,81 mmol) por goteo a 0 °C bajo nitrógeno. Luego, la mezcla de reacción se calentó y se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla resultante se inactivó con hidróxido de sodio (2 M en agua, 1 mL, 2 mmol) a 0 °C, luego se agitó durante 10 min a esta temperatura y se filtró. La torta del filtro se lavó con 10 mL de THF y 10 mL de metanol. El filtrado combinado se concentró para proporcionar el compuesto base (160 mg, 0,59 mmol, 88 % de rendimiento) como un sólido amarillo. MS (ESI) *m/z* 271,2 $[M+1]^+$.

[00423] 2-((1R,5S)-3-Oxa-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il)quinolina-6-carbaldehído. A una solución agitada de [2-[(1R,5S)-3-oxa-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-6-quinolil]metanol (150

mg, 0,55 mmol) en diclorometano (10 mL) se añadió óxido de manganeso (1,0 g, 11,49 mmol) a temperatura ambiente. Luego, la mezcla de reacción se agitó durante 12 h a temperatura ambiente bajo nitrógeno. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró para proporcionar el compuesto base (110 mg, 0,41 mmol, 74 % de rendimiento) como un sólido amarillo. MS (ESI) *m/z* 269,2 $[M+1]^+$.

[00424] 3-(5-(((S)-1-((2-((1R,5S)-3-Oxa-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il)quinolin-6-il)metilo) pirrolidin-3-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona. A una solución agitada de 2-[(1R,5S)-3-oxa-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]quinolina-6-carbaldehído (60 mg, 0,22 mmol), 3-[1-oxo-5-[(3S)-pirrolidin-3-il] oxi-isoindolin-2-il]piperidina-2,6-diona; ácido 2,2,2-trifluoroacético (110 mg, 0,25 mmol), trietilamina (0,06 mL, 0,43 mmol) en diclorometano (5 mL) previamente agitada durante 10 min, se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (190 mg, 0,90 mmol) a 0 °C y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 4 h bajo nitrógeno. La solución resultante se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0 a 10 % metanol en diclorometano) y se purificó adicionalmente mediante HPLC preparativa con las siguientes condiciones: Columna: Sunfire prep C18, 30 x 150 mm, 5 μm; fase móvil A: agua (ácido fórmico al 0,1%), fase móvil B: acetonitrilo; tasa de flujo: 60 mL/min; gradiente: 2% B a 18% B en 7 min, 18% B; longitud de onda: 254/220 nm; rt_1 (mín.): 6,98. Las fracciones que contenían el producto deseado se recogieron y evaporaron a presión reducida para proporcionar el compuesto base (38,3 mg, 0,07 mmol, 29 % de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}RMN H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,97 (s, 1H), 8,16 (d, *j* = 2,0 Hz, 1H), 8,03 (d, *j* = 9,1 Hz, 1H), 7,61 (d, *j* = 8,0 Hz, 2H), 7,51 (m, 2H), 7,19-7,08 (m, 2H), 7,01 (dd, J = 8,4, 2,2 Hz, 1H), 5,04 (m, 2H), 4,66 (s, 2H) , 4,38 (d, J = 17,2 Hz, 1H), 4,25 (d, J = 17,2 Hz, 1H), 3,69 (m, 4H), 3,58 (m, 2H), 2,99-2,84 (m, 2H), 2,81- 2,53 (m, 4H), 2,42-2,26 (m, 2H), 1,93 (m, 6H); MS (ESI) *m/z* 582,1 $[M+1]^+$.

Ejemplo S84. 3-(5-(((S)-1-((2-((1R,5S)-6-Oxa-3-azabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)quinolin-6-il)metil) pirrolidin-3-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona



[00425] 2-((1R,5S)-6-Oxa-3-azabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)quinolin-6-carboxilato de metilo. A una solución 2-cloroquinolina-6-carboxilato de metilo (250 mg, 1,13 mmol), hidrocloruro de (1S,5R)-6-oxa-3-azabiciclo[3.1.1]heptano (765 mg, 5,64 mmol) en etanol (5 mL) se añadió N,N-diisopropiletilamina (1,5 g, 11,28 mmol) bajo nitrógeno. La mezcla se agitó

durante 12 h a 80 °C bajo nitrógeno. A la mezcla resultante se añadió agua y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0 a 50 % acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar el compuesto base (300 mg, 1,06 mmol, 94 % de rendimiento) como un aceite de color amarillo claro. MS (ESI) *m/z* 285,1 $[M+1]^+$.

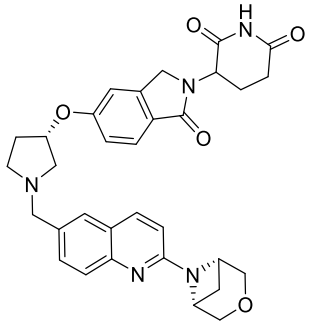
[00426] (2-((1R,5S)-6-Oxa-3-azabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)quinolin-6-il)metanol. A una solución de 2-[(1S,5R)-6-oxa-3-azabiciclo[3.1.1]heptan-3-il]quinolina-6-carboxilato de metilo (290 mg, 1,02 mmol) en THF (5 mL) se añadió gota a gota hidruro de litio y aluminio (2,5 M en THF, 0,40 mL, 1,00 mmol) a 0 ºC y se agitó a esta temperatura durante 30 min bajo nitrógeno. La solución se inactivó con agua y el pH de la solución resultante se ajustó con hidróxido de sodio al 15 % a pH ~ 8 y se extrajo con diclorometano. Los extractos se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (0 a 50 % acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar el compuesto base (250 mg, 0,98 mmol, 96 % de rendimiento) como un sólido amarillo claro. MS (ESI) *m/z* 257,1 $[M+1]^+$.

[00427] 2-((1R,5S)-6-Oxa-3-azabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)quinolina-6-carbaldehído. A una solución de [2-[(1S,5R)-6-oxa-3-azabiciclo[3.1.1]heptan-3-il]-6-quinolil]metanol (250 mg, 0,98 mmol) en diclorometano (15 mL) se añadió dióxido de manganeso (1,7 g, 19,51 mmol) y la mezcla se agitó durante 12 h a temperatura ambiente. La mezcla se filtró y la torta del filtro se lavó con diclorometano (3 x 10 mL). El filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto base (230 mg, 0,91 mmol, 93 % de rendimiento) como un sólido negro. MS (ESI) *m/z* 255,1 $[M+1]^+$.

[00428] 3-(5-(((S)-1-((2-((1R,5S)-6-Oxa-3-azabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)quinolin-6-il)metil) pirrolidin-3-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona. A una solución de 3-[1-oxo-5-[(3S)-pirrolidin-3-il]oxi-isoindolin-2-il]piperidina-2,6-diona; ácido 2,2,2-trifluoroacético (108 mg, 0,24 mmol), 2-((1R,5S)-6-oxa-3-azabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)quinolina-6-carbaldehído (61 mg, 0,24 mmol) en diclorometano (5 mL) se añadió trietilamina (37 mg, 0,37 mmol) y triacetoxiborohidruro (153 mg, 0,72 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 2 h a 35 ºC bajo nitrógeno. La mezcla resultante se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (0-5% metanol en diclorometano) y HPLC preparativa con las siguientes condiciones: Sunfire prep C18, 30 x 150 mm, 5 µm; Fase Móvil A: agua (ácido fórmico al 0,1%), Fase Móvil B: acetonitrilo; Tasa de flujo: 60 mL/min; Gradiente: 2% B a 18% B en 7 min, 18% B; Longitud de onda: 254/220 nm; RT1 (mín.): 6,58. Las fracciones que contenían el producto deseado se recogieron y evaporaron a presión reducida para proporcionar el compuesto base (37,8 mg, 0,07 mmol, 27 % de rendimiento) como un sólido blancuzco. ^{1}RMN H (400 MHz, metanol-d_4) δ 8,07 (d, *j* = 9,2 Hz, 1H), 7,85-7,76 (m, 2H), 7,73 (m, *j* = 8,4,

3,2 Hz, 1H), 7,68 (m, *j* = 8,7, 1,8 Hz, 1H), 7,19-7,04 (m, 3H), 5,27 (m, 1H), 5,13 (m, 1H), 4,84 (m, 2H), 4,53-4,38 (m, 4H), 4,00 (d, *j* = 12,5 Hz, 2H), 3,86 (d, *j* = 12,4 Hz, 2H), 3,65 (m, *j* = 12,8, 5,1 Hz, 3H), 3,61-3,50 (m, 1H), 3,48-3,37 (m, 1H), 2,92 (m, 1H), 2,79 (m, 1H), 2,52 (m, 2H), 2,36- 2,28 (m, 1H), 2,17 (m, 1H), 2,06-1,98 (m, 1H); MS (ESI) *m/z* 568,2 $[M+1]^+$.

Ejemplo S85. 3-(5-(((S)-1-((2-((1R,5S)-3-Oxa-6-azabiciclo[3.1.1]heptan-6-il)quinolin-6-il)metil) pirrolidin-3-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona



[00429] 2-((1R,5S)-3-Oxa-6-azabiciclo[3.1.1]heptan-6-il)quinolin-6-carboxilato de metilo. A una solución de 2-cloroquinolina-6-carboxilato de metilo (250 mg, 1,13 mmol), hidrógeno cloruro de (1R,5S)-3-oxa-6-azabiciclo[3.1.1]heptano (362 mg, 2,67 mmol) en 1,4-dioxano (5 mL) se añadió metanosulfonato{[4-(N,N-dimetilamino)fenil]di-t-butilfosfino}(2'-amino-1,1'-bifenil-2-il)paladio(II) (204 mg, 0,32 mmol), bis(di-terc-butil)-4-dimetilaminofenilfosfina (127 mg, 0,48 mmol), carbonato de cesio (1,3 g, 4,01 mmol) bajo nitrógeno. La mezcla se agitó durante 12 h a 100 °C bajo nitrógeno. A la mezcla resultante se añadió agua y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0 a 50 % acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar el compuesto base (180 mg, 0,63 mmol, 47 % de rendimiento) como un sólido amarillo claro. MS (ESI) *m/z* 285,0 $[M+1]^+$.

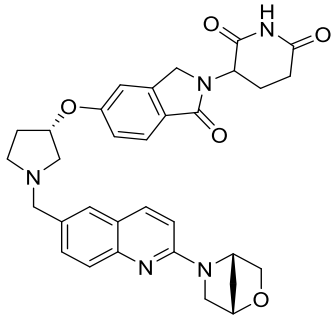
[00430] (2-((1R,5S)-3-Oxa-6-azabiciclo[3.1.1]heptan-6-il)quinolin-6-il)metanol. A una solución de 2-((1R,5S)-3-oxa-6-azabiciclo[3.1.1]heptan-6-il)quinolina-6-carboxilato de metilo (165 mg, 0,58 mmol) en THF (5 mL) se añadió hidruro de litio y aluminio (2,5 M en THF, 0,23 mL, 0,58 mmol) a 0 °C y la mezcla se agitó a esta temperatura durante 30 min. La mezcla se inactivó con agua y el pH de la solución resultante se ajustó con hidróxido de sodio al 15 % a pH ~ 8. A la capa acuosa se le añadió agua y se extrajo con diclorometano. Los extractos se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (0 a 50 % acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar el compuesto base (140 mg, 0,55 mmol, 94 % de rendimiento) como un sólido amarillo claro. MS (ESI) *m/z* 257,1 $[M+1]^+$.

[00431] 2-((1R,5S)-3-Oxa-6-azabiciclo[3.1.1]heptan-6-il)quinolina-6-carbaldehído. A una solución de [2-[(1R,5S)-3-oxa-6-azabiciclo[3.1.1]heptan-6-il]-6-quinolil]metanol (140 mg, 0,55

mmol) en diclorometano (15 mL) se añadió dióxido de manganeso (950 mg, 10,93 mmol) y la mezcla se agitó durante 12 h a temperatura ambiente bajo nitrógeno. La mezcla resultante se filtró y la torta del filtro se lavó con diclorometano (3 x 10 mL). El filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto base (130 mg, 0,51 mmol, 94 % de rendimiento) como un sólido negro. MS (ESI) *m/z* 255,1 $[M+1]^+$.

[00432] 3-(5-(((S)-1-((2-((1R,5S)-3-oxa-6-azabiciclo[3.1.1]heptan-6-il)quinolin-6-il)-metil)pirrolidin-3-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona. A una solución de 3-(1-oxo-5-(((S)-pirrolidin-3-il)oxi)isoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona; ácido 2,2,2-trifluoroacético (108 mg, 0,24 mmol), 2-[(1R,5S)-3-oxa-6-azabiciclo[3.1.1]heptan-6-il]quinolina-6-carbaldehído (60 mg, 0,24 mmol) en diclorometano (5 mL) se añadió trietilamina (37 mg, 0,37 mmol) y triacetoxiborohidruro de sodio (153 mg, 0,72 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 2 h a temperatura ambiente bajo nitrógeno. La mezcla resultante se concentró y purificó por cromatografía en gel de sílice (metanol al 6% en diclorometano) y HPLC preparativa con las siguientes condiciones: Columna Sunfire prep C18, 30 x 150 mm, 5 µm; Fase Móvil A: agua (ácido fórmico al 0,1%), Fase Móvil B: acetonitrilo; Tasa de flujo: 60 mL/min; Gradiente: 2% B a 17% B en 7 min, 17% B; Longitud de onda: 254/220 nm; RT1 (mín.): 6,67. Las fracciones que contenían el producto deseado se recogieron y evaporaron a presión reducida para proporcionar el compuesto base (38,9 mg, 0,068 mmol, 28 % de rendimiento) como un sólido blancuzco. ^{1}RMN H (400 MHz, metanol-d_4) d 8,04 (d, *j* = 8,9 Hz, 1H), 7,78 (d, *j* = 1,9 Hz, 1H), 7,72 (d, *j* = 8,6 Hz, 2H), 7,67 (m, 3H), 7,12-7,01 (m, 2H), 6,89 (d, *j* = 8,9 Hz, 1H), 5,19-5,12 (m, 2H), 4,59 (d, *j* = 6,1 Hz, 2H), 4,43 (d, *j* = 6,6 Hz, 2H), 4,40-4,32 (m, 2H), 4,30-4,18 (m, 2H), 3,85 (d, *j* = 10,6 Hz, 2H), 3,47-3,35 (m, 2H), 3,30 (m, 1H), 3,21-3,10 (m, 1H), 2,97-2,78 (m, 3H), 2,59-2,40 (m, 2H), 2,26-2,11 (m, 2H), 2,00 (m, 1H); MS (ESI) *m/z* 568,3 $[M+1]^+$.

Ejemplo S86. 3-(5-(((S)-1-((2-((1S,4S)-2-Oxa-5-azabiciclo[2.2.1]heptan-5-il)quinolin-6-il)metil) pirrolidin-3-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona



[00433] 2-((1S,4S)-2-Oxa-5-azabiciclo[2.2.1]heptan-5-il)quinolin-6-carboxilato de metilo. A una mezcla de 2-cloroquinolina-6-carboxilato de metilo (764 mg, 3,45 mmol), (1S,4S)-2-oxa-5-azabiciclo[2.2.1]heptano (400 mg, 4,04 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (729 mg, 5,64 mmol) en etanol (3 mL) se agitó a 80 °C durante 12 h bajo nitrógeno. La mezcla resultante se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos se lavaron con salmuera, se

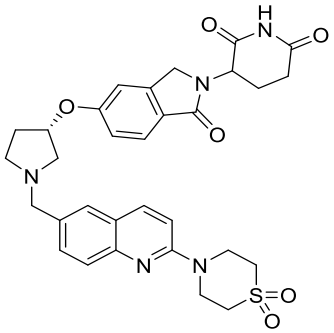
secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía flash de fase inversa (10-70 % acetonitrilo + 0,05 % bicarbonato de amonio en agua, durante 20 min) para proporcionar el compuesto base (210 mg, 0,74 mmol, 21 % de rendimiento) como un sólido amarillo. MS (ESI) *m/z* 285,0 $[M+1]^+$.

[00434] (2-((1S,4S)-2-Oxa-5-azabiciclo[2.2.1]heptan-5-il)quinolin-6-il)metanol. A una solución agitada de 2-((1S,4S)-2-oxa-5-azabiciclo[2.2.1]heptan-5-il)quinolina-6-carboxilato de metilo (210 mg, 0,74 mmol) en THF (3 mL) se añadió por goteo hidruro de litio y aluminio (2,5 M en THF, 0,26 mL, 0,65 mmol) a 0 °C y la solución se agitó a esta temperatura durante 3 h bajo nitrógeno. La mezcla resultante se diluyó con THF, se añadió sulfato de sodio decahidrato, se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto base (190 mg, 0,74 mmol, 100 % de rendimiento) como un sólido amarillo. MS (ESI) *m/z* 257,2 $[M+1]^+$.

[00435] 2-((1S,4S)-2-Oxa-5-azabiciclo[2.2.1]heptan-5-il)quinolina-6-carbaldehído. A una solución agitada de (2-((1S,4S)-2-oxa-5-azabiciclo[2.2.1]heptan-5-il)quinolin-6-il)metanol (190 mg, 0,74 mmol) en diclorometano (10 mL) se añadió dióxido de manganeso (1,29 g, 14,83 mmol) y la mezcla se agitó a 50 °C durante 3 h bajo nitrógeno. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró para obtener el compuesto base (180 mg, 0,71 mmol, 95 % de rendimiento) como un sólido blanco. MS (ESI) *m/z* 255,2 $[M+1]^+$.

[00436] 3-(5-(((S)-1-((2-((1S,4S)-2-Oxa-5-azabiciclo[2.2.1]heptan-5-il)quinolin-6-il)metil) pirrolidin-3-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona. A una mezcla agitada de 2-((1S,4S)-2-oxa-5-azabiciclo[2.2.1]heptan-5-il)quinolona-6-carb-aldehído (60 mg, 0,24 mmol), 3-[1-oxo-5-[(3S)-pirrolidin-3-il]oxi-isoindolin-2-il]-piperidina-2,6-diona; ácido 2,2,2-trifluoroacético (100 mg, 0,23 mmol) y trietilamina (48 mg, 0,47 mmol) en diclorometano (5 mL) se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (200 mg, 0,94 mmol) en varias porciones y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h bajo nitrógeno. La mezcla se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (0-10% metanol en diclorometano) en primer lugar y posteriormente por HPLC preparativa con las siguientes condiciones: Columna: Sunfire prep C18, 30*150 mm, 5 μm; Fase móvil A: agua (ácido fórmico al 0,1%), Fase móvil B: acetonitrilo; Tasa de flujo: 60 mL/min; Gradiente: 2% B a 18% B en 7 min, 18% B; Longitud de onda: 254/220 nm; RT1 (mín.): 6,17; Las fracciones que contenían el producto deseado se recogieron y evaporaron a presión reducida para proporcionar el compuesto base (37,6 mg, 0,07 mmol, 29 % de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}RMN H (400 MHz, metanol-d_4) δ 8,02 (d, *j* = 9,1 Hz, 1H), 7,79–7,69 (m, 3H), 7,66–7,61 (m, 1H), 7,13 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,08–7,06 (m, 1H), 6,99 (d, *j* = 9,1 Hz, 1H), 5,23 (m, 1H), 5,13-5,09 (m, 2H), 4,79 (s, 1H), 4,48 (d, *j* = 17,1 Hz, 1H), 4,42 (d, *j* = 17,1 Hz, 1H), 4,38–4,27 (m, 2H), 3,96-3,94 (m, 1H), 3,89 (d, *j* = 7,5 Hz, 1H), 3,71-3,69 (m, 1H), 3,60-3,44 (m, 4H), 3,27-3,25 (m, 1H), 2,92-2,90 (m, 1H), 2,79-2,77 (m, 1H)), 2,52-2,47 (m, 2H), 2,32-2,11 (m, 2H), 2,07 (s, 2H); MS (ESI) *m/z* 568,2 $[M+1]^+$.

Ejemplo S87. 3-(5-(((S)-1-((2-(1,1-Dioxidotiomorfolino)quinolin-6-il)metil)pirrolidin-3-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona



[00437] **2-(1,1-Dioxidotiomorfolino)quinolina-6-carboxilato de metilo.** A una solución agitada de 2-cloroquinolina-6-carboxilato de metilo (300 mg, 1,35 mmol) en NMP (5 mL) se añadió 1,1-dióxido de tiomorfolina (914 mg, 6,77 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0,71 mL, 4,06 mmol) a 0 °C. La solución de reacción se agitó durante 12 h a 140 °C bajo nitrógeno. La solución resultante se purificó mediante cromatografía flash de fase inversa (10-40 % acetonitrilo + 0,05 % bicarbonato de amonio en agua, durante 30 min) para proporcionar el compuesto base (356 mg, 1,10 mmol, 81 % de rendimiento) como un sólido amarillo. MS (ESI) *m/z* 321,1 $[M+1]^+$.

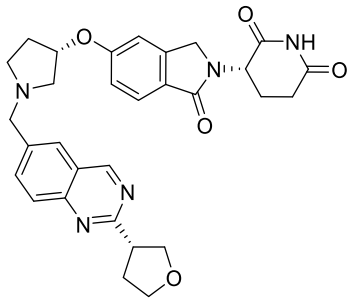
[00438] **1,1-Dióxido 4-(6-(Hidroximetil)quinolin-2-il)tiomorfolina.** A una solución agitada de 2-(1,1-dioxidotiomorfolino)quinolin-6-carboxilato de metilo (330 mg, 1,03 mmol) en THF (5 mL) se añadió hidruro de litio y aluminio (2,5 M en THF, 0,4 mL, 1,00 mmol) por goteo a 0 °C y la mezcla se agitó durante 1 hora a 0 °C. La mezcla de reacción se inactivó con hidróxido de sodio (2 M en agua, 5 mL, 10 mmol) a 0 °C y luego se agitó durante 30 min a esta temperatura y se filtró. La torta del filtro se lavó con 30 mL de THF. El filtrado combinado se concentró para proporcionar el compuesto base (300 mg, 1,02 mmol, 99 % de rendimiento) como un sólido amarillo. MS (ESI) *m/z* 293,2 $[M+1]^+$.

[00439] **2-(1,1-dioxidotiomorfolino)quinolina-6-carbaldehído**. A una mezcla agitada de 4-(6-(hidroximetil)quinolin-2-il)tiomorfolina 1,1-dióxido (300 mg, 1,02 mmol) en diclorometano (15 mL) se añadió óxido de manganeso (1,30 g, 14,95 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 12 h a 60 °C bajo nitrógeno. La mezcla resultante se filtró y la torta del filtro se lavó con diclorometano (30 mL). El filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto base (200 mg, 0,68 mmol, 66 % de rendimiento) como un sólido amarillo. EM (ESI) *m/z* 291,0 $[M+1]^+$.

[00440] **3-(5-(((S)-1-((2-(1,1-Dioxidotiomorfolino)quinolin-6-il)metil)pirroliina-3-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona.** A una solución agitada de 2-(1,1-dioxidotiomorfolino)quinolina-6-carbaldehído (80 mg, 0,28 mmol), 3-(1-oxo-5-(((S)-pirrolidin-3-il)oxi) isoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona; ácido 2,2,2-trifluoroacético (120 mg, 0,27 mmol) y trietilamina (66 mg, 0,66 mmol) en diclorometano (5 mL) se añadió triacetoxiborohidruro de

sodio (170 mg, 0,80 mmol) bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó durante 1 h a 30 °C bajo nitrógeno. La mayor parte del disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó mediante flash de fase normal (0-10 % metanol en diclorometano) y se purificó más mediante HPLC preparativa con las siguientes condiciones: Columna: Sunfire prep C18, 30 × 150 mm, 5 μm; Fase Móvil A: agua (ácido fórmico al 0,1%), Fase Móvil B: acetonitrilo; Tasa de flujo: 60 mL/min; Gradiente: 2% B a 25% B en 7 min, 25% B; Longitud de onda: 254/220 nm; RT1 (mín.): 7,7. Las fracciones que contenían el producto deseado se recogieron y evaporaron a presión reducida para proporcionar el producto deseado (28,5 mg, 0,047 mmol, 17 % de rendimiento) como un sólido blancuzco. ^{1}RMN H (400 MHz, metanol-d_4) δ 8,08 (d, *j* = 9,1 Hz, 1H), 7,77-7,65 (m, 4H), 7,33 (d, *j* = 9,1 Hz, 1H), 7,09-7,04 (m, 2H), 5,17-5,10 (m, 2H), 4,48-4,34 (m, 6H), 4,25-4,17 (m, 2H), 3,40-3,30 (m, 5H)), 3,17-3,13 (m, 5H), 2,95-2,86 (m, 1H), 2,80-2,76 (m, 1H), 2,55-2,43 (m, 2H), 2,22-2,14 (m, 2H); MS (ESI) *m/z* 604,1 $[M+1]^+$.

Ejemplo S88. (S)-3-(1-Oxo-5-(((S)-1-((2-((R)-tetrahidrofuran-3-il)quinazolin-6-il)metil)pirrolidin-3-il)oxi)isoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona



[00441] N-(2-amino-5-bromobencil)oxetano-3-carboxamida. Una solución de ácido tetrahidrofurano-3-carboxílico (6,5 g, 56,00 mmol) en cloruro de tionilo (33 mL) se calentó a 80 °C. y se agitó durante 2 h bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se concentró para proporcionar cloruro de tetrahidrofuran-3-carbonilo crudo. A una solución de dihidrocloruro de 2-(aminometil)-4-bromo-anilina (20,0 g, 73,00 mmol) en diclorometano (30 mL) se añadió trietilamina (100 mL, 730 mmol) bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 min, luego a la mezcla anterior se añadió cloruro de tetrahidrofurano-3-carbonilo (7,9 g, 58,40 mmol) y la mezcla se agitó durante 2 h a temperatura ambiente bajo nitrógeno. A la mezcla resultante se añadió agua y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0 a 50 % acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar el compuesto base (10,2 g, 35,79 mmol, 49 % de rendimiento) como un aceite amarillo. MS (ESI) *m/z* 285,0 $[M+1]^+$.

[00442] 6-Bromo-2-(tetrahidrofuran-3-il)-1,4-dihidroquinazolina. Una solución de N-[(2-amino-5-bromo-fenil)metil]oxetano-3-carboxamida (10,0 g, 35,07 mmol) en oxicloruro de fósforo (20 mL) se agitó a 100 °C durante 30 min bajo nitrógeno. Luego, la mezcla se diluyó

con agua y el pH de la solución resultante se ajustó con carbonato de sodio a pH ~ 8. La capa orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo dos veces y los extractos se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron para proporcionar el compuesto base (8,0 g, 28,46 mmol, 81 % de rendimiento) como un aceite de color amarillo claro. MS (ESI) *m/z* 280,9 $[M+1]^+$.

[00443] 6-Bromo-2-(tetrahidrofuran-3-il)quinazolina. A una solución de 6-bromo-2-tetrahidrofuran-3-il-1,4-dihidroquinazolina (8,0 g, 28,46 mmol) en diclorometano (80 mL) se añadió dióxido de manganeso (25,0 g, 284,55 mmol) y la mezcla se agitó durante 12 h a temperatura ambiente bajo nitrógeno. La mezcla resultante se filtró y la torta del filtro se lavó con diclorometano (3 x 100 mL). El filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto base (3,0 g, 10,75 mmol, 38 % de rendimiento) como un sólido negro. MS (ESI) *m/z* 279,2 $[M+1]^+$.

[00444] 2-(Tetrahidrofuran-3-il)-6-vinilquinazolina. A una solución de 6-bromo-2-tetrahidrofuran-3-il-quinazolina (3,0 g, 10,75 mmol), viniltrifluoroborato de potasio (2,9 g, 21,51 mmol) en 1,4-dioxano (30 mL) se añadió [1'1-bis(difenilfosfino)ferroceno] dicloropaladio(II) (877 mg, 0,11 mmol) y carbonato de sodio (3,4 g, 32,26 mmol) y la mezcla se agitó a 80 °C durante 3 h bajo nitrógeno. A la mezcla resultante se añadió agua y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0 a 50 % acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar el compuesto base (1,5 g, 6,63 mmol, 63 % de rendimiento) como un aceite de color amarillo claro. MS (ESI) *m/z* 227,1 $[M+1]^+$.

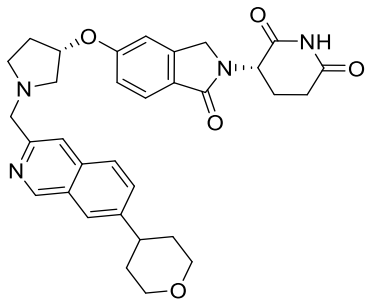
[00445] (R)-2-(Tetrahidrofuran-3-il)-6-vinilquinazolina y (S)-2-(tetrahidrofura-n-3-il)-6-vinilquinazolina. La 2-(tetrahidrofuran-3-il)-6-vinilquinazolina (1,5 g, 6,63 mmol) se separó por SFC preparativa con las siguientes condiciones: Columna: CHIRALPAK IH, 3*25 cm, 5 µm; Fase móvil A: dióxido de carbono, Fase móvil B: metanol: acetonitrilo =3: 2 (0,1 % amoníaco 2M-metanol); Tasa de flujo: 70 mL/min; Gradiente: isocrático 50% B; Temperatura de la columna (°C): 35; Contrapresión (bar): 100; Longitud de onda: 220 nm; RT_1 (mín.): 2,8; RT_2 (mín.): 8,92; Disolvente de muestra: metanol-Preparativo; Volumen de inyección: 4,8 mL; Número de ciclos: 3 para proporcionar el compuesto base (RT_1(min): 2,8, 500 mg, 2,21 mmol, 33 % de rendimiento) y el compuesto isómero S (RT_2(min): 8,92, 500 mg, 2,21 mmol, 33 % de rendimiento) como un aceite de color amarillo claro. MS (ESI) *m/z* 227,1 $[M+1]^+$.

[00446] (R)-2-(Tetrahidrofuran-3-il)quinazolina-6-carbaldehído. A una solución de (R)-2-(Tetrahidrofuran-3-il)-6-vinilquinazolina (500 mg, 2,21 mmol), N-óxido de 4-metilmorfolina (95 mg, 0,81 mmol) y ácido cítrico (156 mg, 0,81 mmol) en terc-butanol (5 mL) y agua (5 mL) se añadió osmato de potasio (15 mg, 0,04 mmol) y la mezcla se agitó durante 5 h a temperatura

ambiente bajo nitrógeno. A la mezcla se añadió peryodato de sodio (261 mg, 1,22 mmol) y la mezcla se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. A la mezcla se añadió bicarbonato de sodio saturado a pH ~7 y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (0 a 50 % acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar el compuesto base (500 mg, 2,18 mmol, 99 % de rendimiento) como un sólido blanco. MS (ESI) *m/z* 229,1 $[M+1]^+$.

[00447] (S)-3-(1-oxo-5-(((S)-1-((2-((R)-tetrahidrofuran-3-il)quinazolin-6-il)metil)-pirrolidin-3-il)oxi)isoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona. A una solución de rac-(3S)-3-[1-oxo-5-[rac-(3S)-pirrolidin-3-il]oxi-isoindolin-2-il]piperidina-2,6-diona (sal de ácido acético, 307 mg, 0,79 mmol), (R)-2-(tetrahidrofuran-3-il)quinazolina-6-carbaldehído (198 mg, 0,87 mmol) en diclorometano (10 mL) se añadió trietilamina (153 mg, 1,53 mmol) triacetoxiborohidruro de sodio (501 mg, 2,36 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 2 h a temperatura ambiente bajo nitrógeno. La mezcla resultante se concentró y purificó por cromatografía en gel de sílice (metanol al 5 % en diclorometano) y HPLC preparativa con las siguientes condiciones: Columna: XSelect CSH OBD 30*150 mm 5 μm; Fase móvil A: agua (0,05% TFA), Fase móvil B: acetonitrilo; Tasa de flujo: 60 mL/min; Gradiente: 5% B a 35% B en 7 min, 35% B; Longitud de onda: 254/220 nm; RT_1(min): 6,55, y además por SFC Chiral-preparativa con las siguientes condiciones: Columna: CHIRALPAK IF, 2*25 cm, 5 μm; Fase móvil A: éter metil terc-butílico (ácido fórmico al 0,1 %)-HPLC, Fase móvil B: etanol: diclorometano = 1: 1; Tasa de flujo: 20 mL/min; Gradiente: 60% B a 60% B en 15 min; Longitud de onda: 220/254 nm; RT_1(mín.): 8,4; RT_2(mín.): 13; Disolvente de muestra: EtOH-HPLC; Volumen de inyección: 0,8 mL; Número de ciclos: 11. Las fracciones que contenían el producto deseado se recogieron y evaporaron a presión reducida para proporcionar el compuesto base (97,2 mg, 0,18 mmol, 22 % de rendimiento) como un sólido blancuzco. ^{1}RMN H (400 MHz, metanol-d_4) δ 9,54 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,25 (d, *j* = 2,0 Hz, 1H), 8,10 (m, *j* = 8,7, 2,0 Hz, 2H), 7,74 (m, *j* = 8,4, 3,7 Hz, 1H), 7,16 (s, 1H), 7,10 (m, *j* = 8,7, 2,7 Hz, 1H), 5,31 (m, 1H), 5,18-5,09 (m, 1H), 4,61 (s, 2H), 4,49 (d, *j* = 17,0 Hz, 1H), 4,43 (d, *j* = 17,1 Hz, 1H), 4,28 (m, *j* = 8,1 Hz, 1H), 4,20-4,06 (m, 2H), 4,04-3,89 (m, 2H), 3,70 -3,46 (m, 4H), 2,99-2,80 (m, 2H), 2,62 (m, 1H), 2,50 (m, 3H), 2,38-2,31 (m, 1H), 2,17 (m, 1H); MS (ESI) *m/z* 542,2 $[M+1]^+$.

[00448] Ejemplo S89. (S)-3-(1-Oxo-5-(((S)-1-((7-(tetrahidro-2H-piran-4-il)isoquinolin-3-il)metil)pirrolidin-3-il) oxi)isoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona.



[00449] **7-Bromoisoquinolina-3-carboxilato de metilo.** A una solución agitada de ácido 7-bromoisoquinolina-3-carboxílico (2 g, 7,93 mmol) en metanol (30 mL) se añadió ácido sulfúrico concentrado (2 mL) por goteo a 0 ºC y la solución resultante se agitó a 75 ºC durante 12 h bajo nitrógeno. La solución amarilla se concentró. Al residuo se añadió bicarbonato de sodio a pH ~ 7 y se extrajo con cloroformo. Los extractos se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y concentraron para proporcionar el compuesto base (1,8 g, 6,76 mmol, 84 % de rendimiento) como un sólido blancuzco. MS (ESI) *m/z* 266,1 $[M+1]^+$.

[00450] **7-(3,6-Dihidro-2H-piran-4-il)isoquinolina-3-carboxilato de metilo.** A una solución agitada de 7-bromoisoquinolina-3-carboxilato de metilo (1,8 g, 6,76 mmol), 2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (2,5 g, 11,9 mmol) y [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) (540 mg, 0,74 mmol) en 1,4-dioxano (30 mL) se añadió una solución de carbonato de sodio (1,8 g, 16,98 mmol) en agua (3 mL) a temperatura ambiente y la mezcla resultante se agitó a 85 °C durante 3 h bajo nitrógeno. A la mezcla resultante se añadió agua y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0 a 50 % acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar el compuesto base (1,5 g, 5,55 mmol, 82 % de rendimiento) como un sólido blancuzco. MS (ESI) *m/z* 270,2 $[M+1]^+$.

[00451] **7-(Tetrahidro-2H-piran-4-il)isoquinolina-3-carboxilato de metilo.** Una solución agitada de 7-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)isoquinolina-3-carboxilato de metilo (1,48 g, 5,50 mmol) y paladio al 10 % sobre carbón (300 mg, humedecido con aprox. 50 % de agua) en metanol (40 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 5 h bajo hidrógeno (~2 bar). La mezcla resultante se filtró y la torta de filtrado se lavó con metanol. El filtrado se concentró para proporcionar el compuesto base (1,4 g, 5,15 mmol, 92 % de rendimiento) como un sólido blancuzco. MS (ESI) *m/z* 272,1 $[M+1]^+$.

[00452] **(7-(Tetrahidro-2H-piran-4-il)isoquinolin-3-il)metanol.** A una mezcla de 7-(tetrahidro-2H-piran-4-il)isoquinolina-3-carboxilato de metilo (1 g, 3,69 mmol) y cloruro de calcio (800 mg, 7,21 mmol) en etanol (15 mL) le añadió borohidruro de sodio (280 mg, 7,40 mmol) en varias porciones a 0 ºC y la mezcla resultante se agitó durante 12 h bajo nitrógeno. La mezcla resultante se diluyó con DMF y se filtró. El filtrado se purificó por flash de fase inversa

(10-40 % acetonitrilo + 0,05 % de bicarbonato de amonio en agua, durante 25 min) para proporcionar el compuesto base (600 mg, 2,47 mmol, 67 % de rendimiento) como un sólido de color amarillo claro. MS (ESI) *m/z* 244,2 $[M+1]^+$.

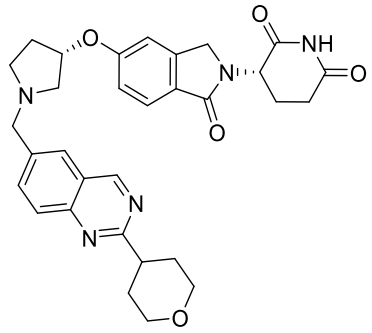
[00453] 7-(Tetrahidro-2H-piran-4-il)isoquinolina-3-carbaldehído. Una mezcla de (7-(tetrahidro-2H-piran-4-il)isoquinolin-3-il)metanol (740 mg, 3,04 mmol) y dióxido de manganeso (2,1 g, 24,14 mmol) en diclorometano (25 mL) se agitó a 50 ºC durante 12 h bajo nitrógeno. La mezcla resultante se filtró y la torta de filtrado se lavó con diclorometano. Los filtrados combinados se concentraron para proporcionar el compuesto base (450 mg, 1,87 mmol, 61 % de rendimiento) como un sólido de color amarillo claro. MS (ESI) *m/z* 242,2 $[M+1]^+$.

[00454] (S)-5-amino-5-oxo-4-(1-oxo-5-(((S)-1-((7-(tetrahidro-2H-piran-4-il)isoquinolin-3-il)metil)pirrolidin-3-il)oxi)isoindolin-2-il)pentanoato de terc-butilo; ácido 2,2,2-trifluoroacético. A una solución de 7-tetrahidropiran-4-ilisoquinolina-3-carbaldehído (450 mg, 1,86 mmol), (S)-5-amino-5-oxo-4-(1-oxo-5-(((S)-pirrolidin-3-il)oxi)isoindolin-2-il)-pentanoato (sal de ácido acético, 860 mg, 1,86 mmol) y ácido acético (0,15 mL, 1,93 mmol) en THF (10 mL) agitada previamente durante 1 hora a temperatura ambiente, se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (988 mg, 4,66 mmol) en varias porciones a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 12 h a temperatura ambiente bajo nitrógeno. A la mezcla resultante se añadió una pequeña cantidad de metanol y se purificó por flash de fase inversa (10-40 % acetonitrilo + TFA al 0,05% en agua, durante 25 min para proporcionar el compuesto base (1200 mg, 1,62 mmol, 87 % de rendimiento) como un aceite de color amarillo claro. MS (ESI) *m/z* 629,3 $[M+1]^+$.

[00455] (S)-3-(1-oxo-5-(((S)-1-((7-(tetrahidro-2H-piran-4-il)isoquinolin-3-il)metil)pirrolidin-3-il) oxi)isoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona. Una solución de (S)-5-amino-5-oxo-4-(1-oxo-5-(((S)-1-((7-(tetrahidro-2H-piran-4-ilo)isoquinolin-3-il)metil)pirrolidin-3-il)oxi)isoindolin-2-il)pentanoato de terc-butilo, ácido 2,2,2-trifluoroacético (1200 mg, 1,62 mmol) y ácido bencensulfónico (781 mg, 4,91 mmol) en acetonitrilo (20 mL) se agitó a 60 ºC durante 12 h bajo nitrógeno. A la solución resultante se añadió bicarbonato de sodio saturado a pH ~ 7, se filtró y la solución resultante se purificó directamente por flash de fase inversa (10-40 % acetonitrilo + TFA al 0,05 % en agua, durante 25 min). Las fracciones puras combinadas se evaporaron y se purificaron más mediante HPLC preparativa con las siguientes condiciones: Columna: Sunfire prep C18, 30 x 150 mm, 5 μm; Fase Móvil A: agua (ácido fórmico al 0,1%), Fase Móvil B: acetonitrilo; Tasa de flujo: 60 mL/min; Gradiente: 5% B a 21% B en 10 min, 21% B; Longitud de onda: 254/210 nm; RT1 (mín.): 10,23. Las fracciones que contenían el producto deseado se recogieron y evaporaron a presión reducida para proporcionar el compuesto base (140,3 mg, 0,25 mmol, 15,4 % de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}RMN H (400 MHz, metanol-d_4) δ 9,26 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 7,98 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,95-7,86 (m, 2H), 7,79 (dd, J = 8,6, 1,8 Hz, 1H) , 7,72 (m, 2H), 7,13 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,07 (dd, *j* = 8,5, 2,2 Hz, 1H), 5,21-

5,13 (m, 3H), 4,45 (m, 2H), 4,15-4,07 (m, 4H), 3,72-3,57 (m, 2H), 3,25 (m, 1H), 3,07 (m, 3H), 2,91 (m, 1H), 2,79 (m, 2H), 2,60-2,46 (m, 2H), 2,20-2,00 (m, 2H), 1,93-1,85 (m, 3H); MS (ESI) *m/z* 555,3 $[M+1]^+$.

Ejemplo S90. (S)-3-(1-oxo-5-(((S)-1-((2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)quinazolin-6-il)metil)pirrolidin-3-il) oxi)isoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona



[00456] N-(2-Amino-5-bromobencil)tetrahidro-2H-piran-4-carboxamida. A una solución agitada de dihidrocloruro de 2-(aminometil)-4-bromo-anilina (8,42 g, 30,74 mmol), ácido tetrahidropiran-4-carboxílico (4 g, 30,74 mmol) y HATU (17,54 g, 46,10 mmol) en DMF (30 mL) se añadió por goteo N,N-diisopropiletil-amina (20 mL, 112,34 mmol) a 0 °C bajo nitrógeno durante 30 min. La solución resultante se agitó a 0 °C durante 2 h bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía flash de fase inversa (10-40 % de acetonitrilo + 0,05 % bicarbonato de amonio en agua, durante 35 min) para proporcionar el compuesto base (6,4 g, 20,45 mmol, 66 % de rendimiento) como un sólido blancuzco. MS (ESI) *m/z* 313,0 $[M+1]^+$.

[00457] 6-Bromo-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1,4-dihidroquinazolina. La solución de N-(2-amino-5-bromobencil)tetrahidro-2H-piran-4-carboxamida (6,4 g, 20,45 mmol) en ácido acético (20 mL) se agitó a 100 °C durante 2 h en nitrógeno. La mezcla resultante se concentró. Al residuo se añadió bicarbonato de sodio saturado a pH ~7 y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y concentraron para proporcionar el compuesto base (3,5 g, 11,86 mmol, 58 % de rendimiento) como un sólido blancuzco. MS (ESI) *m/z* 295,0 $[M+1]^+$.

[00458] 6-Bromo-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)quinazolina. A la solución de 6-bromo-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1,4-dihidroquinazolina (3,5 g, 11,86 mmol) en cloroformo (40 mL) se añadió óxido de manganeso (10,3 g, 118,58 mmol). La mezcla resultante se agitó a 50 °C durante 2 h bajo nitrógeno. La mezcla resultante se filtró y la torta del filtro se lavó con diclorometano (30 mL). El filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto base (2,5 g, 8,53 mmol, 72 % de rendimiento) como un sólido blancuzco. MS (ESI) *m/z* 293,0 $[M+1]^+$.

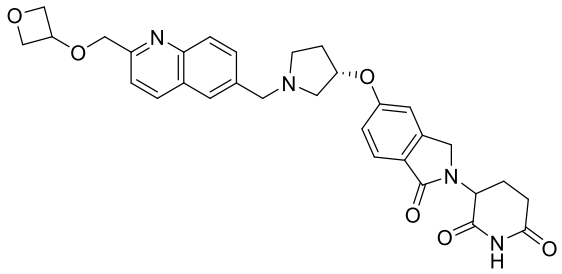
[00459] **2-(Tetrahidro-2H-piran-4-il)-6-vinilquinazolina.** A una solución de 6-bromo-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)quinazolina (2,5 g, 8,53 mmol) y trifluoro(vinil)borato de potasio (2,3 g, 17,06 mmol) en 1,4-dioxano (20 mL) y agua (4 mL), se añadió carbonato de sodio (2,71 g, 25,58 mmol) y aducto de diclorometano de diclorobis(trifenilfosfina)paladio(II) (597 mg, 0,85 mmol) bajo nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a 80 °C durante 2 h bajo nitrógeno. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (0 a 50 % acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar el compuesto base (1,4 g, 5,81 mmol, 68 % de rendimiento) como un sólido amarillo. MS (ESI) *m/z* 241,1 $[M+1]^+$.

[00460] **2-(Tetrahidro-2H-piran-4-il)quinazolina-6-carbaldehído.** A una solución de 2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-6-vinilquinazolina (1,4 g, 5,81 mmol), N-óxido de 4-metilmorfolina (1,56 g, 13,32 mmol) y ácido crítico (2,56 g, 13,32 mmol) mmol) en terc-butanol (10 mL) y agua (10 mL) se añadió osmato de potasio (221 mg, 0,60 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. A la mezcla resultante se añadió peryodato de sodio (4,27 g, 19,98 mmol) a 0 °C y se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. A la mezcla se añadió solución saturada de bicarbonato de sodio a pH ~7 y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (0 a 50 % acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar el compuesto base (800 mg, 3,29 mmol, 56 % de rendimiento) como un sólido blancuzco. MS (ESI) *m/z* 243,1 $[M+1]^+$.

[00461] **(S)-3-(1-oxo-5-(((S)-1-((2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)quinazolin-6-il)metil)pirrolidin-3-il) oxi)isoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona.** Una solución de 2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)quinazolina-6-carbaldehído (300 mg, 1,24 mmol), (S)-3-(1-oxo-5-(((S)-pirrolidin-3-il)oxi)isoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona; ácido 2,2-2-trifluoroacético (480 mg, 1,23 mmol) y trietilamina (0,51 mL, 3,66 mmol) en diclorometano (5 mL) se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (780 mg, 3,68 mmol) bajo nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La mayor parte de la solución se eliminó y se purificó por cromatografía en gel de sílice (0 a 10 % metanol en diclorometano). Luego, las fracciones se concentraron y se purificaron adicionalmente mediante HPLC preparativa con las siguientes condiciones: Columna: XSelect CSH C18 OBD 30*150 mm 5 μm; Fase Móvil A: agua (TFA al 0,05%), Fase Móvil B; Tasa de flujo: 60 mL/min; Gradiente: 3% B a 24% B en 7 min, 24% B; Longitud de onda: 254/210 nm; RT_1 (mín.): 5,17. Las fracciones puras se concentraron y se purificaron adicionalmente mediante HPLC quiral preparativa con las siguientes condiciones: Columna: CHIRALPAK IA, 2*25 cm, 20 μm; Fase móvil A: metil terc-butil éter (ácido fórmico al 0,1 %)-HPLC, Fase móvil B: metanol: diclorometano=1: 1; Tasa de flujo: 20 mL/min; Gradiente: 50%

B a 50% B en 20 min; Longitud de onda: 254/220 nm; RT_1 (mín.): 12,2; RT_2 (mín.): 16,2; Disolvente de muestra: etanol - HPLC; Volumen de inyección: 1,2 mL. Las fracciones puras se recogieron y evaporaron a presión reducida para proporcionar el compuesto base (90,2 mg, 0,16 mmol, 13 % de rendimiento) como un sólido marrón. ^{1}RMN H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,52 (s, 1H), 8,13-7,93 (m, 3H), 7,62 (d, *j* = 8,3 Hz, 1H), 7,10-7,00 (m, 2H), 5,04-4,99 (m, 2H), 4,40-4,22 (m, 2H), 3,98-3,89 (m, 4H), 3,53-3,47 (m, 2H)), 3,24-3,19 (m, 1H), 3,04-2,99 (m, 1H), 2,91-2,74 (m, 3H), 2,62-2,58 (m, 2H), 2,40-2,34 (m, 2H), 2,00-1,86 (m, 6H); MS (ESI) *m/z* 556,3 $[M+1]^+$.

Ejemplo S91. 3-(5-(((S)-1-((2-((Oxetan-3-iloxi)metil)quinolin-6-il)metil)pirrolidin-3-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona



[00462] **6-Bromo-2-((oxetan-3-iloxi)metil)quinolona.** A una solución de 6-bromo-2-(bromometil)quinolina (300 mg, 1,00 mmol), oxetan-3-ol (148 mg, 1,99 mmol) en THF (5 mL) se añadió terc-butóxido de potasio (335 mg, 2,99 mmol) bajo nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a 60 ºC durante 3 h bajo nitrógeno. A la mezcla resultante se añadió agua y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (0 a 50 % acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar el compuesto base (150 mg, 0,51 mmol, 51 % de rendimiento) como un sólido marrón. MS (ESI) *m/z* 293,9 $[M+1]^+$.

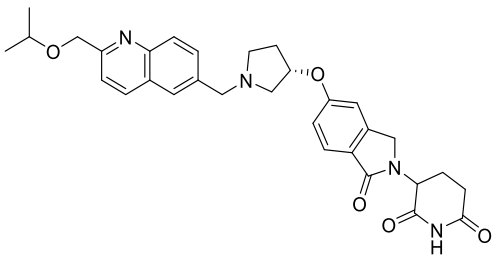
[00463] **2-((Oxetan-3-iloxi)metil)-6-vinilquinolina.** A una solución de 6-bromo-2-(oxetan-3-iloximetil)quinolina (270 mg, 0,92 mmol) y viniltrifluoroborato de potasio (248 mg, 1,84 mmol) en 1,4-dioxano (10 mL) y agua (1 mL) se añadió [1'1-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio M(II) (75 mg, 0,09 mmol) y carbonato de sodio (292 mg, 2,75 mmol). La mezcla se agitó a 80 ºC durante 3 h bajo nitrógeno. A la mezcla resultante se añadió agua y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (0 a 50 % acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar el compuesto base (150 mg, 0,62 mmol, 68 % de rendimiento) como un sólido amarillo claro. MS (ESI) *m/z* 242,2 $[M+1]^+$.

[00464] **2-((Oxetan-3-iloxi)metil)quinolina-6-carbaldehído.** A una solución de 2-(oxetan-3-iloximetil)-6-vinil-quinolina (150 mg, 0,62 mmol), osmato de potasio (23 mg, 0,06 mmol), N-óxido de 4-metilmorfolina (146 mg, 1,24 mmol) en terc-butanol (5 mL) y agua (5 mL) se añadió

ácido cítrico (239 mg, 1,24 mmol) y la mezcla se agitó durante 12 h a temperatura ambiente bajo nitrógeno. Luego se agregó a la mezcla anterior peryodato de sodio (399 mg, 1,87 mmol) y se agitó durante 1 h bajo nitrógeno. La mezcla se alcalinizó a pH ~ 7 con bicarbonato de sodio saturado y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron para proporcionar el compuesto base (100 mg, 0,41 mmol, 66 % de rendimiento) como un sólido de color amarillo claro. MS (ESI) *m/z* 244,1 $[M+1]^+$.

[00465] 3-(5-(((S)-1-((2-((Oxetan-3-iloxi)metil)quinolin-6-il)metil)pirrolidin-3-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona. A una solución de 3-[1-oxo-5-[(3S)-pirrolidin-3-il]oxi-isoindolin-2-il]piperidina-2,6-diona; ácido 2,2,2-trifluoroacético (60 mg, 0,14 mmol), 2-(oxetan-3-iloximetil)quinolina-6-carbaldehído (40 mg, 0,16 mmol) en diclorometano (2 mL) se añadió trietilamina (26 mg, 0,20 mmol) y triacetoxiborohidruro de sodio (86 mg, 0,41 mmol) y la mezcla se agitó durante 12 h a temperatura ambiente bajo nitrógeno. La mezcla resultante se concentró y purificó por cromatografía en gel de sílice (metanol al 10 % en diclorometano) y SFC preparativa aquiral con las siguientes condiciones: Columna: DAICEL DCpak P4VP, 2*25 cm, 5 μm; Fase Móvil A: dióxido de carbono, Fase Móvil B: metanol: acetonitrilo=2: 8 (0,1% amoníaco); Tasa de flujo: 50 mL/min; Gradiente: isocrático 40% B; Temperatura de la columna (ºC): 35; Contrapresión (bar): 100; Longitud de onda: 254 nm; RT1 (mín.): 3,97; Disolvente de muestra: Etanol - HPLC; Volumen de inyección: 1 mL; Número de ciclos: 4. Las fracciones que contenían el producto deseado se recogieron y evaporaron a presión reducida para proporcionar el compuesto base (4,6 mg, 0,008 mmol, 6 % de rendimiento) como un sólido amarillo. ^{1}RMN H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,97 (s, 1H), 8,37 (d, *j* = 8,5 Hz, 1H), 7,98-7,88 (m, 2H), 7,75 (d, *j* = 8,7 Hz, 1H), 7,61 (d, *j* = 8,5 Hz, 2H), 7,12 (s, 1H), 7,05-6,98 (m, 1H), 5,11-5,02 (m, 2H), 4,78-4,65 (m, 5H), 4,53-4,46 (m, 2H), 4,37 (d, *j* = 17,1 Hz, 1H), 4,25 (d, *j* = 17,1 Hz, 1H), 3,84 (m, 2H), 2,99 (m, 2H), 2,93-2,79 (m, 1H), 2,55 (m, 3H), 2,36 (m, 2H), 1,98 (m, 1H) , 1,86 (m, 1H); MS (ESI) *m/z* 557,2 $[M+1]^+$.

Ejemplo S92. 3-(5-(((S)-1-((2-(Isopropoximetil)quinolin-6-il)metil)pirrolidin-3-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona



[00466] 6-Bromo-2-(bromometil)quinolina. Una solución de 6-bromo-2-metilquinolina (5 g, 22,51 mmol), NBS (4,81 g, 27,02 mmol) y 2,2'-azobisisobutironitrilo (0,37 g, 2,25 mmol) en 1,2-dicloroetano (30 mL) se agitó durante 16 h a 80 °C bajo nitrógeno. La mezcla se concentró.

El residuo se purificó mediante cromatografía flash de fase inversa (10-100 % acetonitrilo + 0,05 % bicarbonato de amonio en agua, durante 25 min) para proporcionar el compuesto base (3 g, 9,97 mmol, 44 % de rendimiento) como un sólido marrón. MS (ESI) *m/z* 301,8 $[M+1]^+$.

[00467] 6-Bromo-2-(isopropoximetil)quinolina. Una solución de 6-bromo-2-(bromometil)quinolina (300 mg, 0,99 mmol) y terc-butóxido de potasio (223 mg, 1,98 mmol) en propan-2-ol (4 mL) se agitó durante 4 h a 80 ° C bajo nitrógeno. La mezcla se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía flash de fase inversa (10-100 % acetonitrilo + TFA al 0,05 % en agua durante 25 min) para proporcionar el compuesto base (150 mg, 0,54 mmol, 54 % de rendimiento) como un sólido marrón. MS (ESI) *m/z* 280,0 $[M+1]^+$.

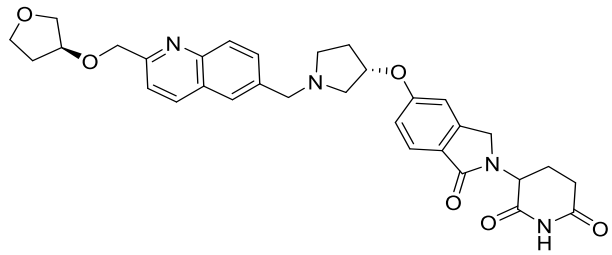
[00468] 2-(Isopropoximetil)-6-vinilquinolina. A una solución agitada de 6-bromo-2-(isopropoximetil)quinolina (150 mg, 0,54 mmol) y trifluoro(vinil)boranuida de potasio (86 mg, 0,64 mmol) en 1,4-dioxano (3 mL) y agua (0,3 mL) se añadió tetrakis(trifenilfosfina)paladio (45 mg, 0,039 mmol) y carbonato de cesio (348 mg, 1,07 mmol). La mezcla anterior se agitó a 80 °C durante 3 h bajo nitrógeno. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0 a 40 % acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar el compuesto base (100 mg, 0,44 mmol, 82 % de rendimiento) como un aceite de color amarillo claro. MS (ESI) *m/z* 228,2 $[M+1]^+$.

[00469] 2-(Isopropoximetil)quinolina-6-carbaldehído. A una solución agitada de 2-(isopropoximetil)-6-vinilquinolina (80 mg, 0,35 mmol) en terc-butanol (4 mL) y agua (4 mL) se añadió osmato de potasio (13 mg, 0,035 mmol), 4-metil-morfolin-4-óxido (82 mg, 0,70 mmol) y ácido cítrico (150 mg, 0,78 mmol). La mezcla anterior se agitó a temperatura ambiente durante 3 h bajo nitrógeno. Luego, a la mezcla se añadió peryodato de sodio (225 mg, 1,06 mmol) y se agitó durante otra hora. A la mezcla se añadió solución saturada de bicarbonato de sodio a pH ~7 y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (0 a 25 % acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar el compuesto base (30 mg, 0,13 mmol, 37 % de rendimiento) como un aceite de color amarillo claro. MS (ESI) *m/z* 230,0 $[M+1]^+$.

[00470] 3-(5-(((S)-1-((2-(isopropoximetil)quinolin-6-il)metil)pirrolidin-3-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona. A una solución de 2-(isopropoximetil)quinolina-6-carbaldehído (30 mg, 0,13 mmol), 3-(1-oxo-5-(((S)-pirrolidin-3-il)oxi)isoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona; ácido 2,2,2-trifluoroacético (70 mg, 0,16 mmol) y trietilamina (40 mg, 0,40 mmol) en diclorometano (4 mL) se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (110 mg, 0,52 mmol) . La mezcla se agitó durante 12 h a temperatura ambiente bajo nitrógeno. La mezcla resultante se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (0 a 10 % metanol en

diclorometano) y HPLC preparativa con las siguientes condiciones: Columna: Sunfire prep C_{18}, 30*150 mm, 5 µm; Fase móvil A: agua (ácido fórmico al 0,1%), fase móvil B: acetonitrilo; Tasa de flujo: 60 mL/min; Gradiente: 5% B a 30% B en 7 min, 30% B; Longitud de onda: 254/220 nm; RT_1(mín.): 5,5. Las fracciones que contenían el producto deseado se recogieron y evaporaron a presión reducida para proporcionar el compuesto base (19,9 mg, 0,037 mmol, 28 % de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}RMN H (300 MHz, metanol-d_4) δ 8,35 (d, *j* = 8,5 Hz, 1H), 8,01 (d, *j* = 8,7 Hz, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,84 (d, *j* = 8,3 Hz, 1H), 7,71 (d, *j* = 8,4 Hz, 2H), 7,12-7,02 (m, 2H), 5,17-5,01 (m, 2H), 4,79 (s, 2H), 4,43 (d, *j* = 3,9 Hz, 2H), 3,98 (d, *j* = 4,2 Hz, 2H), 3,82 (m, 1H), 3,16-2,72 (m, 6H), 2,46-2,42 (m, 2H), 2,23-2,00 (m, 2H), 1,28-1,21 (m, 6H); MS (ESI) *m/z* 543,3 $[M+1]^+$.

Ejemplo S93. 3-(1-Oxo-5-(((S)-1-((2-((((S)-tetrahidrofurano-3-il)oxi)metil)quinolin-6-il)metil)pirrolidin-3-il)oxi)isoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona



[00471] (S)-6-Bromo-2-(((tetrahidrofuran-3-il)oxi)metil)quinolina. A una solución de 6-bromo-2-(bromometil)quinolina (300 mg, 1,00 mmol), (S)-tetrahidrofuran-3-ol (440 mg, 4,99 mmol) y terc-butóxido de potasio (341 mg, 3,04 mmol) en DMF (5 mL). La mezcla se agitó durante 4 h a 80 °C bajo nitrógeno. La mezcla resultante se filtró y el filtrado se purificó mediante cromatografía flash de fase inversa (10-100 % acetonitrilo + TFA al 0,05 % en agua, durante 25 min) para proporcionar el compuesto base (200 mg, 0,65 mmol, 65 % de rendimiento) como un sólido marrón. MS (ESI) *m/z* 308,0 $[M+1]^+$.

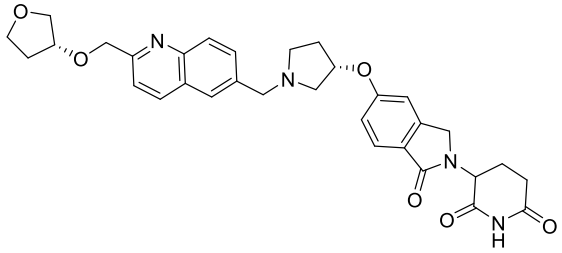
[00472] (S)-2-(((Tetrahidrofuran-3-il)oxi)metil)-6-vinilquinolina. A una solución agitada de (S)-6-bromo-2-(((tetrahidrofuran-3-il)oxi)metil)quinolina (170 mg, 0,55 mmol) y trifluoro(vinil)borato de potasio (89 mg, 0,66 mmol) en 1,4-dioxano (3 mL) y agua (0,6 mL) se añadió tetrakis(trifenilfosfina)paladio (47 mg, 0,041 mmol) y carbonato de cesio (358 mg, 1,10 mmol). La mezcla anterior se agitó a 80 °C durante 3 h bajo nitrógeno. A la mezcla resultante se añadió agua y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (0 a 40 % acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar el compuesto base (80 mg, 0,31 mmol, 57 % de rendimiento) como un aceite de color amarillo claro. MS (ESI) *m/z* 256,2 $[M+1]^+$.

[00473] (S)-2-(((Tetrahidrofuran-3-il)oxi)metil)quinolina-6-carbaldehído. A una solución agitada de (S)-2-(((tetrahidrofuran-3-il)oxi)metil)-6-vinilquinolina (80 mg, 0,31 mmol) en terc-

butanol (4 mL) y agua (4 mL) se añadió osmato de potasio (12 mg, 0,03 mmol), 4-óxido de 4-metilmorfolina (73 mg, 0,63 mmol) y ácido cítrico (134 mg, 0,70 mmol). La mezcla anterior se agitó a temperatura ambiente durante 3 h bajo nitrógeno. Luego, a la mezcla se añadió peryodato de sodio (201 mg, 0,94 mmol) y se agitó durante otra hora. A la mezcla se añadió solución saturada de bicarbonato de sodio a pH ~7 y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0 a 25 % acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar el compuesto base (40 mg, 0,16 mmol, 50 % de rendimiento) como un aceite de color amarillo claro. MS (ESI) *m/z* 258,2 $[M+1]^+$.

[00474] 3-(1-Oxo-5-(((S)-1-((2-((((S)-tetrahidrofurano-3-il)oxi)metil)quinolin-6-il)metil)pirrolidin-3-il)oxi)isoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona. A una solución de (S)-2-(((tetrahidrofuran-3-il)oxi)metil)quinolina-6-carbaldehído (40 mg, 0,16 mmol), 3-(1-oxo-5-(((S)-pirrolidin-3-il)oxi)isoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona; ácido 2,2,2-trifluoroacético (83 mg, 0,19 mmol) y trietilamina (45 mg, 0,45 mmol) en diclorometano (4 mL) se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (130 mg, 0,61 mmol). La mezcla se agitó durante 12 h a temperatura ambiente bajo nitrógeno. La mezcla resultante se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0 a 10 % metanol en diclorometano) y HPLC preparativa adicional con las siguientes condiciones: Columna: Sunfire prep C_{18}, 30*150 mm, 5 µm; Fase móvil A: agua (ácido fórmico al 0,1%), Fase Móvil B: acetonitrilo; Tasa de flujo: 60 mL/min; Gradiente: 2% B a 25% B en 7 min, 25% B; Longitud de onda: 254/220 nm; RT_1 (mín.): 6,3. Las fracciones que contenían el producto deseado se recogieron y evaporaron a presión reducida para proporcionar el compuesto base (17,9 mg, 0,03 mmol, 20 % de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}RMN H (400 MHz, metanol-d_4) δ 8,37 (m, 2H), 8,03 (d, *j* = 8,7 Hz, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,85-7,83 (m, 1H), 7,71-7,66 (m, 2H), 7,11-7,02 (m, 2H), 5,16-5,06 (m, 2H), 4,80 (d, *j* = 4,5 Hz, 2H), 4,49-4,37 (m, 3H), 4,17-4,05 (m, 2H), 4,02-3,81 (m, 4H), 3,25-3,04 (m, 3H), 2,96-2,74 (m, 3H)), 2,55-2,43 (m, 2H), 2,13-2,09 (m, 4H); MS (ESI) *m/z* 571,3 $[M+1]^+$.

Ejemplo S94. 3-(1-oxo-5-(((S)-1-((2-((((R)-tetrahidrofuran-3-il)oxi)metil)quinolin-6-il)metil)pirrolidin-3-il)oxi)isoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona



[00475] (R)-6-Bromo-2-(((tetrahidrofuran-3-il)oxi)metil)quinolina. A una solución de 6-bromo-2-(bromometil)quinolina (300 mg, 1,00 mmol), (R)-tetrahidrofuran-3-ol (440 mg, 4,99

mmol) y terc-butóxido de potasio (340 mg, 3,04 mmol) en DMF (5 mL) se agitó durante 4 h a 80 °C bajo nitrógeno. La mezcla resultante se filtró y el filtrado se purificó mediante cromatografía flash de fase inversa (10-100 % acetonitrilo + 0,05 % TFA en agua, durante 25 min) para proporcionar el compuesto base (170 mg, 0,55 mmol, 55 % de rendimiento) como un sólido marrón. MS (ESI) *m/z* 307,9 $[M+1]^+$.

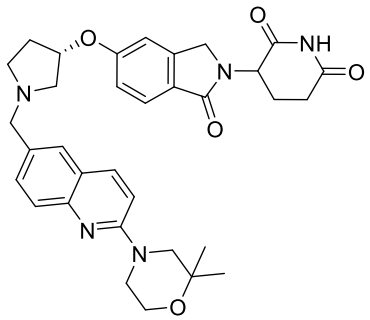
[00476] (R)-2-(((Tetrahidrofuran-3-il)oxi)metil)-6-vinilquinolina. A una solución agitada de (R)-6-bromo-2-(((tetrahidrofuran-3-il)oxi)metil)quinolina (150 mg, 0,49 mmol) y trifluoro(vinil)borato de potasio (78 mg, 0,58 mmol) en 1,4-dioxano (3 mL) y agua (0,3 mL) se añadió tetrakis(trifenilfosfina)paladio (41 mg, 0,035 mmol) y carbonato de cesio (316 mg, 0,97 mmol). La mezcla anterior se agitó a 80 °C durante 3 h bajo nitrógeno. A la mezcla resultante se añadió agua y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (0 a 40 % acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar el compuesto base (60 mg, 0,23 mmol, 48 % de rendimiento) como un aceite de color amarillo claro. MS (ESI) *m/z* 256,2 $[M+1]^+$.

[00477] (R)-2-(((Tetrahidrofuran-3-il)oxi)metil)quinolina-6-carbaldehído. A una solución agitada de (R)-2-(((tetrahidrofuran-3-il)oxi)metil)-6-vinilquinolina (60 mg, 0,23 mmol) en terc-butanol (4 mL) y agua (4 mL) se añadió osmato de potasio (9 mg, 0,02 mmol), 4-metil-morfolin-4-óxido (55 mg, 0,47 mmol) y ácido cítrico (100 mg, 0,47 mmol). La mezcla anterior se agitó a temperatura ambiente durante 3 h bajo nitrógeno. Luego, a la mezcla se añadió peryodato de sodio (150 mg, 0,71 mmol) y se agitó durante otra hora. A la mezcla se añadió solución saturada de bicarbonato de sodio a pH ~7 y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (0 a 25 % acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar el compuesto base (30 mg, 0,12 mmol, 50 % de rendimiento) como un aceite de color amarillo claro. MS (ESI) *m/z* 258,2 $[M+1]^+$.

[00478] 3-(1-oxo-5-(((S)-1-((2-((((R)-tetrahidrofuran-3-il)oxi)metil)quinolin-6-il)metil)pirrolidin-3-il)oxi)isoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona. A una solución de (R)-2-(((tetrahidrofuran-3-il)oxi)metil)quinolina-6-carbaldehído (30 mg, 0,12 mmol), 3-(1-oxo-5-(((S)-pirrolidin-3-il)oxi)isoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona; ácido 2,2,2-trifluoroacético (70 mg, 0,16 mmol) y trietilamina (34 mg, 0,34 mmol) en diclorometano (4 mL) se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (98 mg, 0,46 mmol). La mezcla se agitó durante 12 h a temperatura ambiente bajo nitrógeno. La mezcla resultante se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0 a 10 % metanol en diclorometano) y HPLC preparativa adicionalmente con las siguientes condiciones: Columna: Sunfire prep C18, 30 x 150 mm, 5 μm; Fase móvil A: agua (ácido fórmico al 0,1%), Fase Móvil B: acetonitrilo; Tasa de

flujo: 60 mL/min; Gradiente: 2% B a 25% B en 7 min, 25% B; Longitud de onda: 254/220 nm; RT_1(mín.): 5,6. Las fracciones que contenían el producto deseado se recogieron y evaporaron a presión reducida para proporcionar el compuesto base (22,6 mg, 0,04 mmol, 34 % de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}RMN H (400 MHz, metanol-d_4) δ 8,36 (d, *j* = 8,5 Hz, 2H), 8,03 (d, *j* = 8,7 Hz, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,86-7,84 (m, 1H), 7,71-7,67 (m, 2H), 7,12-7,01 (m, 2H), 5,18-5,07 (m, 2H), 4,85-4,75 (m, 2H), 4,50-4,35 (m, 3H), 4,20-4,09 (m, 2H), 4,00-3,81 (m, 4H), 3,27-3,09 (m, 3H), 2,97-2,75 (m , 3H), 2,56-2,40 (m, 2H), 2,13-2,08 (m, 4H); MS (ESI) *m/z* 571,3 $[M+1]^+$.

Ejemplo S95. 3-(5-(((S)-1-((2-(2,2-Dimetilmorfolino)quinolin-6-il)metil)pirrolidin-3-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona



[00479] 2-(2,2-dimetilmorfolino)quinolina-6-carboxilato de metilo. Una mezcla de 2-cloroquinolina-6-carboxilato de metilo (300 mg, 1,35 mmol) y 2,2-dimetilmorfolina (623 mg, 5,41 mmol) en etanol (6 mL) se agitó a 80 °C durante 12 h en nitrógeno. La mezcla resultante se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0 a 40 % acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar el compuesto base (350 mg, 1,16 mmol, 86 % de rendimiento) como un sólido amarillo. MS (ESI) *m/z* 300,4 $[M+1]^+$.

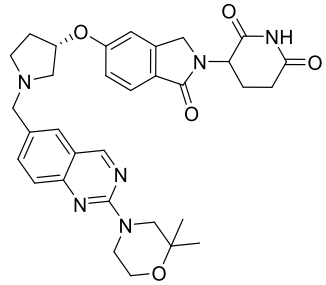
[00480] (2-(2,2-Dimetilmorfolino)quinolin-6-il)metanol. A una solución de 2-(2,2-dimetilmorfolino)quinolina-6-carboxilato de metilo (300 mg, 1 mmol) en THF (8 mL) a 0 °C se añadió hidruro de litio y aluminio (2,5 M en THF, 0,6 mL, 1,5 mmol) bajo nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 2 h bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se inactivó con sulfato de sodio decahidrato y se agitó durante 5 min. La mezcla se diluyó con THF, se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía flash de fase inversa (10-30 % acetonitrilo + 0,05 % bicarbonato de amonio en agua, durante 20 min) para proporcionar el compuesto base (250 mg, 0,92 mmol, 92 % de rendimiento) como un sólido amarillo claro. MS (ESI) *m/z* 273,2 $[M+1]^+$.

[00481] 2-(2,2-Dimetilmorfolino)quinolina-6-carbaldehído. A una solución agitada de (2-(2,2-dimetilmorfolino)quinolin-6-il)metanol (250 mg, 0,92 mmol) en diclorometano (6 mL) se añadió dióxido de manganeso (1,6 g, 18,36 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 h bajo nitrógeno. La mezcla se filtró y la torta de filtrado se lavó con diclorometano. El filtrado se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (0 a 40 %

acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar el compuesto base (200 mg, 0,74 mmol, 80 % de rendimiento) como un sólido amarillo claro. MS (ESI) *m/z* 271,0 $[M+1]^+$.

[00482] 3-(5-(((S)-1-((2-(2,2-Dimetilmorfolino)quinolin-6-il)metil)pirrolidin-3-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona. A una solución de 2-(2,2-dimetilmorfolino)quinolina-6-carbaldehído (50 mg, 0,18 mmol), 3-(1-oxo-5-(((S)-pirrolidin-3-il)oxi)isoindolina-2-il)piperidina-2,6-diona; ácido 2,2,2-trifluoroacético (100 mg, 0,23 mmol) y trietilamina (50 mg, 0,5 mmol) en diclorometano (4 mL) se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (150 mg, 0,71 mmol). La mezcla se agitó durante 12 h a temperatura ambiente bajo nitrógeno. La mezcla resultante se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0 a 10 % metanol en diclorometano) y HPLC preparativa con las siguientes condiciones: Columna: Sunfire prep C18, 30 x 150 mm, 5 μm; Fase móvil A: agua (ácido fórmico al 0,1%), Fase Móvil B: acetonitrilo; Tasa de flujo: 60 mL/min; Gradiente: 2% B a 25% B en 7 min, 25% B; Longitud de onda: 254/220 nm; RT_1(mín.): 7,23. Las fracciones que contenían el producto deseado se recogieron y evaporaron a presión reducida para proporcionar el compuesto base (32 mg, 0,05 mmol, 30 % de rendimiento) como un sólido blancuzco. ^{1}RMN H (400 MHz, metanol-d_4) δ 8,00-7,98 (m, 1H), 7,75-7,71 (m, 2H), 7,68 (d, *j* = 8,6 Hz, 1H), 7,65-7,60 (m, 1H), 7,20 (d, *j* = 9,3 Hz, 1H), 7,11 (t, *j* = 2,2 Hz, 1H), 7,06-7,03 (m, 1H), 5,19 (m, 1H), 5,12-5,09 (m, 1H), 4,50-4,38 (m, 2H), 4,32-4,21 (m, 2H), 3,87-3,83 (m, 2H), 3,75-3,71 (m, 2H), 3,61 (s, 2H), 3,50-3,41 (m, 1H), 3,38-3,33 (m, 2H), 3,23-3,15 (m, 1H)), 2,91-2,88 (m, 1H), 2,78-2,75 (m, 1H), 2,58-2,42 (m, 2H), 2,28-2,12 (m, 2H), 1,30 (s, 6H); MS (ESI) *m/z* 584,3 $[M+1]^+$.

Ejemplo S96. 3-(5-(((S)-1-((2-(2,2-Dimetilmorfolino)quinazolin-6-il)metil)pirrolidin-3-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona



[00483] 4-(6-Bromoquinazolin-2-il)-2,2-dimetilmorfolina. A una solución agitada de 6-bromo-2-cloro-quinazolina (300 mg, 1,23 mmol) en acetonitrilo (6 mL) se añadió 2,2-dimetilmorfolina (420 mg, 3,65 mmol) y carbonato de potasio (500 mg, 3,62 mmol). La mezcla anterior se agitó a 80 °C durante 12 h bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0 a 40 % acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar el compuesto base (250 mg, 0,77 mmol, 63 % de rendimiento) como un aceite de color amarillo claro. MS (ESI) *m/z* 321,9 $[M+1]^+$.

[00484] 2,2-Dimetil-4-(6-vinilquinazolin-2-il)morfolina. A una solución agitada de 4-(6-bromoquinazolin-2-il)-2,2-dimetilmorfolina (250 mg, 0,77 mmol) y trifluoro(vinil)borato de

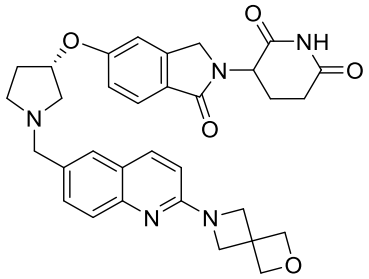
potasio (124 mg, 0,93 mmol) en 1,4-dioxano (3 mL) se añadió tetrakis(trifenilfosfina)paladio (65 mg, 0,056 mmol) y carbonato de cesio (504 mg, 1,55 mmol). La mezcla anterior se agitó a 80 °C durante 3 h bajo nitrógeno. A la mezcla resultante se añadió agua y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (0 a 40 % acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar el compuesto base (150 mg, 0,56 mmol, 72 % de rendimiento) como un aceite de color amarillo claro. MS (ESI) *m/z* 270,0 $[M+1]^+$.

[00485] 2-(2,2-Dimetilmorfolino)quinazolina-6-carbaldehído. A una solución agitada de 2,2-dimetil-4-(6-vinilquinazolin-2-il)morfolina (150 mg, 0,56 mmol) en terc-butanol (3 mL) y agua (3 mL) se añadió osmato de potasio (20 mg, 0,06 mmol), 4-óxido de metilmorfolina (130 mg, 1,11 mmol) y ácido cítrico (238 mg, 1,11 mmol). La mezcla anterior se agitó a temperatura ambiente durante 3 h bajo nitrógeno. Luego, a la mezcla se añadió peryodato de sodio (357 mg, 1,67 mmol) y se agitó durante otra hora. A la mezcla se añadió bicarbonato de sodio saturado a pH ~7 y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (0 a 40 % acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar el compuesto base (100 mg, 0,36 mmol, 66 % de rendimiento) como un aceite de color amarillo claro. MS (ESI) *m/z* 272,1 $[M+1]^+$.

[00486] 3-(5-(((S)-1-((2-(2,2-Dimetilmorfolino)quinazolin-6-il)metil)pirrolidin-3-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona. A una solución de 2-(2,2-dimetilmorfolino)quinazolina-6-carbaldehído (50 mg, 0,18 mmol), 3-(1-oxo-5-(((S)-pirrolidin-3-il)oxi)isoindolina-2-il)piperidina-2,6-diona; ácido 2,2,2-trifluoroacético (100 mg, 0,23 mmol) y trietilamina (50 mg, 0,5 mmol) en diclorometano (4 mL) se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (150 mg, 0,71 mmol). La mezcla se agitó durante 12 h a temperatura ambiente bajo nitrógeno. La mezcla resultante se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0 a 10 % metanol en diclorometano) y HPLC preparativa con las siguientes condiciones: Columna: Sunfire prep C18, 30 x 150 mm, 5 μm; Fase móvil A: agua (ácido fórmico al 0,1%), Fase Móvil B: acetonitrilo; Tasa de flujo: 60 mL/min; Gradiente: 2% B a 30% B en 7 min, 30% B; Longitud de onda: 254/210 nm; RT_1 (mín.): 6,38. Las fracciones que contenían el producto deseado se recogieron y evaporaron a presión reducida para proporcionar el compuesto base (32,9 mg, 0,05 mmol, 29 % de rendimiento) como un sólido amarillo claro. ^{1}RMN H (400 MHz, metanol-d_4) δ 9,09 (s, 1H), 7,79-7,75 (m, 2H), 7,72 (d, *j* = 8,4 Hz, 1H), 7,61-7,55 (m, 1H), 7,10 (t, *j* = 2,1 Hz, 1H), 7,06-7,04 (m, 1H), 5,17-5,09 (m, 2H), 4,50-4,38 (m, 2H), 4,10-3,99 (m, 2H), 3,94-3,90 (m, 2H)), 3,90-3,79 (m, 4H), 3,30-3,24 (m, 1H), 3,19-3,10 (m, 2H), 3,01-2,85 (m, 2H), 2,79-2,77 (m, 1H), 2,56-2,43 (m, 2H), 2,21-2,07 (m, 2H), 1,27 (s, 6H); MS (ESI) *m/z* 585,4 $[M+1]^+$.

Ejemplo S97. 3-(5-(((S)-1-((2-(2-Oxa-6-azaspiro[3.3]heptan-6-il)quinolin-6-

il)metil)pirrolid-in-3-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona



[00487] 2-(2-Oxa-6-azaspiro[3.3]heptan-6-il)quinolin-6-carboxilato de metilo. Una mezcla de 2-cloroquinolina-6-carboxilato de metilo (150 mg, 0,70 mmol), 2-oxa-6-azaspiro[3,3]heptano (100 mg, 1,00 mmol), G3-(4-(N,N-dimetilamino)fenil)di-terc-butilfosfina de paladio (40 mg, 0,10 mmol), bis(di-terc-butil)-4-dimetilaminofenilfosfina (40 mg, 0,063 mmol) y carbonato de cesio (670 mg, 2,06 mmol) en tolueno (10. mL) se agitó a 100 °C durante 12 h bajo nitrógeno. Luego, la mezcla se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (0 a 50 % acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar el compuesto base (151 mg, 0,53 mmol, 76 % de rendimiento) como un aceite amarillo claro. MS (ESI) *m/z* 285,2 $[M+1]^+$.

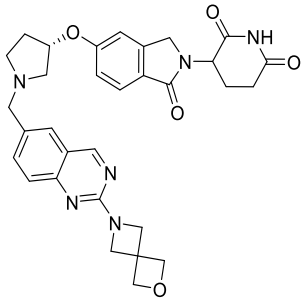
[00488] (2-(2-Oxa-6-azaspiro[3.3]heptan-6-il)quinolin-6-il)metanol. A una mezcla de 2-(2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptan-6-il)quinolina-6-carboxilato de metilo (150 mg, 0,58 mmol) en THF (20 mL) se añadió hidruro de aluminio y litio (2,5 M en THF, 0,5 mL, 1,25 mmol) y la solución resultante se agitó a 0 ºC durante 2 h bajo nitrógeno. La mezcla resultante se diluyó con THF, se añadió sulfato de sodio decahidrato y se filtró. El filtrado se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (0 a 50 % acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar el compuesto base (140 mg, 0,54 mmol, 93 % de rendimiento) como un sólido de color amarillo claro. MS (ESI) *m/z* 257,0 $[M+1]^+$.

[00489] 2-(2-Oxa-6-azaspiro[3.3]heptan-6-il)quinolina-6-carbaldehído. Una mezcla de (2-(2-oxa-6-azaspiro[3,3]heptan-6-il)quinolin-6-il)metanol (140 mg, 0,54 mmol) y dióxido de manganeso (200 mg, 2,30 mmol) en diclorometano (15 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 3 h bajo nitrógeno. La mezcla resultante se filtró para proporcionar el compuesto base (42 mg, 0,16 mmol, 30 % de rendimiento) como un sólido de color rojo claro. MS (ESI) *m/z* 255,1 $[M+1]^+$.

[00490] 3-(5-(((S)-1-((2-(2-Oxa-6-azaspiro[3.3]heptan-6-il)quinolin-6-il)metil)pirrolidin-3-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona. A una solución de 2-(2-oxa-6-azaspiro[3,3]heptan-6-il)quinolina-6-carbaldehído (42 mg, 0,16 mmol), hidrocloruro de 3-(1-oxo-5-(((S)-pirrolidin-3-il)oxi)isoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (60 mg, 0,16 mmol) y trietilamina (0,06 mL, 0,46 mmol) en diclorometano (5 mL) se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (150 mg, 0,71 mmol) en varias porciones a 0 ºC y la mezcla resultante se agitó a

temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se concentró y purificó por HPLC preparativa con las siguientes condiciones: Columna: Sunfire prep C18, 30 x 150 mm, 5 µm; Fase Móvil A: agua (ácido fórmico al 0,1%), Fase Móvil B: acetonitrilo; Tasa de flujo: 60 mL/min; Gradiente: 2% B a 20% B en 7 min, 20% B; Longitud de onda: 254/220 nm; RT1 (mín.): 6,3. Las fracciones que contenían el producto deseado se recogieron y evaporaron a presión reducida para proporcionar el compuesto base (26,2 mg, 0,043 mmol, 27 % de rendimiento) como un sólido amarillo claro. ^{1}RMN H (400 MHz, metanol-d_4) δ 9,11 (s, 1H), 7,87-7,79 (m, 2H), 7,72-7,60 (m, 4H), 7,12-7,02 (m, 2H), 6,75 (m, 1H), 5,12 (m, 2H), 4,85 (m, 4H), 4,50-4,37 (m, 6H), 4,20-4,10 (m, 2H), 3,71 (m, 1H), 3,30 - 3,20 (m, 2H), 3,10 - 3,00 (m, 2H), 2,92-2,76 (metro, 2H), 2,55-2,40 (metro, 2H), 2,21-2,06 (metro, 2H); MS (ESI) *m/z* 568,2 $[M+1]^+$.

Ejemplo S98. 3-(5-(((S)-1-((2-(2-Oxa-6-azaspiro[3.3]heptan-6-il)quinazolin-6-il)metil)pirrolidin-3-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona



[00491] 6-(6-Bromoquinazolin-2-il)-2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptano. A una solución de 6-bromo-2-cloro-quinazolina (200 mg, 0,82 mmol), 2-oxa-6-azaspiro[3,3]heptano (407 mg, 4,11 mmol) en etanol (5 mL) se añadió N,N-diisopropiletilamina (1,1 g, 8,21 mmol) bajo nitrógeno. La mezcla se agitó durante 12 h a 80 °C bajo nitrógeno. A la mezcla resultante se añadió agua y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (0 a 50 % acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar el compuesto base (200 mg, 0,65 mmol, 80 % de rendimiento) como un aceite de color amarillo claro. MS (ESI) *m/z* 306,0 $[M+1]^+$.

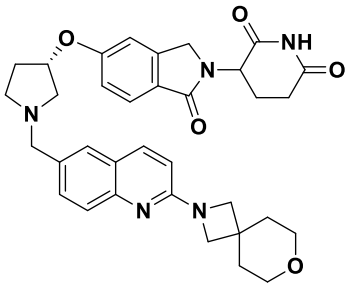
[00492] 6-(6-Vinilquinazolin-2-il)-2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptano. A una solución de 6-(6-bromoquinazolin-2-il)-2-oxa-6-azaspiro[3,3]heptano (160 mg, 0,52 mmol), viniltrifluoroborato de potasio (141 mg, 1,05 mmol) en 1,4-dioxano (10 mL) y agua (0,1 mL) se añadió [1'1-Bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) (43 mg, 0,059 mmol) y carbonato de sodio (166 mg, 1,57 mmol). La mezcla se agitó a 80 °C durante 3 h bajo nitrógeno. A la mezcla resultante se añadió agua y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (0 a 50 % acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar el compuesto base (100 mg, 0,40 mmol, 76 % de rendimiento) como un sólido amarillo claro. MS

(ESI) *m/z* 254,2 $[M+1]^+$.

[00493] 2-(2-Oxa-6-azaspiro[3.3]heptan-6-il)quinazolina-6-carbaldehído. A una solución de 6-(6-vinilquinazolin-2-il)-2-oxa-6-azaspiro[3,3]heptano (90 mg, 0,36 mmol) en THF (5 mL) y agua (5 mL) se añadió AD-mix-β (1,4 g, 1,78 mmol). La mezcla se agitó durante 12 h a temperatura ambiente bajo nitrógeno. Luego se agregó a la mezcla peryodato de sodio (228 mg, 1,07 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 6 h bajo nitrógeno. A la mezcla resultante se añadió solución saturada de bicarbonato de sodio a pH ~7 y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron para proporcionar el compuesto base (70 mg, 0,27 mmol, 75 % de rendimiento) como un sólido amarillo claro. MS (ESI) *m/z* 256,0 $[M+1]^+$.

[00494] 3-(5-(((S)-1-((2-(2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptan-6-il)quinazolin-6-il)metil)pirrolidin-3-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona. A una solución de 3-[1-oxo-5-[(3S)-pirrolidin-3-il]oxi-isoindolin-2-il]piperidina-2,6-diona; ácido 2,2,2-trifluoroacético (100 mg, 0,23 mmol), 2-(2-oxa-6-azaspiro[3,3]heptan-6-il)quinazolina-6-carbaldehído (58 mg, 0,23 mmol) en diclorometano (5 mL) se añadió trietilamina (43 mg, 0,43 mmol) y triacetoxiborohidruro de sodio (141 mg, 0,67 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 2 horas a 35 °C bajo nitrógeno. La mezcla resultante se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (0 a 10 % metanol en diclorometano) y se purificó adicionalmente por HPLC preparativa quiral con la siguiente condición: Sunfire prep C18, 30 x 150 mm, 5 μm; Fase Móvil A: agua (ácido fórmico al 0,1%), Fase Móvil B: acetonitrilo; Tasa de flujo: 60 mL/min; Gradiente: 2% B a 25% B en 7 min, 25% B; Longitud de onda: 254/220 nm; RT1 (mín.): 5,25. Las fracciones que contenían el producto deseado se recogieron y evaporaron a presión reducida para proporcionar el compuesto base (52 mg, 0,091 mmol, 40 % de rendimiento) como un sólido blancuzco. ^{1}RMN H (400 MHz, óxido de deuterio) δ 8,66 (d, *j* = 8,9 Hz, 1H), 7,72-7,64 (m, 2H), 7,41-7,27 (m, 2H), 6,75-6,64 (m, 2H), 5,07 (m, 2H), 4,94-4,81 (m, 4H), 4,47 (d, *j* = 13,3 Hz, 1H), 4,35 (m, 1H), 4,22-4,13 (m, 6H), 3,65-3,58 (m, 4H), 2,85-2,68 (m, 2H), 2,33-2,23 (m, 3H), 2,07 (m, 1H); MS (ESI) *m/z* 569,3 $[M+1]^+$.

Ejemplo S99. 3-(5-(((S)-1-((2-(7-oxa-2-azaspiro[3,5]nonan-2-il)quinolin-6-il)metil)pirrolidin-3-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona



[00495] 2-(7-Oxa-2-azaspiro[3.5]nonan-2-il)quinolin-6-carboxilato de metilo. Una mezcla de 2-cloroquinolina-6-carboxilato de metilo (150 mg, 0,68 mmol), 7-oxa-2-azaspiro[3,5]nonano

(100 mg, 0,79 mmol), G3-(4-(N,N-dimetilamino)fenil)di-terc-butilfosfina de paladio (40 mg, 0,063 mmol), bis(di-terc-butil)-4-dimetilaminofenilfosfina (40 mg, 0,081 mmol) y carbonato de cesio (670 mg, 2,06 mmol) en tolueno (10 mL) se agitó a 100 °C durante 12 h bajo nitrógeno. Luego, la mezcla resultante se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (0 a 50 % acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar el compuesto base (151 mg, 0,48 mmol, 74 % de rendimiento) como un aceite de color amarillo claro. MS (ESI) *m/z* 313,0 $[M+1]^+$.

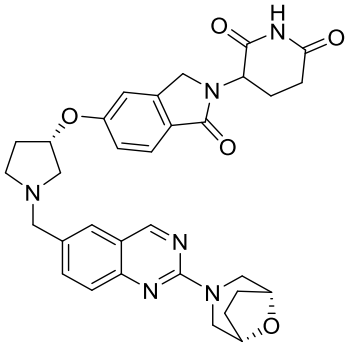
[00496] (2-(7-Oxa-2-azaspiro[3,5]nonan-2-il)quinolin-6-il)metanol. A una solución de 2-(7-oxa-2-azaspiro[3,5]nonan-2-il)quinolina-6-carboxilato de metilo (350 mg, 1,12 mmol) en THF (10 mL) se añadió hidruro de litio y aluminio (2,5 M en THF, 0,6 mL, 1,5 mmol) por goteo a 0 ºC y la solución de reacción se agitó a esta temperatura durante 30 min. La solución resultante se inactivó con hidróxido de sodio (2 M en agua) y se filtró. El filtrado se concentró para proporcionar el compuesto base (300 mg, 1,05 mmol, 94 % de rendimiento) como un sólido de color amarillo claro. MS (ESI) *m/z* 285,0 $[M+1]^+$.

[00497] 2-(7-Oxa-2-azaspiro[3.5]nonan-2-il)quinolina-6-carbaldehído. Una mezcla de (2-(7-oxa-2-azaspiro[3,5]nonan-2-il)quinolin-6-il)metanol (120 mg, 0,42 mmol) y dióxido de manganeso (380 mg, 4,37 mmol) en diclorometano (10 mL) se agitó a 60 °C durante 12 h bajo nitrógeno. La mezcla resultante se filtró y el filtrado se concentró para proporcionar el compuesto base (60 mg, 0,21 mmol, 50 % de rendimiento) como un semisólido de color amarillo claro. MS (ESI) *m/z* 283,0 $[M+1]^+$.

[00498] 3-(5-(((S)-1-((2-(7-Oxa-2-azaspiro[3,5]nonan-2-il)quinolin-6-il)metil)pirrolidin-3-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona. A una solución de 2-(7-oxa-2-azaspiro[3,5]nonan-2-il)quinolina-6-carbaldehído (60 mg, 0,21 mmol), hidrocloruro de 3-(1-oxo-5-(((S)-pirrolidin-3-il)oxi)isoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (80 mg, 0,22 mmol) y trietilamina (0,09 mL, 0,62 mmol) en diclorometano (8 mL) se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (150 mg, 0,71 mmol) en varias porciones a 0 ºC y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. A la mezcla resultante se añadió un poco de metanol para convertirla en una solución limpia y se purificó por HPLC preparativa con las siguientes condiciones: Columna: Sunfire prep C18, 30 x 150 mm, 5 μm; Fase Móvil A: agua (ácido fórmico al 0,1%), Fase Móvil B: acetonitrilo; Tasa de flujo: 60 mL/min; Gradiente: 2% B a 22% B en 7 min, 22% B; Longitud de onda: 254/220 nm; RT1 (mín.): 5,2. Las fracciones que contenían el producto deseado se recogieron y evaporaron a presión reducida para proporcionar el compuesto base (34,7 mg, 0,057 mmol, 27 % de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}RMN H (400 MHz, DMSO-d_6) d 10,97 (s, 1H), 7,99 (dd, *j* = 9,0, 1,7 Hz, 1H), 7,63-7,57 (m, 2H), 7,55-7,45 (m, 2H), 7,10 (t, J = 2,2 Hz, 1H), 7,00 (dd, *j* = 8,4, 2,2 Hz, 1H), 6,71 (d, *j* = 8,9 Hz, 1H),

5,06 (dd, *j* = 13,3, 5,0 Hz, 1H), 4,99 (t, *j* = 6,9 Hz, 1H), 4,37 (d, *j* = 17,2 Hz, 1H), 4,24 (dd, *j* = 17,3, 3,2 Hz, 1H), 3,84 (s, 4H), 3,75-3,64 (m, 2H), 3,65 (m, 4H), 2,97-2,84 (m, 2H), 2,79-2,53 (m, 4H), 2,40-2,30 (m, 2H), 1,97 (m, 1H), 1,85 (s, 1H), 1,86-1,72 (m, 5H); MS (ESI) *m/z* 596,2 $[M+1]^+$.

Ejemplo S100. 3-(5-(((S)-1-((2-((1R,5S)-8-Oxa-3-azabiciclo[3.2.1]octan-3-il)quinazolin-6-il)metil) pirrolidin-3-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona



[00499] (1R,5S)-3-(6-Bromoquinazolin-2-il)-8-oxa-3-azabiciclo[3.2.1]octano. A una solución de 6-bromo-2-cloroquinazolina (300 mg, 1,23 mmol) y (1R,5S)-3-oxa-8-azabiciclo[3.2.1]octano (697 mg, 6,16 mmol) en NMP (5 mL) se añadió N,N-diisopropiletilamina (2,14 mL, 12,32 mmol) a temperatura ambiente. La solución se agitó a 120 °C durante 12 h. La solución se purificó mediante cromatografía flash de fase inversa (10-40 % acetonitrilo + 0,05 % bicarbonato de amonio en agua, durante 30 min) para proporcionar el compuesto base (380 mg, 1,17 mmol, 95 % de rendimiento) como un sólido amarillo. MS (ESI) *m/z* 320,0 $[M+1]^+$.

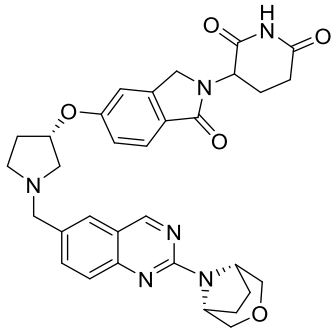
[00500] (1R,5S)-3-(6-Vinilquinazolin-2-il)-8-oxa-3-azabiciclo[3.2.1]octano. A una solución agitada de (1R,5S)-3-(6-bromoquinazolin-2-il)-8-oxa-3-azabiciclo[3.2.1] octano (200 mg, 0,62 mmol), trifluoro(vinil)borato de potasio (168 mg, 1,25 mmol) y carbonato de sodio (198 mg, 1,87 mmol) en 1,4-dioxano (5 mL) y agua (1 mL) se añadió aducto de diclorometano de diclorobis(trifenilfosfina)paladio(II) (51 mg, 0,06 mmol) y la mezcla se agitó a 90 °C durante 2 h bajo nitrógeno. A la mezcla resultante se añadió agua y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (0 a 50 % acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar el compuesto base (90 mg, 0,32 mmol, 52 % de rendimiento) como un sólido amarillo. MS (ESI) *m/z* 268,0 $[M+1]^+$.

[00501] 2-((1R,5S)-8-Oxa-3-azabiciclo[3.2.1]octan-3-il)quinazolina-6-carbaldehído. A una solución agitada de (1R,5S)-3-(6-vinilquinazolin-2-il)-8-oxa-3-azabiciclo[3.2.1]octano (90 mg, 0,34 mmol) en terc-butanol (5 mL) y agua (5 mL) se añadió osmato de potasio (11 mg, 0,03 mmol), N-óxido de 4-metilmorfolina (78 mg, 0,67 mmol) y ácido crítico (129 mg, 0,67 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h bajo nitrógeno. El peryodato

de sodio (216 mg, 1,01 mmol) se añadió a la mezcla anterior a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 1 h bajo nitrógeno. A la mezcla se añadió bicarbonato de sodio saturado a pH ~7 y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0 a 50 % acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar el producto base (50 mg, 0,17 mmol, 50 % rendimiento) como un sólido amarillo. MS (ESI) *m/z* 270,0 $[M+1]^+$.

[00502] 3-(5-(((S)-1-((2-((1R,5S)-8-Oxa-3-azabiciclo[3.2.1]octan-3-il)quinazolin-6-il)metilo) pirrolidin-3-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona. A una mezcla agitada de 2-((1R,5S)-8-oxa-3-azabiciclo[3.2.1]octan-3-il)quinazolin-6-carbaldehído (50 mg, 0,17 mmol), (3S)-3-(1-oxo-5-((3S)-pirrolidin-3-il)oxi-isoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona; ácido 2,2,2-trifluoroacético (82 mg, 0,18 mmol) y trietilamina (0,08 mL, 0,56 mmol) en diclorometano (3 mL) se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (118 mg, 0,56 mmol) en varias porciones bajo nitrógeno. La mezcla se agitó durante 12 h a temperatura ambiente bajo nitrógeno. La mezcla resultante se concentró y el residuo primero se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0 a 10 % metanol en diclorometano) y se purificó adicionalmente mediante HPLC preparativa con las siguientes condiciones: Columna: Sunfire prep C18, 30 x 150 mm, 5 μm; Fase Móvil A: agua (ácido fórmico al 0,1%), Fase Móvil B: acetonitrilo; Tasa de flujo: 60 mL/min; Gradiente: 2% B a 25% B en 7 min, 25% B; Longitud de onda: 254/220 nm; RT1 (mín.): 6,3. Las fracciones se concentraron para proporcionar el compuesto base (32,9 mg, 0,056 mmol, 33 % de rendimiento) como un sólido amarillo. ^{1}RMN H (400 MHz, metanol-d_4) δ 9,10 (s, 1H), 7,79-7,71 (m, 3H), 7,58 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 7,13-6,95 (m, 2H), 5,15-5,12 (m, 2H), 4,51- 4,39 (m, 6H), 4,05-3,97 (m, 2H), 3,26-3,19 (m, 3H), 3,15-3,08 (m, 2H), 2,96-2,85 (m, 2H), 2,82-2,76 (m, 1H)), 2,52-2,40 (m, 2H), 2,18-2,00 (m, 2H), 1,97-1,80 (m, 4H); MS (ESI) *m/z* 583,2 $[M+1]^+$.

Ejemplo S101. 3-(5-(((S)-1-((2-((1R,5S)-3-Oxa-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il)quinazolin-6-il)metil) pirrolidin-3-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona



[00503] (1R,5S)-8-(6-Bromoquinazolin-2-il)-3-oxa-8-azabiciclo[3.2.1]octano. A una solución agitada de 6-bromo-2-cloroquinazolina (250 mg, 1,03 mmol) en NMP (4 mL) se añadió (1R,5S)-3-oxa-8-azabiciclo[3.2.1]octano (464 mg, 4,11 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0,79

mL, 4,53 mmol). La mezcla anterior se agitó a 120 °C durante 12 h bajo nitrógeno. La solución de reacción se purificó mediante cromatografía flash de fase inversa (40-100 % acetonitrilo + 0,05 % bicarbonato de amonio en agua, durante 25 min) para proporcionar el compuesto base (220 mg, 0,68 mmol, 67 % de rendimiento) como un sólido amarillo claro. MS (ESI) *m/z* 320,1 $[M+1]^+$.

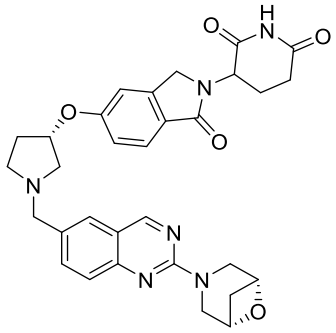
[00504] (1R,5S)-8-(6-Vinilquinazolin-2-il)-3-oxa-8-azabiciclo[3.2.1]octano. A una solución agitada de ((1R,5S)-8-(6-bromoquinazolin-2-il)-3-oxa-8-azabiciclo[3.2.1]octano (200 mg, 0,62 mmol) y trifluoro(vinil)borato de potasio (100 mg, 0,75 mmol) en 1,4-dioxano (5 mL) y agua (0,5 mL) se añadió tetrakis(trifenilfosfina)paladio (52 mg, 0,045 mmol) y carbonato de cesio (406 mg, 1,25 mmol). La mezcla anterior se agitó a 80 °C durante 3 h bajo nitrógeno. A la mezcla resultante se le añadió agua y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (0 a 40 % acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar el compuesto base (120 mg, 0,45 mmol, 72 % de rendimiento) como un aceite de color amarillo claro. MS (ESI) *m/z* 268,0 $[M+1]^+$.

[00505] 2-((1R,5S)-3-Oxa-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il)quinazolina-6-carbaldehído. A una solución agitada de (1R,5S)-8-(6-vinilquinazolin-2-il)-3-oxa-8-azabiciclo[3.2.1]octano (120 mg, 0,45 mmol) en terc-butanol (3 mL) y agua (3 mL) se añadió 4-óxido de metilmorfolina (105 mg, 0,90 mmol), osmato de potasio (330 mg, 0,9 mmol) y ácido cítrico (172 mg, 0,9 mmol). La mezcla anterior se agitó a temperatura ambiente durante 3 h bajo nitrógeno. A continuación, se añadió a la mezcla peryodato de sodio (288 mg, 1,35 mmol) y se agitó durante 1 hora más. La mezcla de reacción se concentró. A la mezcla de reacción se añadió bicarbonato de sodio saturado a pH ~7 y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (0 a 40 % acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar el compuesto base (60 mg, 0,22 mmol, 50 % de rendimiento) como un aceite de color amarillo claro. MS (ESI) *m/z* 270,0 $[M+23]^+$.

[00506] 3-(5-(((S)-1-((2-((1R,5S)-3-Oxa-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il)quinazolin-6-il)metil) pirrolidin-3-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona. A una solución de 2-((1R,5S)-3-oxa-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il)quinazolina-6-carbaldehído (60 mg, 0,22 mmol), 3-(1- oxo-5-(((S)-pirrolidin-3-il)oxi)isoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona; ácido 2,2,2-trifluoroacético (100 mg, 0,23 mmol) y trietilamina (46 mg, 0,46 mmol) en diclorometano (5 mL) se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (160 mg, 0,75 mmol). La mezcla se agitó durante 12 h a temperatura ambiente bajo nitrógeno. La mezcla resultante se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0 a 10 % metanol en diclorometano) y HPLC preparativa con las siguientes condiciones: Columna: Sunfire prep C18, 30 x 150 mm, 5 μm;

Fase móvil A: agua (ácido fórmico al 0,1%), Fase Móvil B: acetonitrilo; Tasa de flujo: 60 mL/min; Gradiente: 2% B a 22% B en 10 min, 22% B; Longitud de onda: 254/220 nm; RT_1(mín.): 10,42. Las fracciones que contenían el producto deseado se recogieron y evaporaron a presión reducida para proporcionar el compuesto base (33,1 mg, 0,057 mmol, 25 % de rendimiento) como un sólido amarillo claro. ^{1}RMN H (400 MHz, metanol-d_4) δ 9,13 (s, 1H), 7,89-7,79 (m, 2H), 7,73 (d, *j* = 8,4 Hz, 1H), 7,60 (d, *j* = 8,6 Hz, 1H), 7,13-7,03 (m, 2H), 5,24-5,08 (m, 2H), 4,91-4,81 (m, 1H), 4,51-4,37 (m, 2H), 4,21-4,10 (m, 2H)), 3,81 (m, 2H), 3,69 (m, 2H), 3,36 (m, 1H), 3,24 (m, 2H), 3,07-2,99 (m, 1H), 2,96-2,75 (m, 2H), 2,50- 2,46 (m, 2H), 2,22-2,02 (m, 6H); MS (ESI) *m/z* 583,2 $[M+1]^+$.

Ejemplo S102. 3-(5-(((S)-1-((2-((1R,5S)-6-Oxa-3-azabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)quinazolin-6-il)metil) pirrolidin-3-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona



[00507] (1R,5S)-3-(6-Bromoquinazolin-2-il)-6-oxa-3-azabiciclo[3.1.1]heptano. A una solución agitada de 6-bromo-2-cloroquinazolina (200 mg, 0,82 mmol) en NMP (6 mL) se añadió (1R,5S)-6-oxa-3-azabiciclo[3.1.1]heptano (244 mg, 2,46 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0,72 mL, 4,13 mmol). La mezcla anterior se agitó a 120 °C durante 12 h bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se purificó mediante cromatografía flash de fase inversa (10-100 % acetonitrilo + 0,05 % bicarbonato de amonio en agua, durante 25 min) para proporcionar el compuesto base (180 mg, 0,59 mmol, 71 % de rendimiento) como un sólido amarillo claro. MS (ESI) *m/z* 306,2 $[M+1]^+$.

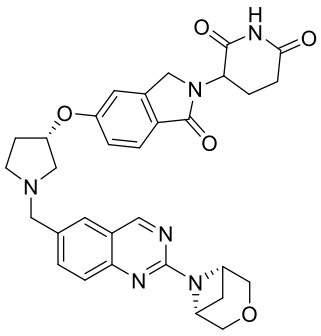
[00508] (1R,5S)-3-(6-Vinilquinazolin-2-il)-6-oxa-3-azabiciclo[3.1.1]heptano. A una solución agitada de (1R,5S)-3-(6-bromoquinazolin-2-il)-6-oxa-3-azabiciclo[3.1.1] heptano (180 mg, 0,59 mmol) y trifluoro(vinil)borato de potasio (94 mg, 0,71 mmol) en 1,4-dioxano (5 mL) y agua (0,5 mL) se añadió tetrakis(trifenilfosfina)paladio (49 mg, 0,04 mmol) y carbonato de cesio (382 mg, 1,18 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla anterior se agitó a 80 °C durante 3 h bajo nitrógeno. Luego la mezcla se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0 a 60 % acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar el compuesto base (90 mg, 0,35 mmol, 60 % de rendimiento) como un aceite de color amarillo claro. MS (ESI) *m/z* 253,3 $[M+1]^+$.

[00509] 2-((1R,5S)-6-Oxa-3-azabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)quinazolin-6-carbaldehído. A

una solución agitada de (1R,5S)-3-(6-vinilquinazolin-2-il)-6-oxa-3-azabiciclo[3.1.1]heptano (100 mg, 0,39 mmol) en terc-butanol (3 mL) y agua (3 mL) se añadió 4-metil-morfolin4-óxido (46 mg, 0,39 mmol), osmato de potasio (145 mg, 0,39 mmol) y ácido cítrico (75 mg, 0,39 mmol). La mezcla anterior se agitó a temperatura ambiente durante 3 h bajo nitrógeno. Luego, a la mezcla de reacción se añadió peryodato de sodio (84 mg, 0,39 mmol) y se agitó durante otra hora. A la mezcla resultante se añadió bicarbonato de sodio saturado a pH ~7 y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0 a 40 % acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar el compuesto base (50 mg, 0,2 mmol, 50 % de rendimiento) como un aceite de color amarillo claro. MS (ESI) *m/z* 256,0 $[M+1]^+$.

[00510] 3-(5-(((S)-1-((2-((1R,5S)-6-Oxa-3-azabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)quinazolin-6-il)metil) pirrolidin-3-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona. A una solución de 2-((1R,5S)-6-oxa-3-azabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)quinazolina-6-carbaldehído (40 mg, 0,16 mmol), 3-(1- oxo-5-(((S)-pirrolidin-3-il)oxi)isoindolin-2-il) piperidin-2,6-diona; ácido 2,2,2-trifluoroacético (60 mg, 0,14 mmol) y trietilamina (31 mg, 0,31 mmol) en diclorometano (5 mL) se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (130 mg, 0,61 mmol). La mezcla se agitó durante 12 h a temperatura ambiente bajo nitrógeno. La mezcla resultante se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0 a 10 % metanol en diclorometano) y HPLC preparativa adicional con las siguientes condiciones: Columna: Sunfire prep C18, 30 x 150 mm, 5 µm; Fase móvil A: agua (ácido fórmico al 0,1%), Fase Móvil B: acetonitrilo; Tasa de flujo: 60 mL/min; Gradiente: 2% B a 22% B en 7 min, 22% B; Longitud de onda: 254/220 nm; RT_1(mín.): 7,25. Las fracciones que contenían el producto deseado se recogieron y evaporaron a presión reducida para proporcionar el compuesto base (12,8 mg, 0,022 mmol, 14 % de rendimiento) como un sólido blancuzco. ^{1}RMN H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,98 (s, 1H), 9,25 (s, 1H), 7,86-7,69 (m, 2H), 7,57-7,53 (m, 2H), 7,11 (m, 1H), 7,01-6,98 (m, 1H), 5,14-4,95 (m, 2H), 4,73 (d, *j* = 6,4 Hz, 2H), 4,43-4,22 (m, 2H), 3,98 (m, 2H), 3,81-3,68 (m, 4H), 3,15 (m, 2H), 2,99-2,86 (m, 2H), 2,82- 2,67 (m, 2H), 2,59 (m, 1H), 2,37 (m, 2H), 2,06-1,79 (m, 3H); MS (ESI) *m/z* 569,2 $[M+1]^+$.

Ejemplo S103. 3-(5-(((S)-1-((2-((1R,5S)-3-Oxa-6-azabiciclo[3.1.1]heptan-6-il)quinazolin-6-il)metil) pirrolidin-3-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona



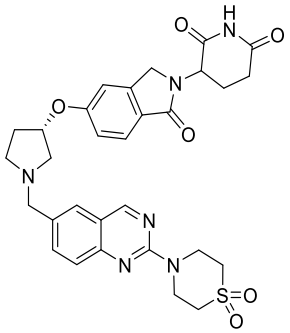
[00511] **(1R,5S)-6-(6-Bromoquinazolin-2-il)-3-oxa-6-azabiciclo[3.1.1]heptano.** A una solución agitada de 6-bromo-2-cloro-quinazolina (250 mg, 1,03 mmol), N,N-diisopropiletilamina (0,89 mL, 5,10 mmol) en NMP (5 mL) se añadió (1R,5S)-3- oxa-6-azabiciclo[3.1.1]heptano (254 mg, 2,57 mmol) y la solución se agitó a 120 °C durante 3 h bajo nitrógeno. La solución resultante se purificó mediante cromatografía flash de fase inversa (10-80 % acetonitrilo + 0,05 % bicarbonato de amonio en agua, durante 30 min) para proporcionar el compuesto base (240 mg, 0,78 mmol, 76 % de rendimiento) como un sólido amarillo. MS (ESI) *m/z* 305,9 $[M+1]^+$.

[00512] **(1R,5S)-6-(6-Vinilquinazolin-2-il)-3-oxa-6-azabiciclo[3.1.1]heptano.** A una solución de (1R,5S)-6-(6-bromoquinazolin-2-il)-3-oxa-6-azabiciclo[3.1.1]heptano (240 mg, 0,78 mmol) en 1,4-dioxano (10 mL) y agua (2 mL) se añadió [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) (20 mg, 0,028 mmol) y carbonato de sodio (249 mg, 2,35 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se calentó a 90 °C y se agitó durante 3 h bajo nitrógeno. La mezcla resultante se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía flash de fase inversa (10-70 % acetonitrilo + 0,05 % bicarbonato de amonio en agua, durante 20 min) para proporcionar el compuesto base (200 mg, 0,78 mmol, 100 % de rendimiento) como un sólido amarillo. MS (ESI) *m/z* 254,2 $[M+1]^+$.

[00513] **2-((1R,5S)-3-Oxa-6-azabiciclo[3.1.1]heptan-6-il)quinazolina-6-carbaldehído.** A una solución de (1R,5S)-6-(6-vinilquinazolin-2-il)-3-oxa-6-zazbiciclo[3.1.1]-heptano (200 mg, 0,78 mmol), osmato de potasio (16 mg, 0,04 mmol) y N-óxido de 4-metilmorfolina (185 mg, 1,58 mmol) en 1-butanol (5 mL) y agua (5 mL), se añadió ácido cítrico (304 mg, 1,58 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 h bajo nitrógeno. Luego se añadió peryodato de sodio (506 mg, 2,37 mmol) en varias porciones a la mezcla anterior a 0 °C y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. A la mezcla se añadió solución saturada de bicarbonato de sodio a pH ~7 y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y concentraron para proporcionar el compuesto base (100 mg, 0,39 mmol, 50 % de rendimiento) como un sólido amarillo. MS (ESI) *m/z* 256,1 $[M+1]^+$.

[00514] 3-(5-(((S)-1-((2-((1R,5S)-3-oxa-6-azabiciclo[3.1.1] heptan-6-il)quinazolin-6-il)metil)pirrolidin-3-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona. A una mezcla agitada de 2-((1R,5S)-3-oxa-6-azabiciclo[3.1.1]heptan-6-il)quinazolina-6-car-baldehído (50 mg, 0,20 mmol), 3-[1-oxo-5-[(3S)-pirrolidin-3-il]oxi-isoindolin-2-il]piperidina-2,6-diona; ácido 2,2,2-trifluoroacético (85 mg, 0,19 mmol) y trietilamina (39 mg, 0,39 mmol) en diclorometano (10 mL) se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (165 mg, 0,78 mmol) en varias porciones y se agitó a temperatura ambiente durante 2 h bajo nitrógeno. La mezcla se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (0-10% metanol en diclorometano) en primer lugar y adicionalmente por cromatografía en gel de sílice preparativa Columna: Sunfire prep C18, 30 x 150 mm, 5 μm; Fase móvil A: agua (ácido fórmico al 0,1%), Fase móvil B: acetonitrilo; Tasa de flujo: 60 mL/min; Gradiente: 2% B a 25% B en 7 min, 25% B; Longitud de onda: 254/220 nm; RT1 (mín.): 6,3; Las fracciones que contenían el producto deseado se recogieron y evaporaron a presión reducida para proporcionar el compuesto base (33 mg, 0,054 mmol, 27 % de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}RMN H (300 MHz, metanol-d_4) δ 9,19 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,95-7,83 (m, 2H), 7,73 (d, *j* = 8,4 Hz, 1H), 7,65 (d, *j* = 8,7 Hz, 1H), 7,15-7,02 (m, 2H), 5,23-5,07 (m, 2H), 4,56 (d, *j* = 6,2 Hz, 2H), 4,44 (d, *j* = 4,2 Hz, 2H), 4,36 (d, *j* = 11,1 Hz, 2H), 4,20 (m, 2H), 3,44-3,34 (m, 1H), 3,29 (m, 2H), 3,26 (m, 4H), 3,08 (m, 1H), 3,07-2,86 (m, 1H), 2,85-2,72 (m, 1H), 2,62-2,40 (m, 2H), 2,24-2,11 (m, 2H); MS (ESI) *m/z* 605,1 $[M+1]^+$.

Ejemplo S104. 3-(5-(((S)-1-((2-(1,1-Dioxidotiomorfolino)quinazolin-6-il)metil)pirrolidin-3-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona



[00515] 1,1-Dióxido de 4-(6-bromoquinazolin-2-il)tiomorfolina. A una solución agitada de 6-bromo-2-cloroquinazolina (300 mg, 1,23 mmol) en etanol (8 mL) se añadió 1,1-dióxido de tiomorfolina (499 mg, 3,7 mmol) y la solución se agitó a 80 °C durante 3 h bajo nitrógeno. La solución se concentró para proporcionar el compuesto base (240 mg, 0,70 mmol, 57 % de rendimiento) como un sólido amarillo. MS (ESI) *m/z* 341,9 $[M+1]^+$.

[00516] 1,1-Dióxido de 4-(6-vinilquinazolin-2-il)tiomorfolina. A una solución de 1,1-dióxido de 4-(6-bromoquinazolin-2-il)tiomorfolina (240 mg, 0,70 mmol) y trifluoro(vinil)borato de potasio (150 mg, 1,12 mmol) en 1,4-dioxano (10 mL) y agua (2 mL) se añadió [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) (120 mg, 0,16 mmol) y carbonato de sodio (223 mg, 2,10 mmol) a temperatura ambiente. La reacción se calentó a 90 °C y se agitó durante 5 h

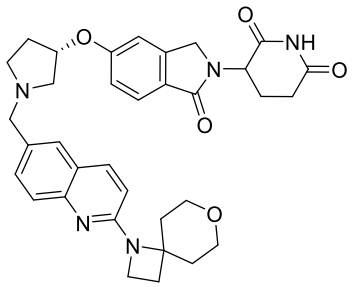
bajo nitrógeno. La mezcla resultante se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por flash de fase inversa (10-70 % acetonitrilo + bicarbonato de amonio al 0,05 % en agua, durante 20 min) para proporcionar el compuesto base (140 mg, 0,48 mmol, 68 % de rendimiento) como un sólido amarillo. MS (ESI) *m/z* 290,0 $[M+1]^+$.

[00517] 1,1-Dióxido de 4-(6-vinilquinazolin-2-il)tiomorfolina. A una solución de 1,1-dióxido de 4-(6-vinilquinazolin-2-il)tiomorfolina (140 mg, 0,48 mmol), osmato de potasio (16,8 mg, 0,045 mmol) y N-óxido de 4-metilmorfolina (113 mg, 0,97 mmol) en 1-butanol (5 mL) y agua (5 mL) se añadió ácido cítrico (172 mg, 0,97 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 h bajo nitrógeno. Luego se añadió peryodato de sodio (310 mg, 1,45 mmol) en varias porciones a la mezcla anterior a 0 °C y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. A la mezcla se añadió solución saturada de bicarbonato de sodio a pH ~7 y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y concentraron para proporcionar el compuesto base (50 mg, 0,17 mmol, 35 % de rendimiento) como un sólido amarillo. MS (ESI) *m/z* 292,1 $[M+1]^+$.

[00518] 3-(5-(((S)-1-((2-(1,1-dioxidotiomorfolino)quinazolin-6-il)metil)pirrolidin-3-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona. A una mezcla agitada de 2-(1,1-dioxidotiomorfolino)quinazolina-6-carbaldehído (40, mg, 0,14 mmol), 3-[1-oxo-5-[(3S)-pirrolidin-3-il]oxi- isoindolin-2-il]piperidina-2,6-diona; ácido 2,2,2-trifluoroacético (60 mg, 0,14 mmol) y trietilamina (27 mg, 0,27 mmol) en diclorometano (5 mL) se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (116 mg, 0,55 mmol) en varias porciones y se agitó a temperatura ambiente durante 2 h bajo nitrógeno. La mezcla se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (0-10% metanol en diclorometano) en primer lugar y adicionalmente por HPLC quiral preparativa con las siguientes condiciones: Sunfire prep C18, 30 x 150 mm, 5 μm; Fase móvil A: agua (ácido fórmico al 0,1%), Fase móvil B: acetonitrilo; Tasa de flujo: 60 mL/min; Gradiente: 2% B a 25% B en 7 min, 25% B; Longitud de onda: 254/220 nm; RT1 (mín.): 6,3. Las fracciones que contenían el producto deseado se recogieron y evaporaron a presión reducida para proporcionar el compuesto base (18,2 mg, 0,03 mmol, 21 % de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}RMN H (400 MHz, metanol-d_4) δ 9,18 (s, 1H), 7,91 (m, 1H), 7,86 (m, 1H), 7,73 (d, *j* = 8,5 Hz, 1H), 7,67 (d, *j* = 8,7 Hz, 1H), 7,14-7,10 (m, 1H), 7,07 (m, 1H), 5,22-5,09 (m, 2H), 4,51-4,43 (m, 6H), 4,26-4,13 (m, 2H), 3,41-3,34 (m, 1H), 3,28 (m, 2H), 3,18-3,14 (m, 4H), 3,08 (m, 1H), 2,92 (m, 1H), 2,79 (m, 1H), 2,55-2,40 (m, 2H), 2,28-2,16 (m, 2H); MS (ESI) *m/z* 605,1 $[M+1]^+$.

Ejemplo S105. 3-(5-(((S)-1-((2-(7-Oxa-1-azaspiro[3.5]nonan-1-il)quinolin-6-

il)metil)pirrolidin-3-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona



[00519] **2-(7-Oxa-1-azaspiro[3.5]nonan-1-il)quinolin-6-carboxilato de metilo.** A una solución agitada de 2-cloroquinolina-6-carboxilato de metilo (200 mg, 0,90 mmol) y 7-oxa-1-azaspiro[3,5]nonano (172 mg, 1,35 mmol) en 1,4-dioxano (5 mL) se añadió [4-(N,N-dimetilamino)fenil]di-t-butilfosfina (64 mg, 0,24 mmol), metanosulfonato([4-N,N-dimetilamino]fenil)dlt-butilfosfino)(2'-amino-1,1'-bifenil-2-il)paladio(II) (103 mg, 0,16 mmol) y carbonato de cesio (879 mg, 2,71 mmol). La mezcla anterior se agitó a 100 °C durante 16 h bajo nitrógeno. A la mezcla resultante se añadió agua y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (0 a 50 % acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar el compuesto base (80 mg, 0,26 mmol, 28 % de rendimiento) como un aceite de color amarillo claro. MS (ESI) *m/z* 313,0 $[M+1]^+$.

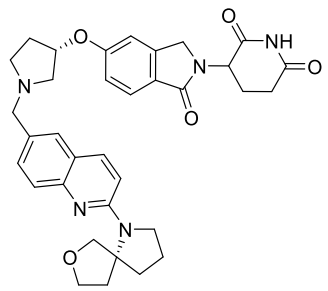
[00520] **(2-(7-Oxa-1-azaspiro[3,5]nonan-1-il)quinolin-6-il)metanol.** A una solución agitada de 2-(7-oxa-1-azaspiro[3.5]nonan-1-yi)quinolina-6-carboxilato de metilo (80 mg, 0,26 mmol) en THF (5 mL) se añadió hidruro de aluminio y litio (2,5 M en THF, 0,02 mL, 0,50 mmol) a 0 °C y la mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 12 h bajo nitrógeno. La mezcla se diluyó con THF, se añadió sulfato de sodio decahidrato, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0 a 40 % acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar el compuesto base (60 mg, 0,21 mmol, 82 % de rendimiento) como un sólido amarillo claro. MS (ESI) *m/z* 285,2 $[M+1]^+$.

[00521] **2-(7-Oxa-1-azaespiro[3,5]nonan-1-il)quinolina-6-carbaldehído.** A una solución agitada de (2-(7-oxa-1-azaspiro[3,5]nonan-1-il)quinolin-6-il)metanol (60 mg, 0,21 mmol) en diclorometano (6 mL) se añadió dióxido de manganeso (367 mg, 4,22 mmol) y la mezcla se agitó durante 12 h a temperatura ambiente bajo nitrógeno. A la mezcla resultante se añadió diclorometano, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0 a 40 % acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar el compuesto base (50 mg, 0,18 mmol, 84 % de rendimiento) como un sólido amarillo claro. MS (ESI) *m/z* 283,0 $[M+1]^+$.

[00522] **3-(5-(((S)-1-((2-(7-Oxa-1-azaspiro[3.5]nonan-1-il)quinolin-6-il)metil)pirolidin-3-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona.** A una solución de 2-(7-oxa-1-azaspiro[3,5]nonan-1-il)quinolina-6-carbaldehído (60 mg, 0,21 mmol), 3-(1-oxo-5-(((S)-

pirrolidin-3-il)oxi)isoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona; ácido 2,2,2-trifluoroacético (78 mg, 0,18 mmol) y trietilamina (42 mg, 0,42 mmol) en diclorometano (5 mL) se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (176 mg, 0,83 mmol). La mezcla se agitó durante 12 h a temperatura ambiente bajo nitrógeno. La mezcla resultante se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0 a 10 % metanol en diclorometano) y HPLC preparativa adicional con las siguientes condiciones: Columna: Sunfire prep C_{18}, 30*150 mm, 5 µm; Fase móvil A: agua (TFA al 0,05%), Fase móvil B: acetonitrilo; Tasa de flujo: 60 mL/min; Gradiente: 5% B a 17% B en 7 min, 17% B; Longitud de onda: 254/220 nm; RT_1(mín.): 6,78. Las fracciones que contenían el producto deseado se recogieron y evaporaron a presión reducida para proporcionar el compuesto base (34,1 mg, 0,057 mmol, 27 % de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}RMN H (400 MHz, metanol-d_4) δ 8,25 (m, 1H), 8,04 (m, 1H), 7,92 (m, 2H), 7,74-7,72 (m, 1H), 7,32 (m, 1H), 7,18 (d, *j* = 6,1 Hz, 1H), 7,09 (m, 1H), 5,35 (m, 1H), 5,15-5,12 (m, 1H), 4,69-4,61 (m, 2H), 4,54-4,39 (m, 4H), 4,05- 4,01 (m, 2H), 3,83-3,49 (m, 6H), 2,96-2,77 (m, 2H), 2,67-2,35 (m, 7H), 2,23-2,08 (m, 3H); MS (ESI) *m/z* 596,2 $[M+1]^+$.

Ejemplo S106. 3-(5-(((S)-1-((2-((R)-7-Oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-1-il)quinolin-6-il)metil)pirrolidin-3-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona



[00523] 2-(7-Oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-1-il)quinolin-6-carboxilato de metilo. A una solución agitada de 2-cloroquinolina-6-carboxilato de metilo (500 mg, 2,26 mmol) en tolueno (5 mL) se añadió hidrocloruro de 7-oxa-1-azaspiro[4,4]nonano (557 mg, 3,40 mmol), metanosulfonato de {[4-(N,N-dimetilamino)fenil]di-t-butilfosfino}(2'-amino-1,1'-bifenil-2-il)paladio(II) (215 mg, 0,34 mmol), bis(di-terc-butil)-4-dimetilaminofenilfosfina (91 mg, 0,34 mmol), carbonato de cesio (2,2 g, 6,8 mmol) a temperatura ambiente. Luego, la mezcla de reacción se agitó durante 12 h a 100 °C bajo nitrógeno. La mezcla resultante se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía flash de fase inversa (30-80 % acetonitrilo + 0,05 % bicarbonato de amonio en agua, durante 20 min) para proporcionar el compuesto base (270 mg, 0,86 mmol, 38 % de rendimiento) como un sólido amarillo. MS (ESI) *m/z* 313,1 $[M+1]^+$.

[00524] (2-(7-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-1-il)quinolin-6-il)metanol. A una solución agitada de 2-(7-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-1-il)quinolina-6-carboxilato de metilo (260 mg, 0,83 mmol) en THF (10 mL) se añadió hidruro de aluminio y litio (2,5 M en THF, 0,4 mL, 1 mmol) por goteo a 0 °C. Luego la mezcla de reacción se calentó y agitó durante 2 h a temperatura ambiente

bajo nitrógeno. La mezcla resultante se inactivó con hidróxido de sodio (2 M en agua, 1 mL, 2 mmol) a 0 °C, luego se agitó durante 10 min a esta temperatura y se filtró. La torta del filtro se lavó con 20 mL de THF y 10 mL de metanol. El residuo se purificó mediante cromatografía flash de fase inversa (30-70 % acetonitrilo + 0,05 % bicarbonato de amonio en agua, durante 20 min) para proporcionar el compuesto base (214 mg, 0,75 mmol, 90 % de rendimiento) como un sólido amarillo. MS (ESI) *m/z* 285,1 $[M+1]^+$.

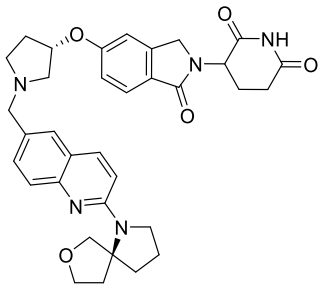
[00525] (R)-(2-(7-Oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-1-il)quinolin-6-il)metanol. El (2-(7-oxa-1-azaspiro[4,4]nonan-1-il)quinolin-6-il)metanol (200 mg, 0,70 mmol) se purificó mediante HPLC quiral preparativa con las siguientes condiciones: Columna: Chiralpak ig , 2*25 cm, 5 µm; fase móvil A: hexano (trietilamina 2 M al 0,5 %-metanol) - HPLC, fase móvil B: etanol - HPLC; tasa de flujo: 20 mL/min; Gradiente: 40% B a 40% B en 17 min; longitud de onda: 220/254 nm; RT1 (mín.): 10,34; TR2 (mín): 13,18; disolvente de muestra: etanol - HPLC; Volumen de inyección: 0,6 mL; número de ciclos: 10. Las fracciones que contenían el producto deseado se recogieron y evaporaron a presión reducida para proporcionar el compuesto base (88 mg, 0,30 mmol, 43 % de rendimiento) como un sólido de color amarillo claro. MS (ESI) *m/z* 285,1 $[M+1]^+$.

[00526] (R)-2-(7-Oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-1-il)quinolina-6-carbaldehído. A una solución agitada de (R)-(2-(7-oxa-1-azaspiro[4,4]nonan-1-il)quinolin-6-il)metanol (40 mg, 0,14 mmol) en diclorometano (5 mL) se añadió dióxido de manganeso (245 mg, 2,82 mmol) a temperatura ambiente. Luego, la mezcla de reacción se agitó durante 12 h a temperatura ambiente bajo nitrógeno. La mezcla resultante se filtró y el filtrado se concentró para proporcionar el compuesto base (38 mg, 0,13 mmol, 93 % de rendimiento) como un sólido amarillo. MS (ESI) *m/z* 283,2 $[M+1]^+$.

[00527] 3-(5-(((S)-1-((2-((R)-7-Oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-1-il)quinolin-6-il)metil)pirrolidin-3-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona. A una solución agitada de (R)-2-(7-oxa-1-azaspiro[4,4]nonan-1-il)quinolina-6-carbaldehído (38 mg, 0,13 mmol), 3-[1-oxo-5- [(3S)-pirrolidin-3-il]oxi-isoindolin-2-il]piperidina-2,6-diona; ácido 2,2,2-trifluoroacético (76 mg, 0,17 mmol), trietilamina (29 mg, 0,29 mmol) en diclorometano (5 mL) agitado previamente durante 15 min, se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (119 mg, 0,56 mmol) a 0 °C y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 12 h bajo nitrógeno. La solución resultante se purificó por cromatografía en gel de sílice (metanol al 0 a 10 % en diclorometano). Las fracciones puras se evaporaron y se purificaron más mediante HPLC preparativa con las siguientes condiciones: Columna: Sunfire prep C18 OBD, 19×150 mm 5 µm 10 nm; fase móvil A: agua (ácido fórmico al 0,1%), fase móvil B: acetonitrilo; tasa de flujo: 60 mL/min; gradiente: 10 B a 30 B en 10 min; 254/210nm; RT_1: 9,67. Las fracciones que contenían el producto deseado se recogieron y evaporaron a presión reducida para proporcionar el compuesto base (21,2 mg, 0,035 mmol, 27 % de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}RMN H (300 MHz,

DMSO-d_6) δ 10,97 (s, 1H), 7,99 (d, *j* = 9,1 Hz, 1H), 7,64-7,56 (m, 2H), 7,50 (d, *j* = 2,1 Hz, 2H), 7,11 (s, 1H), 7,06-6,90 (m, 2H), 5,14-4,92 (m, 2H), 4,47-4,32 (m, 2H), 4,31-4,16 (m, 2H), 3,91 (m, 1H), 3,74 (m, 2H), 3,64-3,51 (m, 2H), 3,40 (d, *j* = 8,2 Hz, 1H), 2,93 (m, 2H), 2,88–2,80 (m, 1H), 2,77-2,56 (m, 3H), 2,47 (d, *j* = 7,2 Hz, 1H), 2,35 (m, 2H), 2,18-2,03 (m, 2H), 1,95 (m, 3H), 1,86-1,76 (m, 1H), 1,70 (m, 1H); MS (ESI) *m/z* 596,2 $[M+1]^+$.

Ejemplo S107. 3-(5-(((S)-1-((2-((S)-7-Oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-1-il)quinolin-6-il)metil)pirrolidin-3-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona



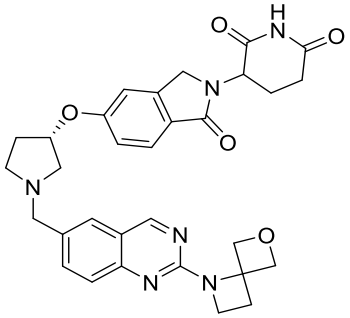
[00528] (S)-(2-(7-Oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-1-il)quinolin-6-il)metanol. El (2-(7-oxa-1-azaspiro[4,4]nonan-1-il)quinolin-6-il)metanol (200 mg, 0,70 mmol) se purificó mediante HPLC quiral preparativa con las siguientes condiciones: Columna: Chiralpak ig, 2*25 cm, 5 μm; fase móvil A: hexano (trietilamina 2 M al 0,5 %-metanol) - HPLC, fase móvil B: etanol - HPLC; tasa de flujo: 20 mL/min; gradiente: 40% B a 40% B en 17 min; longitud de onda: 220/254 nm; RT1 (mín.): 10,34; TR2 (mín): 13,18; disolvente de muestra: etanol - HPLC; Volumen de inyección: 0,6 mL; número de ciclos: 10. Las fracciones que contenían el producto deseado se recogieron y evaporaron a presión reducida para proporcionar el compuesto base (87 mg, 0,31 mmol, 44 % de rendimiento). MS (ESI) *m/z* 285,1 $[M+1]^+$.

[00529] (S)-2-(7-Oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-1-il)quinolina-6-carbaldehído. A una solución agitada de (S)-(2-(7-oxa-1-azaspiro[4,4]nonan-1-il)quinolin-6-il)metanol (40 mg, 0,14 mmol) en diclorometano (5 mL) se añadió dióxido de manganeso (245 mg, 2,82 mmol) a temperatura ambiente. Luego, la mezcla de reacción se agitó durante 12 h a temperatura ambiente bajo nitrógeno. La mezcla resultante se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto base (39 mg, 0,14 mmol, 98 % de rendimiento) como un sólido amarillo. MS (ESI) *m/z* 283,2 $[M+1]^+$.

[00530] 3-(5-(((S)-1-((2-((S)-7-Oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-1-il)quinolin-6-il)metil)pirrolidin-3-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona. A una solución agitada de (S)-2-(7-oxa-1-azaspiro[4,4]nonan-1-il)quinolina-6-carbaldehído (39 mg, 0,14 mmol), 3-[1-oxo-5- [(3S)-pirrolidin-3-il]oxi-isoindolin-2-il]piperidina-2,6-diona; ácido 2,2,2-trifluoroacético (76 mg, 0,17 mmol), trietilamina (29 mg, 0,29 mmol) en diclorometano (5 mL) agitado previamente durante 15 min, se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (120 mg, 0,56 mmol) a 0 °C y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 12 h bajo nitrógeno. La solución resultante se purificó por cromatografía en gel de sílice (metanol al 0 a 10 % en diclorometano). Las fracciones puras se evaporaron y se purificaron adicionalmente mediante HPLC preparativa

con las siguientes condiciones: Columna: Sunfire Prep C18 OBD, 19 x 150 mm 5 µm 10 nm; fase móvil A: agua (ácido fórmico al 0,1%), fase móvil B: acetonitrilo; tasa de flujo: 60 mL/min; gradiente: 10 B a 30 B en 10 min; 254/210nm; RT_1:9,67. Las fracciones que contenían el producto deseado se recogieron y evaporaron a presión reducida para proporcionar el compuesto base (29,5 mg, 0,05 mmol, 35 % de rendimiento) como un sólido amarillo. ^{1}RMN H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,97 (s, 1H), 7,99 (d, *j* = 9,1 Hz, 1H), 7,60 (d, *j* = 8,8 Hz, 2H), 7,50 (d, *j* = 2,0 Hz, 2H), 7,11 (d, *j* = 2,3 Hz, 1H), 7,04-6,91 (m, 2H), 5,13-4,94 (m, 2H), 4,49-4,32 (m, 2H), 4,32-4,17 (m, 2H), 3,91 (m, 1H), 3,75 (s, 2H), 3,64-3,57 (m, 1H), 3,54 (m, 1H), 3,40 (d, *j* = 8,2 Hz, 1H), 3,00-2,80 (m, 3H), 2,79-2,56 (m, 3H), 2,42-2,27 (m, 1H), 2,08 (m, 2H), 2,03-1,89 (m, 3H), 1,85 (m, 1H), 1,70 (m, 1H); MS (ESI) *m/z* 596,2 $[M+1]^+$.

Ejemplo S108. 3-(5-(((S)-1-((2-(6-Oxa-1-azaspiro [3.3]heptan-1-il) quinazolin-6-il) metil)pirrolidin-3-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona



[00531] 1-(6-Bromoquinazolin-2-il)-6-oxa-1-azaspiro[3.3]heptano. A una solución agitada de 6-bromo-2-cloroquinazolina (200 mg, 0,82 mmol), N,N-diisopropiletilamina (0,71 mL, 4,08 mmol) en etanol (10 mL) se añadió 6-oxa-1-azaspiro[3.3] heptano (203 mg, 2,05 mmol) y la mezcla se agitó a 80 °C durante 3 h bajo nitrógeno. La solución resultante se concentró para proporcionar el compuesto base (221 mg, 0,72 mmol, 88 % de rendimiento) como un sólido amarillo. MS (ESI) *m/z* 306,1 $[M+1]^+$.

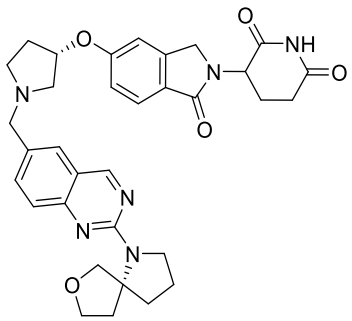
[00532] 1-(6-Vinilquinazolin-2-il)-6-oxa-1-azaspiro[3.3]heptano. A una solución de 1-(6-bromoquinazolin-2-il)-6-oxa-1-azaspiro[3,3]heptano (200 mg, 0,65 mmol) y trifluoro(vinil)borato de potasio (150 mg, 1,12 mmol) en 1,4-dioxano (10 mL) y agua (2 mL) se añadió [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) (120 mg, 0,16 mmol) y carbonato de sodio (207 mg, 1,96 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a 90 °C durante 3 h bajo nitrógeno. La mezcla resultante se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía flash de fase inversa (10-70 % acetonitrilo + 0,05 % bicarbonato de amonio en agua, durante 20 min) para proporcionar el compuesto base (160 mg, 0,63 mmol, 97 % de rendimiento) como un sólido amarillo. MS (ESI) *m/z* 254,0 $[M+1]^+$.

[00533] 2-(6-Oxa-1-azaspiro[3.3]heptan-1-il)quinazolina-6-carbaldehído. A una solución

de 1-(6-vinilquinazolin-2-il)-6-oxa-1-azaspiro[3,3]heptano (100 mg, 0,39 mmol), osmato de potasio (16 mg, 0,04 mmol) y N-óxido de 4-metilmorfolina (92 mg, 0,79 mmol) en 1-butanol (5 mL) y agua (5 mL) se añadió ácido cítrico (172 mg, 0,79 mmol) y la mezcla anterior se agitó a temperatura ambiente durante 3 h bajo nitrógeno. Luego se añadió peryodato de sodio (253 mg, 1,18 mmol) en varias porciones a la mezcla anterior a 0 °C y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. A la mezcla se añadió solución saturada de bicarbonato de sodio a pH ~7 y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y concentraron para proporcionar el compuesto base (55 mg, 0,21 mmol, 54 % de rendimiento) como un sólido amarillo. MS (ESI) *m/z* 256,0 $[M+1]^+$.

[00534] 3-(5-(((S)-1-((2-(6-Oxa-1-azaspiro[3.3]heptan-1-il)quinazolin-6-il)metil)pirrolidin-3-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona. A una mezcla agitada de 2-(6-oxa-1-azaspiro[3,3]heptan-1-il)quinazolina-6-carbaldehído (50 mg, 0,20 mmol), 3-[1-oxo-5-[(3S)-pirrolidin-3-il]oxi-isoindolin-2-il]piperidina-2,6-diona; ácido 2,2,2-trifluoroacético (85 mg, 0,19 mmol) y trietilamina (39 mg, 0,39 mmol) en diclorometano (10 mL) se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (165 mg, 0,78 mmol) en varias porciones y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h bajo nitrógeno. La mezcla se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (0-10% metanol en diclorometano) en primer lugar y adicionalmente por HPLC preparativa con las siguientes condiciones: Columna Sunfire C18 prep OBD, 19*250 mm, 5 μm; Fase móvil A: agua (ácido fórmico al 0,1%), Fase móvil B: acetonitrilo; Tasa de flujo: 60 mL/min; Gradiente: 2% B a 20% B en 7 min, 20% B; Longitud de onda: 254/220 nm; RT1 (mín.): 6,5. Las fracciones que contenían el producto deseado se recogieron y evaporaron a presión reducida para proporcionar el compuesto base (37 mg, 0,06 mmol, 33 % de rendimiento) como un sólido amarillo claro. ^{1}RMN H (300 MHz, metanol-d_4) δ 9,18 (s, 1H), 7,91 (d, *j* = 1,9 Hz, 1H), 7,85-7,83 (m, 1H), 7,70-7,62 (m, 2H), 7,16-7,03 (m, 2H), 5,61 (d, *j* = 6,7 Hz, 2H), 5,20 (m, 1H), 5,13-5,10 (m, 1H), 4,75 (d, *j* = 6,7 Hz, 2H), 4,45 (d, *j* = 3,8 Hz, 2H), 4,25 (d, *j* = 2,4 Hz, 2H), 4,07-4,03 (m, 2H), 3,51-3,28 (m, 3H), 3,23-3,12 (m, 1H), 2,92-2,90 (m, 1H), 2,84-2,73 (m, 1H)), 2,73 (m, 2H), 2,59-2,40 (m, 2H), 2,30-2,11 (m, 2H); MS (ESI) *m/z* 569,3 $[M+1]^+$.

Ejemplo S109. 3-(5-(((S)-1-((2-((R)-7-Oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-1-il)quinazolin-6-il)metil)pirrolidin-3-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona



[00535] **1-(6-Bromoquinazolin-2-il)-7-oxa-1-azaspiro[4.4]nonano.** A una solución agitada de 6-bromo-2-cloro-quinazolina (600 mg, 2,46 mmol) en NMP (10 mL) se añadió hidrocloruro de 7-oxa-1-azaspiro[4,4]nonano (1,0 g, 6,10 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (1,10 mL, 6,31 mmol) a temperatura ambiente. Luego, la mezcla de reacción se agitó durante 12 horas a 120 °C bajo nitrógeno. La mezcla resultante se purificó con flash de fase inversa (30-80 % acetonitrilo + 0,05 % bicarbonato de amonio en agua, durante 20 min) para proporcionar el compuesto base (800 mg, 2,40 mmol, 97 % de rendimiento) como un sólido amarillo. MS (ESI) *m/z* 334,1 $[M+1]^+$.

[00536] **1-(6-vinilquinazolin-2-il)-7-oxa-1-azaspiro[4.4]nonano.** A una solución agitada de 1-(6-bromoquinazolin-2-il)-7-oxa-1-azaspiro[4,4]nonano (500 mg, 1,5 mmol) en 1,4-dioxano (20 mL) y agua (2 mL) se añadió viniltrifluoroborato de potasio (400 mg, 3,0 mmol), aducto de diclorometano de diclorobis (trifenilfosfina)paladio (II) (245 mg, 0,31 mmol) y carbonato de sodio (477 mg, 4,5 mmol) a temperatura ambiente. Luego, la mezcla de reacción se agitó durante 12 h a 80 °C bajo nitrógeno. La mezcla resultante se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía flash de fase inversa (30-80 % acetonitrilo + 0,05 % de bicarbonato de amonio en agua, durante 20 min) para proporcionar el compuesto base (300 mg, 1,06 mmol, 71 % de rendimiento) como un sólido amarillo. MS (ESI) *m/z* 282,2 $[M+1]^+$.

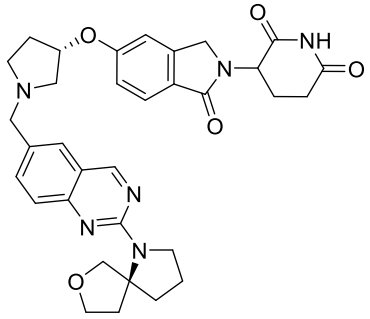
[00537] **(R)-1-(6-Vinilquinazolin-2-il)-7-oxa-1-azaspiro[4.4]nonano.** El 1-(6-vinilquinazolin-2-il)-7-oxa-1-azaspiro[4,4]nonano (300 mg, 1,06 mmol) se purificó mediante HPLC preparativa quiral con las siguientes condiciones: Columna: Chiral Art celulosa si, 3*25 cm, 5 μm; fase móvil A: dióxido de carbono, fase móvil B: metanol (0,1% 2M amoníaco - metanol); tasa de flujo: 100 mL/min; gradiente: isocrático 30% B; temperatura de la columna (°C): 35; contrapresión (bar): 100; longitud de onda: 220 nm; RT_1 (mín.): 3,72; RT_2 (mín.): 4,32; disolvente de muestra: metanol-----preparativo; volumen de inyección: 4 mL; número de ciclos: 10. Las fracciones que contenían el producto deseado se recogieron y evaporaron a presión reducida para proporcionar el compuesto base (55 mg, 0,19 mmol, 18 % de rendimiento). MS (ESI) *m/z* 282,2 $[M+1]^+$.

[00538] **(R)-2-(7-Oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-1-il)quinazolina-6-carbaldehído.** A una solución agitada de (R)-1-(6-vinilquinazolin-2-il)-7-oxa-1-azaspiro[4,4]nonano (55 mg, 0,19 mmol), N-óxido de 4-metilmorfolina (47 mg, 0,40 mmol) y ácido cítrico (77 mg, 0,40 mmol) en

terc-butanol (5 mL) y agua (5 mL) se añadió osmato potásico (8 mg, 0,02 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 3 h a temperatura ambiente bajo nitrógeno. Luego, a la mezcla de reacción se añadió peryodato de sodio (129 mg, 0,60 mmol) y se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. A la mezcla se añadió solución saturada de bicarbonato de sodio a pH ~7 y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron para proporcionar el compuesto base (50 mg, 0,18 mmol, 92 % de rendimiento) como un aceite amarillo. MS (ESI) *m/z* 284,2 $[M+1]^+$.

[00539] 3-(5-(((S)-1-((2-((R)-7-Oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-1-il)quinazolin-6-il)metil)pirrolidin-3-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona. A una solución agitada de (R)-2-(7-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-1-il)quinazolina-6-carbaldehído (60 mg, 0,21 mmol), 3-[1-oxo-5- [(3S)-pirrolidin-3-il]oxi-isoindolin-2-il]piperidina-2,6-diona; ácido 2,2,2-trifluoroacético (113 mg, 0,25 mmol), trietilamina (34 mg, 0,33 mmol) en diclorometano (10 mL) agitado previamente durante 15 min, se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (180 mg, 0,85 mmol) a 0 °C y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 12 h bajo nitrógeno. La solución resultante se purificó por cromatografía en gel de sílice (0 a 5% metanol en diclorometano). Las fracciones puras se evaporaron y purificaron adicionalmente mediante HPLC preparativa con las siguientes condiciones: columna: Sunfire prep C18 OBD, 19 x 150 mm 5 µm 10 nm; fase móvil A: agua (ácido fórmico al 0,1%), fase móvil B: acetonitrilo; tasa de flujo: 60 mL/min; gradiente: 10 B a 30 B en 10 min; 254/210nm; RT_1:9,67. Las fracciones que contenían el producto deseado se recogieron y evaporaron a presión reducida para proporcionar el compuesto base (20,7 mg, 0,034 mmol, 16 % de rendimiento) como un sólido amarillo. ^{1}RMN H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,96 (s, 1H), 9,17 (s, 1H), 7,75-7,67 (m, 2H), 7,60 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,47 (d, *j* = 8,6 Hz, 1H), 7,10 (t, *j* = 2,2 Hz, 1H), 7,00 (m, 1H), 5,11-4,97 (m, 2H), 4,41-4,20 (m, 3H), 4,12 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 3,95 (m, 1H) , 3,78 (m, 1H), 3,72-3,55 (m, 3H), 3,42 (d, *j* = 7,7 Hz, 1H), 2,98-2,84 (m, 3H), 2,78-2,65 (m, 2H), 2,63-2,55 (m, 1H), 2,48 (m, 1H), 2,41-2,29 (m, 2H), 2,18-2,02 (m, 2H), 1,95 (m, 2H), 1,83 (m, 2H), 1,70 (m, 1H); MS (ESI) *m/z* 597,1 $[M+1]^+$.

Ejemplo S110. 3-(5-(((S)-1-((2-((S)-7-Oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-1-il)quinazolin-6-il)metil)pirrolidin-3-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona



[00540] 1-(6-Bromoquinazolin-2-il)-7-oxa-1-azaspiro[4.4]nonano. A una solución agitada

de 6-bromo-2-cloro-quinazolina (600 mg, 2,50 mmol) en NMP (10 mL) se añadió hidrocloruro de 7-oxa-1-azaspiro[4,4]nonano (1,0 g, 6,11 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (1,10 mL, 6,31 mmol) a temperatura ambiente. Luego, la mezcla de reacción se agitó durante 12 horas a 120 °C bajo nitrógeno. La mezcla resultante se purificó con flash de fase inversa (30-80 % acetonitrilo + 0,05 % bicarbonato de amonio en agua, durante 20 min) para proporcionar el compuesto base (800 mg, 2,39 mmol, 96 % de rendimiento) como un sólido amarillo. MS (ESI) *m/z* 334,1 $[M+1]^+$.

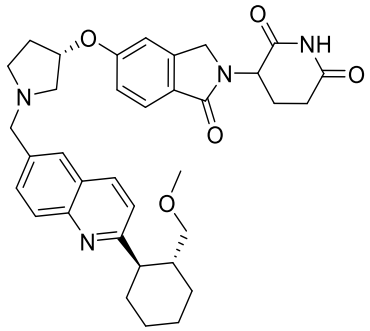
[00541] 1-(6-Vinilquinazolin-2-il)-7-oxa-1-azaspiro[4.4]nonano. A una solución agitada de 1-(6-bromoquinazolin-2-il)-7-oxa-1-azaspiro[4,4]nonano (500 mg, 1,50 mmol) en 1,4-dioxano (20 mL) y agua (2 mL) se añadió viniltrifluoroborato de potasio (400 mg, 3,0 mmol), aducto de diclorometano de diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II) (245 mg, 0,31 mmol) y carbonato de sodio (477 mg, 4,5 mmol) a temperatura ambiente. Luego, la mezcla de reacción se agitó durante 12 h a 80 °C bajo nitrógeno. La mezcla resultante se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía flash de fase inversa (30-80 % acetonitrilo + 0,05 % bicarbonato de amonio en agua, durante 20 min) para proporcionar el compuesto base (300 mg, 1,10 mmol, 71 % de rendimiento) como un sólido amarillo. MS (ESI) *m/z* 282,2 $[M+1]^+$.

[00542] (S)-1-(6-Vinilquinazolin-2-il)-7-oxa-1-azaspiro[4.4]nonano. El 1-(6-vinilquinazolin-2-il)-7-oxa-1-azaspiro[4,4]nonano (300 mg, 1,06 mmol) se purificó mediante HPLC preparativa quiral con las siguientes condiciones: Columna: Chiral Art celulosa-sb, 3*25 cm, 5 μm; fase móvil A: dióxido de carbono, fase móvil B: metanol (0,1% 2 M amoníaco-metanol); tasa de flujo: 100 mL/min; gradiente: isocrático 30% B; temperatura de la columna (°C): 35; contrapresión (bar): 100; longitud de onda: 220 nm; RT_1 (mín.): 3,72; RT_2 (mín.): 4,32; disolvente de muestra: metanol-----preparativo; volumen de inyección: 4 mL; número de ciclos: 10. Las fracciones que contenían el producto deseado se recogieron y evaporaron a presión reducida para proporcionar el compuesto base (58 mg, 0,20 mmol, 19 % de rendimiento). MS (ESI) *m/z* 282,2 $[M+1]^+$.

[00543] (S)-2-(7-Oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-1-il)quinazolina-6-carbaldehído. A una solución agitada de (S)-1-(6-vinilquinazolin-2-il)-7-oxa-1-azaspiro[4,4]nonano (58 mg, 0,20 mmol), N-óxido de 4-metilmorfolina (47 mg, 0,40 mmol) y ácido cítrico (77 mg, 0,40 mmol) en terc-butanol (5 mL) y agua (5 mL) se añadió osmato potásico (8 mg, 0,02 mmol). La mezcla se agitó durante 3 h a temperatura ambiente bajo nitrógeno. A la mezcla resultante se añadió peryodato de sodio (129 mg, 0,6 mmol) y se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. A la mezcla se añadió solución saturada de bicarbonato de sodio a pH ~7 y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron para proporcionar el compuesto base (50 mg, 0,18 mmol, 90 % de rendimiento) como un aceite amarillo. MS (ESI) *m/z* 284,2 $[M+1]^+$.

[00544] 3-(5-(((S)-1-((2-((S)-7-Oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-1-il)quinazolin-6-il)metil)pirrolidin-3-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona. A una solución agitada de (S)-2-(7-oxa-1-azaspiro[4,4]nonan-1-il)quinazolina-6-carbaldehído (50 mg, 0,18 mmol), 3-[1-oxo-5- [(3S)-pirrolidin-3-il]oxi-isoindolin-2-il]piperidina-2,6-diona; ácido 2,2,2-trifluoroacético (113 mg, 0,25 mmol), trietilamina (33 mg, 0,33 mmol) en diclorometano (10 mL) agitado previamente durante 15 min, se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (180 mg, 0,85 mmol) a 0 °C y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 12 h bajo nitrógeno. La solución resultante se purificó por cromatografía en gel de sílice (0 a 5% metanol en diclorometano). Las fracciones puras se evaporaron y se purificaron más mediante HPLC preparativa con las siguientes condiciones: Columna: Sunfire prep C18 OBD, 19×150 mm, 5 μm 10 nm; fase móvil A: agua (ácido fórmico al 0,1%), fase móvil B: acetonitrilo; Tasa de flujo: 60 mL/min; gradiente: 10 B a 30 B en 10 min; 254/210nm; RT_1:9,67; RT_2. Las fracciones que contenían el producto deseado se recogieron y evaporaron a presión reducida para producir el compuesto base (32,5 mg, 0,054 mmol, 30 % de rendimiento) como un sólido amarillo. ^{1}RMN H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,96 (s, 1H), 9,17 (s, 1H), 7,75–7,66 (m, 2H), 7,60 (d, *j* = 8,4 Hz, 1H), 7,47 (d, *j* = 8,6 Hz, 1H), 7,10 (t, *j* = 2,2 Hz, 1H), 7,00 (m, 1H), 5,12–4,94 (m, 2H), 4,37 (d, *j* = 17,2 Hz, 1H), 4,24 (m, 2H), 4,12 (d, *j* = 7,8 Hz, 1H), 3,95 (m, 1H), 3,77 (m, 1H), 3,70 (d, *j* = 4,9 Hz, 2H), 3,60 (m, 1H), 3,42 (d, *j* = 7,7 Hz, 1H), 2,99-2,84 (m, 3H), 2,80-2,65 (m, 2H), 2,64-2,56 (m, 1H), 2,47 (d, *j* = 7,3 Hz, 1H), 2,43-2,30 (m, 2H), 2,14 (m, 1H), 2,09-1,79 (m, 5H), 1,70 (m, 1H); MS (ESI) *m/z* 597,1 $[M+1]^+$.

Ejemplo S111. 3-(5-(((S)-1-((2-((1R,2R)-2-(Metoximetil)ciclohexil)quinolin-6-il)metil)pirrolidin-3-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona



[00545] 2-(6-(((terc-butildifenilsilil)oxi)metil)quinolin-2-il)ciclohex-1-eno-1-carboxilato de etilo. A una solución agitada de 6-(((terc-butildifenilsilil)oxi)metil)-2-cloroquinolina (3 g, 6,9 mmol) en 1,4-dioxano (20 mL) y agua (4 mL) se añadió 2- (4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborlan-2-il)ciclohexeno-1-carboxilato de etilo (2,2 g, 7,9 mmol), aducto de diclorometano de diclorobis(trifenilfosfina)paladio(II) (567 mg, 0,69 mmol) y carbonato de sodio (2,2 g, 20,8 mmol) a temperatura ambiente. Luego, la mezcla de reacción se agitó durante 12 h a 80 °C bajo nitrógeno. La mezcla resultante se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía flash de fase inversa (acetonitrilo al 40-90% + 0,05 % de bicarbonato de

amonio en agua, durante 20 min) para proporcionar el compuesto base (1,7 g, 3,10 mmol, 45 % de rendimiento) como un sólido amarillo. MS (ESI) *m/z* 550,4 $[M+1]^+$.

[00546] (2-(6-(((Terc-butildifenilsilil)oxi)metil)quinolin-2-il)ciclohex-1-en-1-il) metanol. A una solución agitada de 2-(6-(((terc-butildifenilsilil)oxi)metil)quinolin-2-il)ciclohex-1-eno-1-carboxilato de etilo (1,7 g, 3,10 mmol) en THF (50 mL) y se añadió etanol (5 mL), borohidruro de sodio (1,2 g, 31,7 mmol) y cloruro de litio anhidro (1,34 g, 31,9 mmol) a temperatura ambiente. Luego, la mezcla de reacción se agitó durante 48 h a 50 °C bajo nitrógeno. La mezcla resultante se inactivó con cloruro de amonio (3 M en agua, 10 mL, 30 mmol) a 0 °C y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y concentraron para proporcionar el compuesto base (1,5 g, 2,95 mmol, 95 % de rendimiento) como un aceite amarillo. MS (ESI) *m/z* 508,3 $[M+1]^+$.

[00547] (2-(6-(((terc-butildifenilsilil)oxi)metil)quinolin-2-il)ciclohexil)metanol. A una solución agitada de (2-(6-(((terc-butildifenilsilil)oxi)metil)quinolin-2-il)ciclohex-1-en-1-il)metanol de metilo (1,5 g, 2,95 mmol) en metanol (50 mL) se añadió paladio al 10 % sobre carbón (450 mg, humedecido con aprox. 50 % de agua) a temperatura ambiente bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h bajo hidrógeno (~ 2 bar). La mezcla resultante se filtró y el filtrado se concentró para proporcionar el compuesto base (1,3 g, 2,54 mmol, 86 % de rendimiento) como un aceite amarillo que se usó sin purificación adicional. MS (ESI) *m/z* 510,3 $[M+1]^+$.

[00548] 6-(((Terc–butildifenilsilil)oxi)metil)-2-(2-(metoximetil)ciclohexil)quinolina. A una solución agitada de (2-(6-(((terc-butildifenilsilil)oxi)metil)quinolin-2-il)ciclohexil)metanol (750 mg, 1,47 mmol) en diclorometano (20 mL) se añadió tetrafluoroborato de trimetiloxonio (409 mg, 2,76 mmol) y 2,6-di-terc-butilpiridina (844 mg, 4,41 mmol) a temperatura ambiente. Luego, la mezcla de reacción se agitó durante 12 h a temperatura ambiente bajo nitrógeno. La solución resultante se purificó por cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo al 0 a 20% en éter de petróleo). Las fracciones que contenían el producto deseado se recogieron y evaporaron a presión reducida para proporcionar el compuesto base (700 mg, 1,33 mmol, 90 % de rendimiento) como un aceite amarillo. MS (ESI) *m/z* 524,3 $[M+1]^+$.

[00549] (2-(2-(metoximetil)ciclohexil)quinolin-6-il)metanol. A una solución agitada de 6-(((terc-butildifenilsilil)oxi)metil)-2-(2-(metoximetil)ciclohexil)quinolina (500 mg, 0,95 mmol) en acetonitrilo (3 mL) y agua (3 mL) se añadió TFA (9,0 mL) a temperatura ambiente. Luego, la mezcla de reacción se agitó durante 2 h a 60 ºC bajo nitrógeno. La solución resultante se concentró. El producto en crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo al 20 a 70% en éter de petróleo). Las fracciones que contenían el producto deseado se recogieron y evaporaron a presión reducida para proporcionar el compuesto base (270 mg, 0,94 mmol, 99 % de rendimiento) como un aceite amarillo. MS (ESI) *m/z* 286,2 $[M+1]^+$.

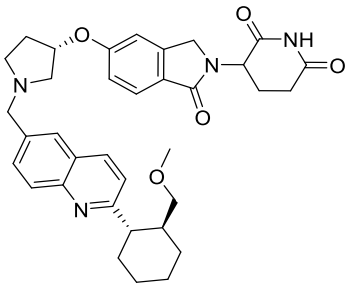
[00550] (2-((1R,2R)-2-(Metoximetil)ciclohexil)quinolin-6-il)metanol. El (2-(2-(metoximetil)ciclohexil)quinolin-6-il)metanol (600 mg, 2,1 mmol) se purificó mediante SFC preparativa con las siguientes condiciones: columna: Chiralpak IG, 3 x 25 cm, 5 µm; fase móvil A: dióxido de carbono, fase móvil B: metanol (0,1% 2M amoníaco-metanol); tasa de flujo: 70 mL/min; gradiente: isocrático 50% B; temperatura de columna (ºC): 35; (+++)contrapresión (bar): 100; longitud de onda: 220 nm; RT_1 (mín.): 3,78; RT_2 (mín.): 6,57; disolvente de la muestra: metanol-----preparativo; volumen de inyección: 4,8 mL; número de ciclos: 4. Las fracciones que contenían el producto deseado se recogieron y evaporaron a presión reducida para proporcionar el compuesto base (70 mg, 0,26 mmol, 12 % de rendimiento). MS (ESI) *m/z* 272,2 $[M+1]^+$.

[00551] 2-((1R,2R)-2-(Metoximetil)ciclohexil)quinolina-6-carbaldehído. A una solución agitada de (2-((1R,2R)-2-(metoximetil)ciclohexil)quinolin-6-il)metanol (70 mg, 0,26 mmol) en diclorometano (5 mL) se añadió dióxido de manganeso (426 mg, 4,90 mmol) a temperatura ambiente. Luego, la mezcla de reacción se agitó durante 12 h a temperatura ambiente bajo nitrógeno. La mezcla resultante se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto base (65 mg, 0,23 mmol, 88 % de rendimiento) como un aceite amarillo. MS (ESI) *m/z* 286,1 $[M+1]^+$.

[00552] 3-(5-(((S)-1-((2-((1R,2R)-2-(Metoximetil)ciclohexil)quinolin-6-il)metil)pirrolidin-3-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona. A una solución agitada de 2-((1R,2R)-2-(metoximetil)ciclohexil)quinolina-6-carbaldehído (70 mg, 0,24 mmol), 3-(1-oxo-5-(((S)-pirrolidin-3-il)oxi)isoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona; ácido 2,2,2-trifluoroacético (110 mg, 0,25 mmol), trietilamina (50 mg, 0,5 mmol) en diclorometano (5 mL) previamente agitado durante 15 min se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (212 mg, 1,00 mmol) a 0 °C y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 12 h bajo nitrógeno. La solución resultante se purificó por cromatografía en gel de sílice (metanol al 0 a 15 % en diclorometano). Las fracciones puras se evaporaron y se purificaron más mediante HPLC preparativa con las siguientes condiciones: Columna: Columna Sunfire prep C18 OBD, 19×150 mm 5 µm 10 nm; fase móvil A: agua (ácido fórmico al 0,1), fase móvil B: acetonitrilo; tasa de flujo: 60 mL/min; gradiente: 10 B a 30 B en 10 min; 254/210nm; RT_1:9,67. Las fracciones que contenían el producto deseado se recogieron y evaporaron a presión reducida para producir el compuesto base (46,1 mg, 0,077 mmol, 32 % de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}RMN H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,96 (s, 1H), 8,22 (d, *j* = 8,5 Hz, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,90 (d, *j* = 8,6 Hz, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,69 (dd, *j* = 8,6, 1,8 Hz, 1H), 7,60 (d, *j* = 8,4 Hz, 1H), 7,42 (d, *j* = 8,5 Hz, 1H), 7,11 (s, 1H), 7,00 (m, 1H), 5,06 (m, 2H), 4,43-4,17 (m, 2H), 3,89-3,72 (m, 2H), 3,41-3,30 (m, 2H), 3,24-3,15 (m, 1H), 3,00-2,58 (m, 8H), 2,55 (m, 1H), 2,45-2,24 (m, 3H), 2,06-1,72 (m, 6H), 1,45 (m, 4H); MS (ESI) *m/z* 597,3 $[M+1]^+$.

Ejemplo S112. 3-(5-(((S)-1-((2-((1S,2S)-2-(Metoximetil)ciclohexil)quinolin-6-

il)metil)pirrolidin-3-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona



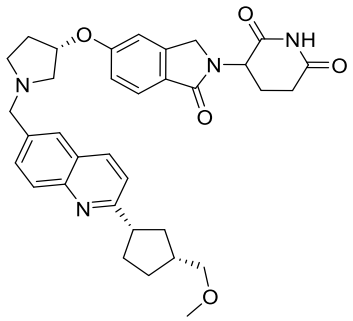
[00553] (2-((1S,2S)-2-(Metoximetil)ciclohexil)quinolin-6-il)metanol. El (2-(2-(metoximetil)ciclohexil)quinolin-6-il)metanol (600 mg, 2,10 mmol) se purificó mediante SFC preparativa con las siguientes condiciones: columna: Chiralpak IG, 3 x 25 cm, 5 µm; fase móvil A: dióxido de carbono, fase móvil B: metanol (0,1% 2M amoníaco-metanol); tasa de flujo: 70 mL/min; gradiente: isocrático 50% B; temperatura de columna (ºC): 35; (+++)contrapresión (bar): 100; longitud de onda: 220 nm; RT_1 (mín.): 3,78; RT_2 (mín.): 6,57; disolvente de la muestra: metanol-----preparativo; volumen de inyección: 4,8 mL; número de ciclos: 4. Las fracciones que contenían el producto deseado se recogieron y evaporaron a presión reducida para proporcionar el compuesto base (70 mg, 0,24 mmol, 12 % de rendimiento). MS (ESI) *m/z* 286,1 $[M+1]^+$.

[00554] 2-((1S,2S)-2-(Metoximetil)ciclohexil)quinolina-6-carbaldehído. A una solución agitada de (2-((1S,2S)-2-(metoximetil)ciclohexil)quinolin-6-il)metanol (70 mg, 0,24 mmol) en diclorometano (5 mL) se añadió dióxido de manganeso (426 mg, 4,90 mmol) a temperatura ambiente. Luego, la mezcla de reacción se agitó durante 12 h a temperatura ambiente bajo nitrógeno. La mezcla resultante se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto base (13 mg, 0,046 mmol, 0,19 % de rendimiento) como un aceite amarillo. MS (ESI) *m/z* 284,1 $[M+1]^+$.

[00555] 3-(5-(((S)-1-((2-((1S,2S)-2-(Metoximetil)ciclohexil)quinolin-6-il)metil)pirrolidin-3-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona. Una solución de 2-[(1S,2S)-2-(metoximetil)ciclohexil]quinolina-6-carbaldehído (50 mg, 0,18 mmol), ácido 3-(1-oxo-5-(((S)-pirrolidin-3-il)oxi)isoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona; ácido 2,2-2-trifluoroacético (94 mg, 0,21 mmol) y trietilamina (50 mg, 0,5 mmol) en diclorometano (5 mL) se agitó durante 10 min a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno. Luego a la mezcla anterior se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (150 mg, 0,71 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 1 ha temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (metanol al 0 a 15 % en diclorometano) y se purificó adicionalmente con HPLC preparativa con las siguientes condiciones: Columna Sunfire Prep C18 OBD, 19×150 mm 5 µm 10 nm; Fase Móvil A: agua (ácido fórmico al 0,1%), Fase Móvil B: acetonitrilo; tasa de flujo: 60 mL/min; Gradiente: 10 B a 30 B en 10 min; 254/210nm; RT1:9,67; RT2. Las fracciones que contenían el producto deseado se recogieron y evaporaron a presión reducida para producir el compuesto base. (17,8 mg, 0,03 mmol, 18 % de rendimiento)

como un sólido blanco. ^{1}RMN H (300 MHz, DMSO-d_6) d 10,96 (s, 1H), 8,22 (d, *j* = 8,5 Hz, 1H), 7,90 (d, *j* = 8,6 Hz, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,69 (dd, *j* = 8,6, 1,8 Hz, 1H), 7,60 (d, *j* = 8,4 Hz, 1H), 7,42 (d, *j* = 8,5 Hz, 1H), 7,11 (s, 1H), 7,00 (m, 1H), 5,06 (m, 2H), 4,43-4,17 (m, 2H), 3,89-3,72 (m, 2H), 3,41-3,20 (m, 1H), 3,24-3,15 (m, 1H), 3,00-2,58 (m, 8H), 2,55 (m, 1H), 2,43-2,24 (m, 3H), 2,06-1,72 (m, 6H), 1,49 (m, 4H); MS (ESI) *m/z* 597,3 [M+1]+.

Ejemplo S113. 3-(5-(((S)-1-((2-((1S,3R)-3-(metoximetil)ciclopentil)quinolin-6-il)metil)pirrolidin-3-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona



[00556] 3-(((Trifluorometil)sulfonil)oxi)ciclopent-2-eno-1-carboxilato de metilo. A una solución de 3-oxociclopentano-1-carboxilato de metilo y N,N-diisopropiletilamina (28,7 mL, 80,9 mmol) en tolueno (100 mL) se calentaron a 45 °C. Después de alcanzar los 45 °C, se añadió por goteo anhídrido trifluorometanosulfónico (26,5 mL, 157,51 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a 45 °C durante 30 min bajo nitrógeno. A la mezcla se añadió agua y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se concentraron y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo al 0 a 10% en éter de petróleo). Las fracciones que contenían el producto deseado fueron recolectadas y se evaporó a presión reducida para producir el compuesto base (17,5 g, 63,82 mmol, 78 % de rendimiento) como un aceite de color amarillo

[00557] 3-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)ciclopent-2-eno-1-carboxilato de metilo. A una solución de 3-(trifluorometilsulfoniloxi)ciclopent-2-ene-1-carboxilato de metilo (10 g, 36,47 mmol) y bis(pinacolato)diboro (11,1 g, 43,71 mmol) en 1,4-dioxano (100 mL) se añadió acetato de potasio (4,65 g, 36,47 mmol) y [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) (3 g, 3,67 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 16 h bajo nitrógeno. Se añadió agua a la mezcla y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se concentraron y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo al 0 a 10% en éter de petróleo). Las fracciones que contenían el producto deseado se recogieron y evaporaron a presión reducida para proporcionar el compuesto base (8,6 g, 34,11 mmol, 93 % de rendimiento) como un aceite amarillo claro.

[00558] 3-[6-[[Terc-butil(difenil)silil]oximetil]-2-quinolil]ciclopent-2-eno-1-carboxilato de metilo. A una solución de 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborlan-2-il)ciclopent-2-eno-1-

carboxilato de metilo (6 g, 23,8 mmol), 6-(((terc-butildifenilsilil)oxi)metil)-2-cloroquinolina y carbonato de cesio (10 g, 30,77 mmol) en 1,4-dioxano (100 mL) y agua (10 mL) se añadió [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) (1,3 g, 1,59 mmol) en varias porciones a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a 80 °C durante 2 h bajo nitrógeno. Se añadió agua a la mezcla y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se concentraron y el residuo se purificó mediante flash inverso (acetonitrilo al 30-80 % + 0,05 % de bicarbonato de amonio en agua, durante 20 min). Las fracciones que contenían el producto deseado se recogieron y evaporaron a presión reducida para proporcionar el compuesto base (1,46 g, 2,79 mmol, rendimiento del 11 %).) como un aceite amarillo . MS (ESI) *m/z* 522,3 $[M+1]^+$.

[00559] 3-(6-(((Terc-butildifenilsilil)oxi)metil)quinolin-2-il)ciclopentano-1-carboxilato de metilo. A una solución de 3-[6-[[terc-butil(difenil)silil]oximetil]-2-quinolil]ciclopent-2-eno-1-carboxilato de metilo (1,7 g, 3,26 mmol) en acetato de etilo (30 mL) se añadió paladio al 10% sobre carbón, humedecido con aprox. 50 % de agua al (350 mg, 2,49 mmol) a temperatura ambiente bajo nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h bajo hidrógeno. Se añadió acetato de etilo a la mezcla y se filtró. Las fracciones que contenían el producto deseado se recogieron y evaporaron a presión reducida para proporcionar el compuesto base (1,7 g, 3,24 mmol, 99 % de rendimiento) como un aceite amarillo. MS (ESI) *m/z* 524,3 $[M+1]^+$.

[00560] (3-(6-(((Terc-butildifenilsilil)oxi)metil)quinolin-2-il)ciclopentil)metanol. A una solución de 3-(6-(((terc-butildifenilsilil)oxi)metil)quinolin-2-il)ciclopentano-1-carboxilato de metilo (1,7 g, 1,72 mmol) en THF (20 mL) se añadió hidruro de litio y aluminio. (2,5 M en THF, 1,4 mL, 1,72 mmol) en varias porciones a 0 °C. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 5 min bajo nitrógeno. La mezcla se inactivó con una pequeña cantidad de sulfato de sodio decahidrato y se filtró con THF. Las fracciones que contenían el producto deseado se recogieron y evaporaron a presión reducida para proporcionar el compuesto base (1,5 g, 1,75 mmol, 88 % de rendimiento) como un aceite amarillo. MS (ESI) *m/z* 496,3 $[M+1]^+$.

[00561] 6-(((T-butildifenilsilil)oxi)metil)-2-(3-(metoximetil)ciclopentil)quinolona. A una solución de (3-(6-(((Terc-butildifenilsilil)oxi)metil)quinolin-2-il)ciclopentilo) metanol (1,5 g, 1,0 mmol) y 2,6-di-terc-butilpiridina (1,8 g, 3,1 mmol) en diclorometano (15 mL) se añadió tetrafluoroborato de trimetiloxonio (900 mg, 2,1 mmol) en varias porciones a 0 °C. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 7 h bajo nitrógeno. A la mezcla se añadió poca agua, se extrajo con diclorometano y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo al 0 a 20% en éter de petróleo). Las fracciones que contenían el producto deseado se recogieron y evaporaron a presión reducida para proporcionar el compuesto base (480 mg, 0,45 mmol, 44 % de rendimiento) como un aceite amarillo. MS (ESI) *m/z* 510,3 $[M+1]^+$.

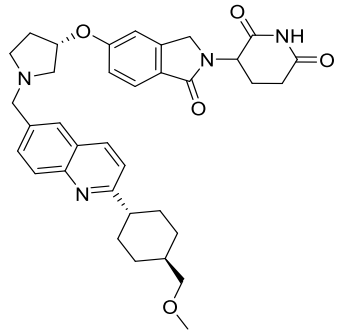
[00562] (2-((1S,3R)-3-(metoximetil)ciclopentil)quinolin-6-il)metanol. A una solución de 6-(((terc-butildifenilsilil)oxi)metil)-2-(3-(metoximetil)ciclopen-til)quinolona (470 mg, 0,49 mmol) en THF (10 mL) se añadió fluoruro de tetrabutilamonio (290 mg, 0,49 mmol) en varias porciones a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h bajo nitrógeno. La mezcla se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo al 0 a 50 % en éter de petróleo) y se purificó adicionalmente mediante HPLC quiral preparativa con las siguientes condiciones: Columna: Chiralpak IH, 2*25 cm, 5 μm; fase móvil A: hexano (0,5% 2M amoníaco -metanol)--HPLC, fase móvil B: etanol--HPLC; tasa de flujo: 20 mL/min; Gradiente: 30% B a 30% B en 25 min; longitud de onda: 220/254 nm; RT1 (mín.): 8,197; RT2 (min): 15,177; disolvente de la muestra: etano–HPLC; volumen de inyección: 0,75 mL; número de ciclos: 4. Las fracciones que contenían el producto deseado se recogieron y evaporaron a presión reducida para proporcionar el compuesto base (11 mg, 0,04 mmol, 5 % de rendimiento) como un aceite amarillo. MS (ESI) *m/z* 272,0 $[M+1]^+$.

[00563] 2-((1S,3R)-3-(metoximetil)ciclopentil)quinolina-6-carbaldehído. A una solución de (2-((1S,3R)-3-(metoximetil)ciclopentil)quinolin-6-il)metanol (11 mg, 0,04 mmol) en diclorometano (4 mL) se añadió dióxido de manganeso (36 mg, 0,41 mmol). La mezcla resultante se agitó a 50 °C durante 12 h bajo nitrógeno. La mezcla se filtró y se concentró. Las fracciones que contenían el producto deseado se recogieron y evaporaron a presión reducida para proporcionar el compuesto base (14 mg, 0,04 mmol, 93 % de rendimiento) como un aceite amarillo. MS (ESI) *m/z* 270,2 $[M+1]^+$.

[00564] 3-(5-(((S)-1-((2-((1S,3R)-3-(Metoximetil)ciclopentil)quinolin-6-il)metil)pirrolidin-3-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona. A una solución de 2-((1S,3R)-3-(metoximetil)ciclopentil)quinolina-6-carbaldehído (14 mg, 0,05 mmol) y 3-(1-oxo-5-(((S)-pirrolidin-3-il)oxi)isoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona; ácido 2,2,2-trifluoroacético (40 mg, 0,09 mmol) en diclorometano (5 mL) se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (30 mg, 0,14 mmol) y trietilamina (0,04 mL, 0,23 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 12 h bajo nitrógeno. La mezcla se purificó por cromatografía en gel de sílice (0-10 % de metanol en diclorometano) y se purificó más por HPLC preparativa con las siguientes condiciones: (Columna: XSelect CSH C18 OBD 30*150 mm 5 μm, n; fase móvil A: agua (0,05 % TFA), fase móvil B: acetonitrilo, tasa de flujo: 60 mL/min, gradiente: 2 % B a 23 % B en 10 min, 23 % B, longitud de onda: 254 nm, temperatura ambiente$_1$(mín.): 9,2. Las fracciones que contenían el producto deseado se recogieron y evaporaron a presión reducida para proporcionar el compuesto base (6,9 mg, 0,01 mmol, 22 % de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}H RMN (400 MHz, metanol-d_4) δ 8,81 (m, 1H), 8,33 (m, 1H), 8,23 (m, 1H), 8,13 (m, 1H), 7,96 (m, 1H), 7,71 (m, 1H), 7,15 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,07 (t, *J* = 8,2 Hz, 1H), 5,35 (m, 1H), 5,16-5,07 (m, 1H), 4,76 (m, 2H), 4,48 (m, 1H), 3,90-3,50 (m, 5H), 3,48-3,30 (m, 5H), 2,90-2,87

(m, 1H), 2,77-2,74 (m, 1H), 2,65-2,57 (m, 2H), 2,55-2,30 (m, 3H), 2,21-2,09 (m, 4H), 2,05-1,94 (m, 1H), 1,58 (m, 1H); MS (ESI) *m/z* 583,2 $[M+1]^+$.

Ejemplo S114. 3-(5-(((S)-1-((2-((1r,4S)-4-(Metoximetil)ciclohexil)quinolin-6-il)metil)pirrolidin-3-il)oxi)-1- oxoisoindolin-2-il) piperidina-2,6-diona



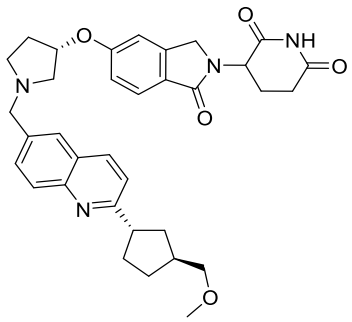
[00565] (2-((1r,4r)-4-(metoximetil)ciclohexil)quinolin-6-il)metanol. El (2-(4-(metoximetil)ciclohexil)quinolin-6-il)metanol (60 mg, 0,21 mmol) se purificó mediante HPLC quiral preparativa (Columna: CHIRALPAK IA-3, 4,6 x 50 mm 3 μm; Fase móvil A : hexano (dietilamina al 0,1 %): etanol = 85: 15; tasa de flujo: 1 mL/min) para proporcionar el compuesto base (20 mg, 0,07 mmol, 33 % de rendimiento) como un aceite de color amarillo claro. MS (ESI) *m/z* 286,1 $[M+1]^+$

[00566] 2-((1r,4r)-4-(metoximetil)ciclohexil)quinolina-6-carbaldehído. A una solución agitada de (2-((1r,4r)-4-(metoximetil)ciclohexil)quinolin-6-il)metanol (20 mg, 0,07 mmol) en diclorometano (5 mL) se añadió dióxido de manganeso (92 mg, 1,05 mmol). La mezcla resultante se agitó a 50 °C durante 12 h bajo nitrógeno. La mezcla se diluyó, se filtró y el filtrado se concentró para proporcionar el compuesto base (16 mg, 0,056 mmol, 80 % de rendimiento) como un sólido blanco. MS (ESI) *m/z* 284,2 $[M+1]^+$

[00567] 3-(5-(((S)-1-((2-((1r,4S)-4-(Metoximetil)ciclohexil)quinolin-6-il)metil)-pirrolidin-3-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona. A una mezcla agitada de 2-((1r,4r)-4-(metoximetil)ciclohexil)quinolina-6-carbaldehído (16 mg, 0,056 mmol), 3-[1-oxo-5-[(3S)-pirrolidin-3-il]oxi-isoindolin-2-il]piperidina-2,6-diona; ácido 2,2,2-trifluoroacético (25 mg, 0,056 mmol) y trietilamina (0,02 mL, 0,12 mmol) en diclorometano (5 mL) se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (50 mg, 0,24 mmol) en varias porciones y se agitó a temperatura ambiente durante 2 h bajo nitrógeno. La mezcla se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (metanol al 0-10% en diclorometano) en primer lugar y posteriormente por HPLC quiral preparativa con las siguientes condiciones: Columna: XBridge Prep Phenyl OBD, 19*250 mm, 5 μm; Fase Móvil A: agua (0,1% de ácido fórmico), Fase Móvil B: acetonitrilo; Tasa de flujo: 60 mL/min; Gradiente: 16% B a 41% B en 9 min, 41% B; Longitud de onda: 254/210 nm; RT1 (mín.): 7,13. Las fracciones que contenían el producto deseado se recogieron y evaporaron a presión reducida para proporcionar el compuesto base (7,5 mg, 0,012 mmol, 21 % de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}RMN H (400 MHz, metanol-

d_4) δ 8,30 (m, 1H), 8,24 (m, 1H), 8,12 (m, 1H), 7,95 (m, 1H), 7,80 (m, 1H), 7,71 (m, 1H), 7,50 (m, 1H) , 7,15 (m, 2H), 5,20 (m, 2H), 4,50 (m, 2H), 4,20 (m, 2H), 3,50-3,20 (m, 8H), 3,10 (m, 1H),2,92–2,83 (m , 2H), 2,82–2,73 (m, 1H), 2,63 (m, 2H), 2,30–2,10 (m, 2H), 2,00 (m, 1H), 1,88 (m, 3H), 1,20 (m, 2H); ; MS (ESI) *m/z* 597,3 $[M+1]^+$.

Ejemplo S115. 3-(5-(((S)-1-((2-((1S,3S)-3-(Metoximetil)ciclopentil)quinolin-6-il)metil)pirrolidin-3-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona



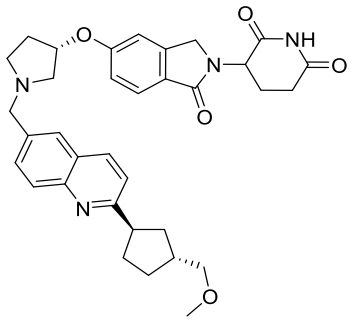
[00568] (2-((1S,3S)-3-(Metoximetil)ciclopentil)quinolin-6-il)metanol. A una solución de 6-(((terc-butildifenilsilil)oxi)metil)-2-(3-(metoximetil)ciclopentil)quinolona (470 mg, 0,92 mmol) en THF (10 mL) se añadió fluoruro de tetrabutilamonio (290 mg, 1,10 mmol) en varias porciones a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h bajo nitrógeno. La mezcla se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (0 a 50% acetato de etilo en éter de petróleo) y las fracciones puras se evaporaron. El producto en crudo se purificó adicionalmente mediante HPLC quiral preparativa con las siguientes condiciones: Columna: Chiralpak IH, 2*25 cm, 5 μm; fase móvil A: hexano (0,5% 2M amoníaco -metanol)--HPLC, fase móvil B: etanol--HPLC; tasa de flujo: 20 mL/min; Gradiente: 30% B a 30% B en 25 min; longitud de onda: 220/254 nm; RT1 (mín.): 8,197; RT2 (min): 15,177; disolvente de muestra: etano–HPLC; volumen de inyección: 0,75 mL; número de ciclos: 4. Las fracciones que contenían el producto deseado se recogieron y evaporaron a presión reducida para proporcionar el compuesto base (61 mg, 0,22 mmol, 24 % de rendimiento) como un aceite amarillo. MS (ESI) *m/z* 272,0 $[M+1]^+$.

[00569] 2-((1S,3S)-3-(metoximetil)ciclopentil)quinolina-6-carbaldehído. A una solución de (2-((1S,3S)-3-(metoximetil)ciclopentil)quinolin-6-il)metanol (61, mg, 0,22 mmol) en diclorometano (4 mL) se añadió dióxido de manganeso (36 mg, 0,41 mmol). La mezcla resultante se agitó a 50 °C durante 12 h bajo nitrógeno. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró para proporcionar el compuesto base (55 mg, 0,20 mmol, 90 % de rendimiento) como un aceite amarillo. MS (ESI) *m/z* 270,2 $[M+1]^+$.

[00570] 3-(5-(((S)-1-((2-((1S,3S)-3-(Metooximetil)ciclopentil)quinolin-6-il)metil)pirrolidin-3-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona. A una solución de 2-((1S,3S)-3-(metoximetil)ciclopentil)quinolina-6-carbaldehído (55 mg, 0,05 mmol) y 3-(1-oxo-5-(((S)-pirrolidin- 3-il)oxi)isoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona; Ácido 2,2,2-trifluoroacético (110

mg, 0,09 mmol) en diclorometano (5 mL) se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (110 mg, 0,14 mmol) y trietilamina (0,02 mL, 0,23 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 12 h bajo nitrógeno. La mezcla se purificó por cromatografía en gel de sílice (0-10 % metanol en diclorometano) y se purificó adicionalmente por HPLC preparativa con las siguientes condiciones: Columna: x select CSH C18 OBD 30*150 mm 5 μm, n; fase móvil A: agua (0,1% de ácido fórmico), fase móvil B: acetonitrilo; tasa de flujo: 60 mL/min; Gradiente: 2% B a 20% B en 10 min, 20% B; longitud de onda: 254 nm; RT_1 (mín.): 9,8. Las fracciones que contenían el producto deseado se recogieron y evaporaron a presión reducida para proporcionar el compuesto base (43,6 mg, 0,0718 mmol, rendimiento del 30 % como un sólido blanco. ^{1}RMN H (300 MHz, metanol-d_4) δ 8,24 (d, *j* = 8,6 Hz, 1H), 8,02 (d, *j* = 8,7 Hz, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,80-7,77 (m, 1H), 7,70 (d, *j* = 8,4 Hz, 1H), 7,52 (d, *j* = 8,6 Hz, 1H), 7,12-6,99 (m, 2H), 5,15-5,09 (m, 2H), 4,42 (m, 2H), 4,24 (m, 2H), 3,42 (m, 7H), 3,08 (m, 1H), 2,98-2,81 (m, 2H), 2,57-2,37 (m, 3H), 2,29 (m, 1H), 2,16 (m, 3H), 1,95 (m, 2H), 1,74-1,54 (m, 2H) ; MS (ESI) *m/z* 583,2 $[M+1]^+$.

Ejemplo S116. 3-(5-(((S)-1-((2-((1R,3R)-3-(Metoximetil)ciclopentil)quinolin-6-il)metil)pirrolidin-3-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona



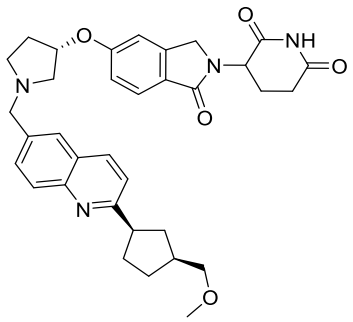
[00571] (2-((1R,3R)-3-(Metoximetil)ciclopentil)quinolin-6-il)metanol. A una solución de 6-(((terc-butildifenilsilil)oxi)metil)-2-(3-(metoximetil)ciclopentil)quinolona (470 mg, 0,92 mmol) en THF (10 mL) se añadió fluoruro de tetrabutilamonio (290 mg, 1,10 mmol) en varias porciones a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h bajo nitrógeno. La mezcla se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (0 a 50% acetato de etilo en éter de petróleo) y las fracciones puras se evaporaron. El producto en crudo se purificó adicionalmente mediante HPLC quiral preparativa con las siguientes condiciones: Columna: Chiralpak IH, 2*25 cm, 5 μm; fase móvil A: hexano (0,5% 2M amoníaco -metanol)--HPLC, fase móvil B: etanol--HPLC; tasa de flujo: 20 mL/min; Gradiente: 30% B a 30% B en 25 min; longitud de onda: 220/254 nm; RT1 (mín.): 8,197; RT2 (min): 15,177; disolvente de muestra: etano–HPLC; volumen de inyección: 0,75 mL; número de ciclos: 4. Las fracciones que contenían el producto deseado se recogieron y evaporaron a presión reducida para proporcionar el compuesto base (55 mg, 0,20 mmol, 21 % de rendimiento) como un aceite amarillo. MS (ESI) *m/z* 272,0 $[M+1]^+$.

[00572] 2-((1R,3R)-3-(Metoximetil)ciclopentil)quinolina-6-carbaldehído. A una solución

de (2-((1R,3R)-3-(metoximetil)ciclopentil)quinolin-6-il)metanol (55 mg, 0,20 mmol) en diclorometano (4 mL) se añadió dióxido de manganeso (36 mg, 0,41 mmol). La mezcla resultante se agitó a 50 °C durante 12 h bajo nitrógeno. La mezcla se filtró y el residuo se concentró para proporcionar el compuesto base (52 mg, 0,19 mmol, 95 % de rendimiento) como un aceite amarillo. MS (ESI) *m/z* 270,2 $[M+1]^+$.

[00573] 3-(5-(((S)-1-((2-((1R,3R)-3-(metoximetil)ciclopentil)quinolin-6-il)metil)pirrolidin-3-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona. A una solución de 2-((1R,3R)-3-(metoximetil)ciclopentil)quinolina-6-carbaldehído (52 mg, 0,19 mmol) y 3-(1-oxo-5-(((S)-pirrolidin-3-il)oxi)isoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona; ácido 2,2,2-trifluoroacético (90 mg, 0,09 mmol) en diclorometano (5 mL) se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (90 mg, 0,14 mmol) y trietilamina (0,02 mL, 0,23 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 12 h bajo nitrógeno. La mezcla se purificó por cromatografía en gel de sílice (0-10 % de metanol en diclorometano) y se purificó más por HPLC preparativa con las siguientes condiciones: Columna: XSelect CSH C^{18} OBD 30*150 mm, 5 μm; fase móvil A: agua (0,05% TFA), fase móvil B: acetonitrilo; tasa de flujo: 60 mL/min; Gradiente: 2% B a 20% B en 10 min, 20% B; longitud de onda: 254 nm; RT_1 (mín.): 10,8. Las fracciones que contenían el producto deseado se recogieron y evaporaron a presión reducida para proporcionar el compuesto base (36,4 mg, 0,062 mmol, 33 % de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}RMN H (400 MHz, metanol-d_4) δ 8,77 (d, *j* = 8,8 Hz, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,23 (d, *j* = 8,8 Hz, 1H), 8,11 (d, *j* = 8,7 Hz, 1H), 7,95 (d, *j* = 8,7 Hz, 1H), 7,72-7,70 (m, 1H), 7,16 (d, *j* = 2,6 Hz, 1H), 7,08-7,06 (m, 1H), 5,35 (m, 1H), 5,12-5,10 (m, 1H), 4,75 (s, 2H), 4,52-4,37 (m, 2H), 3,74 (m, 3H), 3,61 (m, 2H), 3,50-3,37 (m, 2H), 3,38 (s, 3H), 2,90-2,87 (m, 1H), 2,82-2,72 (m, 1H), 2,61-2,59 (m, 1H), 2,53-2,46 (m, 1H), 2,42-2,20 (m, 5H), 2,15-1,95 (m, 3H), 1,80-1,66 (m, 2H); MS (ESI) *m/z* 583,3 $[M+1]^+$.

Ejemplo S117. 3-(5-(((S)-1-((2-((1R,3S)-3-(metoximetil)ciclopentil)quinolin-6-il)metil)pirrolidin-3-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona



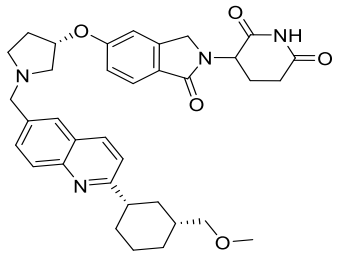
[00574] (2-((1R,3S)-3-(metoximetil)ciclopentil)quinolin-6-il)metanol. A una solución de 6-(((terc-butildifenilsilil)oxi)metil)-2-(3-(metoximetil)ciclopentil)quinolona (470 mg, 0,92 mmol) en THF (10 mL) se añadió fluoruro de tetrabutilamonio (290 mg, 1,10 mmol) en varias porciones a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante

1 h bajo nitrógeno. La mezcla se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (0 a 50% acetato de etilo en éter de petróleo) y las fracciones puras se evaporaron. El producto en crudo se purificó adicionalmente mediante HPLC quiral preparativa con las siguientes condiciones: Columna: Chiralpak IH, 2*25 cm, 5 µm; fase móvil A: hexano (0,5% 2M amoníaco -metanol)--HPLC, fase móvil B: etanol--HPLC; tasa de flujo: 20 mL/min; Gradiente: 30% B a 30% B en 25 min; longitud de onda: 220/254 nm; RT1 (mín.): 8,197; RT2 (min): 15,177; disolvente de la muestra: etanol - HPLC; volumen de inyección: 0,75 mL; número de ciclos: 4. Las fracciones que contenían el producto deseado se recogieron y evaporaron a presión reducida para proporcionar el compuesto base (11 mg, 0,04 mmol, 4 % de rendimiento) como un aceite amarillo. MS (ESI) *m/z* 272,0 $[M+1]^+$.

[00575] 2-((1R,3S)-3-(metoximetil)ciclopentil)quinolina-6-carbaldehído. A una solución de (2-((1R,3S)-3-(metoximetil)ciclopentil)quinolin-6-il)metanol (13 mg, 0,04 mmol) en diclorometano (4 mL) se añadió dióxido de manganeso (34 mg, 0,39 mmol). La mezcla resultante se agitó a 50 °C durante 12 h bajo nitrógeno. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró para proporcionar el compuesto base (10 mg, 0,037 mmol, 92 % de rendimiento) como un aceite amarillo. MS (ESI) *m/z* 270,2 $[M+1]^+$.

[00576] 3-(5-(((S)-1-((2-((1R,3S)-3-(metoximaetil)ciclopentil)quinolin-6-il)metil)pirrolidin-3-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona. A una solución de 2-((1R,3S)-3-(metoximetil)ciclopentil)quinolina-6-carbaldehído (10 mg, 0,037 mmol) y 3-(1-oxo-5-(((S)-pirrolidin- 3-il)oxi)isoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona; ácido 2,2,2-trifluoroacético (40 mg, 0,09 mmol) en diclorometano (5 mL) se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (40 mg, 0,14 mmol) y trietilamina (0,01 mL, 0,23 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 12 h bajo nitrógeno. La mezcla se purificó por cromatografía en gel de sílice (0-10 % metanol en diclorometano) y se purificó adicionalmente por HPLC preparativa con las siguientes condiciones: Columna: XSelect CSH C18 OBD 30 x 150 mm, 5 µm; fase móvil A: agua (TFA al 0,05 %), fase móvil B: acetonitrilo; tasa de flujo: 60 mL/min; Gradiente: 2% B a 20% B en 10 min, 20% B; longitud de onda: 254 nm; RT_1 (mín.): 6,5. Las fracciones que contenían el producto deseado se recogieron y evaporaron a presión reducida para proporcionar el compuesto base (6,9 mg, 0,012 mmol, 32 % de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}RMN H (400 MHz, metanol-d_4) δ 8,64 (d, *j* = 6,9 Hz, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,23-8,16 (m, 1H), 8,05 (m, 1H), 7,84 (m, 1H), 7,72 (m, 1H), 7,15 (s, 1H) , 7,09 (m, 1H), 5,34 (m, 1H), 5,16-5,07 (m, 1H), 4,84 (s, 7H), 4,52-4,37 (m, 2H), 3,82-3,61 (m, 5H), 3,52 -3,33 (m, 4H), 2,97-2,83 (m, 1H), 2,82-2,73 (m, 1H), 2,60-2,20 (m, 6H), 2,13-2,10 (m, 4H), 1,75-1,65 (m, 2H); MS (ESI) *m/z* 583,2 $[M+1]^+$.

Ejemplo S118. 3-(5-(((S)-1-((2-((1S,3R)-3-(Metoximetil)ciclohexil)quinolin-6-il)metil)pirrolidin-3-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona



[00577] **2-(3-Oxociclohex-1-en-1-il)quinolin-6-carboxilato de metilo.** A una solución agitada de 2-cloroquinolina-6-carboxilato de metilo (1,9 g, 8,57 mmol) y 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)ciclohex-2-en-1-ona (1,9 g, 8,56 mmol) en 1,4-dioxano (20 mL) y agua (2 mL) se añadió [1,1′-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) (700 mg, 0,91 mmol) y carbonato de sodio (2 g, 18,87 mmol). A la mezcla resultante se añadió agua y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (0 a 50 % acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar el compuesto base (2,20 g, 7,82 mmol, 91 % de rendimiento) como un aceite amarillo. MS (ESI) *m/z* 282,0 $[M+1]^+$.

[00578] **2-(3-oxociclohexil)quinolina-6-carboxilato de metilo.** A una solución agitada de 2-(3-oxociclohex-1-en-1-il)quinolin-6-carboxilato de metilo (2,2 g, 7,82 mmol) en acetonitrilo (30 mL) y metanol (15 mL) se añadió paladio al 10 % sobre carbón (660 mg, humedecido con aprox. 55 % de agua) a temperatura ambiente durante 3 h bajo hidrógeno (~2 bar). La mezcla se filtró y el filtrado se concentró para proporcionar el compuesto base (2 g, 7,06 mmol, 90 % de rendimiento) como un sólido de color amarillo claro. MS (ESI) *m/z* 284,2 $[M+1]^+$.

[00579] **2-(3-Metilenciclohexil)quinolina-6-carboxilato de metilo.** A una solución de bromuro de metiltrifenilfosfonio (4,92 g, 13,77 mmol) en THF (30 mL) se añadió por goteo terc-butóxido de potasio (0,5 M en THF, 12,7 mL, 6,35 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 30 min a temperatura ambiente. Luego se añadió por goteo una solución de 2-(3-oxociclohexil)quinolina-6-carboxilato de metilo (1,8 g, 6,35 mmol) en THF (30 mL) a la mezcla anterior a esta temperatura. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 h bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se concentró. Al residuo se añadió agua y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (0 a 20 % de acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar el compuesto base (600 mg, 2,13 mmol, 34 % de rendimiento) como un aceite de color amarillo claro. MS (ESI) *m/z* 282,0 $[M+1]^+$.

[00580] **2-(3-(Hidroximetil)ciclohexil)quinolina-6-carboxilato de metilo.** Una solución de 2-(3-metilenciclohexil)quinolina-6-carboxilato de metilo (600 mg, 2,13 mmol) en 9-borabiciclo[3.3.1]nonano (0,5 M en THF, 40 mL) se agitó durante 12 h a temperatura ambiente. Luego a la mezcla anterior se añadió solución de hidróxido de sodio (3 mol/L, 4,5 mL, 13,5

mmol) a 0 °C y peróxido de hidrógeno (30 % en agua, 4,5 mL) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 3 h a temperatura ambiente bajo nitrógeno. A la mezcla resultante se añadió agua y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron para proporcionar el compuesto base (500 mg, 1,67 mmol, 78 % de rendimiento) como un aceite de color amarillo claro. MS (ESI) *m/z* 300,2 $[M+1]^+$.

[00581] **2-(3-(Metoximetil)ciclohexil)quinolina-6-carboxilato de metilo.** A una solución agitada de 2-[3-(hidroximetil)ciclohexil]quinolina-6-carboxilato de metilo (500 mg, 1,67 mmol) en diclorometano (5 mL) se añadió 2,6-di-terc-butilpiridina (770 mg, 4,03 mmol) y tetrafluoroborato de trimetiloxonio (440 mg, 2,97 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. A la mezcla resultante se añadió agua y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (0 a 40 % de acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar el compuesto base (450 mg, 1,43 mmol, 86 % de rendimiento) como un aceite de color amarillo claro. MS (ESI) *m/z* 314,3 $[M+1]^+$.

[00582] **((2-(3-(Hidroximetil)ciclohexil)quinolin-6-il)metanol.** A una solución agitada de 2-(3-(metoximetil)ciclohexil)quinolina-6-carboxilato de metilo (400 mg, 1,28 mmol) en THF (5 mL) y etanol (5 mL) se añadió borohidruro de sodio (221 mg, 5,84 mmol) y cloruro de calcio anhidro (350 mg, 3,15 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h bajo nitrógeno. Luego, la mezcla se concentró y el residuo se purificó por flash de fase inversa (10-40 % acetonitrilo + 0,05 % bicarbonato de amonio en agua, durante 25 min) para proporcionar el compuesto base (280 mg, 0,98 mmol, 77 % de rendimiento) como un aceite de color amarillo claro. MS (ESI) *m/z* 286,2 $[M+1]^+$.

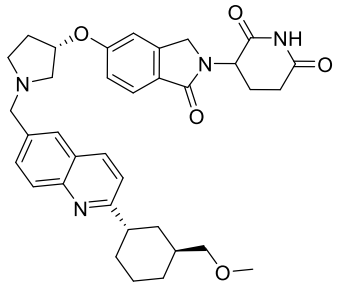
[00583] **(2-((1S,3R)-3-(Metoximetil)ciclohexil)quinolin-6-il)metanol.** El producto (110 mg) se purificó por HPLC quiral preparativa con las siguientes condiciones: Columna: CHIRALPAK IH, 2*25 cm, 5 µm; Fase móvil A: hexano (0,5% 2M amoníaco en metanol)--HPLC, Fase móvil B: isopropanol--HPLC; Tasa de flujo: 20 mL/min; Gradiente: 20% B a 20% B en 25 min; Longitud de onda: 220/254 nm; RT_1 (mín.): 10,688; RT_2 (mín.): 16,376; Disolvente de muestra: etanol--HPLC; Volumen de inyección: 1,5 mL; Número de Ciclos: 2. Las fracciones que contenían el producto deseado se recogieron y evaporaron a presión reducida para proporcionar el compuesto base (45 mg, 0,16 mmol, 41 % de rendimiento) como un aceite de color amarillo claro. MS (ESI) *m/z* 286,2 $[M+1]^+$.

[00584] **2-((1S,3R)-3-(Metoximetil)ciclohexil)quinolina-6-carbaldehído.** A una solución agitada de (2-((1S,3R)-3-(metoximetil)ciclohexil)quinolin-6-il)metanol (45 mg, 0,16 mmol) en diclorometano (6 mL) se añadió dióxido de manganeso (274 mg, 3,15 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante12 h bajo nitrógeno. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró.

El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (0 a 40 % acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar el compuesto base (40 mg, 0,14 mmol, 89 % de rendimiento) como un sólido amarillo claro. MS (ESI) *m/z* 284,3 $[M+1]^+$.

[00585] 3-(5-(((S)-1-((2-((1S,3R)-3-(Metoximetil)ciclohexil)quinolin-6-il)metil)pirrolidin-3-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona. A una solución de 2-((1S,3R)-3-(metoximetil)ciclohexil)quinolina-6-carbaldehído (40 mg, 0,14 mmol), 3-(1-oxo-5-(((S)-pirrolidin- 3-il)oxi)isoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona; ácido 2,2,2-trifluoroacético (100 mg, 0,23 mmol) y trietilamina (39 mg, 0,39 mmol) en diclorometano (5 mL) se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (150 mg, 0,71 mmol). La mezcla se agitó durante 12 h a temperatura ambiente bajo nitrógeno. La mezcla resultante se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0 a 10 % metanol en diclorometano) y HPLC preparativa adicionalmente con las siguientes condiciones: Columna: Sunfire prep C18, 30 x 150 mm, 5 µm; Fase móvil A: agua (ácido fórmico al 0,1%), Fase Móvil B: acetonitrilo; Tasa de flujo: 60 mL/min; Gradiente: 3% B a 24% B en 9 min, 24% B; Longitud de onda: 254/220 nm; RT_1 (mín.): 8,72. Las fracciones que contenían el producto deseado se recogieron y evaporaron a presión reducida para proporcionar el compuesto base para proporcionar el compuesto base (36,6 mg, 0,06 mmol, 42 % de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}RMN H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,24-8,22 (m, 1H), 7,90 (d, *j* = 8,6 Hz, 1H), 7,84 (t, *j* = 1,8 Hz, 1H), 7,70-7,68 (m, 1H), 7,61 (d, *j* = 8,4 Hz, 1H), 7,44 (d, *j* = 8,5 Hz, 1H), 7,11 (t, *j* = 2,3 Hz, 1H), 7,01-6,99 (m, 1H), 5,06-5,02 (m, 2H), 4,43-4,22 (m, 2H), 3,92-3,81 (m, 2H), 3,28-3,17 (m, 5H)), 3,03 (m, 1H), 2,96-2,74 (m, 4H), 2,65-2,55 (m, 2H), 2,38-2,33 (m, 2H), 2,05-1,84 (m, 5H), 1,75 (m, 2H), 1,59-1,28 (m, 3H), 1,00 (m, 1H); MS (ESI) *m/z* 597,2 $[M+1]^+$.

Ejemplo S119. 3-(5-(((S)-1-((2-((1S,3S)-3-(Metoximetil)ciclohexil)quinolin-6-il)metil)pirrolidin-3-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona



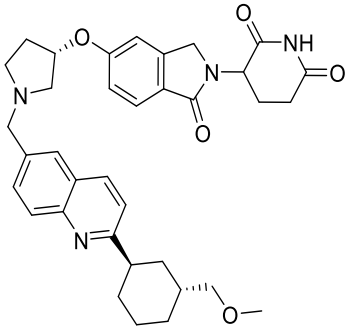
[00586] (2-((1S,3S)-3-(Metoximetil)ciclohexil)quinolin-6-il)metanol. El racemato (110 mg) se purificó por HPLC quiral preparativa con las siguientes condiciones: Columna: CHIRALPAK IH, 2*25 cm, 5 µm; Fase móvil A: hexano (0,5% 2M amoníaco en metanol)--HPLC, Fase móvil B: isopropanol--HPLC; Tasa de flujo: 20 mL/min; Gradiente: 20% B a 20% B en 25 min; Longitud de onda: 220/254 nm; RT_1 (mín.): 10,688; RT_2 (mín.): 16,376; Disolvente de muestra: etanol - HPLC; Volumen de inyección: 1,5 mL; Número ciclos: 2. Las fracciones que contenían el producto deseado se recogieron y evaporaron a presión reducida para proporcionar el

compuesto base (50 mg, 0,17 mmol, 45 % de rendimiento) como un aceite de color amarillo claro. MS (ESI) *m/z* 286,2 $[M+1]^+$.

[00587] 2-((1S,3S)-3-(Metoximetil)ciclohexil)quinolina-6-carbaldehído. A una solución agitada de (2-((1S,3S)-3-(metoximetil)ciclohexil)quinolin-6-il)metanol (50 mg, 0,18 mmol) en diclorometano (6 mL) se añadió dióxido de manganeso (305 mg, 3,5 mmol) a temperatura ambiente bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 h bajo nitrógeno. La mezcla resultante se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0 a 40 % acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar el compuesto base (40 mg, 0,14 mmol, 78 % de rendimiento) como un sólido amarillo claro. MS (ESI) *m/z* 284,2 $[M+1]^+$.

[00588] 3-(5-(((S)-1-((2-((1S,3S)-3-(Metoximetil)ciclohexil)quinolin-6-il)metil)pirrolidin-3-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona. A una solución de 2-((1S,3S)-3-(metoximetil)ciclohexil)quinolina-6-carbaldehído (40 mg, 0,14 mmol), 3-(1-oxo-5-(((S)-pirrolidin- 3-il)oxi)isoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona; ácido 2,2,2-trifluoroacético (100 mg, 0,23 mmol) y trietilamina (39 mg, 0,39 mmol) en diclorometano (5 mL) se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (150 mg, 0,71 mmol). La mezcla se agitó durante 12 h a temperatura ambiente bajo nitrógeno. La mezcla resultante se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (0 a 10 % metanol en diclorometano) y HPLC preparativa con las siguientes condiciones: Columna: Sunfire Prep C18 OBD, 19*250 mm, 10 μm; Fase móvil A: agua (ácido fórmico al 0,1%), Fase Móvil B: acetonitrilo; Tasa de flujo: 25 mL/min; Gradiente: 17% B a 35% B en 9 min, 35% B; Longitud de onda: 254/220 nm; RT_1(mín.): 8,05. Las fracciones que contenían el producto deseado se recogieron y evaporaron a presión reducida para proporcionar el compuesto base (38 mg, 0,06 mmol, 44 % de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}RMN H (300 MHz, metanol-d_4) δ 8,37-8,23 (m, 2H), 8,03 (d, *j* = 8,7 Hz, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,81-7,79 (m, 1H), 7,70-7,68 (m, 1H), 7,51 (d, *j* = 8,6 Hz, 1H), 7,10-7,02 (m, 2H), 5,21-5,07 (m, 2H), 4,49-4,35 (m, 2H), 4,26 (s, 2H), 3,37 (d, *j* = 4,5 Hz, 1H), 3,28 (m, 7H), 3,15-2,75 (m, 4H), 2,57-2,41 (m, 2H), 2,20-1,80 (m, 7H), 1,67-1,34 (m, 3H), 1,12-1,10 (m, 1H); MS (ESI) *m/z* 597,2 $[M+1]^+$.

Ejemplo S120. 3-(5-(((S)-1-((2-((1R,3R)-3-(Metoximetil)ciclohexil)quinolin-6-il)metil)pirrolidin-3-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona



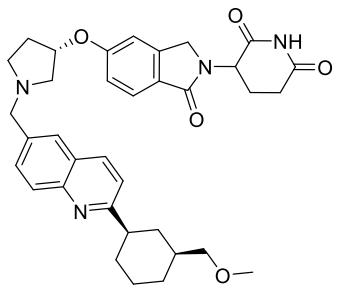
[00589] **(2-((1R,3R)-3-(Metoximetil)ciclohexil)quinolin-6-il)metanol.** Los racematos (75 mg) se purificaron por HPLC quiral preparativa con las siguientes condiciones: Columna: CHIRALPAK IH, 3*25 cm, 5 µm; Fase móvil A: dióxido de carbono, Fase Móvil B: isopropanol: diclorometano =1: 1 (0,1% 2M amoníaco en metanol); Tasa de flujo: 70 mL/min; Gradiente: isocrático 50% B; Temperatura de la columna (ºC): 35; Contrapresión (bar): 100; Longitud de onda: 254 nm; RT_1 (mín.): 2,46; RT_2 (mín.): 5,94; Disolvente de muestra: Diclorometano--HPLC; Volumen de inyección: 4,8 mL; Número de ciclos: 4. Las fracciones puras se evaporaron para proporcionar el compuesto base (30 mg, 0,11 mmol, 40 % de rendimiento) como un aceite de color amarillo claro. MS (ESI) *m/z* 286,2 $[M+1]^+$.

[00590] **2-((1R,3R)-3-(Metoximetil)ciclohexil)quinolina-6-carbaldehído.** A una solución agitada de (2-((1R,3R)-3-(metoximetil)ciclohexil)quinolin-6-il)metanol (35 mg, 0,12 mmol) in diclorometano (5 mL) se añadió dióxido de manganeso (213 mg, 2,45 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 12 h bajo nitrógeno. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (0 a 40 % acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar el compuesto base (30 mg, 0,11 mmol, 86 % de rendimiento) como un sólido amarillo claro. MS (ESI) *m/z* 284,1 $[M+1]^+$.

[00591] **3-(5-(((S)-1-((2-((1R,3R)-3-(Metoximetil)ciclohexil)quinolin-6-il)metil)pirrolidin-3-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona.** A una solución de 2-((1R,3R)-3-(metoximetil)ciclohexil)quinolina-6-carbaldehído (30 mg, 0,11 mmol), 3-(1-oxo-5-(((S)-pirrolidin-3-il)oxi)isoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona; ácido 2,2,2-trifluoroacético (75 mg, 0,17 mmol) y trietilamina (31 mg, 0,31 mmol) en diclorometano (5 mL) se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (110 mg, 0,52 mmol). La mezcla se agitó durante 12 h a temperatura ambiente bajo nitrógeno. La mezcla resultante se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0 a 10 % metanol en diclorometano) y HPLC preparativa adicional con las siguientes condiciones: Columna: Sunfire prep C18, 30 x 150 mm, 5 µm; Fase móvil A: agua (ácido fórmico al 0,1%), Fase Móvil B: acetonitrilo; Tasa de flujo: 60 mL/min; Gradiente: 3% B a 25% B en 9 min, 25% B; Longitud de onda: 254/220 nm; RT_1(mín.): 8,9. Las fracciones que contenían el producto deseado se recogieron y evaporaron a presión reducida para proporcionar el compuesto base (23,1 mg, 0,039 mmol, 36 % de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}RMN H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,26-8,16 (m, 1H), 7,89 (d, *j* = 8,6 Hz, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,69-7,67 (m, 1H), 7,61 (d, *j* = 8,4 Hz, 1H), 7,45 (d, *j* = 8,6 Hz, 1H), 7,10 (t, *j* = 2,3 Hz, 1H), 7,01-6,99 (m, 1H), 5,11-4,96 (m, 2H), 4,37 (d, *j* = 17,2 Hz, 1H), 4,24-4,22 (m, 1H), 3,87-3,74 (m, 2H), 3,51 (m, 1H), 3,40 (d, *j* = 7,3 Hz, 2H), 3,27 (s, 3H), 3,17-3,04 (m, 1H), 2,99-2,85 (m, 2H), 2,80-2,66 (m, 2H), 2,59 (m, 1H), 2,36- 2,32 (m, 2H), 2,14-1,92 (m, 3H), 1,89-1,68 (m, 4H), 1,54 (d, J = 12,7 Hz, 4H); MS (ESI) *m/z* 597,2 $[M+1]^+$.

Ejemplo S121. 3-(5-(((S)-1-((2-((1R,3S)-3-(Metoximetil)ciclohexil)quinolin-6-

il)metil)pirrolidin-3-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona



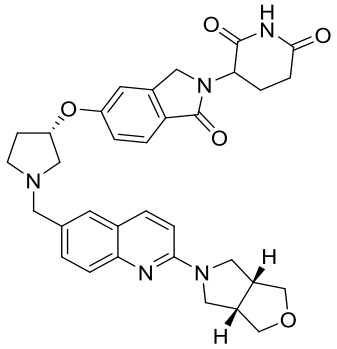
[00592] **(2-((1R,3S)-3-(Metoximetil)ciclohexil)quinolin-6-il)metanol.** Los racematos (75 mg) fueron purificados por HPLC Chiral preparativa con las siguientes condiciones: Columna: CHIRALPAK IH, 3*25 cm, 5 µm; Fase móvil A: dióxido de carbono, Fase Móvil B: Isopropanol: diclorometano =1: 1(0,1% 2M amoníaco en metanol); Tasa de flujo: 70 mL/min; Gradiente: isocrático 50% B; Temperatura de columna (°C): 35; Contrapresión (bar): 100; Longitud de onda: 254 nm; RT_1 (mín.): 2,46; RT_2 (mín.): 5,94; Disolvente de Muestra: diclorometano--HPLC; Volumen de inyección: 4,8 mL; Número de ciclos: 4. Las fracciones puras se evaporaron para proporcionar el compuesto base (30 mg, 0,10 mmol, 40 % de rendimiento) como un aceite de color amarillo claro. MS (ESI) *m/z* 286,2 $[M+1]^+$.

[00593] **2-((1R,3S)-3-(Metoximetil)ciclohexil)quinolina-6-carbaldehído.** A una solución de (2-((1R,3S)-3-(metoximetil)ciclohexil)quinolin-6-il)metanol (35 mg, 0,12 mmol) en diclorometano (5 mL) se añadió dióxido de manganeso (213 mg, 2,45 mmol) a temperatura ambiente y se agitó durante 12 h bajo nitrógeno. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para proporcionar el compuesto base (30 mg, 0,11 mmol, 86 % de rendimiento) como un sólido de color amarillo claro. MS (ESI) *m/z* 284,1 $[M+1]^+$.

[00594] **3-(5-(((S)-1-((2-((1R,3S)-3-(Metoximetil)ciclohexil)quinolin-6-il)metil-l)pirrolidin-3-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona.** A una solución de 2-((1R,3S)-3-(metoximetil)ciclohexil)quinolina-6-carbaldehído (30 mg, 0,11 mmol), 3-[1-oxo-5-[(3S)-pirrolidin-3-il]oxi-isoindolin-2-il]piperidina-2,6-diona; ácido 2,2,2-trifluoroacético (75 mg, 0,17 mmol) y trietilamina (31 mg, 0,31 mmol) en diclorometano (5 mL) se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (110 mg, 0,52 mmol). La mezcla se agitó durante 12 h a temperatura ambiente bajo nitrógeno. La mezcla resultante se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0 a 10 % metanol en diclorometano) y HPLC preparativa adicional con las siguientes condiciones: Columna: Sunfire prep C_{18}, 30*150 mm, 5 µm; Fase móvil A: agua (ácido fórmico al 0,1%), Fase Móvil B: acetonitrilo; Tasa de flujo: 60 mL/min; Gradiente: 5% B a 35% B en 7 min, 35% B; Longitud de onda: 254/220 nm; RT_1(mín.): 6,3. Las fracciones que contenían el producto deseado se recogieron y evaporaron a presión reducida para proporcionar el compuesto base (22,1 mg, 0,037 mmol, 34 % de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}RMN H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,34-8,17 (m, 2H), 7,89

(d, *j* = 8,6 Hz, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,69-7,67 (m, 1H), 7,61 (d, *j* = 8,4 Hz, 1H), 7,45 (d, *j* = 8,5 Hz, 1H), 7,10 (t, *j* = 2,2 Hz, 1H), 7,01-6,99 (m, 1H), 5,11-4,96 (m, 2H), 4,37 (d, *j* = 17,2 Hz, 1H), 4,24-4,22 (m, 1H), 3,86-3,75 (m, 2H), 3,40 (d, *j* = 7,3 Hz, 2H), 3,27 (s, 3H), 3,10 (m, 1H), 3,01-2,85 (m, 2H), 2,81-2,67 (m, 2H), 2,64-2,56 (m, 1H), 2,44- 2,30 (m, 2H), 2,07 (m, 1H), 2,02-1,93 (m, 2H), 1,89-1,79 (m, 3H), 1,74 -1,72 (m, 1H), 1,55 (m, 4H); MS (ESI) *m/z* 597,3 $[M+1]^+$.

Ejemplo S122. 3-(1-Oxo-5-(((S)-1-((2-((3aR,6aS)-tetrahidro-1H-furo[3,4-c]pirrol-5(3H)-il)quinolina-6-il)metil)pirrolidin-3-il)oxi)isoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona



[00595] 2-((3aR,6aS)-tetrahidro-1H-furo[3,4-c]pirrol-5(3H)-il)quinolin-6-carboxilato de metilo. A una solución agitada de 2-cloroquinolina-6-carboxilato de metilo (300 mg, 1,35 mmol) y (3aR,6aS)-hexahidro-1H-furo[3,4-c]pirrol (229 mg, 2,03 mmol) en 1,4-dioxano (5 mL) y agua (0,5 mL) se añadió bis(di-terc-butil)-4-dimetilaminofenilfosfina (96 mg, 0,36 mmol), metanosulfonato{[4-(N,N-dimetilamino)fenil]di-t-butilfosfino}(2'-amino-1,1'-bifenil-2-il)paladio(II) (155 mg, 0,24 mmol) y carbonato de cesio (1319 mg, 4,06 mmol). La mezcla anterior se agitó a 100 °C durante 16 h bajo nitrógeno. A la mezcla resultante se añadió agua y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (0 a 40 % acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar el compuesto base (250 mg, 0,83 mmol, 62 % de rendimiento) como un aceite de color amarillo claro. MS (ESI) *m/z* 299,0 $[M+1]^+$.

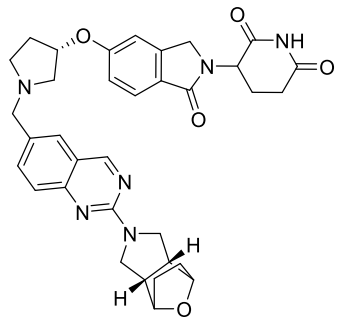
[00596] (2-((3aR,6aS)-Tetrahidro-1H-furo[3,4-c]pirrol-5(3H)-il)quinolin-6-il)metanol. A una solución agitada de 2-((3aR,6aS)-tetrahidro-1H-furo[3,4-c]pirrol-5(3H)-il)quinolina-6-carboxilato de metilo (250 mg, 0,83 mmol) en THF (6 mL) se añadió hidruro de litio y aluminio (2,5 M en THF, 0,4 mL, 1,0 mmol) a 0 °C y se agitó a temperatura ambiente durante 12 h bajo nitrógeno. La mezcla se diluyó con THF, se añadió sulfato de sodio decahidrato, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (0 a 40 % acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar el compuesto base (200 mg, 0,74 mmol, 88 % de rendimiento) como un sólido amarillo claro. MS (ESI) *m/z* 271,0 $[M+1]^+$.

[00597] 2-((3aR,6aS)-Tetrahidro-1H-furo[3,4-c]pirrol-5(3H)-il)quinolina-6-carbaldehído. A una solución agitada de (2-((3aR,6aS)-tetrahidro-1H-furo[3,4-c]pirrol-5 (3H)-

il)quinolin-6-il)metanol (250 mg, 0,84 mmol) en diclorometano (6 mL) se añadió dióxido de manganeso (1,60 g, 18,40 mmol) a temperatura ambiente durante 12 h bajo nitrógeno. La mezcla se diluyó con diclorometano y se filtró. El filtrado se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (0 a 40 % acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar el compuesto base (200 mg, 0,74 mmol, 88 % de rendimiento) como un sólido amarillo claro. MS (ESI) *m/z* 269,0 $[M+1]^+$.

[00598] 3-(1-oxo-5-(((S)-1-((2-((3aR,6aS)-tetrahidro-1H-furo[3,4-c]pirrol-5(3H)-il)quinolina-6-il)metil)pirrolidin-3-il)oxi)isoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona. A una solución de 2-((3aR,6aS)-tetrahidro-1H-furo[3,4-c]pirrol-5(3H)-il)quinolina-6-carbaldehído (90 mg, 0,34 mmol), 3-(1-oxo-5-(((S)-pirrolidin-3-il)oxi)isoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona; ácido 2,2,2-trifluoroacético (128 mg, 0,29 mmol) y trietilamina (67 mg, 0,67 mmol) en diclorometano (5 mL) se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (278 mg, 1,31 mmol). La mezcla se agitó durante 12 h a temperatura ambiente bajo nitrógeno. La mezcla resultante se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0 a 10 % metanol en diclorometano) y HPLC preparativa con las siguientes condiciones: Columna: Sunfire prep C18, 30 x 150 mm, 5 µm; Fase móvil A: agua (ácido fórmico al 0,1%), Fase Móvil B: acetonitrilo; Tasa de flujo: 60 mL/min; Gradiente: 2% B a 22% B en 7 min, 22% B; Longitud de onda: 254/220 nm; RT_1 (mín.): 6,1. Las fracciones que contenían el producto deseado se recogieron y evaporaron a presión reducida para proporcionar el compuesto base (32,2 mg, 0,055 mmol, 16 % de rendimiento) como un sólido de color amarillo claro. ^{1}RMN H (300 MHz, metanol-d_4) δ 8,01 (d, *j* = 9,2 Hz, 1H), 7,74-7,68 (m, 3H), 7,68-7,59 (m, 1H), 7,10-6,96 (m, 3H), 5,12-5,08 (m, 2H), 4,43 (d, *j* = 4,0 Hz, 2H), 4,18 (d, *j* = 4,8 Hz, 2H), 4,00-3,97 (m, 2H), 3,87-3,83 (m, 2H), 3,79-3,74 (m, 2H), 3,64-3,61 (m, 2H), 3,42-3,36 (m, 1H)), 3,28 (m, 2H), 3,18 (m, 2H), 3,08 (m, 1H), 2,98-2,86 (m, 1H), 2,82-2,72 (m, 1H), 2,49 (m, 2H), 2,18 (m, 2H); MS (ESI) *m/z* 582,2 $[M+1]^+$.

Ejemplo S123. 3-(5-(((3S)-1-((2-((3aR,7aS)-Octahidro-2H-4,7-epoxiisoindol-2-il)quinazolin-6-il)metil)pirrolidin-3-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona



[00599] (3aR,7aS)-2-(6-Bromoquinazolin-2-il)octahidro-1H-4,7-epoxiisoindol. A una solución agitada de 6-bromo-2-cloro-quinazolina (200 mg, 0,82 mmol) en NMP (6 mL) se añadió (3aR,7aS)-octahidro-1H-4,7-epoxiisoindol (228 mg, 1,64 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0,72 mL, 4,13 mmol). La mezcla anterior se agitó a 100 °C durante 12 h

bajo nitrógeno. La solución se purificó mediante cromatografía flash de fase inversa (40-100 % de acetonitrilo + 0,05 % de bicarbonato de amonio en agua, durante 25 min) para proporcionar el compuesto base (200 mg, 0,58 mmol, 70 % de rendimiento) como un sólido amarillo claro. MS (ESI) *m/z* 346,0 $[M+1]^+$.

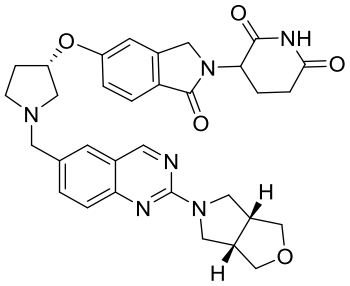
[00600] (3aR,7aS)-2-(6-Vinilquinazolin-2-il)octahidro-1H-4,7-epoxiisoindol. A una solución agitada de (3aR,7aS)-2-(6-bromoquinazolin-2-il)octahidro-1H-4,7-epoxiisoindol (200 mg, 0,58 mmol) y trifluoro(vinil)borato de potasio (92 mg, 0,69 mmol) en 1,4-dioxano (5 mL) y agua (0,5 mL) se añadió tetrakis(trifenilfosfina)paladio (48 mg, 0,042 mmol) y carbonato de cesio (375 mg, 1,15 mmol). La mezcla anterior se agitó a 80 °C durante 3 h bajo nitrógeno. Luego se añadió agua a la mezcla y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0 a 60 % acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar el compuesto base (120 mg, 0,41 mmol, 71 % de rendimiento) como un aceite de color amarillo claro. MS (ESI) *m/z* 293,4 $[M+1]^+$.

[00601] 2-((3aR,7aS)-Octahidro-2H-4,7-epoxiisoindol-2-il)quinazolina-6-carbaldehído. A una solución agitada de (3aR,7aS)-2-(6-vinilquinazolin-2-il)octahidro-1H-4,7-epoxiisoindol (100 mg, 0,34 mmol) en terc-butanol (3 mL) y agua (3 mL) se añadió 4-metil-morfolina-4-óxido (91 mg, 0,78 mmol), osmato de potasio (14 mg, 0,04 mmol) y ácido cítrico (150 mg, 0,78 mmol). La mezcla anterior se agitó a temperatura ambiente durante 3 h bajo nitrógeno. Luego, a la mezcla se añadió peryodato de sodio (252 mg, 1,17 mmol) y se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0 a 40 % acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar el compuesto base (50 mg, 0,17 mmol, 50 % de rendimiento) como un aceite de color amarillo claro. MS (ESI) *m/z* 296,1 $[M+1]^+$.

[00602] 3-(5-(((3S)-1-((2-((3aR,7aS)-Octahidro-2H-4,7-epoxiisoindol-2-il)quinazolin-6-il)metil)pirrolidin-3-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona. A una solución de 2-((3aR,7aS)-octahidro-2H-4,7-epoxiisoindol-2-il)quinazolina-6-carbaldehído (80 mg, 0,27 mmol), 3-(1-oxo-5-(((S)-pirrolidin-3-il)oxi)isoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona; ácido 2,2,2-trifluoroacético (100 mg, 0,23 mmol) y trietilamina (53 mg, 0,53 mmol)) en diclorometano (5 mL) se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (224 mg, 1,06 mmol). La mezcla se agitó durante 12 h a temperatura ambiente bajo nitrógeno. La mezcla resultante se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0 a 10 % metanol en diclorometano) y HPLC preparativa adicional con las siguientes condiciones: Columna: Sunfire prep C18, 30 x 150 mm, 5 µm; Fase móvil A: agua (ácido fórmico al 0,1%), Fase Móvil B: acetonitrilo; Tasa de flujo: 60

mL/min; Gradiente: 2% B a 20% B en 10 min, 20% B; Longitud de onda: 254/220 nm; RT_1 (mín.): 10,88. Las fracciones que contenían el producto deseado se recogieron y evaporaron a presión reducida para proporcionar el compuesto base (24,6 mg, 0,04 mmol, 14 % de rendimiento) como un sólido de color amarillo claro. ^{1}RMN H (300 MHz, CF_3COOD) δ 9,49 (m, 1H), 8,30-8,26 (m, 2H), 8,02 (m, 2H), 7,19 (m, 2H), 5,54 (m, 2H), 4,92 (m, 4H), 4,70 (m , 2H), 4,49-3,73 (m, 8H), 3,15 (m, 5H), 2,65 (m, 3H), 2,06 (m, 2H), 1,86 (m, 2H); MS (ESI) *m/z* 609,2 $[M+1]^+$.

Ejemplo S124. 3-(1-Oxo-5-(((S)-1-((2-((3aR,6aS)-tetrahidro-1H-furo[3,4-c]pirrol-5(3H)-il)quinazolina-6-il)metil)pirrolidin-3-il)oxi)isoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona



[00603] (3aR,6aS)-5-(6-Bromoquinazolin-2-il)hexahidro-1H-furo[3,4-c]pirrola. A una solución agitada de 6-bromo-2-cloroquinazolina (200 mg, 0,82 mmol) en NMP (6 mL) se añadió (3aR,6aS)-hexahidro-1H-furo[3,4-c]pirrol (185 mg, 1,64 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0,72 mL, 4,13 mmol). La mezcla anterior se agitó a 100 °C durante 12 h bajo nitrógeno. La solución se purificó por flash de fase inversa (30-100 % acetonitrilo + 0,05 % bicarbonato de amonio en agua, durante 25 min) para producir el compuesto base (200 mg, 0,62 mmol, 76 % de rendimiento) como un sólido amarillo claro. MS (ESI) *m/z* 319,9 $[M+1]^+$.

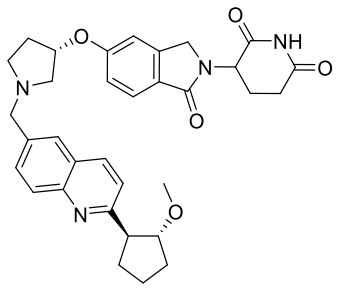
[00604] (3aR,6aS)-5-(6-Vinilquinazolin-2-il)hexahidro-1H-furo[3,4-c]pirrola. A una solución agitada de (3aR,6aS)-5-(6-bromoquinazolin-2-il)hexahidro-1H-furo[3,4-c]pirrol (200 mg, 0,62 mmol) y trifluoro(vinil)borato de potasio (100 mg, 0,75 mmol) en 1,4-doxano (5 mL) y agua (0,5 mL) se añadió tetrakis(trifenilfosfina)paladio (52 mg, 0,045 mmol) y carbonato de cesio (406 mg, 1,25 mmol). La mezcla anterior se agitó a 80 °C durante 3 h bajo nitrógeno. A la mezcla resultante se añadió agua y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (0 a 60 % acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar el compuesto base (100 mg, 0,37 mmol, 60 % de rendimiento) como un aceite de color amarillo claro. MS (ESI) *m/z* 268,0 $[M+1]^+$.

[00605] 2-((3aR,6aS)-Tetrahidro-1H-furo[3,4-c]pirrol-5(3H)-il)quinazolina-6-carbaldehído. A una solución agitada de (3aR,6aS)-5-(6-vinilquinazolin-2-il)hexahidro--1H-furo[3,4-c]pirrol (100 mg, 0,37 mmol) en terc-butanol (3 mL) y agua (3 mL) se añadió 4-óxido de metilmorfolina (91 mg, 0,78 mmol), osmato de potasio (14 mg, 0,04 mmol) y ácido cítrico (150 mg, 0,78 mmol). La mezcla anterior se agitó a temperatura ambiente durante 3 h bajo

nitrógeno. Luego, a la mezcla se le añadió peryodato de sodio (253 mg, 1,17 mmol) y se agitó durante otra hora. La solución resultante se concentró. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El sólido pegajoso de color naranja obtenido se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0 a 40 % acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar el compuesto base (50 mg, 0,19 mmol, 50 % de rendimiento) como un aceite amarillo claro. MS (ESI) *m/z* 270,0 $[M+1]^+$.

[00606] 3-(1-oxo-5-(((S)-1-((2-((3aR,6aS)-tetrahidro-1H-furo[3,4-c]pirrol-5(3H)-il)quinazolina-6-il)metil)pirrolidin-3-il)oxi)isoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona. A una solución de 2-((3aR,6aS)-tetrahidro-1H-furo[3,4-c]pirrol-5(3H)-il)quinazolina-6-carbaldehído (50 mg, 0,19 mmol), 3-(1-oxo-5-(((S)-pirrolidin-3-il)oxi)isoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona; ácido 2,2,2-trifluoroacético (71 mg, 0,16 mmol) y trietilamina (39 mg, 0,39 mmol) en diclorometano (5 mL) se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (154 mg, 0,73 mmol). La mezcla se agitó durante 12 h a temperatura ambiente bajo nitrógeno. La mezcla resultante se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0 a 10 % metanol en diclorometano) y HPLC preparativa con las siguientes condiciones: Columna: Sunfire prep C18, 30 x 150 mm, 5 μm; Fase móvil A: agua (ácido fórmico al 0,1%), Fase Móvil B: acetonitrilo; Tasa de flujo: 60 mL/min; Gradiente: 2% B a 25% B en 7 min, 25% B; Longitud de onda: 254/220 nm; RT_1(mín.): 5,8; Número de ciclos: 0 para proporcionar el compuesto base (34,4 mg, 0,059 mmol, 30 % de rendimiento) como un sólido de color amarillo claro. ^{1}RMN H (300 MHz, metanol-d_4) δ 9,10 (s, 1H), 7,91-7,60 (m, 4H), 7,16-7,01 (m, 2H), 5,22-5,08 (m, 2H), 4,44 (d, *j* = 4,0 Hz, 2H), 4,19 (d, *j* = 2,9 Hz, 2H), 4,05-3,87 (m, 4H), 3,73-3,63 (m, 4H), 3,39-3,37 (m, 1H), 3,28 (m, 2H), 3,18-3,04 (m, 3H), 2,98-2,75 (m, 2H), 2,62-2,42 (m, 2H), 2,27-2,11 (m, 2H); MS (ESI) *m/z* 583,3 $[M+1]^+$.

Ejemplo S125. 3-(5-(((S)-1-((2-((1S,2R)-2-Metoxiciclopentil)quinolin-6-il)metil)pirrolidin-3-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona



[00607] 1-Óxido de 6-bromoquinolina. A una solución de 6-bromoquinolina (5 g, 24,03 mmol) en diclorometano (100 mL) se añadió ácido metacloroperoxibenzoico (8,3 g, 48,1 mmol) en varias porciones a 0 °C. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 12 h bajo nitrógeno. A la mezcla se añadió un poco de bicarbonato sódico saturado y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio

anhidro, se filtraron y se concentraron para proporcionar el compuesto base (5,3 g, 23,65 mmol, 98 % de rendimiento) como un sólido marrón. MS (ESI) *m/z* 224,0 $[M+1]^+$.

[00608] **2-(6-Bromoquinolin-2-il)ciclopentan-1-ona.** A una solución de 1-óxido de 6-bromoquinolina (2000 mg, 8,93 mmol) y 4-(ciclohex-1-en-1-il)morfolina (4 g, 26,11 mmol) en diclorometano (15 mL) se añadió cloruro de benzoilo (1250 mg, 8,93 mmol) en varias porciones a 0 °C. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 12 h bajo nitrógeno. Se añadió agua a la mezcla y se extrajo con diclorometano. Los extractos se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por flash de fase inversa (40-100 % acetonitrilo + 0,05 % bicarbonato de amonio en agua, durante 30 min). Las fracciones puras se evaporaron para proporcionar el compuesto base (900 mg, 3,1 mmol, 79 % de rendimiento) como un sólido amarillo. MS (ESI) *m/z* 290,1 $[M+1]^+$.

[00609] **2-(6-Bromoquinolin-2-il)ciclopentan-1-ol.** A una solución de 2-(6-bromoquinolin-2-il)ciclopentan-1-ona (880 mg, 3,03 mmol) en metanol (20 mL) y se añadió borohidruro de sodio (232 mg, 6,13 mmol) en varias porciones a 0 ºC. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h bajo nitrógeno. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron. y el residuo se purificó por flash de fase inversa (40-100 % acetonitrilo + 0,05 % bicarbonato de amonio en agua, durante 30 min). Las fracciones puras se evaporaron para proporcionar el compuesto base (700 mg, 2,15 mmol, 71 % de rendimiento) como un sólido amarillo. MS (ESI) *m/z* 292,1 $[M+1]^+$.

[00610] **6-Bromo-2-(2-metoxiciclopentil)quinolina.** A una solución de 2-(6-bromoquinolin-2-il)ciclopentan-1-ol (600 mg, 2,05 mmol) en DMF (10 mL) se añadió hidruro de sodio (60 % de dispersión en aceite mineral, 0,14 mL, 8,58 mmol) a 0 ºC en varias porciones y la suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 min y se añadió yodometano (606 mg, 4,27 mmol) a la suspensión anterior. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora bajo nitrógeno. Los extractos se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron. y el residuo se purificó mediante cromatografía flash de fase inversa (30-100 % acetonitrilo + 0,05 % bicarbonato de amonio en agua, durante 30 min). Las fracciones puras se evaporaron para proporcionar el compuesto base (490 mg, 1,6 mmol, 77 % de rendimiento) como un aceite amarillo. MS (ESI) *m/z* 306,0 $[M+1]^+$.

[00611] **2-((1S,2R)-2-Metoxiciclopentil)-6-vinilquinolina.** A una solución de 6-bromo-2-(2-metoxiciclopentil)quinolina (480 mg, 1,57 mmol) en 1,4-dioxano (10 mL) y agua (2 mL) se añadió hidruro de potasio; trifluoro(vinil)boro (421 mg, 3,12 mmol), carbonato de sodio (499 mg, 4,71 mmol) y [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) (120 mg, 0,16 mmol). La mezcla se agitó a 80 ºC durante 2 h bajo nitrógeno. La mezcla resultante se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de

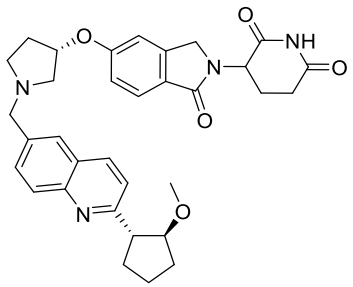
sodio anhidro, se filtraron y se concentraron. y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (0 a 50 % de acetato de etilo en éter de petróleo) y luego por HPLC quiral preparativa con las siguientes condiciones: columna: Chiralpak IG, 2 x 25 cm, 5 μm; fase móvil A: hexano (0,5% 2M amoníaco -metanol)--HPLC, fase móvil B: alcohol isopropílico--HPLC; tasa de flujo: 20 mL/min; Gradiente: 2% B a 2% B en 16 min; longitud de onda: 220/254 nm; RT_1(mín.): 9,174; RT_2 (mín.): 12,125; disolvente de muestra: etanol - HPLC; volumen de inyección: 0,29 mL; número de ciclos: 14. Las fracciones que contenían el producto deseado se recogieron y evaporaron a presión reducida para producir el compuesto base (RT_1(mín.): 12,125, 70 mg, 0,27 mmol, 17 % de rendimiento) como un aceite amarillo. MS (ESI) *m/z* 254,0 $[M+1]^+$.

[00612] 2-((1S,2R)-2-Metoxiciclopentil)quinolina-6-carbaldehído. A una solución de 2-((1S,2R)-2-metoxiciclopentil)-6-vinilquinolina (30 mg, 0,04 mmol) en terc-butanol (3 mL) y agua (3 mL) se añadió osmato de potasio (5 mg, 0,01 mmol), N-óxido de 4-metilmorfolina (28 mg, 0,24 mmol), ácido cítrico (50 mg, 0,24 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 h bajo nitrógeno. Luego se añadió peryodato de sodio (0,03 mL, 0,24 mmol) a la mezcla anterior y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h bajo nitrógeno. Se añadió a la mezcla bicarbonato de sodio saturado a pH~7 y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (0 a 20 % acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar el compuesto base (16 mg, 0,06 mmol, 52 % de rendimiento) como un aceite amarillo. MS (ESI) *m/z* 256,0 $[M+1]^+$.

[00613] 3-(5-(((S)-1-((2-((1S,2R)-2-Metoxiciclopentil)quinolin-6-il)metil)pirrolidin-3-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona. A una solución de 2-((1S,2R)-2-metoxiciclopentil)quinolina-6-carbaldehído (16 mg, 0,06 mmol) y 3-(1-oxo-5-(((S)-pirrolidin-3-il)oxi)isoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona; ácido 2,2,2-trifluoroacético (50 mg, 0,15 mmol) en diclorometano (6 mL) se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (50 mg, 0,24 mmol) y trietilamina (0,1 mL, 0,57 mmol). La mezcla resultante se agitó a 20 ºC durante 12 horas bajo nitrógeno. La mezcla se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (0-10 % metanol en diclorometano) y se purificó adicionalmente por -HPLC aquiral preparativa con las siguientes condiciones: Columna: Daicel DCpak P4VP, 2*25 cm, 5 μm; fase móvil B: etanol; tasa de flujo: 50 mL/min; gradiente: isocrático 35% B; temperatura de la columna (ºC): 35; contrapresión (bar): 100; longitud de onda: 254 nm; RT_1 (mín.): 4,08; disolvente de muestra: metanol - HPLC; volumen de inyección: 1 mL; número de ciclos: 4. Las fracciones que contenían el producto deseado se recogieron y evaporaron a presión reducida para proporcionar el compuesto base (14,6 mg, 0,02 mmol, 40 % de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}RMN H (400 MHz, DMSO-d_6) d 10,95 (s, 1H), 8,24-8,20 (m, 1H), 7,89 (d, *j* = 8,6 Hz, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,69-7,67 (m, 1H), 7,60 (d, *j* = 8,5 Hz, 1H), 7,46 (d, *j* = 8,5 Hz, 1H), 7,10 (t, *j* = 2,3 Hz, 1H),

7,00-6,98 (m, 1H), 5,05-5,03 (m, 1H), 5,00-4,98 (m, 1H), 4,36 (d, *j* = 17,2 Hz, 1H), 4,24-4,22 (m, 1H), 4,09 (m, 1H), 3,85-3,73 (m, 2H), 3,14 (s, 3H), 2,95-2,82 (m, 2H), 2,72- 2,65 (m, 2H), 2,60-2,53 (m, 2H), 2,42-2,28 (m, 2H), 2,18-1,64 (m, 9H); MS (ESI) *m/z* 569,2 $[M+1]^+$.

Ejemplo S126. 3-(5-(((S)-1-((2-((1R,2S)-2-Metoxiciclopentil)quinolin-6-il)metil)pirrolidin-3-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona

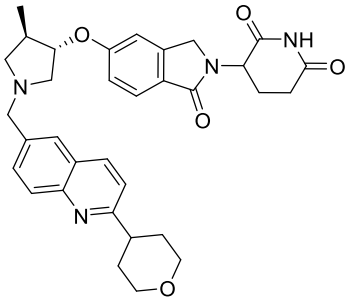


[00614] **2-((1R,2S)-2-Metoxiciclopentil)-6-vinilquinolina.** A una solución de 6-bromo-2-(2-metoxiciclopentil)quinolina (480 mg, 1,57 mmol) en 1,4-dioxano (10 mL) y agua (2 mL) se añadió hidruro de potasio; trifluoro(vinil)boro (421 mg, 3,12 mmol), carbonato de sodio (499 mg, 4,71 mmol) y [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) (120 mg, 0,16 mmol). La mezcla se agitó a 80 ºC durante 2 h bajo nitrógeno. La mezcla resultante se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron. y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (0 a 50 % de acetato de etilo en éter de petróleo) y luego por HPLC quiral preparativa con las siguientes condiciones: columna: Chiralpak IG, 2 x 25 cm, 5 μm; fase móvil A: hexano (0,5% 2M amoníaco -metanol)--HPLC, fase móvil B: alcohol isopropílico--HPLC; tasa de flujo: 20 mL/min; Gradiente: 2% B a 2% B en 16 min; longitud de onda: 220/254 nm; RT_1(mín.): 9,174; RT_2 (mín.): 12,125; disolvente de muestra: etanol - HPLC; volumen de inyección: 0,29 mL; número de ciclos: 14. Las fracciones que contenían el producto deseado se recogieron y evaporaron a presión reducida para proporcionar el compuesto base (RT_1(min): 9,174, 70 mg, 0,27 mmol, 17 % de rendimiento) como un aceite amarillo. MS (ESI) *m/z* 254,0 $[M+1]^+$.

[00615] **2-((1R,2S)-2-Metoxiciclopentil)quinolina-6-carbaldehído.** A una solución de 2-((1R,2S)-2-metoxiciclopentil)-6-vinilquinolina (50 mg, 0,20 mmol) en terc-butanol (3 mL) y agua (3 mL) se añadió osmato de potasio (7,5 mg, 0,02 mmol), N-óxido de 4-metilmorfolina (47 mg, 0,40 mmol), ácido cítrico (83 mg, 0,39 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h bajo nitrógeno. Luego se añadió peryodato de sodio (0,06 mL, 0,39 mmol) a la mezcla anterior y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h bajo nitrógeno. A la mezcla se añadió bicarbonato de sodio saturado a pH~7 y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron. y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (0-20% acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar el compuesto base (23 mg, 0,09 mmol, 45 % de rendimiento) como un aceite amarillo. MS (ESI) *m/z* 256,0 $[M+1]^+$.

[00616] 3-(5-(((S)-1-((2-((1R,2S)-2-Metoxiciclopentil)quinolin-6-il)metil)pirrolidin-3-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona. A una solución de 2-((1R,2S)-2-metoxiciclopentil)quinolina-6-carbaldehído (23 mg, 0,09 mmol) y 3-(1-oxo-5-(((S)-pirrolidin-3-il)oxi)isoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona; ácido 2,2,2-trifluoroacético (100 mg, 0,3 mmol) en diclorometano (5 mL) se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (100 mg, 0,47 mmol) y trietilamina (0,11 mL, 0,66 mmol). La mezcla se agitó a 20 ºC durante 12 horas bajo nitrógeno. La mezcla se purificó por cromatografía en gel de sílice (0-10 % metanol en diclorometano) y se purificó adicionalmente por SFC preparativa con la siguiente condición: Columna (Torus 2-PIC OBD, 186008592; fase móvil A: dióxido de carbono, fase móvil B: etanol; Tasa de flujo: 60 mL/min; gradiente: isocrático 32% B; temperatura de la columna (°C): 35; contrapresión (bar): 100; longitud de onda: 254 nm; RT_1(mín.): 5,11; disolvente de muestra: etanol; volumen de inyección: 2 mL; número de ciclos: 5. Las fracciones que contenían el producto deseado se recogieron y evaporaron a presión reducida para proporcionar el compuesto base (13,9 mg, 0,02 mmol, 25 % de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}RMN H (400 MHz, metanol-d_4) d 8,22-8,20 (m, 1H), 7,97 (d, *j* = 8,6 Hz, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,77-7,75 (m, 1H), 7,68 (d, *j* = 8,4 Hz, 1H), 7,47-7,45 (m, 1H), 7,08-6,98 (m, 2H), 5,09-5,07 (m, 1H), 5,01 (m, 1H), 4,48-4,33 (m, 2H), 4,22-4,13 (m, 1H), 3,90 (d, *j* = 12,9 Hz, 1H), 3,85 (d, *j* = 12,9 Hz, 1H), 3,40-3,32 (m, 1H), 3,22 (d, *j* = 1,2 Hz, 3H), 3,01-2,99 (m, 1H), 2,88 (m, 3H), 2,76-2,74 (m, 1H), 2,69-2,59 (m, 1H), 2,53-2,35 (m, 2H), 2,24-1,74 (m, 8H); MS (ESI) *m/z* 569,4 $[M+1]^+$.

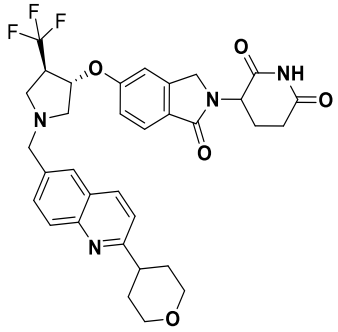
Ejemplo S127. 3-(5-(((3S,4R)-4-Metil-1-((2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)quinolin-6-il)metil)-pirrolidin-3-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona



[00617] 3-(5-(((3S,4R)-4-Metil-1-((2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)quinolin-6-il)metil)pirrolidin-3-il) oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona. A una mezcla agitada de 3-(5-(((3S,4R)-4-metilpirrolidin-3-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperid-ina-2,6-diona; ácido 2,2,2-trifluoroacético (67 mg, 0,15 mmol), 2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)quinolina-6-carbaldehído (40 mg, 0,17 mmol) y trietilamina (0,08 mL, 0,59 mmol) en diclorometano (5 mL) se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (120 mg, 0,57 mmol) en varias porciones. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h bajo nitrógeno. La mezcla resultante se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (0-10 % metanol en diclorometano) y se purificó adicionalmente por HPLC preparativa con las siguientes condiciones: Columna: Sunfire

prep C18, 30 x 150 mm, 5 µm; Fase Móvil A: agua (ácido fórmico al 0,1%), Fase Móvil B: acetonitrilo; Tasa de flujo: 60 mL/min; Gradiente: 4% B a 30% B en 8 min, 30% B; Longitud de onda: 254/220 nm; RT1 (mín.): 6,83. Las fracciones que contenían el producto deseado se recogieron y evaporaron a presión reducida para proporcionar el compuesto base (28,1 mg, 0,049 mmol, 29 % de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}RMN H (400 MHz, metanol-d_4) δ 8,27 (dd, *j* = 8,6, 2,4 Hz, 1H), 8,01 (d, *j* = 8,6 Hz, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,80 (dd, *j* = 8,8, 1,8 Hz, 1H), 7,71 (d, *j* = 8,4 Hz, 1H), 7,52 (d, *j* = 8,5 Hz, 1H), 7,10-7,00 (m, 2H), 5,12 (dd, *j* = 13,3, 5,2 Hz, 1H), 4,67 (m, 1H), 4,51-4,36 (m, 2H), 4,16-3,95 (m, 4H), 3,64 (m, 2H), 3,29-3,11 (m, 4H), 2,91 (m, 1H), 2,84-2,74 (m, 1H), 2,56 (m, 1H), 2,54-2,41 (m, 2H), 2,16 (m, 1H), 2,04 (m, 2H), 1,91 (m, 2H), 1,24 (d, J = 7,0 Hz, 3H); MS (ESI) *m/z* 569,2 $[M+1]^+$.

Ejemplo S128. 3-(1-oxo-5-((1-((2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)quinolin-6-il)metil)-4-(trifluorometil)pirrolidin-3-il)oxi)isoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona



[00618] **(E)-(((3,3,3-Trifluoroprop-1-en-1-il)oxi)metil)benceno.** A una solución agitada de (E)-1-cloro-3,3,3-trifluoroprop-1-eno (10 g, 76,6 mmol) en DMF (20 mL) se añadió fenilmetanol (5,0 g, 45,4 mmol) e hidróxido de potasio (3,1 g, 55,4 mmol) a temperatura ambiente. Luego, la mezcla de reacción se agitó durante 12 h a 80 °C bajo nitrógeno. A la mezcla de reacción se le añadió agua y se extrajo con diclorometano. Los extractos se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y concentraron para proporcionar el compuesto base (2,2 g, 10,88 mmol, 14 % de rendimiento) como un sólido amarillo. MS (ESI) *m/z* 202,2 $[M+1]^+$.

[00619] **1-bencil-3-(benciloxi)-4-(trifluorometil)pirrolidina.** A una solución agitada de (E)-(((3,3,3-trifluoroprop-1-en-1-il)oxi)metil)benceno (2,5 g, 12,4 mmol) en N-bencil-1-metoxi-N -((trimetilsilil)metil)metanamina (9 g, 37,9 mmol) se añadió TFA (0,1 mL) a 150 °C. Luego, la mezcla de reacción se agitó durante 3 ha 150 °C bajo nitrógeno. A la mezcla de reacción se le añadió agua y se extrajo con diclorometano. Los extractos se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron. El producto en crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice (10 a 30% acetato de etilo en éter de petróleo). Las fracciones puras se evaporaron para proporcionar el compuesto base (2,2 g, 6,54 mmol, 53 % de rendimiento) como un aceite rojo. MS (ESI) *m/z* 336,2 $[M+1]^+$.

[00620] **3-Hidroxi-4-(trifluorometil)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo.** A una

solución agitada de 1-bencil-3-(benciloxi)-4-(trifluorometil)pirrolidina (500 mg, 1,5 mmol) en metanol (20 mL) se añadió dicarbonato de di-terc-butilo (344 mg, 1,58 mmol), hidróxido de paladio sobre carbón, dihidroxipaladio al 20% (500 mg, humedecido con aprox. 50% de agua) a temperatura ambiente. Luego, la mezcla de reacción se agitó durante 2 h a temperatura ambiente bajo hidrógeno. La mezcla resultante se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto base (380 mg, 1,5 mmol, 99 % de rendimiento) como un aceite amarillo. MS (ESI) *m/z* 254,1 $[M-1]^-$.

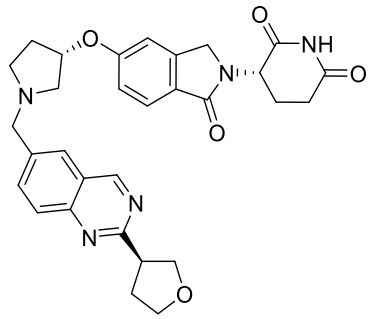
[00621] 3-((2-(1-(4-Metoxibencil)-2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)oxi)-4-(trifluorometil)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo. La reacción se realizó en un matraz de fondo redondo de 10 mL y se irradió con un fotorreactor equipado con LED azul de plato (450 nm) con refrigeración por ventilador (para mantener la temperatura por debajo de 30 grados centígrados). A una solución agitada de 2,2,6,6-tetrametilpiperidina (62 mg, 0,44 mmol), hexafluorofosfato de (4,4'-Di-terc-butil-2,2'-bipiridina)bis[2-(2',4'-difluorofenil)-5-metilpiridin]iridio(III) (8 mg, 0,0079 mmol) en acetonitrilo (2 mL) se añadió 3-hidroxi-4-(trifluorometil)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (100 mg, 0,39 mmol), 3-(5-bromo-1-oxoisoindolin-2-il)-1-(4-metoxibencil)piperidina-2,6-diona (266 mg, 0,6 mmol), 4,4'-diterc-butil-2,2'-bipiridina (6 mg, 0,022 mmol), complejo de cloruro de níquel (II) éter dimetílico de etilenglicol (6 mg, 0,03 mmol) bajo nitrógeno. Luego, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h bajo nitrógeno. La mezcla resultante se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (50 a 100 % acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar el compuesto base (120 mg, 0,19 mmol, 50 % de rendimiento) como un sólido amarillo. MS (ESI) *m/z* 618,3 $[M+1]^+$.

[00622] 3-(1-Oxo-5-((4-(trifluorometil)pirrolidin-3-il)oxi)isoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona. A una solución de 3-((2-(1-(4-metoxibencil)-2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)oxi)-4-(trifluorometil)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (100 mg, 0,16 mmol) en TFA (5 mL, 65,3 mmol) se añadió ácido trifluorometanosulfónico (0,5 mL) bajo nitrógeno. Luego, la mezcla de reacción se agitó durante 2 h a 60 °C bajo nitrógeno. A la mezcla resultante se añadió bicarbonato sódico saturado y se extrajo con diclorometano. Los extractos se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron. El producto en crudo se purificó mediante cromatografía flash de fase inversa (5-50 % acetonitrilo + 0,05 % bicarbonato de amonio en agua, durante 15 min) para proporcionar el compuesto base (60 mg, 0,15 mmol, 93 % de rendimiento) como un sólido amarillo. MS (ESI) *m/z* 398,2 $[M+1]^+$.

[00623] 3-(1-Oxo-5-((1-((2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)quinolin-6-il)metil)-4-(trifluorometil)pirrolidin-3-il)oxi)isoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona. A una solución agitada de 2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)quinolina-6-carbaldehído (40 mg, 0,10 mmol), 3-(1-oxo-5-((4-(trifluorometil)pirrolidin-3-il)oxi)isoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona; ácido 2,2,2-

trifluoroacético (65 mg, 0,15 mmol), trietilamina (33 mg, 0,33 mmol) en diclorometano (10 mL) agitado previamente durante 15 min, se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (140 mg, 0,66 mmol) a 0 °C y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 12 h bajo nitrógeno. La solución resultante se purificó por cromatografía en gel de sílice (metanol al 0 a 10 % en diclorometano). Las fracciones puras se evaporaron y se purificaron adicionalmente mediante HPLC preparativa con las siguientes condiciones: columna: XSelect CSH C18 OBD 30*150 mm 5 µm; fase móvil A: agua (0,05% TFA), fase móvil B: acetonitrilo; tasa de flujo: 60 mL/min; Gradiente: 8% B a 32% B en 7 min, 32% B; longitud de onda: 254/220 nm; RT_1(mín.): 5,82. Las fracciones que contenían el producto deseado se recogieron y evaporaron a presión reducida para proporcionar el compuesto base (16,1 mg, 0,026 mmol, 26 % de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}RMN H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,56 (dd, *j* = 8,6, 1,9 Hz, 1H), 8,18-8,06 (m, 2H), 7,98-7,89 (m, 1H), 7,72 (dd, *j* = 13,4, 8,5 Hz, 2H), 7,26 (t, *j* = 2,8 Hz, 1H), 7,14 (dd, *j* = 8,6, 2,2 Hz, 1H), 5,40 (s, 1H), 5,06 (m, 1H), 4,59-4,36 (m, 3H), 4,29 (d, *j* = 17,5 Hz, 1H), 4,07-3,96 (m, 2H), 3,82-3,65 (m, 3H), 3,51 (m, 3H), 3,41-3,19 (m, 2H), 2,90 (m, 1H), 2,67-2,58 (m, 1H), 2,36 (m, 1H), 2,04-1,82 (m, 5H); MS (ESI) *m/z* 623,3 $[M+1]^+$.

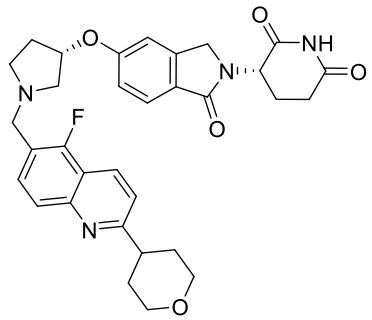
Ejemplo S129. (S)-3-(1-Oxo-5-(((S)-1-((2-((S)-tetrahidrofuran-3-il)quinazolin-6-il)metil)pirrolidin-3-il)oxi)isoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona



[00624] (S)-3-(1-Oxo-5-(((S)-1-((2-((S)-tetrahidrofuran-3-il)quinazolin-6-il)metil)-pirrolidin-3-il)oxi)isoindolin-2-il) piperidina-2,6-diona. A una solución de 3-[1-oxo-5-[(3S)-pirrolidin-3-il]oxi-isoindolin-2-il]piperidina-2,6-diona; ácido acético (650 mg, 1,67 mmol), 2-[(3S)-tetrahidrofuran-3-il]quinazolina-6-carbaldehído (381 mg, 1,67 mmol) en diclorometano (10 mL) se añadió trietilamina (0,34 mL, 2,48 mmol) y triacetoxiborohidruro de sodio (1,10 g, 5,01 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La solución se concentró y el residuo se purificó por HPLC preparativa con las siguientes condiciones: Columna: XSelect CSH OBD 30*150 mm 5 µm; Fase Móvil A: agua (0,05% ATF), fase móvil B: acetonitrilo; Tasa de flujo: 60 mL/min; Gradiente: 5% B a 35% B en 7 min, 35% B; Longitud de onda: 254/220 nm; RT_1(mín.): 6,55; y SFC quiral preparativa con las siguientes condiciones: CHIRALPAK IH, 2*25 cm, 5 µm; Fase móvil A: éter metil terc-butílico - HPLC, Fase móvil B: etanol: diclorometano =1: 1 - HPLC; Tasa de flujo: 20 mL/min; Gradiente: 70% B a 70% B en 11 min; Longitud de onda: 220/254 nm; RT_1 (mín.): 4,32; RT_2

(mín.): 7,59; Disolvente de muestra: etanol: diclorometano =1: 1; Volumen de inyección: 0,5 mL; Número de ciclos: 10. Las fracciones que contenían el producto deseado se recogieron y evaporaron a presión reducida para proporcionar el compuesto base. (98,2 mg, 0,18 mmol, 11 % de rendimiento) como un sólido blancuzco. ^{1}RMN H (400 MHz, DMSO-d_6) d 10,97 (s, 1H), 9,56 (s, 1H), 8,04-7,90 (m, 3H), 7,61 (d, *j* = 8,4 Hz, 1H), 7,12 (s, 1H), 7,01 (m, 1H), 5,07 (m, 2H), 4,38 (d, *j* = 17,2 Hz, 1H), 4,25 (d, *j* = 17,2 Hz, 1H), 4,18 (m, 1H), 3,95 (m, 2H), 3,88-3,82 (m, 4H), 2,97-2,91 (m, 2H), 2,80-2,69 (m, 2H), 2,61- 2,57 (m, 2H), 2,45-2,28 (m, 4H), 2,01-1,93 (m, 1H), 1,85 (m, 1H); MS (ESI) *m/z* 542,3 $[M+1]^+$.

Ejemplo S130. (S)-3-(5-(((S)-1-((5-Fluoro-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)quinolin-6-il)metil)pirrolidin-3-il) oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona

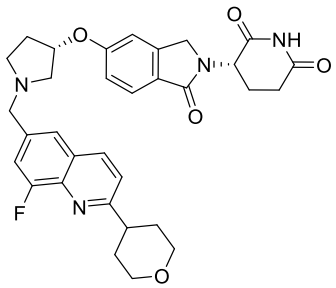


[00625] (S)-5-amino-4-(5-(((S)-1-((5-fluoro-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)quinolin-6-il)metil)pirrolidin-3-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de terc-butilo. A una solución agitada de 5-fluoro-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)quinolina-6-carbaldehído (150 mg, 0,58 mmol), ácido acético (0,03 mL) y (S)-5-amino-5-oxo-4-(1-oxo-5-(((S)-pirrolidin-3-il)oxi)isoindolin-2-il)pentaneato de terc-butilo (sal de ácido acético, 268 mg, 0,58 mmol) en THF (5 mL) se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (306 mg, 1,45 mmol) a 0 °C y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 12 h bajo nitrógeno. A la solución resultante se añadió una pequeña cantidad de DMSO y se purificó directamente mediante cromatografía flash de fase inversa (10-40 % acetonitrilo + 0,05 % TFA en agua, durante 20 min) para proporcionar el compuesto base (250 mg, 0,39 mmol, 67 % de rendimiento) como un aceite blanco. MS (ESI) *m/z* 647,2 $[M+1]^+$.

[00626] (S)-3-(5-(((S)-1-((5-Fluoro-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)quinolin-6-il)metil)pirrolidin-3-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona. A una solución agitada de (S)-5-amino-4-(5-(((S)-1-((5-fluoro-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)quinolin-6-il)metil)pirrolidin-3-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de terc-butilo (250 mg, 0,39 mmol) y ácido bencensulfónico (130 mg, 0,82 mmol) en acetonitrilo (15 mL) se agitó a 60 °C durante 12 h bajo nitrógeno. La mezcla resultante se enfrió a temperatura ambiente y se neutralizó lentamente con una solución buffer (fosfato dihidrógeno de potasio al 0,05 % y fosfato dibásico de potasio al 0,05 % en agua) a pH ~ 7 y se extrajo con diclorometano. Los extractos se lavaron con solución buffer adicional (fosfato dihidrógeno de potasio al 0,05 % y fosfato dibásico de potasio al

0,05 % en agua, 120 mL), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por HPLC preparativa con las siguientes condiciones: Columna: Sunfire prep C18, 30 x 150 mm, 5 µm; Fase Móvil A: agua (ácido fórmico al 0,1%), Fase Móvil B: acetonitrilo; tasa de flujo: 60 mL/min; Gradiente: 2% B a 25% B en 7 min, 25% B; Longitud de onda: 254/220 nm; RT_1 (mín.): 6,8. Las fracciones se concentraron para proporcionar el compuesto base (61,7 mg, 0,11 mmol, 28 % de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}RMN H (400 MHz, metanol-d_4) δ 8,47 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,93-7,75 (m, 2H), 7,63 (dd, J = 37,4, 8,6 Hz, 2H), 7,13-6,92 (m, 2H), 5,10 (m, 2H), 4,50-4,31 (m, 2H), 4,18-4,01 (m, 4H), 3,63 (m, 2H), 3,30-3,10 (m, 4H), 2,97-2,70 (m, 3H), 2,45 (m, 2H), 2,20-1,78 (m, 6H); MS (ESI) *m/z* 573,2 $[M+1]^+$.

Ejemplo S131. (S)-3-(5-(((S)-1-((8-Fluoro-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)quinolin-6-il)metil)pirrolidin-3-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona



[00627] (2-Amino-5-bromo-3-fluorofenil)metanol. A una solución agitada de ácido 2-amino-5-bromo-3-fluorobenzoico (900 mg, 3,85 mmol) en THF (20 mL) se añadió por goteo hidruro de litio y aluminio (2,5 M en THF, 3 mL, 7,50 mmol) a 0 ºC bajo nitrógeno. Luego, la mezcla de reacción se calentó y se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. La mezcla resultante se inactivó con hidróxido de sodio (2 M en agua, 5 mL, 10 mmol) a 0 °C, luego se agitó durante 30 min a esta temperatura y se filtró. La torta del filtro se lavó con 20 mL de THF y 10 mL de metanol. El filtrado combinado se concentró para proporcionar el compuesto base (780 mg, 3,54 mmol, 92 % de rendimiento) como un sólido amarillo. MS (ESI) *m/z* 220,0 $[M+1]^+$.

[00628] 6-Bromo-8-fluoro-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)quinolina. A una solución agitada de (2-amino-5-bromo-3-fluorofenil)metanol (760 mg, 3,45 mmol) y 1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etan-1-ona (885 mg, 6,91 mmol) en tolueno (15 mL) se añadió terc-butóxido de litio (552 mg, 6,91 mmol) a temperatura ambiente. Luego, la mezcla de reacción se agitó a 110 °C durante 12 h bajo nitrógeno. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró. El producto en crudo se purificó mediante cromatografía flash de fase inversa (10-40 % acetonitrilo + 0,05 % bicarbonato de amonio en agua, durante 25 min) para proporcionar el compuesto base (310 mg, 1,00 mmol, 29 % de rendimiento) como un sólido amarillo. MS (ESI) *m/z* 310,0 $[M+1]^+$.

[00629] 8-Fluoro-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-6-vinilquinolina. A una solución de 6-bromo-8-fluoro-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)quinolina (300 mg, 0,97 mmol) en 1,4-dioxano (10

mL) y agua (2 mL) se añadió trifluoro(vinil)borato de potasio (194 mg, 1,45 mmol), aducto de diclorometano de diclorobis(trifenilfosfina)paladio(II) (79 mg, 0,10 mmol) y carbonato de sodio (307 mg, 2,90 mmol) a temperatura ambiente. Luego, la mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 2 h bajo nitrógeno. La mezcla resultante se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (0 a 30 % acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar el compuesto base (170 mg, 0,66 mmol, 68 % de rendimiento) como un aceite de color amarillo claro. MS (ESI) *m/z* 258,1 $[M+1]^+$.

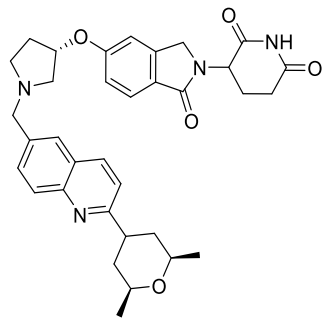
[00630] 8-Fluoro-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)quinolina-6-carbaldehído. A una solución agitada de 8-fluoro-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-6-vinilquinolina (160 mg, 0,62 mmol), N-óxido de 4-metilmorfolina (146 mg, 1,24 mmol) y ácido cítrico (261 mg, 1,24 mmol) en terc-butanol (5 mL) y agua (5 mL) se añadió osmato potásico (23 mg, 0,06 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 3 h a temperatura ambiente bajo nitrógeno. Luego, a la mezcla de reacción se le añadió peryodato de sodio (332 mg, 1,55 mmol) y se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. A la mezcla se añadió solución saturada de bicarbonato de sodio a pH ~7 y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y concentraron para proporcionar el compuesto base (130 mg, 0,50 mmol, 81 % de rendimiento) como un sólido blancuzco. MS (ESI) *m/z* 260,0 $[M+1]^+$.

[00631] (S)-5-amino-4-(5-(((S)-1-((8-fluoro-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)quinolin-6-il)metilo)pirrolidin-3-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de terc-butilo; ácido 2,2,2-trifluoroacético. A una solución agitada de 8-fluoro-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)quinolina-6-carbaldehído (88 mg, 0,34 mmol), ácido acético (0,03 mL) y (S)-5-amino-5-oxo-4-(1-oxo-5-(((S)-pirrolidin-3-il)oxi)isoin-dolin-2-il)pentanoato de terc-butilo (sal de ácido acético, 160 mg, 0,35 mmol) en THF (10 mL) agitado previamente durante 15 min, se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (180 mg, 0,85 mmol) a 0 °C y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 12 h bajo nitrógeno. A la solución resultante se añadió una pequeña cantidad de DMSO y se purificó directamente mediante cromatografía flash de fase inversa (10-40 % acetonitrilo + 0,05 % de TFA en agua, durante 20 min) para proporcionar el compuesto base (120 mg, 0,16 mmol, 47 % de rendimiento) como un semi-sólido de color amarillo claro. MS (ESI) *m/z* 647,2 $[M+1]^+$.

[00632] (S)-3-(5-(((S)-1-((8-Fluoro-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)quinolin-6-il)metil)pirrolidin-3-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona. Una solución agitada de (S)-5-amino-4-(5-(((S)-1-((8-fluoro-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)quinolin-6-il)metil)pirrolidin-3-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de terc-butilo; ácido 2,2,2-trifluoroacético (120 mg, 0,16 mmol) y ácido bencensulfónico (75 mg, 0,47 mmol) en acetonitrilo (15 mL) se agitó a 60 °C durante 12 h en nitrógeno. La mezcla resultante se enfrió a temperatura ambiente y se

neutralizó lentamente con una solución buffer (fosfato dihidrógeno de potasio al 0,05 % y fosfato dibásico de potasio al 0,05 % en agua) a pH ~ 7 y se filtró. El filtrado se purificó directamente mediante HPLC semipreparativa de fase inversa (10-30 % acetonitrilo + 0,05 % TFA en agua, durante 20 min) para proporcionar el compuesto base (34,9 mg, 0,059 mmol, 38 % de rendimiento) como un sólido amarillo claro. ^{1}RMN H (300 MHz, metanol-d_4) δ 8,33 (d, *j* = 8,6 Hz, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,72 (d, *j* = 8,4 Hz, 1H), 7,69-7,60 (m, 2H), 7,15 (s, 1H), 7,09 (d, *j* = 8,5 Hz, 1H), 5,34 (s, 1H), 5,12 (dd, *j* = 13,3, 5,2 Hz, 1H), 4,67 (s, 2H), 4,50-4,40 (m, 2H), 4,10 (m, 2H), 3,77-3,61 (m, 6H), 3,29-3,19 (m, 1H), 2,90-2,75 (m, 2H), 2,70-2,30 (m, 3H), 2,20-1,90 (m, 5H); MS (ESI) *m/z* 573,2 $[M+1]^+$.

Ejemplo S132. 3-(5-(((3S)-1-((2-((2R,6S)-2,6-Dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)quinolin-6-il)metil)pirrolidin-3-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona



[00633] 2-(2,6-Dimetil-3,6-dihidro-2H-piran-4-il)quinolin-6-carboxilato de metilo. A una solución agitada de 2-cloroquinolina-6-carboxilato de metilo (1,0 g, 4,5 mmol) en 1,4-dioxano (20 mL) y agua (4 mL) se añadió 2-(2,6-dimetil-3,6 -dihidro-2H-piran-4-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (1,12 g, 4,70 mmol), aducto de diclorometano de diclorobis (trifenilfosfina)paladio (II) (320 mg , 0,42 mmol) y carbonato de sodio (1,34 g, 12,6 mmol) a temperatura ambiente. Luego, la mezcla de reacción se agitó durante 12 h a 80 °C bajo nitrógeno. La mezcla resultante se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se purificó con flash de fase inversa (acetonitrilo al 40-80 % + bicarbonato de amonio al 0,05 % en agua, durante 20 min) para proporcionar el compuesto base (1,24 g, 4,2 mmol, 92 % de rendimiento) como un sólido amarillo. MS (ESI) *m/z* 298,2 $[M+1]^+$.

[00634] 2-(2,6-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)quinolin-6-carboxilato de metilo. A una solución agitada de 2-(2,6-dimetil-3,6-dihidro-2H-piran-4-il)quinolina-6-carboxilato de metilo (600 mg, 2,01 mmol) en metanol (20 mL) se añadió paladio al 10 % sobre carbón (200 mg, humedecido con aprox. 50 % de agua) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h bajo hidrógeno (~ 2 bar). La mezcla resultante se filtró y el filtrado se concentró para proporcionar el compuesto base (500 mg, 1,67 mmol, 83 % de rendimiento) como un aceite amarillo. MS (ESI) *m/z* 300,2 $[M+1]^+$.

[00635] (2-(2,6-Dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)quinolin-6-il)metanol. A una solución agitada de 2-(2,6-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)quinolona-6-carboxilato de metilo (500 mg,

1,67 mmol) en THF (10 mL) se añadió por goteo hidruro de litio y aluminio (2,5 M en THF, 1 mL, 2,5 mmol) a 0 °C bajo nitrógeno. Luego, la mezcla de reacción se calentó y se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. La mezcla resultante se inactivó con hidróxido de sodio (2 M en agua, 5 mL, 10 mmol) a 0 °C, luego se agitó durante 30 min a esta temperatura y se filtró. La torta del filtro se lavó con 20 mL de THF y 10 mL de metanol. El filtrado combinado se concentró para producir el compuesto base (300 mg, 1,10 mmol, rendimiento del 66 %) como un aceite amarillo. MS (ESI) *m/z* 272,2 $[M+1]^+$.

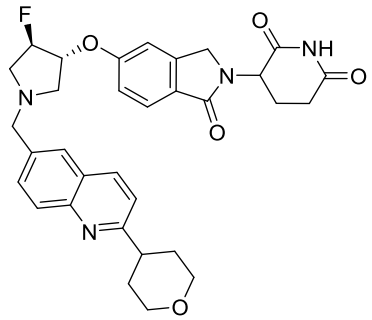
[00636] (2-((2R,6S)-2,6-Dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)quinolin-6-il)metanol. El (2-(2,6-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)quinolin-6-il)metanol (300 mg, 1,10 mmol) se purificó mediante SFC preparativa con las siguientes condiciones: columna: YMC-actus triart diol-hilic, 2 x 25 cm, 5 µm; fase móvil A: dióxido de carbono, fase móvil B: acetonitrilo: metanol =4: 1 (amoníaco 2 M al 0,1% - metanol); tasa de flujo: 50 mL/min; gradiente: isocrático 15% B; temperatura de la columna (ºC): 35; contrapresión (bar): 100; longitud de onda: 254 nm; RT_1 (mín.): 6,23; RT_2 (mín.): 8,23; disolvente de muestra: metanol - HPLC; volumen de inyección: 1,5 mL; número de ciclos: 10. Las fracciones que contenían el producto deseado se recogieron y evaporaron a presión reducida para proporcionar el compuesto base (170 mg, 0,63 mmol, 57 % de rendimiento). MS (ESI) *m/z* 272,2 $[M+1]^+$.

[00637] 2-((2R,6S)-2,6-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)quinolina-6-carbaldehído. A una solución agitada de (2-((2R,6S)-2,6-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)quinolin-6-il)metanol (50 mg, 0,18 mmol) en diclorometano (10 mL) se añadió dióxido de manganeso (321 mg, 3,7 mmol) a temperatura ambiente. Luego, la mezcla de reacción se agitó durante 12 h a temperatura ambiente bajo nitrógeno. La mezcla resultante se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto base (45 mg, 0,17 mmol, 91 % de rendimiento) como un sólido amarillo. MS (ESI) *m/z* 270,0 $[M+1]^+$.

[00638] 3-(5-(((3S)-1-((2-((2R,6S)-2,6-Dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)quinolin-6-il)metil)pirrolidin-3-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona. A una solución agitada de 2-((2R,6S)-2,6-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)quinolina-6-carbaldehído (45 mg, 0,17 mmol), 3-[1-oxo-5-[(3S)-pirrolidin-3-il]oxi-isoindolin-2-il]piperidin-2,6-diona; ácido 2,2,2-trifluoroacético (96 mg, 0,22 mmol), trietilamina (28 mg, 0,28 mmol) en diclorometano (10 mL) agitado previamente durante 15 min, se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (153 mg, 0,72 mmol) a 0 °C y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 12 h bajo nitrógeno. La solución resultante se purificó por cromatografía en gel de sílice (metanol al 0 a 10 % en diclorometano). Las fracciones puras se evaporaron y purificaron adicionalmente mediante HPLC preparativa con las siguientes condiciones: columna Sunfire prep C18 OBD, 19 x 150 mm 5 µm 10 nm; fase móvil A: agua (ácido fórmico al 0,1%), fase móvil B: acetonitrilo; tasa de flujo: 60 mL/min; gradiente: 10 B a 30 B en 10 min; 254/210nm; RT_1:9,67; RT_2. Las fracciones

que contenían el producto deseado se recogieron y evaporaron a presión reducida para proporcionar el compuesto base (36,9 mg, 0,063 mmol, 37 % de rendimiento) como un sólido amarillo. ^{11}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,95 (s, 1H), 8,25 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,69 (dd, J = 8,7, 1,8 Hz, 1H), 7,60 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,45 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,10 (s, 1H), 7,00 (dd, *J* = 8,4, 2,1 Hz, 1H), 5,11-4,94 (m, 2H), 4,37 (d, *J* = 17,2 Hz, 1H), 4,30-4,17 (m, 1H), 3,87-3,73 (m, 2H), 3,61 (m, 2H), 3,20-3,10 (m, 1H), 2,91 (m, 2H), 2,81-2,67 (m, 2H), 2,58 (m, 2H), 2,35 (m, 2H), 2,03-1,73 (m, 4H), 1,44 (m, 2H), 1,16 (d, J = 6,1 Hz, 6H); MS (ESI) *m/z* 583,3 $[M+1]^+$.

Ejemplo S133. 3-(5-(((3R,4R)-4-Fluoro-1-((2-(tetrahidro-2H-piran-4-il) quinolin-6-il)metil)pirrolidin-3-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona



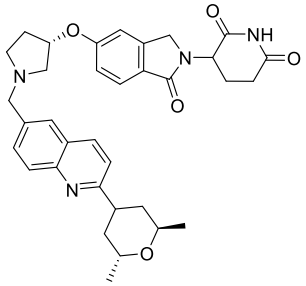
[00639] (3R,4R)-3-fluoro-4-((2-(1-(4-metoxibencil)-2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)oxi)pirrolidina de terc-butilo-1-carboxilato. A una mezcla de 4,4'-di-terc-butil-2,2'-bipiridina (35 mg, 0,13 mmol), complejo de cloruro de níquel (II) éter dimetílico de etilenglicol (28 mg, 0,13 mmol), (3R,4R)-3-fluoro-4-hidroxipirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (813 mg, 3,96 mmol), 3-(5-bromo-1-oxoisoindolin-2-il)-1-(4-metoxibencil)piperidina-2,6-diona (1 g, 2,25 mmol), (4,4'-di-t-butil-2,2'-bipiridina)bis[3,5-difluoro -2-[5-trifluorometil-2-piridinil-kN)fenil-kC]iridio(III) hexafluorofosfato (53 mg, 0,05 mmol) en acetonitrilo (20 mL) se añadió 2,2,6,6-tetrametilpiperidina (425 mg, 2,89 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 h bajo nitrógeno con irradiación de LED azul de 80 W. La mezcla resultante se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo al 50 a 100 % en éter de petróleo) para producir el compuesto base. (700 mg, 1,23 mmol, 31 % de rendimiento). MS (ESI) *m/z* 590,3 $[M+23]^+$.

[00640] Ácido 3-(5-(((3R,4R)-4-fluoropirrolidin-3-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona;2,2,2-trifluoroacético. A una solución de (3R,4R)-3-fluoro-4-((2-(1-(4-metoxibencil)-2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)oxi)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (700 mg, 1,23 mmol) en TFA (10 mL) se añadió ácido trifluorometanosulfónico (1 mL). La mezcla se agitó a 60 °C durante 12 h bajo nitrógeno. La solución marrón se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con agua, luego se ajustó cuidadosamente a pH 6 ~ 7 con carbonato de sodio saturado y se filtró. La fase acuosa se purificó mediante cromatografía ultrarrápida inversa (acetonitrilo al 10-30 % + TFA al 0,05 % en agua, durante 20 min) para

proporcionar el compuesto base (540 mg, 1,17 mmol, 95 % de rendimiento) como un sólido blanco. MS (ESI) *m/z* 348,1 $[M+1]^+$.

[00641] 3-(5-(((3R,4R)-4-Fluoro-1-((2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)quinolin-6-il)metil)pirrolidin-3-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona. A una mezcla agitada de 3-(5-(((3R,4R)-4-fluoropirrolidin-3-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;2,2,2 -ácido trifluoroacético (100 mg, 0,22 mmol), 2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)quinolina-6-carbaldehído (50 mg, 0,21 mmol) y trietilamina (40 mg, 0,40 mmol) en diclorometano (10 mL)) se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (160 mg, 0,75 mmol) en varias porciones y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h bajo nitrógeno. La mezcla resultante se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (metanol al 0-10 % en diclorometano) y purificado adicionalmente por HPLC preparativa con las siguientes condiciones: Columna: Sunfire prep C18, 30 x 150 mm, 5 µm; Fase móvil A: agua (0,05% TFA), Fase móvil B: acetonitrilo; Tasa de flujo: 60 mL/min; Gradiente: 2% B a 28% B en 7 min, 28% B; Longitud de onda: 254/220 nm; RT1 (mín.): 6,3. Las fracciones que contenían el producto deseado se recogieron y evaporaron a presión reducida para proporcionar el compuesto base (35,9 mg, 0,063 mmol, 30 % de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,96 (s, 1H), 8,29 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,94 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,86 (m, 1H), 7,72 (m, 1H), 7,65 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,51 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,19 (s, 1H), 7,12-7,03 (m, 1H), 5,30-5,05 (m, 3H), 4,39 (d, *J* = 17,3 Hz, 1H), 4,32-4,19 (m, 1H), 3,99 (d, *J* = 11,4 Hz, 2H), 3,85 (m, 2H), 3,50-3,45 (m, 3H), 3,30-2,80 (m, 4H), 2,59-2,55 (m, 2H), 2,35-2,33 (m, 1H), 1,96-1,82(m, 5H); MS (ESI) *m/z* 573,2 $[M+1]^+$.

Ejemplo S134. 3-(5-(((3S)-1-((2-((2R,6S)-2,6-Dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)quinolin-6-il)metil)pirrolidin-3-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona



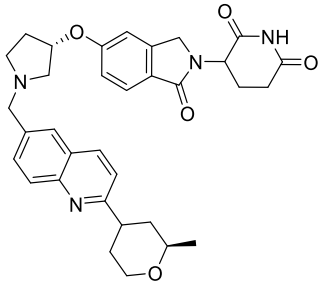
[00642] (2-((2R,6R)-2,6-Dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)quinolin-6-il)metanol. El (2-(2,6-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)quinolin-6-il)metanol (300 mg, 1,1 mmol) se purificó mediante SFC preparativa con las siguientes condiciones: Columna: YMC-actus triart diol-hilic, 2 x 25 cm, 5 µm; fase móvil A: CO_2, fase móvil B: acetonitrilo: metanol=4: 1 (amoníaco 2 M al 0,1%-metanol); tasa de flujo: 50 mL/min; gradiente: isocrático 15% B; temperatura de la columna (ºC): 35; contrapresión (bar): 100; longitud de onda: 254 nm; RT_1(mín.): 6,23; RT_2(mín.): 8,23; disolvente de muestra: metanol-HPLC; volumen de inyección: 1,5 mL; número de ciclos: 10. Las fracciones que contenían el producto deseado se recogieron y evaporaron a

presión reducida para proporcionar el compuesto base (40 mg, 0,15 mmol, 14 % de rendimiento). MS (ESI) *m/z* 272,2 $[M+1]^+$.

[00643] 2-((2R,6R)-2,6-Dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)quinolina-6-carbaldehído. A una solución agitada de (2-((2R,6R)-2,6-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)quino-lin-6-il)metanol (40 mg, 0,15 mmol) en diclorometano (10 mL) se añadió dióxido de manganeso (257 mg, 2,96 mmol) a temperatura ambiente. Luego, la mezcla de reacción se agitó durante 12 h a temperatura ambiente bajo nitrógeno. La mezcla resultante se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto base (35 mg, 0,13 mmol, 88 % de rendimiento) como un sólido amarillo. MS (ESI) *m/z* 270,0 $[M+1]^+$.

[00644] 3-(5-(((S)-1-((2-((2R,6R)-2,6-Dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)quinolin-6-il)metil)pirrolidin-3-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona. A una solución agitada de 2-[(2R,6R)-2,6-dimetiltetrahidropiran-4-il]quinolin-6-carbaldehído (40 mg, 0,15 mmol), 3-[1-oxo-5-[(3S)-pirrolidin-3-il]oxi-isoindolin-2-il]piperidin-2,6-diona; ácido 2,2,2-trifluoroacético (91 mg, 0,21 mmol), trietilamina (40 mg, 0,40 mmol) en diclorometano (10 mL) previamente agitado durante 15 min se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (144 mg, 0,68 mmol) a 0 °C y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 12 h bajo nitrógeno. La solución resultante se purificó por cromatografía en gel de sílice (metanol al 0 a 10 % en diclorometano). Las fracciones puras se evaporaron y purificaron adicionalmente mediante HPLC preparativa con las siguientes condiciones: columna Sunfire prep C18 OBD, 19 x 150 mm 5 μm 10 nm; fase móvil A: agua (ácido fórmico al 0,1%), fase móvil B: acetonitrilo; tasa de flujo: 60 mL/min; gradiente: 10 B a 30 B en 10 min; 254/210nm; RT_1:9,67; RT_2. Las fracciones que contenían el producto deseado se recogieron y evaporaron a presión reducida para producir el compuesto base (21,1 mg, 0,035 mmol, 24 % de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) d 10,95 (s, 1H), 8,24 (d, *j* = 8,6 Hz, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,94-7,79 (m, 2H), 7,75-7,48 (m, 3H), 7,10 (s, 1H), 7,00 (dd, *j* = 8,4, 2,1 Hz, 1H), 5,04 (m, 2H), 4,37 (d, *j* = 17,2 Hz, 1H), 4,24 (d, *j* = 17,2 Hz, 1H), 3,78 (m, 4H), 3,47 (m, 1H), 3,00-2,69 (m, 4H), 2,64–2,52 (m, 2H), 2,43-2,18 (m, 4H), 2,02- 1,79 (m, 2H), 1,61 (m, 2H), 1,07 (d, *j* = 6,1 Hz, 6H); MS (ESI) *m/z* 583,3 $[M+1]^+$.

Ejemplo S135. 3-(5-(((3S)-1-((2-((2R)-2-Metiltetrahidro-2H-piran-4-il)quinolin-6-il)metil)-pirrolidin-3-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona



[00645] 6-Bromo-2-(2-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)quinolina. A una solución agitada de (2-amino-5-bromofenil)metanol (500 mg, 2,47 mmol) y 1-(2-metiltetrahidro-2H-piran-4-

il)etano-1-ona (852 mg, 5,99 mmol) en tolueno (6 mL) se añadió terc-butóxido de litio (591 mg, 7,38 mmol) en una porción. La mezcla de reacción se agitó a 110 °C durante 16 h bajo nitrógeno. La mezcla resultante se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía flash de fase inversa (acetonitrilo al 10-100 % + bicarbonato de amonio al 0,05 % en agua, durante 25 min) para proporcionar el compuesto base (500 mg, 1,63 mmol, 66 % de rendimiento) como un aceite amarillo MS (ESI) *m/z* 306,0 $[M+1]^+$.

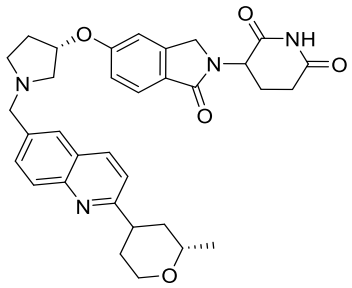
[00646] 2-((2R)-2-Metiltetrahidro-2H-piran-4-il)-6-vinilquinolina. A una solución agitada de 6-bromo-2-(2-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)quinolina (500 mg, 1,63 mmol) y trifluoro(vinil)borato de potasio (262 mg, 1,96 mmol) en 1,4 -dioxano (3 mL) y agua (0,3 mL) se añadió tetrakis(trifenilfosfina)paladio (188 mg, 0,16 mmol) y carbonato de cesio (1061 mg, 3,27 mmol). La mezcla anterior se agitó a 80 °C durante 3 h bajo nitrógeno. A la mezcla resultante se añadió agua y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo fue purificado por cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo al 0 a 30 % en éter de petróleo) para proporcionar el producto en crudo (380 mg) que se purificó mediante HPLC preparativa quiral con las siguientes condiciones: Columna: CHIRALPAK IH-3, 4,6*50 mm, 3 μm; Fase móvil A: hexano (0,1% dietilamina): etanol =90: 10; Tasa de flujo: 1 mL/min; Gradiente: 0% B a 0% B; Volumen de inyección: 5 mL. Las fracciones puras se evaporaron para proporcionar el compuesto base (120 mg, 0,47 mmol, 29 % de rendimiento) como un aceite de color amarillo claro. MS (ESI) *m/z* 254,0 $[M+1]^+$.

[00647] 2-((2R)-2-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)quinolina-6-carbaldehído. A una solución agitada de 2-((2R)-2-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)-6-vinilquinolina (120 mg, 0,47 mmol) en terc-butanol (8 mL) y agua (8 mL) se añadió se añadió 4-óxido de metilmorfolina (55 mg, 0,47 mmol), osmato de potasio (174 mg, 0,47 mmol) y ácido cítrico (90 mg, 0,47 mmol). La mezcla anterior se agitó a temperatura ambiente durante 3 h bajo nitrógeno. Luego, a la mezcla se añadió peryodato de sodio (101 mg, 0,47 mmol) y se agitó durante 1 h más. A la mezcla de reacción se añadió bicarbonato de sodio saturado a pH ~7 y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo al 0 a 40 % en éter de petróleo) para proporcionar el compuesto base (60 mg, 0,24 mmol, 50 % de rendimiento) como un aceite de color amarillo claro. MS (ESI) *m/z* 256,0 $[M+1]^+$.

[00648] 3-(5-(((3S)-1-((2-((2R)-2-Metiltetrahidro-2H-piran-4-il)quinolin-6-il)metil)pirrolidin-3-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona. A una solución de 2-((2R)-2-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)quinolina-6-carbaldehído (60 mg, 0,24 mmol), 3-(1-oxo-5-(((S) -pirrolidin-3-il)oxi)isoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona; ácido 2,2,2-trifluoroacético (100 mg, 0,23 mmol) y trietilamina (46 mg, 0,46 mmol) en diclorometano (5 mL) se añadió

triacetoxiborohidruro de sodio (150 mg, 0,71 mmol). La mezcla se agitó durante 12 h a temperatura ambiente bajo nitrógeno. La mezcla resultante se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0 a 10 % metanol en diclorometano) y HPLC preparativa adicional con las siguientes condiciones: Columna: Sunfire prep C18, 30 x 150 mm, 5 μm; Fase móvil A: agua (ácido fórmico al 0,1%), Fase Móvil B: acetonitrilo; Tasa de flujo: 60 mL/min; Gradiente: 2% B a 30% B en 7 min, 30% B; Longitud de onda: 254/220 nm; RT_1(mín.): 6,3. Las fracciones que contenían el producto deseado se recogieron y evaporaron a presión reducida para proporcionar el compuesto base (56,1 mg, 0,099 mmol, 42 % de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}H RMN (400 MHz, metanol-d_4) δ 8,25 (m, 1H), 8,02 (d, *j* = 8,6 Hz, 1H), 7,91 (d, *j* = 2,0 Hz, 1H), 7,80-7,78 (m, 1H), 7,69-7,66 (m, 1H), 7,50 (d, *j* = 8,6 Hz, 1H), 7,11-6,96 (m, 2H), 5,15-5,03 (m, 2H), 4,49-4,33 (m, 2H), 4,11-4,05 (m, 3H), 3,75-3,60 (m, 2H)), 3,27-3,09 (m, 4H), 3,00-2,72 (m, 3H), 2,47-2,42 (m, 2H), 2,22-2,06 (m, 2H), 1,92-1,86 (m, 3H), 1,72-1,54 (m, 1H), 1,24 (d, *j* = 6,2 Hz, 3H); MS (ESI) *m/z* 569,2 $[M+1]^+$.

Ejemplo S136. 3-(5-(((3S)-1-((2-((2S)-2-Metiltetrahidro-2H-piran-4-il)quinolin-6-il)metil)-pirrolidin-3-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona



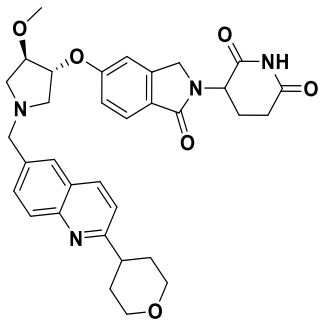
[00649] 2-((2S)-2-Metiltetrahidro-2H-piran-4-il)-6-vinilquinolina. Los racematos (380 mg) se purificaron mediante HPLC preparativa quiral con las siguientes condiciones: Columna: CHIRALPAK IH-3, 4,6*50 mm, 3 μm; Fase móvil A: hexano (0,1% dietilamina): etanol =90: 10; Tasa de flujo: 1 mL/min; Gradiente: 0% B a 0% B; Volumen de inyección: 5 mL. Las fracciones puras se evaporaron para proporcionar el compuesto base (120 mg, 0,47 mmol, 31 % de rendimiento) como un aceite de color amarillo claro. MS (ESI) *m/z* 254,0 $[M+1]^+$.

[00650] 2-((2S)-2-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)quinolina-6-carbaldehído. A una solución agitada de 2-((2S)-2-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)-6-vinilquinolina (120 mg, 0,47 mmol) en terc-butanol (8 mL) y agua (8 mL) se añadió 4-metil-morfolina-4-óxido (110 mg, 0,95 mmol), osmato de potasio (17 mg, 0,04 mmol) y ácido cítrico (181 mg, 0,95 mmol). La mezcla anterior se agitó a temperatura ambiente durante 3 h bajo nitrógeno. Luego, a la mezcla se añadió peryodato de sodio (304 mg, 1,42 mmol) y se agitó durante 1 h más. A la mezcla de reacción se añadió bicarbonato de sodio saturado a pH ~7 y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo al 0 a 40 % en éter de petróleo) para proporcionar el compuesto base (50 mg, 0,20 mmol, 41 % de

rendimiento) como un aceite de color amarillo claro. MS (ESI) *m/z* 256,2 $[M+1]^+$.

[00651] 3-(5-(((3S)-1-((2-((2S)-2-Metiltetrahidro-2H-piran-4-il)quinolin-6-il)metil)pirrolidin-3-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona. A una solución de 2-((2S)-2-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)quinolina-6-carbaldehído (50 mg, 0,20 mmol), 3-(1-oxo-5-(((S)-pirrolidin-3-il)oxi)isoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona; ácido 2,2,2-trifluoroacético (69 mg, 0,16 mmol) y trietilamina (40 mg, 0,40 mmol) en diclorometano (5 mL) se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (125 mg, 0,59 mmol). La mezcla se agitó durante 12 h a temperatura ambiente bajo nitrógeno. La mezcla resultante se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0 a 10 % metanol en diclorometano) y HPLC preparativa adicional con las siguientes condiciones: Columna: Sunfire prep C18, 30 x 150 mm, 5 µm; Fase móvil A: agua (ácido fórmico al 0,1%), Fase Móvil B: acetonitrilo; Tasa de flujo: 60 mL/min; Gradiente: 3% B a 24% B en 7 min, 24% B; Longitud de onda: 254/220 nm; RT1 (mín.): 6,5. Las fracciones que contenían el producto deseado se recogieron y evaporaron a presión reducida para proporcionar el compuesto base (58,8 mg, 0,10 mmol, 52 % de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}H RMN (400 MHz, metanol-d_4) δ 8,22 (m, 1H), 8,02 (d, *j* = 8,7 Hz, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,80 (d, *j* = 8,8 Hz, 1H), 7,74-7,64 (m, 1H), 7,50 (d, *j* = 8,6 Hz, 1H), 7,11-6,97 (m, 2H), 5,17-5,05 (m, 2H), 4,49-4,33 (m, 2H), 4,22-4,00 (m, 3H), 3,67 (m, 2H), 3,21-3,12 (m, 4H), 2,99-2,70 (m, 3H), 2,54-2,40 (m, 2H), 2,13-2,09 (m, 2H), 1,92-1,85 (m, 3H), 1,64 (q, *j* = 12,3 Hz, 1H), 1,24 (d, *j* = 6,2 Hz, 3H); MS (ESI) *m/z* 569,3 $[M+1]^+$.

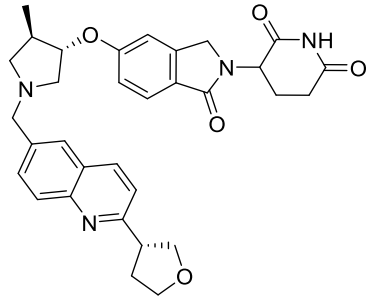
Ejemplo S137. 3-(5-(((3R,4R)-4-metoxi-1-((2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)quinolin-6-il)metil)pirrolidin-3-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona



[00652] 3-(5-(((3R,4R)-4-Metoxi-1-((2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)quinolin-6-il)metil)pirrolidin-3-il)oxi)-1-oxoisoínadolin-2-il)piperidina-2,6-diona. A una solución de 2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)quinolina-6-carbaldehído (90 mg, 0,37 mmol), 3-(5-(((3R,4R)-4-metoxipirrolidin-3-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona; ácido 2,2,2-trifluoroacético (160 mg, 0,34 mmol) y trietilamina (0,15 mL, 1,08 mmol) en diclorometano (6 mL) se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (201 mg, 0,95 mmol) en varias porciones a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h bajo nitrógeno. La mezcla se añadió poco metanol y purificado por cromatografía en gel de sílice (metanol al 0-10 % en diclorometano) y purificado adicionalmente por HPLC preparativa con las siguientes

condiciones: Columna: Sunfire prep C18, 30*150 mm, 5 µm; fase móvil A: agua (ácido fórmico al 0,1%), fase móvil B: acetonitrilo; tasa de flujo: 60 mL/min; gradiente: 2% B a 30% B en 7 min, 30% B; longitud de onda: 254/220 nm; RT_1 (mín.): 6,8. Las fracciones que contenían el producto deseado se recogieron y evaporaron a presión reducida para proporcionar el compuesto base (46,4 mg, 0,079 mmol, 22 % de rendimiento) como un sólido blancuzco. ^{1}H RMN (400 MHz, metanol-d_4) δ 8,25 (d, *j* = 8,5 Hz, 1H), 7,99 (d, *j* = 8,7 Hz, 1H), 7,85 (d, *j* = 1,8 Hz, 1H), 7,81-7,74 (m, 1H), 7,70-7,68 (m, 1H), 7,50 (d, *j* = 8,5 Hz, 1H), 7,16-7,04 (m, 2H), 5,10-5,08 (m, 1H), 4,50-4,35 (m, 2H), 4,10-4,08 (m, 2H), 4,06-3,90 (m, 5H), 3,63 (m, 2H), 3,36 (m, 3H), 3,25-3,12 (m, 4H), 2,88 (m, 2H), 2,81-2,73 (m, 2H), 2,45 (m, 1H), 2,02 (m, 2H), 1,89 (m, 2H), 1,85 (m, 2H); MS (ESI) *m/z* 585,2 $[M+1]^+$.

Ejemplo S138. 3-(5-(((3S,4R)-4-Metilo-1-((2-((R)-tetrahidrofuran-3-il)quinolin-6-il)metil)pirrolidin-3-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona

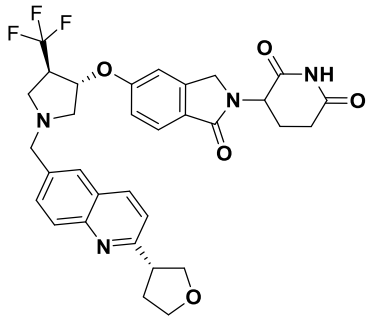


[00653] 3-(5-(((3S,4R)-4-Metilpirrolidin-3-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona; ácido 2,2,2-trifluoroacético. A una solución de(3S,4R)-3-((2-(1-(4-metoxibencil)-2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)oxi)-4-metilpirrolidin-1-carboxilato (734 mg, 1,30 mmol) en TFA (5 mL) se añadió lentamente ácido trifluorometanosulfónico (1 mL) a 0 ºC. La solución marrón se agitó durante 1 h a 60 °C bajo nitrógeno. Se añadió a la mezcla bicarbonato de sodio saturado a pH ~ 7, se filtró y el filtrado se purificó mediante flash inverso (acetonitrilo al 10-70 % + TFA al 0,05 % en agua, durante 20 min). Las fracciones que contenían el producto deseado se recogieron y evaporaron a presión reducida para proporcionar el compuesto base (545 mg, 1,19 mmol, 90 % de rendimiento) como un aceite amarillo. MS (ESI) *m/z* 344,1 $[M+1]^+$.

[00654] 3-(5-(((3S,4R)-4-Metil-1-((2-((R)-tetrahidrofuran-3-il)quinolin-6-il)metil)pirrolidin-3-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona A una solución de 3-(5-(((3S,4R)-4-metilpirrolidin-3-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona; ácido 2,2,2-trifluoroacético (90 mg, 0,20 mmol), (R)-2-(tetrahidrofuran-3-il)quinolina-6-carbaldehído (40 mg, 0,18 mmol) y trietilamina (0,08 mL, 0,58 mmol) en diclorometano (6 mL) se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (150 mg, 0,71 mmol) en varias porciones a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h bajo nitrógeno. La mezcla se concentró. El residuo fue purificado por cromatografía en gel de sílice (metanol al,0-10 % en

diclorometano) y purificado adicionalmente por HPLC preparativa con las siguientes condiciones: columna Sunfire prep C18, 30 x 150 mm, 5 µm; fase móvil A: agua (0,1% ácido fórmico), fase móvil B: acetonitrilo; tasa de flujo: 60 mL/min; gradiente: 5% B a 30% B en 7 min, 30% B; longitud de onda: 254/220 nm; RT_1 (mín.): 5,5. Las fracciones que contenían el producto deseado se recogieron y evaporaron a presión reducida para proporcionar el compuesto base (30,8 mg, 0,055 mmol, 31 % de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}RMN H (400 MHz, metanol-d_4) δ 8,30-8,22 (m, 1H), 8,02 (d, *j* = 8,7 Hz, 1H), 7,92 (t, *j* = 1,6 Hz, 1H), 7,80-7,78 (m, 1H), 7,70-7,68 (m, 1H), 7,52 (d, *j* = 8,6 Hz, 1H), 7,09-6,99 (m, 2H), 5,10-5,08 (m, 1H), 4,74 (m, 1H), 4,49-4,40 (m, 2H), 4,27-4,15 (m, 3H), 4,12 (m, 1H), 4,02-4,00 (m, 1H), 3,94 (m, 1H), 3,80 (m, 1H), 3,46-3,44 (m, 1H), 3,38 (m, 1H), 3,31-3,21 (m, 1H), 2,96-2,82 (m, 1H), 2,82-2,71 (m, 1H), 2,75-2,63 (m, 2H), 2,54-2,37 (m, 2H), 2,35-2,22 (m, 1H), 2,14 (m, 1H), 1,24 (d, *j* = 6,8 Hz, 3H); MS (ESI) *m/z* 555,2 $[M+1]^+$.

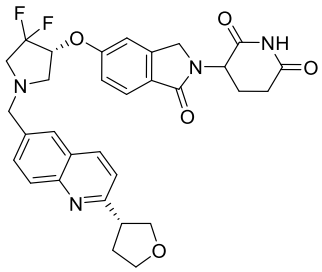
Ejemplo S139. 3-(1-oxo-5-((1-((2-((R)-tetrahidrofuran-3-il)quinolin-6-il)metil)-4-(trifluorometil)pirrolidin-3-il)oxi)isoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona



[00655] 3-(1-oxo-5-((1-((2-((R)-tetrahidrofuran-3-il)quinolin-6-il)metil)-4-(trifluorometil)pirrolidin-3-il)oxi)isoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona. A una solución agitada de (R)-2-(tetrahidrofuran-3-il)quinolina-6-carbaldehído (65 mg, 0,29 mmol), 3-(1-oxo-5-((4-(trifluorometil)pirrolidin-3-il)oxi)isoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona; ácido 2,2,2-trifluoroacético (137 mg, 0,31 mmol), ácido acético (0,03 mL) en THF (10 mL) agitado previamente durante 15 min se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (60 mg, 0,28 mmol) a 0 °C y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 12 h bajo nitrógeno. La solución resultante se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (metanol al 0 a 5 % en diclorometano) y se purificó adicionalmente mediante HPLC preparativa con las siguientes condiciones: columna Sunfire prep C18 OBD columna, 19×150 mm 5 µm 10 nm; fase móvil A: agua (ácido fórmico al 0,1 %), fase móvil B: acetonitrilo; tasa de flujo: 60 mL/min; gradiente: 10 B a 30 B en 10 min; 254/210nm; RT_1:9,67; RT_2. Las fracciones que contenían el producto deseado se recogieron y evaporaron a presión reducida para proporcionar el compuesto base (47,5 mg, 0,076 mmol, 27 % de rendimiento) como un sólido blancuzco. ^{1}RMN H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,29-8,19 (m, 2H), 7,91 (d, *j* = 8,6 Hz, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,73-7,61 (m, 2H), 7,48 (d, *j* = 8,5 Hz, 1H), 7,23 (d, *j* = 2,3 Hz, 1H), 7,10 (dd, *j* = 8,4, 2,2 Hz, 1H), 5,17-4,97 (m, 2H), 4,39 (d, *j* = 17,4 Hz, 1H),

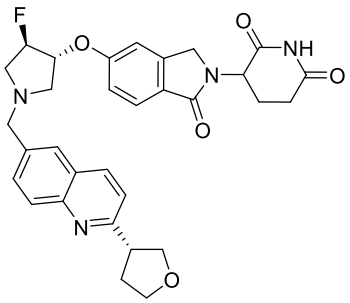
4,26 (dd, *j* = 17,4, 5,5 Hz, 1H), 4,13 (t, *j* = 7,9 Hz, 1H), 3,98 (m, 1H), 3,90-3,79 (m, 4H), 3,77-3,67 (m, 1H), 3,39 (m, 1H), 3,18 (m, 1H), 3,03-2,77 (m, 3H), 2,67-2,54 (m, 2H), 2,43-2,15 (m, 3H), 1,99 (m, 1H); MS (ESI) *m/z* 609,2 $[M+1]^+$.

Ejemplo S140. 3-(5-(((R)-4,4-Difluoro-1-((2-((R)-tetrahidrofuran-3-il)quinolin-6-il)metil)pirrolidin-3-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona



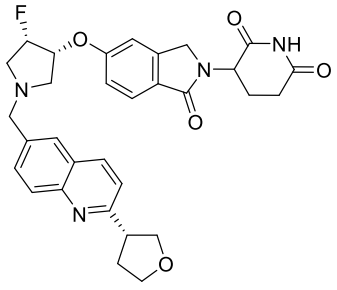
[00656] 3-(5-(((R)-4,4-Difluoro-1-((2-((R)-tetrahidrofuran-3-il)quinolin-6-il)metil)pirrolidin-3-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona A una solución de 3-(5-(((R)-4,4-difluoropirrolidin-3-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona; ácido 2,2,2-trifluoroacético (90 mg, 0,19 mmol), (R)-2-(tetrahidrofuran-3-il)quinolina-6-carbaldehído (40 mg, 0,18 mmol) y trietilamina (0,1 mL, 0,57 mmol) en diclorometano (6 mL) se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (150 mg, 0,71 mmol) en varias porciones a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h bajo nitrógeno. A la mezcla se añadió una pequeña cantidad de metanol y se purificó por cromatografía en gel de sílice (metanol al 0-10 % en diclorometano) y se purificó adicionalmente por HPLC preparativa con las siguientes condiciones: Columna: XSelect CSH C^{18} OBD 30*150 mm, 5 μm; fase móvil A: agua (ácido fórmico al 0,1%), fase móvil B: acetonitrilo; tasa de flujo: 60 mL/min; gradiente: 10% B a 40% B en 10 min, 40% B; longitud de onda: 254/220 nm; RT_1(mín.): 9,55. Las fracciones que contenían el producto deseado se recogieron y evaporaron a presión reducida para proporcionar el compuesto base (38,8 mg, 0,06 mmol, 35 % de rendimiento) como un sólido blancuzco. ^{1}RMN H (400 MHz, metanol-d_4) δ 8,26 (d, *j* = 8,6 Hz, 1H), 7,99 (d, *j* = 8,7 Hz, 1H), 7,85 (d, *j* = 1,9 Hz, 1H), 7,78-7,76 (m, 1H), 7,72 (d, *j* = 8,4 Hz, 1H), 7,50 (d, *j* = 8,5 Hz, 1H), 7,20-7,08 (m, 2H), 5,11-5,09 (m, 1H), 5,02-5,00 (m, 1H), 4,51-4,36 (m, 2H), 4,21 (m, 1H), 4,13 (m, 1H), 4,02-4,00 (m, 1H), 3,95-3,80 (m, 3H), 3,70 (m, 1H), 3,48-3,39 (m, 1H), 3,21-3,15 (m, 1H), 3,06-2,91 (m, 1H), 2,95-2,71 (m, 3H), 2,55-2,38 (m, 2H), 2,29 (m, 1H), 2,14 (m, 1H); MS (ESI) *m/z* 577,2 $[M+1]^+$

Ejemplo S141. 3-(5-(((3R,4R)-4-Fluoro-1-((2-((R)-tetrahidrofuran-3-il)quinolin-6-il)metil)pirrolidin-3-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona



[00657] 3-(5-(((3R,4R)-4-Fluoro-1-((2-((R)-tetrahidrofurano-3-il)quinolin-6-il)metil)pirrolidin-3-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona. A una mezcla agitada de 3-[5-[(3R,4R)-4-fluoropirrolidin-3-il]oxi-1-oxo-isoindolin-2-il]piperidin-2,6-diona; ácido 2,2,2-trifluoroacético (120 mg, 0,26 mmol), (R)-2-(tetrahidrofuran-3-il)quinolina-6-carbaldehído (58 mg, 0,26 mmol) y trietilamina (51 mg, 0,51 mmol) en diclorometano (10 mL) se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (220 mg, 1,04 mmol) en varias porciones y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h bajo nitrógeno. La mezcla se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (metanol 0-10 % en diclorometano) y el filtrado se purificó adicionalmente mediante HPLC preparativa con las siguientes condiciones: Columna: Sunfire prep C18, 30 x 150 mm, 5 μm; Fase Móvil A: agua (ácido fórmico al 0,1%), Fase Móvil B: acetonitrilo; Tasa de flujo: 60 mL/min; Gradiente: 2% B a 30% B en 7 min, 30% B; Longitud de onda: 254/220 nm; RT1 (mín.): 6,63. Las fracciones que contenían el producto deseado se recogieron y evaporaron a presión reducida para proporcionar el compuesto base (19,1 mg, 0,03 mmol, 13 % de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}RMN H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,96 (s, 1H), 8,28 (d, *j* = 8,5 Hz, 1H), 7,92 (d, *j* = 8,6 Hz, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,70-7,67 (m, 1H), 7,64 (d, *j* = 8,4 Hz, 1H), 7,48 (d, *j* = 8,5 Hz, 1H), 7,17 (d, *j* = 2,5 Hz, 1H), 7,07-7,05 (m, 1H), 5,30-5,02 (m, 3H), 4,39 (d, *j* = 17,3 Hz, 1H), 4,26-4,24 (m, 1H), 4,13 (t, *j* = 8,0 Hz, 1H), 3,98 (m, 1H), 3,92-3,79 (m, 4H), 3,74 (m, 1H), 3,41-3,33 (m, 1H), 2,96-2,83 (m, 3H), 2,63- 2,51 (m, 2H), 2,44-2,18 (m, 3H), 1,97-1,95 (m, 1H); MS (ESI) *m/z* 559,2 $[M+1]^+$.

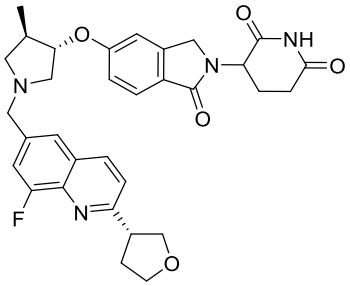
Ejemplo S142. 3-(5-(((3R,4S)-4-Fluoro-1-((2-((R)-tetrahidrofurano-3-il)quinolin-6-il)metil)pirrolidin-3-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona



[00658] 3-(5-(((3R,4S)-4-Fluoro-1-((2-((R)-tetrahidrofurano-3-il)quinolin-6-il)metil)pirrolidin-3-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona. A una solución de (R)-2-(tetrahidrofuran-3-il)quinolina-6-carbaldehído (25 mg, 0,11 mmol), 3-(5-(((3R,4S)-4-

fluoropirrolidin-3-ilo)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (80 mg, 0,17 mmol) y trietilamina (31 mg, 0,31 mmol) en diclorometano (5 mL) se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (100 mg, 0,47 mmol). La mezcla se agitó durante 12 h a temperatura ambiente bajo nitrógeno. La mezcla resultante se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0 a 10 % metanol en diclorometano) y HPLC preparativa con las siguientes condiciones: Columna: Sunfire prep C18, 30 x 150 mm, 5 μm; Fase móvil A: agua (ácido fórmico al 0,1%), Fase Móvil B: acetonitrilo; Tasa de flujo: 60 mL/min; Gradiente: 5% B a 25% B en 7 min, 25% B; Longitud de onda: 254/220 nm; RT_1 (mín.): 6,05. Las fracciones que contenían el producto deseado se recogieron y evaporaron a presión reducida para proporcionar el compuesto base (11,7 mg, 0,02 mmol, 19 % de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}RMN H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,97 (s, 1H), 8,30 (d, *j* = 8,5 Hz, 1H), 8,02-7,83 (m, 2H), 7,73 (m, 1H), 7,63 (d, *j* = 8,4 Hz, 1H), 7,50 (d, *j* = 8,5 Hz, 1H), 7,26 (d, *j* = 2,3 Hz, 1H), 7,13-7,11 (m, 1H), 5,43 (m, 1H), 5,07-5,04 (m, 2H), 4,39-4,36 (m, 1H), 4,26 (d, *j* = 17,2 Hz, 1H), 4,14 (m, 1H), 4,03-3,66 (m, 6H), 3,20-3,00 (m, 1H), 2,90-2,86 (m, 2H), 2,64-2,55 (m, 1H), 2,43-2,19 (m, 3H), 2,03-1,92 (m, 1H); MS (ESI) *m/z* 559,2 $[M+1]^+$.

Ejemplo S143. 3-(5-(((3S,4R)-1-((8-Fluoro-2-((R)-tetrahidrofuran-3-il)quinolin-6-il)metil)-4-metilpirrolidin-3-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona



[00659] 6-Bromo-8-fluoro-2-(tetrahidrofuran-3-il)quinolina. A una solución de (2-amino-5-bromo-3-fluorofenil)metanol (800 mg, 3,64 mmol) y 1-(tetrahidrofuran-3-il)etano-1-ona (1 g, 8,76 mmol) en tolueno (10 mL) se añadió terc-butóxido de litio (580 mg, 7,24 mmol). La mezcla resultante se agitó a 110 ºC durante 12 h bajo nitrógeno. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía flash de fase inversa (20-100 % acetonitrilo + 0,05 % bicarbonato de amonio en agua, durante 30 min) para proporcionar el compuesto base (400 mg, 1,35 mmol, 37 % de rendimiento) como un sólido amarillo. MS (ESI) *m/z* 296,1 $[M+1]^+$.

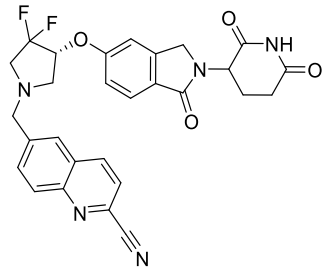
[00660] (R)-8-fluoro-2-(tetrahidrofuran-3-il)-6-vinilquinolina. A una solución de 6-bromo-8-fluoro-2-(tetrahidrofuran-3-il)quinolina (400 mg, 1,35 mmol) en 1,4-dioxano (5 mL) y agua (1 mL) se añadió carbonato de sodio (275 mg, 2,59 mmol), trifluoroborato de potasio y vinilo (350 mg, 2,61 mmol) y [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) (80 mg, 0,11 mmol). La mezcla se agitó a 80 ºC durante 2 h bajo nitrógeno. A la mezcla resultante se añadió agua y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos se lavaron con salmuera, se secaron sobre

sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (0 a 50 % acetato de etilo en éter de petróleo) y se purificó adicionalmente mediante HPLC quiral preparativa con las siguientes condiciones: Columna: Chiralpak IH-3, 4,6*50 mm, 3 μm; fase móvil A: hexano (dietilamina al 0,1%): alcohol isopropílico = 85: 15; tasa de flujo: 1 mL/min; Gradiente: 0 % B a 0 % B. Las fracciones que contenían el producto deseado se recogieron y evaporaron a presión reducida para proporcionar el compuesto base (60 mg, 0,24 mmol, 18 % de rendimiento) como un aceite amarillo. MS (ESI) *m/z* 244,2 $[M+1]^+$.

[00661] (D)-8-Fluoro-2-(tetrahidrofurano-3-il)quinolina-6-carbaldehído. A una solución de (R)-8-fluoro-2-(tetrahidrofuran-3-il)-6-vinilquinolina (60 mg, 0,24 mmol) en terc-butanol (3 mL) y agua (3 mL) se añadió osmato de potasio (10 mg, 0,027 mmol), N-óxido de 4-metilmorfolina (58 mg, 0,50 mmol), ácido cítrico (104 mg, 0,54 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 h bajo nitrógeno. Luego se añadió peryodato de sodio (108 mg, 0,50 mmol) a la mezcla anterior y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h bajo nitrógeno. A la mezcla se añadió bicarbonato de sodio saturado a pH~7 y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (0 a 50 % acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar el compuesto base (45 mg, 0,18 mmol, 75 % de rendimiento) como un sólido amarillo. MS (ESI) *m/z* 246,2 $[M+1]^+$.

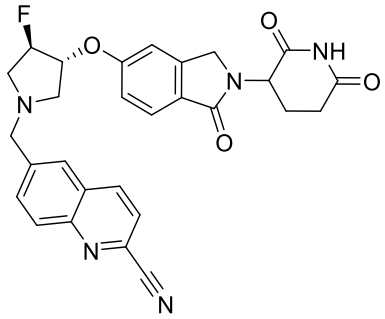
[00662] 3-(5-(((3S,4R)-1-((8-Fluoro-2-((R)-tetrahidrofuran-3-il)quinolin-6-il)metil)-4-metilpirrolidin-3-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona. A una solución de 3-(5-(((3S,4R)-4-metilpirrolidin-3-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona; ácido 2,2,2-trifluoroacético (80 mg, 0,17 mmol), (R)-8-fluoro-2-(tetrahidrofuran-3-il)quinolina-6-carbaldehído (46 mg, 0,19 mmol) y trietilamina (0,08 mL, 0,57 mmol) en diclorometano (6 mL) se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (150 mg, 0,71 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora bajo nitrógeno. A la mezcla resultante se le añadió una pequeña cantidad de metanol y se purificó por cromatografía en gel de sílice (0-10 % metanol en diclorometano) y luego por HPLC preparativa con las siguientes condiciones: Columna: Sunfire prep C18, 30 x 150 mm, 5 μm; fase móvil A: agua (0,1% ácido fórmico), fase móvil B: acetonitrilo; Tasa de flujo: 60 mL/min; gradiente: 2% B a 30% B en 7 min, 30% B; longitud de onda: 254/220 nm; RT_1 (mín.): 5,8. Las fracciones que contenían el producto deseado se recogieron y evaporaron a presión reducida para proporcionar el compuesto base (25,7 mg, 0,045 mmol, 26 % de rendimiento) como un sólido blancuzco. ^{1}RMN H (400 MHz, metanol-d_4) δ 8,26 (m, 1H), 7,72-7,63 (m, 2H), 7,59-7,49 (m, 2H), 7,07-6,98 (m, 2H), 5,10-5,08 (m 1H), 4,61 (m, 1H) , 4,49-4,33 (m, 2H), 4,20 (m, 1H), 4,13 (m, 1H), 4,02-4,00 (m, 1H), 3,98-3,77 (m, 4H), 3,20 (m, 1H), 3,10 -2,82 (m, 3H), 2,76 (m, 1H), 2,57-2,37 (m, 3H), 2,37-2,23 (m, 2H), 2,19-2,09 (m, 1H), 1,22 (d, J = 7,1 Hz) , 3H); MS (ESI) *m/z* 573,2 $[M+1]^+$.

Ejemplo S144. 6-(((4R)-4-((2-(2,6-Dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)oxi)-3,3-difluoropirrolidin-1-il)metil)quinolina-2-carbonitrilo



[00663] 6-(((4R)-4-((2-(2,6-Dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)oxi)-3,3-difluoropirrolidin-1-il)metil)quinolin-2-carbonitrilo. A una solución de 3-(5-(((R) -4,4-difluoropirrolidin-3-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona; ácido 2,2,2-trifluoroacético (120 mg, 0,25 mmol), 6-formilquinolina-2-carbonitrilo (80 mg, 0,44 mmol) y trietilamina (0,15 mL, 1,08 mmol) en diclorometano (6 mL) se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (160 mg, 0,75 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h bajo nitrógeno. A la mezcla se le añadió una pequeña cantidad de metanol y se purificó por cromatografía en gel de sílice (0-10 % metanol en diclorometano) y luego por HPLC preparativa con las siguientes condiciones: Columna: Sunfire prep C18, 30 x 150 mm, 5 μm; fase móvil A: agua (0,1% ácido fórmico), fase móvil B: acetonitrilo; Tasa de flujo: 60 mL/min; gradiente: 28% B a 50% B en 9 min, 50% B; longitud de onda: 254/220 nm; RT_1 (mín.): 9,3. Las fracciones que contenían el producto deseado se recogieron y evaporaron a presión reducida para proporcionar el compuesto base (30,4 mg, 0,057 mmol, 22 % de rendimiento) como un sólido blancuzco. ^{1}RMN H (400 MHz, metanol-d_4) δ 8,51 (d, *j* = 8,4 Hz, 1H), 8,11 (d, *j* = 8,7 Hz, 1H), 8,01 (d, *j* = 1,9 Hz, 1H), 7,95-7,93 (m, 1H), 7,86 (d, *j* = 8,4 Hz, 1H), 7,72 (d, *j* = 8,4 Hz, 1H), 7,17 (d, *j* = 2,1 Hz, 1H), 7,13 (m, 1H), 5,16-4,98 (m, 2H), 4,51-4,36 (m, 2H), 3,96 (s, 2H), 3,45-3,43 (m, 1H), 3,23- 3,21 (m, 1H), 3,02-3,00 (m, 1H), 2,95-2,85 (m, 1H), 2,85-2,83 (m, 1H), 2,77-2,75 (m, 1H), 2,46 (m, 1H), 2,15 (m, 1H); MS (ESI) *m/z* 532,1 $[M+1]^+$.

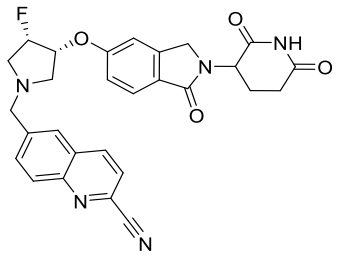
Ejemplo S145. 6-(((3R,4R)-3-((2-(2,6-Dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)oxi)-4-fluoropirrolidin-1-il)metil)quinolina-2-carbonitrilo



[00664] 6-(((3R,4R)-3-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)oxi)-4-fluoropirrolidin-1-il)metil)quinolina-2-carbonitrilo. A una mezcla agitada de 3-[5-[(3R,4R)-

4-fluoropirrolidin-3-il]oxi-1-oxo-isoindolin-2-il]piperidina-2,6-diona; ácido 2,2,2-trifluoroacético (90 mg, 0,20 mmol), 6-formilquinolina-2-carbonitrilo (36 mg, 0,20 mmol) y trietilamina (39 mg, 0,39 mmol) en diclorometano (10 mL) se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (160 mg, 0,75 mmol) en varias porciones y se agitó a temperatura ambiente durante 2 h bajo nitrógeno. El producto en crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice (0-10% metanol en diclorometano) en primer lugar y luego por HPLC preparativa con las siguientes condiciones: Columna: Sunfire prep C18, 30 x 150 mm, 5 μm; Fase móvil A: agua (ácido fórmico al 0,1%), Fase móvil B: acetonitrilo; Tasa de flujo: 60 mL/min; Gradiente: 5% B a 35% B en 7 min, 35% B; Longitud de onda: 254/220 nm; RT1 (mín.): 6,7. Las fracciones que contenían el producto deseado se recogieron y evaporaron a presión reducida para proporcionar el compuesto base (35 mg, 0,069 mmol, 35 % de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}RMN H (400 MHz, metanol-d_4) d 8,54 -8,46 (m, 1H), 8,09 (d, *j* = 8,7 Hz, 1H), 8,00 (d, *j* = 1,8 Hz, 1H), 7,95-7,93 (m, 1H), 7,85 (d, *j* = 8,4 Hz, 1H), 7,72 (d, *j* = 8,4 Hz, 1H), 7,15 (d, *j* = 2,2 Hz, 1H), 7,09-7,07 (m, 1H), 5,23 (d, *j* = 3,5 Hz, 1H), 5,15-4,99 (m, 2H), 4,51-4,36 (m, 2H), 3,99 (d, *j* = 13,5 Hz, 1H), 3,94 (d, *j* = 13,5 Hz, 1H), 3,43-3,41 (m, 1H), 3,11-3,04 (m, 1H), 3,02 (m, 1H), 2,89-2,69 (m, 3H), 2,54-2,38 (m, 1H), 2,14-2,08 (metro, 1H); MS (ESI) *m/z* 514,2 $[M+1]^+$.

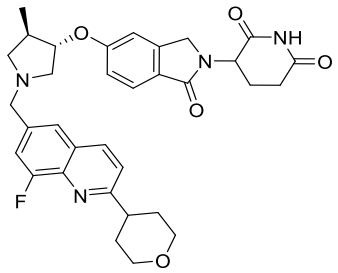
Ejemplo S146. 6-(((3R,4S)-3-((2-(2,6-Dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)oxi)-4-fluoropirrolidin-1-il)metil)quinolina-2-carbonitrilo



[00665] 6-(((3R,4S)-3-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)oxi)-4-fluoropirrolidin-1-il)metil)quinolina-2-carbonitrilo. A la solución agitada de 3-(5-(((3R,4S)-4-fluoropirrolidin-3-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona; ácido 2,2,2-trifluoroacético (150 mg, 0,33 mmol), 6-formilquinolina-2-carbonitrilo (60 mg, 0,33 mmol) y trietilamina (0,14 mL, 0,99 mmol) en diclorometano (3 mL) se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (200 mg, 0,94 mmol) bajo nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 12 h a temperatura ambiente. La mezcla se purificó por cromatografía en gel de sílice (0 a 10 % de metanol en diclorometano) y se purificó adicionalmente por HPLC preparativa con las siguientes condiciones: Columna: XBridge Prep Phenyl OBD, 19*250 mm, 5 μm; Fase Móvil A: agua (ácido fórmico al 0,1%), Fase Móvil B: acetonitrilo; Tasa de flujo: 25 mL/min; Gradiente: 20% B a 35% B en 10 min, 35% B; Longitud de onda: 254/220 nm; RT1 (mín.): 9,18. Las fracciones puras se recogieron y concentraron para proporcionar el compuesto base (12,6 mg, 0,024 mmol, 7 % de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}RMN H (400 MHz,

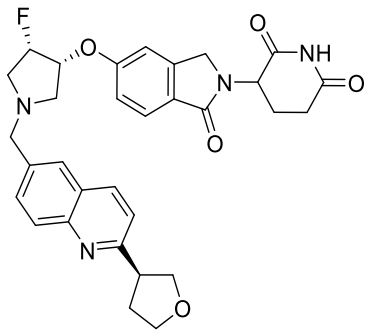
DMSO-d_6) δ 10,95 (s, 1H), 8,65 (d, *j* = 8,4 Hz, 1H), 8,12-8,02 (m, 3H), 7,93-7,90 (m, 1H), 7,62 (d, *j* = 8,4 Hz, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,13-7,11 (m, 1H), 5,49-5,33 (m, 1H), 5,09-5,01 (m, 2H), 4,40-4,23 (m, 2H), 3,98-3,90 (m, 2H), 3,15-2,86 (m, 5H), 2,67-2,56 (m, 1H), 2,43-2,32 (m, 1H), 2,07-1,95 (m, 1H); MS (ESI) *m/z* 514,1 $[M+1]^+$.

Ejemplo S147. 3-(5-(((3S,4R)-1-((8-Fluoro-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)quinolin-6-il)metil)-4-metilpirrolidin-3-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona



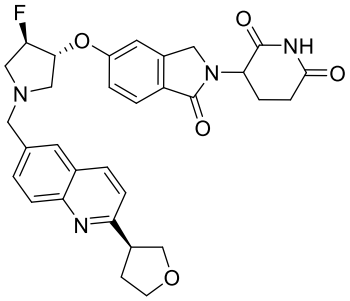
[00666] 3-(5-(((3S,4R)-1-((8-Fluoro-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)quinolin-6-il)metil)-4-metilpirrolidin-3-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona. A una solución de 3-(5-(((3S,4R)-4-metilpirrolidin-3-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona; ácido 2,2,2-trifluoroacético (100 mg, 0,22 mmol), 8-fluoro-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)quinolina-6-carbaldehído (50 mg, 0,19 mmol) y trietilamina (0,16 mL, 1,15 mmol) en diclorometano (6 mL) se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (150 mg, 0,71 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h bajo nitrógeno. A la mezcla se le añadió una pequeña cantidad de metanol y se purificó por cromatografía en gel de sílice (0-10 % metanol en diclorometano) y luego por HPLC preparativa con las siguientes condiciones: Columna: Sunfire prep C18, 30 x 150 mm, 5 µm; fase móvil A: agua (ácido fórmico al 0,1%), fase móvil B: acetonitrilo; Tasa de flujo: 60 mL/min; Gradiente: 5% B a 27% B en 7 min, 27% B; longitud de onda: 254/220 nm; RT_1 (mín.): 6,13. Las fracciones que contenían el producto deseado se recogieron y evaporaron a presión reducida para proporcionar el compuesto base (36,8 mg, 0,063 mmol, 29 % de rendimiento) como un sólido blancuzco. ^{1}RMN H (400 MHz, metanol-d_4) δ 8,25 (m, 1H), 7,72-7,62 (m, 2H), 7,53 (m, 2H), 7,07-6,98 (m, 2H), 5,09-5,07 (m, 1H), 4,61 (m, 1H), 4,48-4,34 (m, 2H), 4,13-4,04 (m, 2H), 3,94-3,81 (m, 2H), 3,62 (m, 2H), 3,21 (m, 2H), 3,03 (m, 1H), 2,99- 2,92 (m, 1H), 2,89-2,86 (m, 1H), 2,82-2,71 (m, 1H), 2,56-2,36 (m, 2H), 2,34-2,25 (m, 1H), 2,18-2,10 (m, 1H)), 2,01 (m, 2H), 1,89 (m, 2H), 1,22 (d, *j* = 7,1 Hz, 3H); MS (ESI) *m/z* 587,2 $[M+1]^+$.

Ejemplo S148. 3-(5-(((3R,4S)-4-Fluoro-1-((2-((S)-tetrahidrofurano-3-il)quinolin-6-il)metil)pirrolidin-3-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona



[00667] 3-(5-(((3R,4S)-4-Fluoro-1-((2-((S)-tetrahidrofurano-3-il)quinolin-6-il)metil)pirrolidin-3-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona. A una solución de (S)-2-(tetrahidrofuran-3-il)quinolina-6-carbaldehído (30 mg, 0,13 mmol), 3-(5-(((3R,4S)-4-fluoropirrolidin-3-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (90 mg, 0,26 mmol) y trietilamina (31 mg, 0,31 mmol) en diclorometano (5 mL) se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (100 mg, 0,47 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 12 h a temperatura ambiente bajo nitrógeno. La mezcla resultante se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0 a 10 % metanol en diclorometano) y HPLC preparativa con las siguientes condiciones: Columna: Sunfire prep C18, 30 x 150 mm, 5 μm; Fase móvil A: agua (ácido fórmico al 0,1%), Fase Móvil B: acetonitrilo; Tasa de flujo: 60 mL/min; Gradiente: 2% B a 30% B en 7 min, 30% B; Longitud de onda: 254/220 nm; RT_1 (mín.): 6,5. Las fracciones que contenían el producto deseado se recogieron y evaporaron a presión reducida para proporcionar el compuesto base (20,9 mg, 0,037 mmol, 28 % de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}RMN H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,96 (s, 1H), 8,29 (d, *j* = 8,5 Hz, 1H), 7,96-7,83 (m, 2H), 7,72-7,70 (m, 1H), 7,62 (d, *j* = 8,4 Hz, 1H), 7,49 (d, *j* = 8,5 Hz, 1H), 7,26 (d, *j* = 2,4 Hz, 1H), 7,12-7,10 (m, 1H), 5,42 (m, 1H), 5,07-5,03 (m, 2H), 4,39-4,37 (m, 1H), 4,26 (d, *j* = 17,2 Hz, 1H), 4,14 (t, *j* = 8,0 Hz, 1H), 4,01-3,69 (m, 6H), 3,20-2,82 (m, 5H), 2,59-2,57 (m, 1H), 2,36-2,31 (m, 2H), 2,30-2,21 (m, 1H)), 2,02-1,94 (m, 1H); MS (ESI) *m/z* 559,2 $[M+1]^+$.

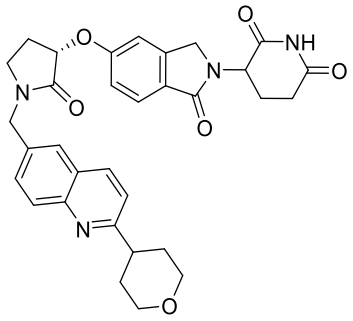
Ejemplo S149. 3-(5-(((3R,4R)-4-Fluoro-1-((2-((S)-tetrahidrofurano-3-il)quinolin-6-il)metil)pirrolidin-3-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona



[00668] 3-(5-(((3R,4R)-4-Fluoro-1-((2-((S)-tetrahidrofurano-3-il)quinolin-6-il)metil)pirrolidin-3-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona. A una mezcla agitada de 3-[5-[(3R,4R)-4-fluoropirrolidin-3-il]oxi-1-oxo-isoindolin-2-il]piperidin-2,6-diona; ácido

2,2,2-trifluoroacético (90 mg, 0,20 mmol), 2-[(3S)-tetrahidrofuran-3-il]quinolina-6-carbaldehído (45 mg, 0,20 mmol) y trietilamina (39 mg, 0,39 mmol) en diclorometano (10 mL) se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (160 mg, 0,75 mmol) en varias porciones y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h bajo nitrógeno. La mezcla se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (0-10 % metanol en diclorometano) y se purificó adicionalmente por HPLC preparativa con las siguientes condiciones: Columna: Sunfire prep C18, 30 x 150 mm, 5 μm; Fase Móvil A: agua (ácido fórmico al 0,1%), Fase Móvil B: acetonitrilo; Tasa de flujo: 60 mL/min; Gradiente: 5% B a 35% B en 7 min, 35% B; Longitud de onda: 254/220 nm. Las fracciones que contenían el producto deseado se recogieron y evaporaron a presión reducida para proporcionar el compuesto base (26,3 mg, 0,047 mmol, 24 % de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}RMN H (300 MHz, DMSO-d_6) d 10,95 (s, 1H), 8,28 (d, *j* = 8,5 Hz, 1H), 7,92 (d, *j* = 8,6 Hz, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,74-7,60 (m, 2H), 7,48 (d, *j* = 8,4 Hz, 1H), 7,18 (s, 1H), 7,07-7,05 (m, 1H), 5,30-5,03 (m, 3H), 4,39 (d, *j* = 17,4 Hz, 1H), 4,25-4,23 (m, 1H), 4,13 (m, 1H), 4,04-3,66 (m, 6H), 3,32-3,30 (m, 1H), 2,98-2,84 (m,3H), 2,64-2,52 (metro, 2H), 2,42-2,16 (metro, 2H), 2,02-1,92 (metro, 2H); MS (ESI) *m/z* 559,2 $[M+1]^+$.

Ejemplo S150. 3-(1-oxo-5-(((S)-2-oxo-1-((2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)quinolin-6-il)metilpirrolidin-3-il)oxi) isoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona



[00669] (R)-3-((Terc-butildifenilsilil)oxi)-1-((2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)quinolin-6-il)metil)pirrolidin-2-ona. A una mezcla agitada de (R)-3-((terc-butildifenilsilil)oxi)pirrolidin-2-ona (778 mg, 2,29 mmol) y 6-(clorometil)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)quinolona (200 mg, 0,76 mmol) en DMF (20 mL) se añadió hidruro de sodio (dispersión al 60 % en aceite mineral, 55 mg, 1,37 mmol) y la mezcla se agitó a 0 °C durante 3 h bajo nitrógeno. La mezcla resultante se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0 a 50 % acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar el compuesto base (147 mg, 0,26 mmol, 34 % de rendimiento) como un sólido blanco. MS (ESI) *m/z* 565,4 $[M+1]^+$.

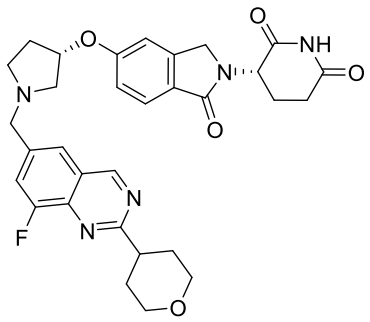
[00670] (R)-3-hidroxi-1-((2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)quinolin-6-il)metil)pirrolidin-2-ona. A una mezcla agitada de (R)-3-((terc-butildifenilsilil)oxi)-1-((2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)quinolin-6-il)metil)pirrolidin-2-ona (147 mg, 0,26 mmol) en THF (10 mL) se añadió fluoruro

de tetrabutilamonio (68 mg, 0,26 mmol) y la solución se agitó a 0 °C durante 3 h bajo nitrógeno. La solución se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0 a 30 % de acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar el compuesto base (66 mg, 0,20 mmol, 78 % de rendimiento) como un sólido blanco. MS (ESI) *m/z* 327,2 $[M+1]^+$.

[00671] 1-(4-metoxibencil)-3-(1-oxo-5-(((S)-2-oxo-1-((2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)quinolin-6-il)metil)pirrolidin-3-il)oxi)isoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona. A una solución agitada de (R)-3-hidroxi-1-((2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)quinolin-6-il)metil)pirrolidin-2-ona (66 mg, 0,20 mmol) y 3-(5-hidroxi-1-oxo-isoindolin-2-il)-1-[(4-metoxifenil)metil]piperidina-2,6-diona (77 mg, 0,20 mmol) y trifenilfosfina (212 mg, 0,81 mmol) en diclorometano (6 mL) se añadió por goteo una solución de (E)-diazeno-1,2-dicarboxilato de di-terc-butilo (234 mg, 0,81 mmol) en diclorometano (6 mL). Luego, la mezcla de reacción se agitó a 40 °C durante 3 h bajo nitrógeno. La mezcla resultante se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (0 a 20 % acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar el compuesto base (50 mg, 0,07 mmol, 36 % de rendimiento) como un sólido amarillo claro. MS (ESI) *m/z* 689,2 $[M+1]^+$.

[00672] 3-(1-Oxo-5-(((S)-2-oxo-1-((2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)quinolin-6-il)metil)pirrolidin-3-il)oxi)isoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona. A una solución de 1-(4-metoxibencil)-3-(1-oxo-5-(((S)-2-oxo-1-((2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)quinolin-6-il)metil)pirrolidin-3-il)oxi)isoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (40 mg, 0,06 mmol) en TFA (4 mL) se añadió ácido trifluorometanosulfónico (0,5 mL, 5,66 mmol)). La mezcla se agitó a 60 °C durante 12 h bajo nitrógeno. La solución marrón se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con agua, luego se ajustó cuidadosamente a pH 6 ~ 7 con carbonato de sodio saturado y se filtró. La fase acuosa se purificó por HPLC preparativa con las siguientes condiciones: Columna: XSelect CSH C18 OBD 30*150 mm 5 μm; Fase móvil A: agua (TFA al 0,05%), Fase móvil B: ACETONITRILO; Tasa de flujo: 60 mL/min; Gradiente: 5% B a 25% B en 10 min, 25% B; Longitud de onda: 254/220 nm; RT1 (mín.): 8. Las fracciones que contenían el producto deseado se recogieron y evaporaron a presión reducida para proporcionar el compuesto base (5,5 mg, 0,01 mmol, 17 % de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}RMN H (300 MHz, metanol-d_4) δ 8,95 (m, 1H), 8,21-8,10 (m, 2H), 8,05-7,90 (m, 2H), 7,74 (d, *j* = 8,4 Hz, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,21 (d, *j* = 8,7 Hz, 1H), 5,29 (m, 1H), 5,12-5,10 (m, 1H), 4,75 (m, 2H), 4,46 (d, *j* = 4,3 Hz, 2H), 4,14-4,10 (m, 2H), 3,71-3,57 (m, 2H), 3,50 (m, 3H), 3,00-2,72 (m, 3H), 2,57-2,42 (m, 1H), 2,23-1,90 (m, 6H); MS (ESI) *m/z* 569,2 $[M+1]^+$.

Ejemplo S151. (S)-3-(5-(((S)-1-((8-Fluoro-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)quinazolin-6-il)metil)-pirrolidin-3-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona



[00673] **2-cloro-8-fluoro-6-vinilquinazolina.** A la mezcla de 6-bromo-2-cloro-8-fluoroquinazolina (6 g, 22,94 mmol), tributil(vinil)estannano (7,2 g, 22,71 mmol) y fluoruro de cesio (6 g, 39,47 mmol) en tolueno (60 mL) se añadió tetrakis(trifenilfosfina)paladio (1,2 g, 1,04 mmol) bajo nitrógeno. La solución resultante se agitó durante 40 min a 100 °C bajo nitrógeno. La mayor parte de la solución se eliminó y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (0 a 10 % acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar el compuesto base (2,6 g, 12,46 mmol, 54 % de rendimiento) como un sólido blancuzco. MS (ESI) *m/z* 209,1 $[M+1]^+$.

[00674] **2-Cloro-8-fluoroquinazolina-6-carbaldehído.** A una solución agitada de 2-cloro-8-fluoro-6-vinilquinazolina (2,6 g, 12,46 mmol), N-óxido de 4-metilmorfolina (2,92 g, 24,93 mmol) y ácido cítrico (4,79 g, 24,93 mmol) en terc-butanol (30 mL) y agua (30 mL) se añadió osmato de potasio (830 mg, 2,49 mmol) a temperatura ambiente. La reacción se agitó durante 4 h a temperatura ambiente. Luego se añadió peryodato de sodio (8 g, 37,39 mmol) a la mezcla anterior a 0 °C. La mezcla se agitó durante 1 h a temperatura ambiente bajo nitrógeno. A la mezcla resultante se añadió bicarbonato de sodio saturado a pH ~7 y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0 a 50 % acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar el compuesto base (1,2 g, 5,57 mmol, 45 % de rendimiento) como un sólido blancuzco. MS (ESI) *m/z* 211,1 $[M+1]^+$.

[00675] **2-(3,6-Dihidro-2H-piran-4-il)-8-fluoroquinazolina-6-carbaldehído**. A una solución agitada de 2-cloro-8-fluoroquinazolina-6-carbaldehído (600 mg, 2,85 mmol), 2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (1,2 g, 5,71 mmol) y carbonato de sodio (906 mg, 8,55 mmol) en 1,4-dioxano (15 mL) y agua (1,5 mL) se añadió aducto de diclorometano de diclorobis(trifenilfosfina)paladio(II) (232 mg, 0,28 mmol) bajo nitrógeno. La reacción se agitó durante 2 h a 80 °C bajo nitrógeno. La mayor parte de la solución se eliminó y el residuo se purificó por flash de fase inversa (10-60 % acetonitrilo + 0,05 % de bicarbonato de amonio en agua, durante 25 min) para proporcionar el compuesto base (400 mg, 1,54 mmol, 54 % de rendimiento) como un sólido blancuzco. MS (ESI) *m/z* 259,1 $[M+1]^+$.

[00676] **(8-Fluoro-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)quinazolin-6-il)metanol y (8-fluoro-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1,2-dihidroquinazolin-6-il)metanol.** A la solución de 2-(3,6-

dihidro-2H-piran-4-il)-8-fluoroquinazolin-6-carbaldehído (400 mg, 1,55 mmol) en etanol (10 mL) se añadió paladio al 10 % sobre carbón (50 mg, humedecido con aproximadamente 55% de agua) bajo nitrógeno. La reacción se agitó durante 4 h a temperatura ambiente bajo hidrógeno (~2 bar). La mezcla resultante se filtró y el filtrado se concentró para proporcionar la mezcla del compuesto base (290 mg, 1,10 mmol, 71 % de rendimiento) como un sólido amarillo. MS (ESI) *m/z* 263,1 $[M+1]^+$.

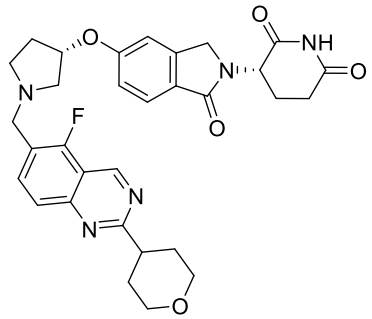
[00677] 8-Fluoro-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)quinazolina-6-carbaldehído. A una mezcla de (8-fluoro-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)quinazolin-6-il)metanol y (8-fluoro-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1,2-dihidroquinazolin-6-il)metanol (290 mg, 1,10 mmol) en diclorometano (5 mL) se añadió dióxido de manganeso (961 mg, 11,06 mmol) a temperatura ambiente. La reacción se agitó durante 12 h a 50 °C bajo nitrógeno. La mezcla resultante se filtró y la torta del filtro se lavó con diclorometano. El filtrado se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (30 % a 100 % acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar el compuesto base (160 mg, 0,61 mmol, 55 % de rendimiento) como un aceite amarillo. MS (ESI) *m/z* 261,2 $[M+1]^+$.

[00678] (3S)-3-(5-(((3S)-1-((8-Fluoro-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1,2-dihidroquinazolin-6-il)metil)pirrolidina-3-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona. A la mezcla de 8-fluoro-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)quinazolina-6-carbaldehído (120 mg, 0,46 mmol), (S)-3-(1-oxo-5-(((S)-pirrolidin-3-il)oxi)isoindolin-2-il) piperidin-2,6-diona; ácido 2,2,2-trifluoroacético (480 mg, 1,23 mmol) y trietilamina; (92 mg, 0,92 mmol) y cloruro de zinc (0,7 M en THF, 0,1 mL, 0,7 mmol) en etanol (3 mL) se añadió cianoborohidruro de sodio (104 mg, 1,65 mmol) a temperatura ambiente. La reacción se agitó durante 1 h a 80 °C bajo nitrógeno. La mezcla resultante se alcalinizó a pH ~ 7 con bicarbonato de sodio saturado y se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron para proporcionar el compuesto base crudo (160 mg, 0,28 mmol, 60 % de rendimiento) como un sólido amarillo. MS (ESI) *m/z* 576,3 $[M+1]^+$.

[00679] (3S)-3-(5-(((3S)-1-((8-Fluoro-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1,2-dihidroquinazolin-6-il)metil)pirrolidina -3-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona. A una solución de (3S)-3-(5-(((3S)-1-((8-fluoro-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1,2-dihidroquinazolin-6-il)metil)pirrolidin-3-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona (140 mg, 0,24 mmol) en diclorometano (5 mL) se añadió dióxido de manganeso (200 mg, 2,30 mmol) y la reacción se agitó durante 12 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se filtró y la torta del filtro se lavó con diclorometano. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0 a 10 % metanol en diclorometano) y se purificó adicionalmente mediante HPLC quiral preparativa con las siguientes condiciones: Columna: CHIRALPAK IF, 2*25 cm, 5 μm; Fase móvil A: éter metil terc-butílico - HPLC, Fase móvil B: etanol:

diclorometano = 1: 1 - HPLC; Tasa de flujo: 20 mL/min; Gradiente: 40% B a 40% B en 12,5 min; Longitud de onda: 220/254 nm; RT_1 (mín.): 9,016; RT_2 (mín.): 11,704; Disolvente de muestra: etanol: diclorometano=1: 1; Volumen de inyección: 1 mL. Las fracciones puras se concentraron y se purificaron adicionalmente mediante HPLC preparativa con las siguientes condiciones: Columna: XSelect CSH C18 OBD Columna 30*150 mm 5 μm; Fase Móvil A: agua (ácido fórmico al 0,1%), Fase Móvil B: acetonitrilo; Tasa de flujo: 60 mL/min; Gradiente: 2% B a 20% B en 10 min, 20% B; Longitud de onda: 254 nm; RT_1(mín.): 9,5. Las fracciones que contenían el producto deseado se recogieron y evaporaron a presión reducida para proporcionar el compuesto base (7,8 mg, 0,014 mmol, 6 % de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}RMN H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,94 (s, 1H), 9,62 (d, *j* = 1,5 Hz, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,80 (dd, *j* = 11,5, 1,6 Hz, 1H), 7,60 (d, *j* = 8,4 Hz, 1H), 7,11 (d, *j* = 2,1 Hz, 1H), 7,01 (dd, *j* = 8,4, 2,2 Hz, 1H), 5,04 (m, 2H), 4,37 (d, *j* = 17,2 Hz, 1H), 4,24 (d, *j* = 17,2 Hz, 1H), 4,02-3,93 (m, 2H), 3,87-3,80 (m, 2H), 3,51 (m, 2H), 3,34-3,23 (m, 2H), 2,99 (dd, *j* = 10,6, 6,1 Hz, 1H), 2,90 (m, 1H), 2,83-2,68 (m, 2H), 2,63-2,51 (m, 2H), 2,40-2,35 (m, 2H), 2,02-1,86 (m, 5H)); MS (ESI) *m/z* 574,3 $[M+1]^+$.

Ejemplo S152. (S)-3-(5-(((S)-1-((5-Fluoro-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)quinazolin-6-il)metil)-pirrolidin-3-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona



[00680] N-(6-amino-3-bromo-2-fluorobencil)tetrahidro-2H-piran-4-carboxamida. Una solución de ácido tetrahidro-2H-piran-4-carboxílico (2 g, 15,37 mmol) en cloruro de tionilo (10 mL) se agitó a 80 °C durante 2 h bajo nitrógeno. La solución se concentró para proporcionar el cloruro de tetrahidro-2H-piran-4-carbonilo en crudo, que se usó directamente para el siguiente paso. A una solución agitada de cloruro de tetrahidro-2H-piran-4-carbonilo (5,2 g, 34,99 mmol) y trietilamina (16,7 g, 167,01 mmol) en diclorometano (50 mL) se añadió 2-(aminometil)-4-bromo-3-fluoroanilina (2 g, 9,13 mmol) a 0 °C y la mezcla se agitó a esta temperatura durante 30 min. La mezcla anterior se agitó a temperatura ambiente durante 3 h bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se concentró para proporcionar el compuesto base en crudo. MS (ESI) *m/z* 331,1 $[M+1]^+$.

[00681] 6-Bromo-5-fluoro-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1,4-dihidroquinazolina. Una solución de N-(6-amino-3-bromo-2-fluorobencil)tetrahidro-2H-piran-4-carboxamida (1,5 g, 4,53 mmol) en oxicloruro de fósforo (10 mL) se agitó a 80 °C durante 2 h bajo nitrógeno. La mezcla

de reacción se concentró. El residuo se acidificó a pH ~ 8 con bicarbonato de sodio saturado y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron para proporcionar el compuesto base en crudo (1,2 g, 3,83 mmol, 84 % de rendimiento). MS (ESI) *m/z* 313,1 $[M+1]^+$.

[00682] 6-Bromo-5-fluoro-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)quinazolina. A una solución agitada de 6-bromo-5-fluoro-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1,4-dihidroquinazolina (1,2 g, 3,83 mmol) en diclorometano (20 mL) se añadió dióxido de manganeso (6,67 g, 76,64 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 h bajo nitrógeno. La mezcla resultante se filtró y el filtrado se concentró para proporcionar el compuesto base (1 g, 3,21 mmol, 84 % de rendimiento) como un sólido de color amarillo claro. MS (ESI) *m/z* 311,1 $[M+1]^+$.

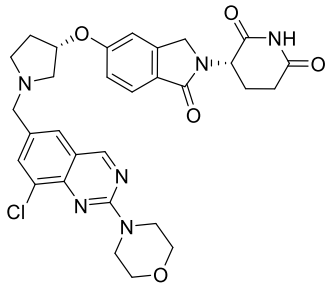
[00683] 5-Fluoro-2-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-6-vinilquinazolina. A una solución agitada de 6-bromo-5-fluoro-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)quinazolina (900 mg, 2,89 mmol) y viniltrifluoroborato de potasio (465 mg, 3,47 mmol) en 1,4-dioxano (10 mL) y agua (1 mL) se añadió tetrakis(trifenilfosfina)paladio (334 mg, 0,29 mmol) y carbonato de cesio (1880 mg, 5,78 mmol). La mezcla anterior se agitó a 80 °C durante 3 h bajo nitrógeno. A la mezcla resultante se añadió agua y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (0 a 40% acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar el compuesto base (600 mg, 2,32 mmol, 80 % de rendimiento) como un sólido de color amarillo claro. MS (ESI) *m/z* 259,0 $[M+1]^+$.

[00684] 5-Fluoro-2-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)quinazolina-6-carbaldehído. A una solución agitada de 5-fluoro-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-6-vinilquinazolina (300 mg, 1,16 mmol) en terc-butanol (8 mL) y agua (8 mL) se añadió 4-óxido de 4-metil-morfolina (135 mg, 1,16 mmol), osmato de potasio (42 mg, 0,11 mmol) y ácido cítrico (223 mg, 1,16 mmol). La mezcla anterior se agitó a temperatura ambiente durante 3 h bajo nitrógeno. Luego, a la mezcla se añadió peryodato de sodio (248 mg, 1,16 mmol) y se agitó durante otra hora. A la mezcla resultante se añadió bicarbonato de sodio saturado a pH ~7 y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (0 a 40 % acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar el compuesto base (230 mg, 0,88 mmol, 76 % de rendimiento) como un aceite de color amarillo claro. MS (ESI) *m/z* 261,1 $[M+1]^+$.

[00685] (S)-3-(5-(((S)-1-((5-Fluoro-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)quinazolin-6-il)metil)pirrolidin-3-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona. A una solución de 5-fluoro-2-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)quinazolina-6-carbaldehído (100 mg, 0,38 mmol) y (S)-3-(5-(((S)-1l2-pirrolidin-3-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona; ácido 2,2,2-trifluoroacético (204 mg, 0,46 mmol) en diclorometano (1 mL) se añadió triacetoxiborohidruro

de sodio (325 mg, 1,53 mmol) y trietilamina (144 mg, 1,43 mmol). La mezcla se agitó durante 16 h a temperatura ambiente bajo nitrógeno. La mezcla resultante se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (0 a 10 % metanol en diclorometano) y HPLC quiral preparativa adicional con las siguientes condiciones: Columna: CHIRALPAK IF-3, 4,6*50 mm; 3 μm; Fase móvil A: éter metil terc-butílico: (etanol: diclorometano = 1: 1) = 20: 80; Tasa de flujo: 1 mL/min; Gradiente: 0% B a 0% B; Volumen de inyección: 5uL. Las fracciones que contenían el producto deseado se recogieron y evaporaron a presión reducida para proporcionar el compuesto base (38,1 mg, 0,07 mmol, 17 % de rendimiento) como un sólido marrón. ^{1}RMN H (300 MHz, metanol-d_4) δ 9,72 (s, 1H), 8,10 (t, *j* = 8,3 Hz, 1H), 7,90 (d, *j* = 8,8 Hz, 1H), 7,71 (d, *j* = 8,4 Hz, 1H), 7,28-7,01 (m, 2H), 5,27 (m, 1H), 5,11-5,09 (m, 1H), 4,57 (s, 2H), 4,44 (d, *j* = 4,6 Hz, 2H), 4,15-4,01 (m, 2H), 3,76-3,49 (m, 5H), 3,44-3,32 (m, 2H), 2,97-2,72 (m, 2H), 2,57-2,40 (m, 2H)), 2,34-2,22 (m, 1H), 2,20-2,00 (m, 5H); MS (ESI) *m/z* 574,2 $[M+1]^+$.

Ejemplo S153. (S)-3-(5-(((S)-1-((8-Cloro-2-morfolinoquinazolin-6-il)metil)pirrolidin-3-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il) piperidina-2,6-diona



[00686] 6-Bromo-8-cloroquinazolin-2(1H)-ona. Una solución de 2-amino-5-bromo-3-clorobenzaldehído (500 mg, 2,13 mmol) y urea (5 g, 83,25 mmol) en NMP (20 mL) se agitó a 160 °C durante 1 h bajo nitrógeno. A la mezcla se le añadió agua y se filtró. La torta del filtro fue el compuesto base (330 mg, 1,27 mmol, 60 % de rendimiento) como un sólido amarillo. MS (ESI) *m/z* 258,9 $[M+1]^+$.

[00687] 6-Bromo-2,8-dicloroquinazolina. A una solución de 6-bromo-8-cloroquinazolin-2(1H)-ona (320 mg, 1,23 mmol) en oxicloruro de fósforo (10 mL) se agitó a 120 °C durante 30 min bajo nitrógeno. La mezcla se concentró. Al residuo se añadió bicarbonato de sodio saturado a PH ~ 7 y se extrajo con diclorometano. Los extractos se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron para proporcionar el compuesto base (210 mg, 0,75 mmol, 61 % de rendimiento) como un sólido amarillo. MS (ESI) *m/z* 278,9 $[M+3]^+$.

[00688] 4-(6-Bromo-8-cloroquinazolin-2-il)morfolina. A una solución de 6-bromo-2,8-dicloro-quinazolina (190 mg, 0,68 mmol), morfolina (120 mg, 1,38 mmol) y carbonato de potasio (285 mg, 2,07 mmol) en acetonitrilo (10 mL) se agitó a 70 °C durante 2 h bajo nitrógeno. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró. El producto en crudo se purificó mediante cromatografía flash de fase inversa (10-40 % acetonitrilo + 0,05 % bicarbonato de

amonio en agua, durante 25 min) para proporcionar el compuesto base (180 mg, 0,55 mmol, 80 % de rendimiento) como un sólido amarillo. MS (ESI) *m/z* 328,10 $[M+1]^+$.

[00689] 4-(8-Cloro-6-vinilquinazolin-2-il)morfolina. A una solución de 4-(6-bromo-8-cloro-quinazolin-2-il)morfolina (160 mg, 0,49 mmol), viniltrifluoroborato de potasio (131 mg, 0,97 mmol) y carbonato de sodio (104 mg, 0,98 mmol) en 1,4-dioxano (5 mL) y agua (1 mL) se añadió [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) (40 mg, 0,05 mmol). La mezcla resultante se agitó a 80 °C durante 2 h bajo nitrógeno. Se añadió agua a la mezcla y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (0 a 50 % acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar el compuesto base (130 mg, 0,47 mmol, 97 % de rendimiento) como un sólido amarillo. MS (ESI) *m/z* 276,2 $[M+1]^+$.

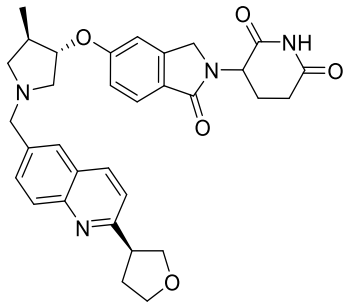
[00690] 8-Cloro-2-morfolinoquinazolina-6-carbaldehído. A una solución de 4-(8-cloro-6-vinilquinazolin-2-il)morfolina (115 mg, 0,42 mmol) en terc-butanol (3 mL) y agua (3 mL) se añadió osmato de potasio (15 mg, 0,04 mmol), N-óxido de 4-metilmorfolina (98 mg, 0,84 mmol) y ácido cítrico (176 mg, 0,84 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 h bajo nitrógeno. Luego se añadió peryodato de sodio (270 mg, 1,25 mmol) a la mezcla anterior y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h bajo nitrógeno. A la mezcla se añadió bicarbonato de sodio saturado a PH ~ 7 y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0 a 30 % acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar el compuesto base (78 mg, 0,28 mmol, 67 % de rendimiento) como un sólido amarillo. MS (ESI) *m/z* 278,2 $[M+1]^+$.

[00691] (S)-5-Amino-4-(5-(((S)-1-((8-cloro-2-morfolinoquinazolin-6-il)metil)pirrolidin-3-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de terc-butilo. Una solución de 8-cloro-2-morfolinoquinazolina-6-carbaldehído (66 mg, 0,24 mmol), terc-butil (S)-5-amino-5-oxo-4-(1-oxo-5-(((S)-pirrolidin-3-il)oxi)isoindolin-2-il)pentanoato (sal de ácido acético, 115 mg, 0,25 mmol) y ácido acético (0,1 mL) en THF (15 mL) se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. A la mezcla anterior se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (150 mg, 0,71 mmol) en varias porciones a 0 °C. La mezcla se agitó durante 16 h a temperatura ambiente bajo nitrógeno y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía flash de fase inversa (acetonitrilo al 10-40 % + TFA al 0,05 % en agua, durante 25 min) para proporcionar el compuesto base (160 mg, 0,24 mmol, 101 % de rendimiento) como un sólido amarillo claro. MS (ESI) *m/z* 665,2 $[M+1]^+$.

[00692] (S)-3-(5-(((S)-1-((8-cloro-2-morfolinoquinazolin-6-il)metil)pirrolidin-3-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il) piperidina-2,6-diona. Una solución de (S)-5-amino-4-(5-(((S)-1-((8-cloro-2-morfolinoquinazolin-6-il)metil)pirrolidin-3-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de

terc-butilo; ácido 2,2,2-trifluoroacético (160 mg, 0,21 mmol) y ácido bencensulfónico (100 mg, 0,63 mmol) en acetonitrilo (15 mL) se agitó a 60ºC. ºC durante 16 h bajo nitrógeno. A la solución resultante se añadió bicarbonato de sodio saturado a pH ~7 y se extrajo con cloroformo. Los extractos se lavaron con bicarbonato de sodio saturado y salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (metanol al 0-10 % en diclorometano) y se purificó adicionalmente mediante HPLC quiral preparativa con las siguientes condiciones: Columna: CHIRALPAK IF, 2*25 cm, 5 µm; Fase móvil A: éter metil terc-butílico - HPLC, Fase móvil B: etanol: diclorometano = 1: 1; Tasa de flujo: 20 mL/min; Gradiente: 50% B a 50% B en 17 min; Longitud de onda: 254/220 nm; RT1 (mín.): 11,434; RT2 (mín.): 14,685; Disolvente de muestra: etanol: diclorometano =1: 1; Volumen de inyección: 1,4 mL; Número de ciclos: 4. Las fracciones que contenían el producto deseado se recogieron y evaporaron a presión reducida para producir el compuesto base. (29,8 mg, 0,05 mmol, 24 % de rendimiento) como un sólido de color amarillo claro. ^{1}RMN H (400 MHz, DMSO-d_6) d 10,96 (s, 1H), 9,26 (s, 1H), 7,88 (d, *j* = 1,8 Hz, 1H), 7,76 (d, *j* = 1,8 Hz, 1H), 7,60 (d, *j* = 8,4 Hz, 1H), 7,11 (d, *j* = 2,2 Hz, 1H), 7,00 (dd, *j* = 8,4, 2,2 Hz, 1H), 5,03 (m, 2H), 4,37 (d, *j* = 17,2 Hz, 1H), 4,24 (d, *j* = 17,2 Hz, 1H), 3,88 (m, 4H), 3,74-3,63 (m, 6H), 2,99-2,83 (m, 2H), 2,80-2,66 (m, 3H), 2,63-2,54 (m, 1H), 2,44-2,29 (m, 2H), 1,97 (m, 1H), 1,89-1,75 (m, 1H). MS (ESI) *m/z* 591,1 $[M+1]^+$.

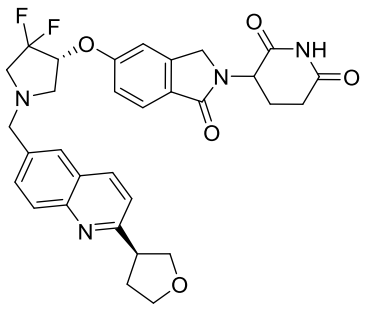
Ejemplo S154. 3-(5-(((3S,4R)-4-Metil-1-((2-((S)-tetrahidrofurano-3-il)quinolin-6-il)metil)pirrolidin-3-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona



[00693] 3-(5-(((3S,4R)-4-Metil-1-((2-((S)-tetrahidrofuran-3-il)quinolin-6-il)metil)pirrolidin-3-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona A una solución de 3-(5-(((3S,4R)-4-metilpirrolidin-3-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperid-ina-2,6-diona; ácido 2,2,2-trifluoroacético (90 mg, 0,20 mmol), (S)-2-(tetrahidrofuran-3-il)quinolina-6-carbaldehído (40 mg, 0,18 mmol) y trietilamina (0,08 mL, 0,57 mmol) en diclorometano (6 mL) se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (150 mg, 0,71 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h bajo nitrógeno. A la mezcla se añadió un poco de metanol y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (metanol al 0-10 % en diclorometano) y además por HPLC preparativa con las siguientes condiciones: Columna: Sunfire prep C18, 30*150 mm, 5 µm; fase móvil A: agua (ácido fórmico al 0,1%), fase móvil B: acetonitrilo; tasa de flujo: 60

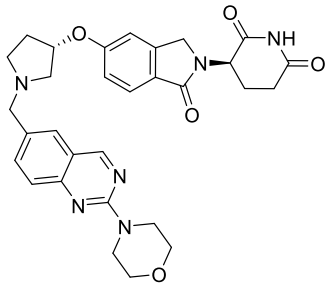
mL/min; gradiente: 5% B a 30% B en 7 min, 30% B; longitud de onda: 254/220 nm; RT_1 (mín.): 5,5. Las fracciones que contenían el producto deseado se recogieron y evaporaron a presión reducida para proporcionar el compuesto base (36,8 mg, 0,066 mmol, 33 % de rendimiento) como un sólido blancuzco. ^{1}RMN H (400 MHz, metanol-d_4) δ 8,30-8,22 (m, 1H), 8,02 (d, *j* = 8,7 Hz, 1H), 7,92 (t, *j* = 1,6 Hz, 1H), 7,80-7,78 (m, 1H), 7,70-7,68 (m, 1H), 7,52 (d, *j* = 8,6 Hz, 1H), 7,09-6,99 (m, 2H), 5,10-5,08 (m, 1H), 4,74 (m, 1H), 4,49-4,40 (m, 2H), 4,27-4,15 (m, 3H), 4,12 (m, 1H), 4,02-4,00 (m, 1H), 3,94 (m, 1H), 3,80 (m, 1H), 3,46-3,44 (m, 1H), 3,38 (m, 1H), 3,31-3,21 (m, 1H), 2,96-2,82 (m, 1H), 2,82-2,71 (m, 1H), 2,65 (m, 2H), 2,54-2,37 (m, 2H), 2,35-2,22 (m, 1H), 2,14 (m, 1H), 1,24 (d, *j* = 6,8 Hz, 3H); MS (ESI) *m/z* 555,2 $[M+1]^+$.

Ejemplo S155. 3-(5-(((R)-4,4-Difluoro-1-((2-((S)-tetrahidrofuran-3-il)quinolin-6-il)metil)pirrolidin-3-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona



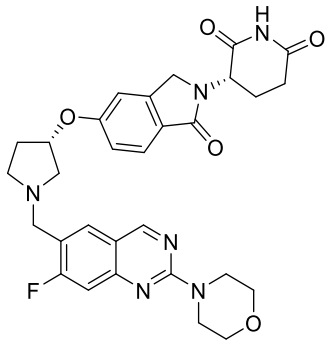
[00694] 3-(5-(((R)-4,4-Difluoro-1-((2-((S)-tetrahidrofuran-3-il)quinolin-6-il)metil)pirrolidin-3-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona A una solución de 3-(5-(((R)-4,4-difluoropirrolidin-3-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona; ácido 2,2,2-trifluoroacético (90 mg, 0,19 mmol), (S)-2-(tetrahidrofuran-3-il)quinolina-6-carbaldehído (40 mg, 0,18 mmol) y trietilamina (0,08 mL, 0,57 mmol) en diclorometano (5 mL) se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (150 mg, 0,71 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h bajo nitrógeno. A la mezcla se añadió un poco de metanol y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (metanol al 0-10 % en diclorometano) y luego mediante HPLC preparativa con las siguientes condiciones: Columna: columna Sunfire prep C18, 30*150 mm, 5 μm; fase móvil A: agua (ácido fórmico al 0,1%), fase móvil B:acetonitrilo; tasa de flujo: 60 mL/min; gradiente: 15% B a 45% B en 7 min, 45% B; longitud de onda: 254/220 nm; RT_1(mín.): 7,1. Las fracciones que contenían el producto deseado se recogieron y evaporaron a presión reducida para proporcionar el compuesto base (11,7 mg, 0,02 mmol, 11 % de rendimiento) como un sólido blancuzco. ^{1}RMN H (400 MHz, metanol-d_4) δ 8,27 (d, *j* = 8,5 Hz, 1H), 7,99 (d, *j* = 8,7 Hz, 1H), 7,85 (d, *j* = 1,9 Hz, 1H), 7,78-7,76 (m, 1H), 7,72 (d, *j* = 8,4 Hz, 1H), 7,50 (d, *j* = 8,6 Hz, 1H), 7,17 (t, *j* = 2,4 Hz, 1H), 7,12 (m, 1H), 5,11-5,09 (m, 1H), 5,06-4,97 (m, 1H), 4,45 (m, 1H), 4,21 (m,1H), 4,13 (m, 1H), 4,02-4,00 (m, 1H), 3,99-3,88 (m, 3H), 3,88-3,73 (m, 1H), 3,48-3,39 (m, 1H), 3,21-3,19 (m, 1H), 3,06- 2,90 (m, 1H), 2,88-2,74 (m, 3H), 2,55-2,38 (m, 2H), 2,29 (m, 1H), 2,15 (m, 1H); MS (ESI) *m/z* 577,2 $[M+1]^+$.

Ejemplo S156. (R)-3-(5-(((S)-1-((2-morfolinoquinazolin-6-il)metil)pirrolidin-3-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona



[00695] (R)-3-(5-(((S)-1-((2-morfolinoquinazolin-6-il)metil)pirrolidin-3-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona. A una solución agitada de 2-morfolino quinazolina-6-carbaldehído (100 mg, 0,41 mmol), 3-(1-oxo-5-(((S)-pirrolidin-3-il)oxi)isoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona; ácido 2,2,2-trifluoroacético (220 mg, 0,5 mmol), trietilamina (1,1 mL, 0,82 mmol) en diclorometano (10 mL) agitado previamente durante 15 min se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (348 mg, 1,64 mmol) a 0 °C y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 12 h bajo nitrógeno. La solución resultante se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (metanol al, 0 a 5 % en diclorometano) y luego mediante HPLC quiral preparativa con las siguientes condiciones: Columna: Chiralpak IF-3, 4,6*50 mm; 3 micras; fase móvil A: éter metil terc-butílico: (etanol: diclorometano = 1:1) = 20: 80; tasa de flujo: 1 mL/min; gradiente: 0% B a 0% B; volumen de inyección: 5 mL. Las fracciones que contenían el producto deseado se recogieron y evaporaron a presión reducida para proporcionar el compuesto base (28,1 mg, 0,05 mmol, 12 % de rendimiento) como un sólido amarillo. ^{1}RMN H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,20 (s, 1H), 7,83-7,70 (m, 2H), 7,62 (d, *j* = 8,4 Hz, 1H), 7,50 (d, *j* = 8,6 Hz, 1H), 7,11 (d, *j* = 2,2 Hz, 1H), 7,01 (dd, *j* = 8,4, 2,2 Hz, 1H), 5,04 (m, 2H), 4,45-4,17 (m, 2H), 3,88-3,62 (m, 10H), 3,05-2,61 (m, 5H), 2,57 (m, 1H), 2,37 (m, 2H), 2,05-1,77 (m, 2H); MS (ESI) *m/z* 557,2 $[M+1]^+$.

Ejemplo S157. (S)-3-(5-(((S)-1-((7-fluoro-2-morfolinoquinazolin-6-il)metil)pirrolidin-3-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona



[00696] (2-amino-5-bromo-4-fluorobencil)carbamato de terc-butilo. A una solución agitada de 2-amino-5-bromo-4-fluorobenzonitrilo (3 g, 13,95 mmol) en metanol (15 mL) se añadió dicarbonato de di-terc-butilo (6,12 g, 28,04 mmol) y cloruro de níquel hexahidratado (3,32 mmol). g, 13,95 mmol) a 0 °C. Luego se añadió borohidruro de sodio (3,7 g, 98,85 mmol)

en pequeñas porciones durante 30 min a 0 ºC. La mezcla de reacción resultante se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora. A la mezcla resultante se añadió bicarbonato sódico saturado y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron para proporcionar el compuesto base (2 g, 6,26 mmol, 45 % de rendimiento) como un sólido amarillo. MS (ESI) *m/z* 319,0 $[M+1]^+$.

[00697] **2-(Aminometil)-4-bromo-5-fluoroanilina.** La solución de (2-amino-5-bromo-4-fluorobencil)carbamato de terc-butilo (2 g, 6,26 mmol) en 1,4-dioxano (15 mL) se añadió cloruro de hidrógeno (4 M en 1,4-dioxano, 30 mL) a 0 °C. La reacción se agitó durante 12 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró para proporcionar el compuesto base (1,10 g, 5,02 mmol, 80 % de rendimiento) como un sólido amarillo. MS (ESI) *m/z* 217,0 $[M+1]^+$.

[00698] **6-bromo-7-fluoro-2-morfolino-1,2,3,4-tetrahidroquinazolin-2-ol**. A una solución de dihidrocloruro de 2-(aminometil)-4-bromo-5-fluoroanilina (800 mg, 2,74 mmol) en diclorometano (10 mL) se añadió una solución de cloruro de morfolina-4-carbonilo (409 mg, 2,74 mmol) y trietilamina (1,67 mL, 12,01 mmol) en diclorometano por goteo a 0 °C. La reacción se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se diluyó con bicarbonato de sodio saturado y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo al 30 % a 100 % en éter de petróleo) para proporcionar el compuesto base (560 mg, 1,69 mmol, 62 % de rendimiento) como un sólido amarillo. MS (ESI) *m/z* 331,9 $[M+1]^+$.

[00699] **4-(6-Bromo-7-fluoro-1,4-dihidroquinazolin-2-il)morfolina.** La solución de 6-bromo-7-fluoro-2-morfolino-1,2,3,4-tetrahidroquinazolin-2-ol (550 mg, 1,66 mmol) en oxicloruro de fósforo (5 mL) se agitó durante 30 min a 80° C. La mezcla resultante se concentró. El residuo se alcalinizó a pH ~ 8 con carbonato de sodio saturado y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron para proporcionar el compuesto base (380 mg, 1,21 mmol, 73 % de rendimiento) como un sólido amarillo. MS (ESI) *m/z* 313,9 $[M+1]^+$.

[00700] **4-(6-Bromo-7-fluoroquinazolin-2-il)morfolina.** Se añadió dióxido de manganeso (1052 mg, 12,10 mmol) a una solución de 4-(6-bromo-7-fluoro-1,4-dihidroquinazolin-2-il)morfolina (380 mg, 1,21 mmol) en diclorometano (5 mL). temperatura ambiente. La reacción se agitó durante 12 h a 50 °C bajo nitrógeno. La mezcla resultante se filtró y la torta del filtro se lavó con diclorometano. El filtrado se concentró para proporcionar el compuesto base (300 mg, 0,96 mmol, 79 % de rendimiento) como un sólido amarillo. MS (ESI) *m/z* 311,9 $[M+1]^+$.

[00701] **4-(7-Fluoro-6-vinilquinazolin-2-il)morfolina.** La mezcla de 4-(6-bromo-7-

fluoroquinazolin-2-il)morfolina (300 mg, 0,96 mmol), viniltrifluoroborato de potasio (259 mg, 1,92 mmol) y carbonato de sodio (305 mg, 2,88 mmol) en 1,4 -dioxano (6 mL) y agua (0,6 mL) se añadió aducto de diclorometano de diclorobis(trifenilfosfina)paladio(II) (78 mg, 0,10 mmol) bajo nitrógeno. La reacción se agitó durante 4 h a 80 °C bajo nitrógeno. La mezcla resultante se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo al 30 % a 100 % en éter de petróleo) para proporcionar el compuesto base (140 mg, 0,54 mmol, 56 % de rendimiento) como un sólido amarillo. MS (ESI) *m/z* 260,1 $[M+1]^+$.

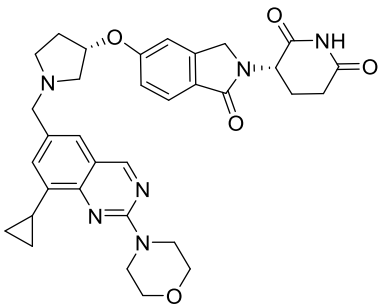
[00702] 7-Fluoro-2-morfolinoquinazolina-6-carbaldehído. La mezcla de 4-(7-fluoro-6-vinilquinazolin-2-il)morfolina (140 mg, 0,54 mmol), N-óxido de 4-metilmorfolina (126 mg, 1,08 mmol) y ácido crítico (207 mg, 1,08 mmol) en terc-butanol (5 mL) y agua (5 mL) se añadió osmato de potasio (17 mg, 0,04 mmol) a temperatura ambiente. La reacción se agitó durante 12 h a temperatura ambiente bajo nitrógeno. A la mezcla anterior se añadió peryodato de sodio (346 mg, 1,62 mmol) a 0 °C. La mezcla resultante se alcalinizó a pH ~ 8 con bicarbonato de sodio saturado y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo al 30 % a 100 % en éter de petróleo) para proporcionar el compuesto base (75 mg, 0,28 mmol, 52 % de rendimiento) como un sólido amarillo. MS (ESI) *m/z* 262,1 $[M+1]^+$.

[00703] (S)-5-amino-4-(5-(((S)-1-((7-fluoro-2-morfolinoquinazolin-6-il)metil)pirrolidin-3-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de terc-butilo. La mezcla de 7-fluoro-2-morfolinoquinazolina-6-carbaldehído (75 mg, 0,28 mmol) y (S)-5-amino-5-oxo-4-(1-oxo-5-(((S)-pirrolidin-3-il)oxi)isoindolin-2-il)pentanoato de terc-butilo (sal de ácido acético, 133 mg, 0,29 mmol) en THF (3 mL) se añadió ácido acético (0,02 mL) a temperatura ambiente bajo nitrógeno. La reacción se agitó durante 30 min a temperatura ambiente. A la mezcla anterior se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (152 mg, 0,72 mmol) bajo nitrógeno. La reacción se agitó durante 12 h a temperatura ambiente bajo nitrógeno. La mezcla resultante se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (metanol al 0 a 10 % en diclorometano) para producir el compuesto base (70 mg, 0,11 mmol, 39 % de rendimiento) como un aceite amarillo. MS (ESI) *m/z* 649,2 $[M+1]^+$.

[00704] (S)-3-(5-(((S)-1-((7-Fluoro-2-morfolinoquinazolin-6-il)metil)pirrolidin-3-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il) piperidina-2,6-diona. Una solución de (S)-5-amino-4-(5-(((S)-1-((7-fluoro-2-morfolinoquinazolin-6-il)metil)pirrolidin-3-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de terc-butilo (65 mg, 0,10 mmol) en acetonitrilo (3 mL) se añadió ácido bencensulfónico (50 mg, 0,32 mmol) a temperatura ambiente. La reacción se agitó durante 12 h

a 60 °C bajo nitrógeno. La mezcla resultante se alcalinizó a pH ~ 7 con bicarbonato de sodio saturado y se extrajo con diclorometano. Los extractos se lavaron con bicarbonato de sodio saturado y salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (metanol al 0 a 10 % en diclorometano) y se purificó adicionalmente mediante HPLC quiral preparativa con la siguiente condición: Columna: CHIRALPAK IF, 2*25 cm, 5 μm; Fase móvil A: éter metil terc-butílico --HPLC, Fase móvil B: etanol: diclorometano =1: 1; Tasa de flujo: 17 mL/min; Gradiente: 80% B a 80% B en 9 min; Longitud de onda: 220/254 nm; RT_1(mín.): 7,11; RT_2(mín.): 8,16; Disolvente de muestra: etanol - HPLC; Volumen de inyección: 0,5 mL. Las fracciones que contenían el producto deseado se recogieron y evaporaron a presión reducida para proporcionar el compuesto base (13,9 mg, 0,024 mmol, 24 % de rendimiento) como un sólido amarillo. ^{1}RMN H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,98 (s, 1H), 9,22 (s, 1H), 7,93 (d, *j* = 8,1 Hz, 1H), 7,61 (d, *j* = 8,4 Hz, 1H), 7,23 (d, *j* = 11,7 Hz, 1H), 7,12 (s, 1H), 7,01 (d, *j* = 8,4 Hz, 1H), 5,09-5,01 (m, 2H), 4,38 (d, *j* = 17,3 Hz, 1H), 4,24 (d, *j* = 17,2 Hz, 1H), 3,83 (m, 4H), 3,78-3,65 (m, 6H), 2,99 (m, 1H), 2,96-2,84 (m, 1H), 2,75 (m, 2H), 2,58 (m, 1H), 2,41-2,33 (m, 1H), 2,01-1,93 (m, 1H), 1,83 (m, 1H); MS (ESI) *m/z* 575,2 $[M+1]^+$.

Ejemplo S158. (S)-3-(5-(((S)-1-((8-ciclopropil-2-morfolinoquinazolin-6-il)metil)pirrolidin-3-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il) piperidina-2,6-diona



[00705] 6-Bromo-8-cloroquinazolin-2-amina. Una solución de 2-amino-5-bromo-3-clorobenzaldehído (1 g, 4,26 mmol) y guanidina (504 mg, 8,53 mmol) en N,N-dimetilacetamida (6 mL) se agitó a 140 °C durante 4 h bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se diluyó con agua (20 mL) y se recogieron los sólidos que se suspendieron en metanol a reflujo (6 mL) durante 16 h. La mezcla resultante se dejó enfriar y se filtró por succión, se lavó con metanol y se secó al aire para proporcionar el compuesto base (800 mg, 3,09 mmol, 73 % de rendimiento) como un sólido amarillo. MS (ESI) *m/z* 258,5 $[M+1]^+$.

[00706] 4-(6-Bromo-8-cloroquinazolin-2-il)morfolina. A una solución agitada de 6-bromo-8-cloroquinazolin-2-amina (500 mg, 1,93 mmol) en DMF (4 mL) se añadió hidruro de sodio (dispersión al 60% en aceite mineral, 75 mg, 1,88 mmol) a 0° C y la mezcla se agitó durante 30 min. Luego a la mezcla anterior se añadió una solución de 1-bromo-2-(2-bromoetoxi)etano (269 mg, 1,16 mmol) en DMF (2,0 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 h

bajo nitrógeno. La mezcla resultante se purificó mediante cromatografía flash de fase inversa (acetonitrilo al 30-80 %-80 + bicarbonato de amonio al 0,05 % en agua, durante 25 min) para producir el compuesto base (600 mg, 1,83 mmol, 95 % de rendimiento) como un sólido amarillo claro. MS (ESI) *m/z* 328,6 $[M+1]^+$.

[00707] **4-(8-cloro-6-vinilquinazolin-2-il)morfolina.** A una solución agitada de 4-(6-Bromo-8-cloroquinazolin-2-il)morfolina (600 mg, 1,83 mmol) y trifluoro(vinil)boranuida de potasio (294 mg, 2,19 mmol) en 1,4-dioxano (8 mL) y agua (0,8 mL) se añadió tetrakis(trifenilfosfina)paladio (210 mg, 0,18 mmol) y carbonato de cesio (1186 mg, 3,65 mmol). La mezcla anterior se agitó a 80 °C durante 3 h bajo nitrógeno. Luego la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Los extractos se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo al 0 a 40 % en éter de petróleo) para proporcionar el compuesto base (400 mg, 1,45 mmol, 79 % de rendimiento) como un sólido amarillo claro. MS (ESI) *m/z* 275,7 $[M+1]^+$.

[00708] **4-(8-Ciclopropil-6-vinilquinazolin-2-il)morfolina.** A una solución agitada de 4-(8-cloro-6-vinil-quinazolin-2-il)morfolina (400 mg, 1,45 mmol) y ácido ciclopropilborónico (249 mg, 2,90 mmol) en 1,4-dioxano (5 mL) y agua (0,5 mL) se añadió bis(di-terc-butil(4-dimetilaminofenil)fosfina)dicloropaladio(II) (102 mg, 0,15 mmol) y carbonato de potasio (600 mg, 4,34 mmol). La mezcla anterior se agitó a 80 °C durante 3 h bajo nitrógeno. Luego se añadió agua a la mezcla y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo al 0 a 20 % en éter de petróleo) para proporcionar el compuesto base (120 mg, 0,43 mmol, 29 % de rendimiento) como un aceite amarillo. MS (ESI) *m/z* 281,4 $[M+1]^+$.

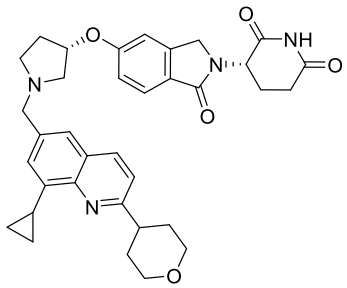
[00709] **8-ciclopropil-2-morfolinoquinazolina-6-carbaldehído.** A una solución agitada de 4-(8-ciclopropil-6-vinilquinazolin-2-il)morfolina. (120 mg, 0,43 mmol) en terc-butanol (4 mL, 0,3 mmol) y agua (4 mL, 0,3 mmol) se añadió 4-metil-morfolina-óxido (50 mg, 0,43 mmol), osmato de potasio (15,6 mg, 0,04 mmol) y ácido cítrico (82 mg, 0,43 mmol). La mezcla anterior se agitó a temperatura ambiente durante 3 h bajo nitrógeno. Luego, a la mezcla se añadió peryodato de sodio (91 mg, 0,43 mmol) y la mezcla se agitó durante 1 h más. A la mezcla se añadió solución saturada de bicarbonato de sodio a pH ~7 y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo al 0 a 40 % en éter de petróleo) para proporcionar el compuesto base (80 mg, 0,28 mmol, 66 % de rendimiento) como un aceite de color amarillo claro. MS (ESI) *m/z* 283,3 $[M+1]^+$.

[00710] **(S)-5-amino-4-(5-(((S)-1-((8-ciclopropil-2-morfolinoquinazolin-6-**

il)metil)pirrolidin-3-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de terc-butilo. A una solución de 8-ciclopropil-2-morfolino-quinazolina-6-carbaldehído (60 mg, 0,21 mmol), terc-butil(4S)-5-amino-5-oxo-4-[1-oxo-5-[(3S)-pirrolidin-3-il]oxi-isoindolin-2-il]pentanoato (102 mg, 0,25 mmol) y ácido acético (0,01 mL) en THF (3 mL) se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (112 mg, 0,53 mmol). La mezcla se agitó durante 12 h a temperatura ambiente bajo nitrógeno. La mezcla resultante se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía flash de fase inversa (acetonitrilo al 10-40 % + ácido trifluoroacético al 0,05 % en agua, durante 25 min) para producir el compuesto base (60 mg, 0,088 mmol, 41 % de rendimiento) como un aceite amarillo claro. MS (ESI) *m/z* 670,8 $[M+1]^+$.

[00711] (S)-3-(5-(((S)-1-((8-ciclopropil-2-morfolinoquinazolin-6-il)metil)pirrolidin-3-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il) piperidina-2,6-diona. A una solución de (S)-5-amino-4-(5-(((S)-1-((8-ciclopropil-2-morfolinoquinazolin-6-il)metil)pirrolidin-3-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de terc-butilo (60 mg, 0,088 mmol) en acetonitrilo (3 mL) se añadió ácido bencensulfónico (35 mg, 0,22 mmol) y la mezcla se agitó durante 12 h a 60 °C bajo nitrógeno. La reacción se inactivó con agua, se acidificó a pH ~ 7 con bicarbonato de sodio saturado y se extrajo con diclorometano. Los extractos se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo al 0 a 40 % en éter de petróleo) y HPLC quiral preparativa con las siguientes condiciones: Columna: CHIRALPAK IF-3, 4,6*50 mm; 3 μm; Fase móvil A: éter metil terc-butílico: (etanol: diclorometano = 1: 1) = 70: 30; Tasa de flujo: 1 mL/min; Gradiente: 0% B a 0% B; Volumen de inyección: 5 mL y HPLC preparativa con las siguientes condiciones: Columna: XSelect CSH C_{18} OBD 30*150 mm 5 μm, n; Fase móvil A: Agua (0,05 % TFA), fase móvil B: acetonitrilo; Tasa de flujo: 60 mL/min; Gradiente: 10% B a 35% B en 7 min, 35% B; Longitud de onda: 254/220 nm; RT_1 (mín.): 6,3. Las fracciones que contenían el producto deseado se recogieron y evaporaron a presión reducida para proporcionar el compuesto base (11,5 mg, 0,017 mmol, 21 % de rendimiento) como un sólido amarillo. ^{1}RMN H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,22 (s, 1H), 7,78 (d, *j* = 2,0 Hz, 1H), 7,69 (d, *j* = 8,4 Hz, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,19 (d, *j* = 2,2 Hz, 1H), 7,10 (s, 1H), 5,27 (d, *j* = 22,6 Hz, 1H), 5,06 (d, *j* = 11,2 Hz, 1H), 4,55-4,39 (m, 3H), 4,29 (d, *j* = 17,4 Hz, 1H), 3,89 (t, *j* = 4,7 Hz, 4H), 3,72 (t, *j* = 4,8 Hz, 4H), 3,39 (d, *j* = 36,1 Hz, 3H), 2,96-2,81 (m, 2H), 2,73-2,59 (m, 2H), 2,47-2,28 (m, 2H), 2,19-1,96 (m, 2H), 1,09 (s, 2H), 0,86 (s, 2H); MS (ESI) *m/z* 670,8 $[M+1]^+$.

Ejemplo S159. (S)-3-(5-(((S)-1-((8-ciclopropil-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)quinolin-6-il)-metil)pirrolidin-3-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona.



[00712] **6-Bromo-8-cloro-2-tetrahidro-2H-piran-4-il-quinolina.** A una mezcla de 2-amino-5-bromo-3-cloro-benzaldehído (3,50 g, 14,9 mmol) y 1-tetrahidro-2H-piran-4-iletan-1-ona (1913 mg, 14,9 mmol) en etanol (100 mL) se añadió hidróxido de potasio (835 mg, 14,9 mmol). Luego, la mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a 80 °C bajo nitrógeno. La mezcla resultante se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y concentraron para proporcionar el compuesto base (3,2 g, 9,8 mmol, 66 % de rendimiento) como un sólido blanco. MS (ESI) *m/z* 326,0 $[M+1]^+$.

[00713] **8-cloro-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-6-vinilquinolina.** A una solución de 6-bromo-8-cloro-2-tetrahidropiran-4-il-quinolina (640 mg, 1,96 mmol) y viniltrifluoroborato de potasio (528 mg, 3,92 mmol) en 1,4-dioxano (50 mL) y agua (10 mL) se añadió [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) (226 mg, 0,31 mmol) y carbonato de sodio (623 mg, 5,88 mmol) a temperatura ambiente bajo nitrógeno. La reacción se calentó a 90 °C y se agitó durante 3 h bajo nitrógeno. A la mezcla resultante se añadió DMF, se filtró y el filtrado se purificó mediante cromatografía flash de fase inversa (acetonitrilo al 10-60 % + bicarbonato de amonio al 0,05 % en agua, durante 20 min) para proporcionar el compuesto base (400 mg, 1,46 mmol, 75 % de rendimiento) como un sólido blanco. MS (ESI) *m/z* 274,2 $[M+1]^+$.

[00714] **8-ciclopropil-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-6-vinilquinolina.** A una solución de 8-cloro-2-tetrahidropiran-4-il-6-vinil-quinolina (280 mg, 1,02 mmol) y ácido ciclopropilborónico (439 mg, 5,11 mmol) en 1,4-dioxano (10 mL) y agua (0,5 mL) se añadió bis(di-terc-butil(4-dimetilaminofenil) fosfina)dicloropaladio(II) (144 mg, 0,20 mmol) y carbonato de cesio (1662 mg, 5,11 mmol) a temperatura ambiente bajo nitrógeno. La reacción se calentó a 120 ºC y se agitó durante 3 h bajo nitrógeno. A la mezcla resultante se añadió un poco de DMF, se filtró y el filtrado se purificó directamente mediante cromatografía flash de fase inversa. (acetonitrilo al 10-60 % + TFA al 0,05 % en agua, durante 20 min) para proporcionar el compuesto base (190 mg, 0,68 mmol, 67 % de rendimiento) como un sólido blanco. MS (ESI) *m/z* 280,1 $[M+1]^+$.

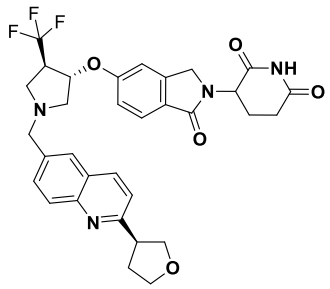
[00715] **(8-ciclopropil-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)quinolin-6-il)metanol.** A una solución de 8-ciclopropil-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-6-vinilquinolina (180 mg, 0,64 mmol), osmato de potasio (16,8 mg, 0,045 mmol) y n-óxido de 4-metilmorfolina (150 mg, 1,29 mmol) en 1-butanol (10 mL) y agua (10 mL) se añadió ácido cítrico (172 mg, 1,29 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Luego se añadió

peryodato de sodio (413 mg, 1,93 mmol) a la mezcla anterior a 0 °C y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. A la mezcla se añadió solución saturada de bicarbonato de sodio a pH ~7 y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y concentraron para proporcionar el compuesto base (120 mg, 0,42 mmol, 66 % de rendimiento) como un sólido amarillo. MS (ESI) *m/z* 282,2 $[M+1]^+$.

[00716] (S)-5-amino-4-(5-(((S)-1-((8-ciclopropil-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)quinolin-6-il)metil)pirrolidin-3-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de terc-butilo. A una solución agitada de (8-ciclopropil-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)quinolin-6-il)metanol (120 mg, 0,42 mmol) y (S)-5-amino-5 -oxo-4-(1-oxo-5-(((S)-pirrolidin-3-il)oxi)isoindolin-2-il)pentanoato de terc-butilo (255 mg, 0,55 mmol) en THF (10 mL) se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (269 mg, 1,27 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 12 h a temperatura ambiente bajo nitrógeno. La mezcla resultante se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (metanol al 0-10% en diclorometano) para proporcionar el compuesto base (100 mg, 0,15 mmol, 35 % de rendimiento) como un sólido blanco. MS (ESI) *m/z* 669,3 $[M+1]^+$.

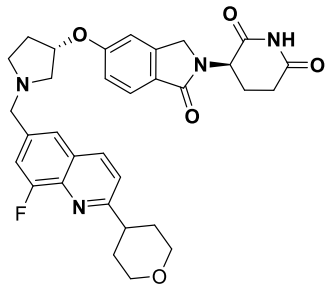
[00717] (S)-3-(5-(((S)-1-((8-ciclopropil-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)quinolin-6-il)-metil)pirrolidin-3-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona. A una solución de (S)-5-amino-4-(5-(((S)-1-((8-ciclopropil-2-(tetrahidro-2H-pir-an-4-il)quinolina)-6-il)metil)pirrolidin-3-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de terc-butilo (100 mg, 0,15 mmol) y ácido bencensulfónico (70 mg, 0,44 mmol) en acetonitrilo (10 mL) se agitó a 60 °C durante 12 h bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se neutralizó lentamente con bicarbonato de sodio saturado cuidadosamente a pH ~7. Luego la mezcla anterior se extrajo con diclorometano. Los extractos se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El producto en crudo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (metanol al 0-10% en diclorometano) y SFC Chiral preparativa con las siguientes condiciones: Columna: CHIRALPAK IH, 2*25 cm, 5 µm; fase móvil A: éter metil terc-butílico – HPLC, fase móvil B: etanol: diclorometano=1: 1-HPLC; Tasa de flujo: 20 mL/min; Gradiente: 30% B a 30% B en 11 min; Longitud de onda: 220/254 nm; RT1 (mín.): 8,84; Disolvente de muestra: etanol HPLC; Volumen de inyección: 0,5 mL; Número de ciclos: 4. Las fracciones que contenían el producto deseado se recogieron y evaporaron a presión reducida para proporcionar el compuesto base (16 mg, 0,027 mmol, 18 % de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}RMN H (300 MHz, DMSO-d_6) d 10,94 (s, 1H), 8,22 (d, *j* = 8,5 Hz, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,64-7,55 (m, 2H), 7,47 (d, *j* = 8,5 Hz, 1H), 7,12-7,08 (m, 2H), 7,00-6,98 (m, 1H), 5,05-5,03 (m, 2H), 4,37 (d, *j* = 17,2 Hz, 1H), 4,24 (d, *j* = 17,2 Hz, 1H), 4,00-3,96 (m, 2H), 3,74 (s, 2H), 3,58-3,43 (m, 2H), 3,27-3,05 (m, 2H), 2,99-2,52 (m, 7H), 2,46-2,26 (m, 2H), 2,04-1,78 (m, 6H), 1,19-1,01 (m, 2H), 0,87-0,83 (m, 2H); MS (ESI) *m/z* 595,3 $[M+1]^+$.

Ejemplo S160. 3-(1-oxo-5-((1-((2-((S)-Tetrahidrofuran-3-il)quinolin-6-il)metil)-4-(trifluorometil)pirrolidin-3-il)oxi) isoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona



[00718] 3-(1-oxo-5-((1-((2-((S)-Tetrahidrofuran-3-il)quinolin-6-il)metil)-4-(trifluorometil)pirrolidin-3-il)oxi)isoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona. A una solución agitada de (S)-2-(tetrahidrofuran-3-il)quinolina-6-carbaldehído (50 mg, 0,22 mmol), 3-(1-oxo-5-((4-(trifluorometil)pirrolidin-3-il)oxi)isoindolin-2-il)piperidina -2,6-diona; ácido 2,2,2-trifluoroacético (105 mg, 0,24 mmol), ácido acético (0,01 mL) en THF (10 mL) agitado previamente durante 15 min se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (117 mg, 0,55 mmol) a 0 °C y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 12 h bajo nitrógeno. La solución resultante se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (metanol del 0 a 5% en diclorometano) y se purificó adicionalmente mediante HPLC preparativa con las siguientes condiciones: columna: C18 OBD preparativa Sunfire, 19 x 150 mm 5 µm 10 nm; fase móvil A: agua (ácido fórmico al 0,1%), fase móvil B: acetonitrilo; Tasa de flujo: 60 mL/min; gradiente: 10 B a 30 B en 10 min; 254/210nm; RT_1:9,67. Las fracciones que contenían el producto deseado se recogieron y evaporaron a presión reducida para proporcionar el compuesto base (37,5 mg, 0,06 mmol, 28 % de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}RMN H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,30-8,22 (m, 1H), 7,91 (d, *j* = 8,6 Hz, 1H), 7,83 (d, *j* = 1,9 Hz, 1H), 7,70 (dd, *j* = 8,8, 1,9 Hz, 1H), 7,64 (d, *j* = 8,4 Hz, 1H), 7,48 (d, *j* = 8,5 Hz, 1H), 7,23 (t, *j* = 2,7 Hz, 1H), 7,10 (dd, *j* = 8,5, 2,2 Hz, 1H), 5,16-4,97 (m, 2H), 4,38 (dd, *j* = 17,6, 2,4 Hz, 1H), 4,26 (dd, *j* = 17,4, 7,6 Hz, 1H), 4,12 (t, *j* = 8,0 Hz, 1H), 3,98 (m, 1H), 3,93-3,67 (m, 5H), 3,39 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 3,24-3,13 (m, 1H), 3,02-2,76 (m, 3H), 2,65-2,53 (m, 2H), 2,44-2,15 (m, 3H), 2,07-1,91 (m, 1H); MS (ESI) *m/z* 609,3 $[M+1]^+$.

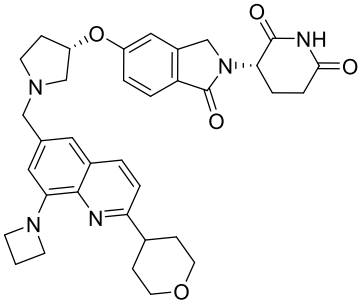
Ejemplo S161. (R)-3-(5-(((S)-1-((8-Fluoro-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)quinolin-6-il)metil)pirrolidin-3-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona



[00719] (R)-3-(5-(((S)-1-((8-Fluoro-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)quinolin-6-

il)metil)pirrolidin-3-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona. A una solución de 8-fluoro-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)quinolina-6-carbaldehído (500 mg, 1,92 mmol), 3-(1-oxo-5-(((S)-pirrolidina-3-il)oxi)isoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona; ácido 2,2,2-trifluoroacético (1 g, 2,26 mmol) y trietilamina (0,8 mL, 5,74 mmol) en diclorometano (20 mL) se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (1 g, 4,72 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 12 h bajo nitrógeno. A la mezcla se añadió un poco de metanol, se eliminó diclorometano con nitrógeno y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (metanol al 0-10% en diclorometano). Las fracciones puras se evaporaron y el residuo se purificó adicionalmente mediante HPLC quiral preparativa con las siguientes condiciones: Columna: Chiralpak IF, 2*25 cm, 5 µm; fase móvil A:éter metil terc-butílico --HPLC, fase móvil B: etanol: diclorometano =1: 1 - HPLC; tasa de flujo: 20 mL/min; gradiente: 60% B a 60% B en 13,5 min; longitud de onda: 220/254 nm; RT_1 (mín.): 9,146; RT_2 (mín): 11,518; disolvente de muestra: etanol - HPLC; volumen de inyección: 1,75 mL; número de ciclos: 4 y HPLC preparativa con las siguientes condiciones: columna: Sunfire prep C18, 30 x 150 mm, 5 µm; fase móvil A: agua (ácido fórmico al 0,1%), fase móvil B: acetonitrilo; Tasa de flujo: 60 mL/min; Gradiente: 2% B a 30% B en 7 min, 30% B; longitud de onda: 254/220 nm; RT_1(mín.): 6,07. Las fracciones que contenían el producto deseado se recogieron y evaporaron a presión reducida para proporcionar el compuesto base (136,3 mg, 0,24 mmol, 12 % de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}RMN H (300 MHz, DMSO-d_6) d 10,96 (s, 1H), 8,34-8,31 (m, 1H), 7,69 (d, *j* = 1,5 Hz, 1H), 7,59-7,57 (m, 2H), 7,51-7,49 (m, 1H), 7,11 (d, *j* = 2,1 Hz, 1H), 7,00-6,98 (m, 1H), 5,06-5,04 (m, 1H), 4,37 (d, *j* = 17,3 Hz, 1H), 4,23 (d, *j* = 17,2 Hz, 1H), 4,04-3,94 (m, 2H), 3,87-3,70 (m, 2H), 3,49 (m, 2H), 3,15 (m, 1H), 3,02-2,76 (m, 2H), 2,79- 2,64 (m, 4H), 2,40-2,30 (m, 2H), 2,01-1,80 (m, 6H); MS (ESI) *m/z* 573,2 $[M+1]^+$.

Ejemplo S162. (S)-3-(5-(((S)-1-((8-(Azetidin-1-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)quinolin-6-il)metil) pirrolidin-3-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona



[00720] 8-(Azetidin-1-il)-6-bromo-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)quinolina. A una solución agitada de 6-bromo-8-yodo-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)quinolina (500 mg, 1,2 mmol), terc-butóxido de sodio (345 mg, 3,59 mmol), 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (140 mg, 0,24 mmol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (110 mg, 0,12 mmol) y azetidina (75 mg, 1,31 mmol) en tolueno (10 mL) se agitó a 60 °C durante 3 h bajo nitrógeno. A la mezcla resultante se

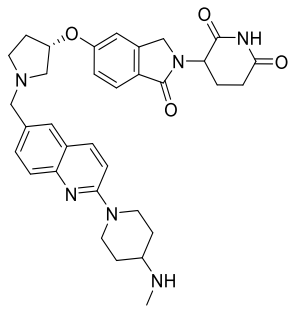
añadió agua y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0 a 50 % acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar el compuesto base (200 mg, 0,58 mmol, 48 % de rendimiento) como un sólido amarillo. MS (ESI) *m/z* 347,2 $[M+1]^+$.

[00721] 8-(Azetidin-1-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)quinolina-6-carbaldehído. Una mezcla de 8-(azetidin-1-il)-6-bromo-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)quinolina (250 mg, 0,72 mmol), acetato de paladio (50 mg, 0,22 mmol), N,N,N',N'-tetrametiletilendiamina (250 mg, 2,16 mmol) y butildi-1-adamantilfosfina (83 mg, 0,23 mmol) en tolueno (20 mL) se agitó a 100 °C durante 60 h bajo monóxido de carbono a 50 bar/hidrógeno (1:1). A la solución marrón se añadió bicarbonato de sodio saturado a pH ~7 y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (metanol al 0-10 % en diclorometano) para proporcionar el compuesto base (60 mg, 0,20 mmol, 28 % de rendimiento) como un sólido amarillo claro. MS (ESI) *m/z* 297,2 $[M+1]^+$.

[00722] (S)-3-(5-(((S)-1-((8-(Azetidin-1-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)quinolin-6-il)metil) pirrolidin-3-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona. Una solución de 8-(azetidin-1-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)quinolina-6-carbaldehído (40 mg, 0,13 mmol), (S)-3-(1-oxo-5-(((S)-pirrolidin-3-il)oxi)isoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona; ácido 2,2,2-trifluoroacético (60 mg, 0,14 mmol), cloruro de zinc (0,7 M en THF, 0,4 mL, 0,28 mmol) y cianoborohidruro de sodio (19 mg, 0,31 mmol) en etanol (3 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 12 h bajo nitrógeno. A la mezcla resultante se añadió bicarbonato de sodio saturado a pH ~7 y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (0-10 % metanol en diclorometano) y se purificó adicionalmente por HPLC quiral preparativa con las siguientes condiciones: CHIRALPAK IF, 2*25 cm, 5 μm; Fase móvil A: éter metil terc-butílico - HPLC, Fase móvil B: etanol - HPLC; Tasa de flujo: 20 mL/min; Gradiente: 50% B a 50% B en 33 min; Longitud de onda: 220/254 nm; RT1 (mín.): 22,98; RT2 (mín.): 30,41; Disolvente de muestra: etanol - HPLC; Volumen de inyección: 1,6 mL; Número de ciclos: 2. Las fracciones que contenían el producto deseado se recogieron y evaporaron a presión reducida para proporcionar el compuesto base (4,2 mg, 0,0066 mmol, 5 % de rendimiento) como un sólido blancuzco. ^{1}RMN H (400 MHz, metanol-d_4) δ 8,03 (d, *j* = 8,6 Hz, 1H), 7,70 (d, *j* = 8,4 Hz, 1H), 7,35 (d, *j* = 8,5 Hz, 1H), 7,16 (d, *j* = 1,8 Hz, 1H), 7,10-7,00 (m, 2H), 6,61 (d, *j* = 1,8 Hz, 1H), 5,11 (m, 2H), 4,50-4,32 (m, 6H), 4,11-3,99 (m, 4H), 3,61 (m, 2H), 3,28-3,16 (m, 3H), 3,13- 3,04 (m, 1H), 2,90 (m, 1H), 2,81-2,72 (m, 1H), 2,54-2,35 (m, 2H), 2,20-1,87 (m, 7H); MS (ESI) *m/z* 610,2 $[M+1]^+$**.**

Ejemplo S163. 3-(5-(((S)-1-((2-(4-(Metilamino)piperidin-1-il)quinolin-6-il)metil)pirrolidin-

3-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona



[00723] 2-(4-((Terc-butoxicarbonil)(metil)amino)piperidin-1-il)quinolin-6-carboxilato de metilo. Una mezcla del compuesto de 2-cloroquinolina-6-carboxilato de metilo (200 mg, 0,90 mmol) y metil(piperidin-4-il)carbamato de terc-butilo (966 mg, 4,51 mmol) en etanol (10 mL) se agitó a 80 °C durante 12 h bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se concentró para proporcionar el compuesto base (300 mg, 0,75 mmol, 83 % de rendimiento) como un sólido amarillo. MS (ESI) *m/z* 400,1 $[M+1]^+$.

[00724] (1-(6-(Hidroximetil)quinolin-2-il)piperidin-4-il)(metil)carbamato de terc-butilo. A una solución de 2-(4-((terc-butoxicarbonil)(metil)amino)piperidin-1-il)quinolina-6-carboxilato de metilo (280 mg, 0,70 mmol) en THF (15 mL) a 0 °C se añadió por goteo hidruro de litio y aluminio (2,5 M en THF, 0,60 mL, 1,50 mmol) a 0 °C. Después de agitar a 0 °C durante 2 h, la mezcla de reacción se inactivó con agua y se purificó mediante cromatografía flash de fase inversa (10-60 % acetonitrilo + 0,05 % bicarbonato de amonio en agua, durante 25 min) para obtener el compuesto base (250 mg, 0,67 mmol, 95% de rendimiento) como un sólido blanco. MS (ESI) *m/z* 372,1 $[M+1]^+$.

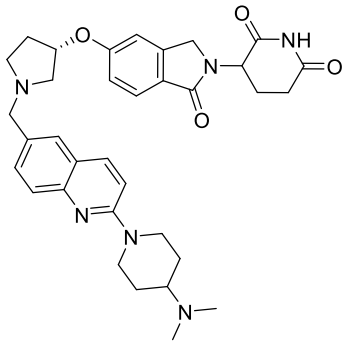
[00725] (1-(6-Formilquinolin-2-il)piperidin-4-il)(metil)carbamato de terc-butilo. A una solución agitada de (1-(6-(hidroximetil)quinolin-2-il)piperidin-4-il)-(metil)carbamato de terc-butilo (270 mg, 0,73 mmol) en diclorometano (6 mL) se añadió manganeso dióxido de carbono (1264 mg, 14,54 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla se diluyó con diclorometano, se filtró y el filtrado se concentró para proporcionar el compuesto base (200 mg, 0,54 mmol, 74 % de rendimiento) como un aceite de color amarillo claro. MS (ESI) *m/z* 370,1 $[M+1]^+$.

[00726] (1-(6-(((3S)-3-((2-(2,6-Dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)oxi)pirrolidin-1-il)metil)quinolin-2-il)piperidin-4-il)(metil)carbamato de terc-butilo. A una solución de (1-(6-formilquinolin-2-il)piperidin-4-il)(metil)carbamato de terc-butilo (100 mg, 0,27 mmol),3-[1-oxo-5-[(3S) -pirrolidin-3-il]oxi-isoindolin-2-il]piperidina-2,6-diona; ácido 2,2,2-trifluoroacético (92 mg, 0,21 mmol) y trietilamina (0,07 mL, 0,53 mmol) en diclorometano (5 mL) se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (168 mg, 0,79 mmol). La mezcla se agitó durante 12 h a temperatura ambiente bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0 a 10 % metanol en diclorometano) y flash de fase

inversa (10-40 % acetonitrilo + 0,05 % bicarbonato de amonio en agua, durante 25 min) para proporcionar el compuesto base (50 mg, 0,07 mmol, 27% de rendimiento) como un sólido blanco. MS (ESI) *m/z* 683,5 $[M+1]^+$.

[00727] 3-(5-(((S)-1-((2-(4-(Metilamino)piperidin-1-il)quinolin-6-il)metil)pirrolidin-3-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona. A una solución agitada de (1-(6-(((3S)-3-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)oxi)pirolidina-1-il)metil)quinolin-2-il)piperidin-4-il)(metil)carbamato de terc-butilo (50 mg, 0,07 mmol) en diclorometano (6 mL) se añadió TFA (2 mL, 26,12 mmol) a temperatura ambiente y la solución resultante se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa con las siguientes condiciones: Columna: XSelect CSH C18 OBD 30*150 mm 5 μm; Fase móvil A: agua (0,05% TFA), Fase móvil B: acetonitrilo; Tasa de flujo: 60 mL/min; Gradiente: 4% B a 17% B en 10 min, 17% B; Longitud de onda: 254/220 nm; RT_1(mín.): 9,6. Las fracciones que contenían el producto deseado se recogieron y evaporaron a presión reducida para proporcionar el compuesto base (12,9 mg, 0,02 mmol, 31 % de rendimiento) como un sólido blancuzco. ^{1}RMN H (400 MHz, metanol-d_4) δ 8,10-7,91 (m, 3H), 7,73-7,54 (m, 2H), 7,18-6,99 (m, 2H), 5,31 (s, 1H), 5,11-5,09 (m, 1H), 4,66 (d, *j* = 9,6 Hz, 4H), 4,45 (m, 2H), 3,67 (m, 4H), 3,51-3,44 (m, 4H), 2,90 (m, 1H), 2,79 (m, 4H), 2,63-2,33 (m, 5H), 2,16 (m, 1H), 1,85 (m, 2H); MS (ESI) *m/z* 583,3 $[M+1]^+$.

Ejemplo S164. 3-(5-(((S)-1-((2-(4-(Dimetilamino)piperidin-1-il)quinolin-6-il)metil)pirrolidin-3-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona



[00728] 2-(4-(Dimetilamino)piperidin-1-il)quinolina-6-carboxilato de metilo. Una mezcla de 2-cloroquinolina-6-carboxilato de metilo (300 mg, 1,35 mmol) y N,N-dimetilpiperidin-4-amina (867 mg, 6,77 mmol) en etanol (10 mL) se agitó a 80 °C durante 12 h bajo nitrógeno. La solución se concentró para proporcionar el compuesto base (300 mg, 0,96 mmol, 71 % de rendimiento) como un sólido amarillo. MS (ESI) *m/z* 314,1 $[M+1]^+$.

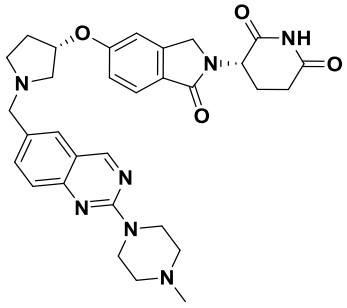
[00729] (2-(4-(Dimetilamino)piperidin-1-il)quinolin-6-il)metanol. A una solución de 2-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)quinolina-6-carboxilato de metilo (280 mg, 0,89 mmol) en THF (15 mL) a 0 °C se añadió hidruro de litio y aluminio (2,5 M en THF, 0,5 mL, 1,25 mmol). Después de agitar a 0 °C durante 2 h, la mezcla de reacción se inactivó con agua y se agitó durante 5 min.

La mezcla se filtró y la mezcla de reacción se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía flash de fase inversa (100-40 % acetonitrilo + 0,05 % bicarbonato de amonio en agua, durante 20 min) para proporcionar el compuesto base (170 mg, 0,60 mmol, 67 % de rendimiento) como un sólido blanco. MS (ESI) *m/z* 286,1 $[M+1]^+$.

[00730] 2-(4-(Dimetilamino)piperidin-1-il)quinolina-6-carbaldehído. A una solución agitada de (2-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)quinolin-6-il)metanol (170 mg, 0,6 mmol) en diclorometano (6 mL) se añadió dióxido de manganeso (1036 mg, 11,91 mmol) a temperatura ambiente durante 12 h. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró para proporcionar el compuesto base (150 mg, 0,53 mmol, 89 % de rendimiento) como un aceite de color amarillo claro. MS (ESI) *m/z* 284,3 $[M+1]^+$.

[00731] 3-(5-(((S)-1-((2-(4-(Dimetilamino)piperidin-1-il)quinolin-6-il)metil)pirrolidin-3-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona. A una solución de 2-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)quinolina-6-carbaldehído (100 mg, 0,35 mmol), 3-(1-oxo-5-(((S)-pirrolidin-3-il)oxi)isoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona; ácido 2,2-2-trifluoroacético (120 mg, 0,27 mmol) y trietilamina (0,10 mL, 0,70 mmol) en diclorometano (5 mL) se añadió triacetoxiborohidruro (220 mg, 1,04 mmol). La mezcla se agitó durante 12 h a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (0 a 10 % metanol en diclorometano) y HPLC preparativa con las siguientes condiciones: Columna: XSelect CSH C18 OBD 30*150 mm 5 μm; Fase móvil A: agua (0,05% TFA), Fase móvil B: acetonitrilo; Tasa de flujo: 60 mL/min; Gradiente: 2% B a 15% B en 7 min, 15% B; Longitud de onda: 254/220 nm; RT_1(mín.): 6,4. Las fracciones que contenían el producto deseado se recogieron y evaporaron a presión reducida para proporcionar el compuesto base (46,1 mg, 0,077 mmol, 22 % de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}RMN H (400 MHz, metanol-d_4) δ 8,34 (m, 1H), 8,09-7,90 (m, 3H), 7,74-7,53 (m, 2H), 7,17-7,09 (m, 1H), 7,02 (m, 1H), 5,31 (m, 1H), 5,10-5,05 (m, 1H), 4,71 (m, 2H), 4,64 (m, 2H), 4,51-4,38 (m, 2H), 3,86-3,58 (m, 5H), 3,46 (t, *j* = 13,1 Hz, 2H), 3,00-2,90 (m, 7H), 2,83-2,74 (m, 1H), 2,60 (m, 1H), 2,50-2,31 (m, 4H), 2,24-2,12 (m, 1H), 2,06-1,93 (m, 2H); MS (ESI) *m/z* 597,2 $[M+1]^+$.

Ejemplo S165. (S)-3-(5-(((S)-1-((2-(4)-Metilopiperazin-1-il)quinazolin-6-il)metil)pirrolidin-3-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona



[00732] 6-Bromo-2-(4-metilpiperazin-1-il)quinazolina. A una solución de 6-bromo-2-

cloroquinazolina (1 g, 4,11 mmol) en NMP (10 mL) se añadió 1-metilpiperazina (2,05 g, 20,47 mmol) a temperatura ambiente y la solución se agitó a 150 °C durante 1 h bajo nitrógeno. La solución resultante se purificó por flash de fase inversa (30-100 % acetonitrilo + 0,05 % bicarbonato de amonio en agua, durante 30 min) para proporcionar el compuesto base (1,20 g, 3,90 mmol, 95 % de rendimiento) como un sólido amarillo. MS (ESI) *m/z* 307,1 $[M+1]^+$.

[00733] **2-(4-Metilpiperazin-1-il)-6-vinilquinazolina.** A una solución de 6-bromo-2-(4-metilpiperazin-1-il)quinazolina (700 mg, 2,28 mmol) en 1,4-dioxano (20 mL) y agua (4 mL) se añadió trifluoroborato de potasio y vinilo (611 mg, 4,53 mmol), carbonato de sodio (483 mg, 4,56 mmol), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) (186 mg, 0,26 mmol) y la mezcla se agitó a 80 °C durante 2 h en nitrógeno. A la mezcla se le añadió agua y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por flash de fase inversa (30-100 % acetonitrilo + 0,05 % bicarbonato de amonio en agua, durante 30 min) para proporcionar el compuesto base (300 mg, 1,17 mmol, 51 % de rendimiento). MS (ESI) *m/z* 255,2 $[M+1]^+$.

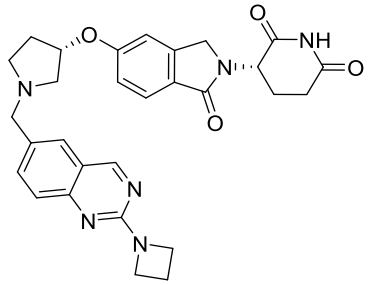
[00734] **2-(4-Metilpiperazin-1-il)quinazolina-6-carbaldehído.** A una solución de 2-(4-metilpiperazin-1-il)-6-vinilquinazolina (300 mg, 1,17 mmol) en terc-butanol (7 mL) y agua (7 mL) se añadió osmato de potasio (44 mg, 0,12 mmol), N-óxido de 4-metilmorfolina (277 mg, 2,36 mmol), ácido cítrico (496 mg, 2,58 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h bajo nitrógeno. Luego se añadió peryodato de sodio (507 mg, 2,35 mmol) a la mezcla anterior y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h bajo nitrógeno. A la mezcla se le añadió bicarbonato de sodio saturado a pH ~ 7 y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-10 % metanol en diclorometano) para proporcionar el compuesto base (180 mg, 0,70 mmol, 60 % de rendimiento) como un sólido marrón. MS (ESI) *m/z* 257,2 $[M+1]^+$.

[00735] **(S)-5-amino-4-(5-(((S)-1-((2-(4-metilpiperazin-1-il)quinazolin-6-il)metil)pirrolidin-3-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de terc-butilo.** A una solución de 2-(4-metilpiperazin-1-il)quinazolina-6-carbaldehído (180 mg, 0,70 mmol) y (S)-5-amino-5-oxo-4-(1-oxo-5-(((S)-pirrolidin-3-il)oxi)isoindolin-2-il)pentanoato de terc-butilo (250 mg, 0,62 mmol) en THF (7 mL)se añadió ácido acético y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min bajo nitrógeno. Luego se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (200 mg, 0,94 mmol) a la mezcla anterior y se agitó a temperatura ambiente durante 5 h bajo nitrógeno. Se añadió la a mezcla bicarbonato de sodio saturado a pH ~7 y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (0-10 % metanol en diclorometano) para proporcionar el compuesto base (230 mg, 0,36 mmol, 51 % de

rendimiento) como un sólido amarillo. MS (ESI) *m/z* 644,2 $[M+1]^+$.

[00736] (S)-3-(5-(((S)-1-((2-(4-Metilpiperazin-1-il)quinazolin-6-il)metil)pirrolidin-3-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona. A una solución de (S)-5-amino-4-(5-(((S)-1-((2-(4-metilpiperazin-1-il)quinazolin-6-il)metil)pirrolidin-3-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de terc-butilo (230 mg, 0,36 mmol) en acetonitrilo (7 mL) se añadió ácido bencensulfónico (170 mg, 1,08 mmol) y la mezcla se agitó a 60 °C durante 12 h bajo nitrógeno. A la mezcla resultante se añadió una pequeña cantidad de bicarbonato de sodio saturado a pH ~7 y se extrajo con diclorometano. Los extractos se lavaron con bicarbonato de sodio saturado, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (0-10 % metanol en diclorometano) y se purificó adicionalmente HPLC quiral preparativa con las siguientes condiciones: Columna: Chiralpak IF-3, 4,6*50 mm; 3 μm; fase móvil A: éter metil terc-butílico: (etanol: diclorometano =1: 1)=30: 70; tasa de flujo: 1 mL/min; gradiente: 0% B a 0% B). Las fracciones puras se evaporaron y el residuo se disolvió en ácido fórmico al 0,5 %, se liofilizó para proporcionar el compuesto base (40,5 mg, 0,071 mmol, 20 % de rendimiento) como un sólido amarillo. ^{1}RMN H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,95 (s, 1H), 9,22 (s, 1H), 7,78 (d, *j* = 2,0 Hz, 1H), 7,73-7,70 (m, 1H), 7,60 (d, *j* = 8,4 Hz, 1H), 7,50 (d, *j* = 8,7 Hz, 1H), 7,11 (d, *j* = 2,2 Hz, 1H), 7,00-6,97 (m, 1H), 5,10-4,98 (m, 2H), 4,37 (d, *j* = 17,2 Hz, 1H), 4,24 (d, *j* = 17,2 Hz, 1H), 3,93 (m, 3H), 3,76 (m, 2H), 2,97 (m, 2H), 2,90-2,87 (m, 1H), 2,73 (m, 5H), 2,63-2,54 (m, 2H), 2,45 (m, 3H), 2,41-2,33 (m, 3H), 2,01-1,93 (m, 1H), 1,89-1,81 (m, 1H); MS (ESI) *m/z* 570,3 $[M+1]^+$.

Ejemplo S166. (S)-3-(5-(((S)-1-((2-(Azetidin-1-il)quinazolin-6-il)metil)pirrolidin-3-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona



[00737] 2-(Azetidin-1-il)-6-bromo-quinazolina. A una mezcla de 6-bromo-2-cloro-quinazolina (800 mg, 3,29 mmol) y azetidina (187 mg, 3,29 mmol) en DMF (20 mL) se añadió trietilamina (1,34 mL, 9,86 mmol). La solución resultante se agitó durante 2 h a 100 °C bajo nitrógeno. La solución se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y concentraron para proporcionar el compuesto base (850 mg, 3,22 mmol, 98 % de rendimiento) como un sólido blanco. MS (ESI) *m/z* 266,1 $[M+1]^+$.

[00738] 2-(Azetidin-1-il)-6-vinil-quinazolina. A una solución de 2-(azetidin-1-il)-6-bromo-quinazolina (500 mg, 1,89 mmol) y viniltrifluoroborato de potasio (255 mg, 1,89 mmol) en 1,4-

dioxano (20 mL) y agua (4 mL) se añadió [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) (308 mg, 0,38 mmol) y carbonato de sodio (602 mg, 5,68 mmol) a temperatura ambiente. La reacción se calentó a 90 °C y se agitó durante 5 h bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía flash de fase inversa (10-60 % acetonitrilo + 0,05 % bicarbonato de amonio en agua, durante 20 min) para proporcionar el compuesto base (300 mg, 1,42 mmol, 75 % de rendimiento) como un sólido blanco. MS (ESI) *m/z* 212,2 $[M+1]^+$.

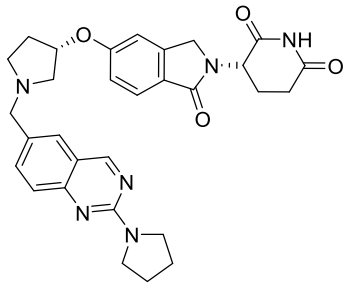
[00739] **2-(Azetidin-1-il)quinazolina-6-carbaldehído.** A una solución de 2-(azetidin-1-il)-6-vinil-quinazolina (300 mg, 1,42 mmol), osmato de potasio (52 mg, 0,14 mmol) y n-óxido de 4-metilmorfolina (332 mg, 2,84 mmol) en 1-butanol (10 mL) y agua (10 mL) se añadió ácido cítrico (545 mg, 2,84 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h bajo nitrógeno. Luego se añadió peryodato de sodio (911 mg, 4,26 mmol) en varias porciones a la mezcla anterior a 0 °C y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A la mezcla se añadió solución saturada de bicarbonato de sodio a pH ~7 y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron para proporcionar el compuesto base (200 mg, 0,94 mmol, 66 % de rendimiento) como un sólido amarillo. MS (ESI) *m/z* 214,0 $[M+1]^+$.

[00740] **(S)-5-Amino-4-(5-(((S)-1-((2-(azetidin-1-il)quinazolin-6-il)metil)pirrolidin-3-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de terc-butilo.** A una solución agitada de 2-(azetidin-1-il)quinazolina-6-carbaldehído (150 mg, 0,70 mmol) y (S)-5-amino-5-oxo-4-(1-oxo-5-(((S)-pirrolidin-3-il)oxi)isoindolin-2-il)pentanoato de terc-butilo (851 mg, 2,11 mmol) en THF (10 mL) se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (298 mg, 1,41 mmol). La solución de reacción se agitó durante 12 h a temperatura ambiente bajo nitrógeno. La solución se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (0-10% metanol en diclorometano) para proporcionar el compuesto base (100 mg, 0,17 mmol, 24 % de rendimiento) como un sólido blanco. MS (ESI) *m/z* 601,4 $[M+1]^+$.

[00741] **(S)-3-(5-(((S)-1-((2-(Azetidin-1-il)quinazolin-6-il)metil)pirrolidin-3-il)oxi)-1-oxoisoindolina-2-il)piperidina-2,6-diona.** Una solución de (S)-5-amino-4-(5-(((S)-1-((2-(azetidin-1-il)quinazolin-6-il)metil)pirrolidin-3-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de terc-butilo (180 mg, 0,29 mmol) y ácido bencensulfónico (120 mg, 0,76 mmol) en acetonitrilo (20 mL) se agitó a 60 °C durante 12 h bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se neutralizó lentamente con bicarbonato de sodio cuidadosamente a pH ~7. Luego la mezcla anterior se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El producto en crudo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (metanol al 0-10% en

diclorometano) y SFC Chiral preparativa con las siguientes condiciones: Columna: CHIRALPAK IF, 2*25 cm, 5 µm; Fase móvil A: éter metil terc-butílico - - HPLC, Fase móvil B: etanol: diclorometano = 1: 1; Tasa de flujo: 20 mL/min; Gradiente: 70% B a 70% B en 24 min; Longitud de onda: 220/254 nm; RT1 (mín.): 11,20; RT2 (mín.): 19,86; Disolvente de muestra: etanol, HPLC; Volumen de inyección: 2 mL; Número de ciclos: 3. Las fracciones que contenían el producto deseado se recogieron y evaporaron a presión reducida para proporcionar el compuesto base (59 mg, 0,11 mmol, 38 % de rendimiento) como un sólido amarillo. ^{1}RMN H (400 MHz, DMSO-d_6) d 10,96 (s, 1H), 9,15 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,85-7,70 (m, 2H), 7,60 (d, *j* = 8,4 Hz, 1H), 7,48 (d, *j* = 8,6 Hz, 1H), 7,10 (d, *j* = 2,2 Hz, 1H), 7,00-6,98 (m, 1H), 5,06-5,03 (m, 1H), 4,99-4,97 (m, 1H), 4,37 (d, *j* = 17,2 Hz, 1H), 4,24 (d, *j* = 17,2 Hz, 1H), 4,12 (m, 4H), 3,73-3,68 (m, 2H), 2,99-2,83 (m, 2H), 2,79-2,66 (m, 2H), 2,60-2,54 (m, 2H), 2,44-2,30 (m, 4H), 1,97-1,95 (m, 1H), 1,88-1,78 (m, 1H); MS (ESI) *m/z* 527,2 $[M+1]^+$.

Ejemplo S167. (S)-3-(1-Oxo-5-(((S)-1-((2-(pirrolidin-1-il)quinazolin-6-il)metil)pirrolidin-3-il)oxi)isoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona



[00742] 6-Bromo-2-(pirrolidin-1-il)quinazolina. Una mezcla del compuesto de 6-bromo-2-cloroquinazolina (300 mg, 1,23 mmol) y pirrolidina (438 mg, 6,16 mmol) en etanol (6 mL) se agitó a 80 °C durante 12 h en nitrógeno. La solución de reacción se concentró para proporcionar el compuesto base (260 mg, 0,93 mmol, 76 % de rendimiento) como un sólido amarillo. MS (ESI) *m/z* 277,9 $[M+1]^+$.

[00743] 2-(Pirrolidin-1-il)-6-vinilquinazolina. A una solución agitada de 6-bromo-2-(pirrolidin-1-il)quinazolina (260 mg, 0,93 mmol) y trifluoro(vinil)boranuida de potasio (150 mg, 1,12 mmol) en 1,4-dioxano (5 mL) y agua (0,5 mL) se añadió tetrakis(trifenilfosfina)paladio (108 mg, 0,09 mmol) y carbonato de cesio (607 mg, 1,87 mmol). La mezcla anterior se agitó a 80 °C durante 3 h bajo nitrógeno. Luego se añadió agua a la mezcla de reacción y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0 a 40 % acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar el compuesto base (160 mg, 0,71 mmol, 76 % de rendimiento) como un sólido amarillo claro. MS (ESI) *m/z* 226,1 $[M+1]^+$.

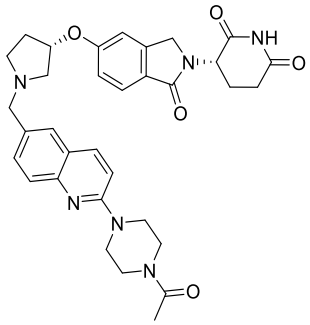
[00744] 2-(Pirrolidin-1-il)quinazolina-6-carbaldehído. A una solución agitada de 2-(pirrolidin-1-il)-6-vinilquinazolina (160 mg, 0,71 mmol) en terc-butanol (3 mL) y agua (3 mL)

se añadió 4-óxido de 4-metil-morfolina (83 mg, 0,71 mmol), osmato de potasio (26 mg, 0,07 mmol) y ácido cítrico (136 mg, 0,71 mmol). La mezcla anterior se agitó a temperatura ambiente durante 3 h bajo nitrógeno. Luego, a la mezcla se le añadió peryodato de sodio (152 mg, 0,71 mmol) y se agitó durante otra hora. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (0 a 40 % acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar el compuesto base (100 mg, 0,44 mmol, 62 % de rendimiento) como un aceite de color amarillo claro. MS (ESI) *m/z* 228,1 $[M+1]^+$.

[00745] (S)-5-amino-5-oxo-4-(1-oxo-5-(((S)-1-((2-(pirrolidin-1-il)quinazolin-6-il)metil)pirrolidin-3-il)oxi)isoindolin-2-il)pentanoato de terc-butilo. A una solución de 2-(pirrolidin-1-il)quinazolina-6-carbaldehído (100 mg, 0,44 mmol), (S)-5-amino-5-oxo-4-(1-oxo-5-(((S)-pirrolidin-3-il)oxi)isoindolin-2-il)pentanoato de terc-butilo (266 mg, 0,58 mmol) y ácido acético (0,02 mL, 0,44 mmol) en THF (10 mL) se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (233 mg, 1,1 mmol). La mezcla se agitó durante 12 h a temperatura ambiente bajo nitrógeno. La mezcla resultante se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía flash de fase inversa (10-40 % acetonitrilo + 0,05 % bicarbonato de amonio en agua, durante 25 min) para proporcionar el compuesto base (150 mg, 0,24 mmol, 55 % de rendimiento) como un aceite de color amarillo claro. MS (ESI) *m/z* 615,2 $[M+1]^+$.

[00746] (S)-3-(1-oxo-5-(((S)-1-((2-(pirrolidin-1-il)quinazolin-6-il)metil)pirrolidin-3-il)oxi)isoindolin- 2-il)piperidina-2,6-diona. Una solución de (S)-5-amino-5-oxo-4-(1-oxo-5-(((S)-1-((2-(pirrolidin-1-il)quinazolin-6-il)metil)pirrolidin-3-il)oxi)isoindolin-2-il)pentanoato de terc-butilo (150 mg, 0,24 mmol) y ácido bencensulfónico (120 mg, 0,76 mmol) en acetonitrilo (10 mL) se agitó durante 12 h a 60 ° C bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se inactivó con agua, se acidificó a pH ~ 7 con bicarbonato de sodio saturado y se extrajo con cloroformo. Los extractos se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron. El producto en crudo se purificó adicionalmente mediante cromatografía en gel de sílice (0 a 30 % acetato de etilo en éter de petróleo) y HPLC quiral preparativa con las siguientes condiciones: Columna: CHIRALPAK IF-3, 4,6*50 mm, 3 μm; Fase móvil A: éter metil terc-butílico: (etanol: diclorometano =1: 1) =30: 70; Tasa de flujo: 1 mL/min; Gradiente: 0% B a 0% B; Volumen de inyección: 5 mL. Las fracciones puras se evaporaron, se disolvieron en ácido fórmico al 0,1% y se liofilizaron para proporcionar el compuesto base (12,8 mg, 0,023 mmol, 10 % de rendimiento) como un sólido amarillo. ^{1}RMN H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,94 (s, 1H), 9,14 (s, 1H), 7,76-7,57 (m, 3H), 7,46 (d, *j* = 8,6 Hz, 1H), 7,10 (d, *j* = 2,2 Hz, 1H), 7,00-6,98 (m, 1H), 5,10-4,96 (m, 2H), 4,37 (d, J = 17,3 Hz, 1H), 4,24 (d, *j* = 17,2 Hz, 1H), 3,73-3,64 (m, 2H), 3,59 (m, 4H), 2,91-2,87 (m, 2H), 2,78-2,66 (m, 2H), 2,64-2,55 (m, 1H), 2,48-2,41 (m, 1H), 2,35-2,31 (m, 2H), 1,96 (m, 5H), 1,87-1,76 (m, 1H); MS (ESI) *m/z* 541,2 $[M+1]^+$.

Ejemplo S168. (S)-3-(5-(((S)-1-((2-(4-Acetilpiperazin-1-il)quinolin-6-il)metil)pirrolidin-3-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona



[00747] **1-(4-(6-Bromoquinolin-2-il)piperazin-1-il)etan-1-ona.** A una solución agitada de 6-bromo-2-cloroquinolina (1,0 g, 4,12 mmol) y 1-(piperazin-1-il)etano-1-ona (1,59 g, 12,37 mmol) en NMP (10 mL) se añadió N,N-diisopropiletilamina (2,74 mL, 16,49 mmol) a 0 ºC. La reacción se agitó durante 12 h a 150 °C bajo nitrógeno. La mezcla resultante se purificó directamente mediante cromatografía flash de fase inversa (10-60 % acetonitrilo + 0,05 % de bicarbonato de amonio en agua, durante 25 min) proporcionando el compuesto base (1,2 g, 3,54 mmol, 86 % de rendimiento) como un sólido amarillo. MS (ESI) *m/z* 334,0 $[M+1]^+$.

[00748] **1-(4-(6-Vinylquinolin-2-il)piperazin-1-il)etan-1-ona.** A una mezcla de 1-(4-(6-bromoquinolin-2-il)piperazin-1-il)etan-1-ona (600 mg, 1,80 mmol), trifluoro(vinil)borato de potasio (484 mg, 3,59 mmol) y carbonato de sodio (570 mg, 5,39 mmol) en 1,4-dioxano (5 mL) y agua (0,50 mL) se añadió aducto de diclorometano de diclorobis(trifenilfosfina)paladio(II) (146 mg, 0,19 mmol) y la reacción se agitó durante 2 h a 80 °C bajo nitrógeno. La mezcla resultante se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (0 a 50 % acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar el compuesto base (350 mg, 1,24 mmol, 68 % de rendimiento) como un sólido amarillo. MS (ESI) *m/z* 282,0 $[M+1]^+$.

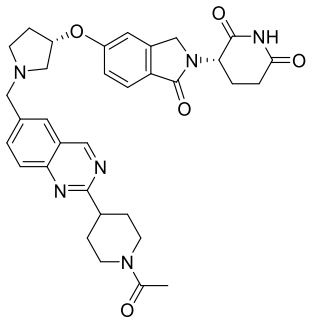
[00749] **2-(4-Acetilpiperazin-1-il)quinolina-6-carbaldehído**. A una mezcla agitada de 1-(4-(6-vinilquinolin-2-il)piperazin-1-il)etan-1-ona (350 mg, 1,24 mmol), N-óxido de 4-metilmorfolina (291 mg, 2,49 mmol) y ácido crítico (477 mg, 2,49 mmol) en terc-butanol (5 mL) y agua (5 mL) se añadió osmato de potasio (41 mg, 0,12 mmol) a temperatura ambiente. La reacción se agitó durante 12 h a temperatura ambiente. A la mezcla anterior se añadió peryodato de sodio (805 mg, 3,73 mmol) a 0 °C. A la mezcla se añadió bicarbonato de sodio saturado a pH ~7 y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0 a 40 % metanol en diclorometano) para proporcionar el compuesto base (240 mg, 0,84 mmol, 67 % de rendimiento) como un aceite amarillo. MS (ESI) *m/z* 284,2 $[M+1]^+$.

[00750] **(S)-4-(5-(((S)-1-((2-(4-acetilpiperazin-1-il)quinolin-6-il)metil)pirrolidin-3-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-amino-5-oxopentanoato de terc-butilo.** A una solución agitada de 2-(4-acetilpiperazin-1-il)quinolina-6-carbaldehído (120 mg, 0,42 mmol), ácido acético (0,01 mL) y

(S)-5-amino-5-oxo -4-(1-oxo-5-(((S)-pirrolidin-3-il)oxi)isoindolin-2-il)pentanoato de terc-butilo (sal de ácido acético, 196 mg, 0,42 mmol) en THF (5 mL) agitado previamente durante 15 min, se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (224 mg, 1,06 mmol) a 0 °C y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 12 h bajo nitrógeno. La mayor parte de la solución se eliminó y el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0 a 10 % metanol en diclorometano) para proporcionar el compuesto base (90 mg, 0,12 mmol, 29% de rendimiento) como un aceite amarillo. MS (ESI) *m/z* 671,4 $[M+1]^+$.

[00751] (S)-3-(5-(((S)-1-((2-(4-Acetilpiperazin-1-il)quinolin-6-il)metil)pirrolidin-3-il)oxi)-1-oxoisoindolina-2-il)piperidina-2,6-diona. Una solución agitada de (S)-4-(5-(((S)-1-((2-(4-acetilpiperazin-1-il)quinolin-6-il)metil)pirolidin-3-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-amino-5-oxopentanoato de terc-butilo (90 mg, 0,12 mmol) y ácido bencensulfónico (64 mg, 0,41 mmol) en acetonitrilo (5 mL) se agitó a 60 °C durante 12 h bajo nitrógeno. La mezcla resultante se enfrió a temperatura ambiente y se neutralizó lentamente con una solución buffer (fosfato dihidrógeno de potasio al 0,05 % y fosfato dibásico de potasio al 0,05 % en agua) a pH ~ 7 y se extrajo con diclorometano. Los extractos se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-7 % metanol en diclorometano) y se purificó adicionalmente mediante HPLC quiral preparativa con las siguientes condiciones: Columna: CHIRALPAK IF, 2*25 cm, 5 μm; Fase móvil A: éter metil terc-butílico - HPLC, Fase móvil B: etanol: diclorometano = 1: 1; Tasa de flujo: 17 mL/min; Gradiente: 70% B a 70% B en 14 min; Longitud de onda: 220/254 nm; RT_1 (mín.): 9,71; RT_2 (mín.): 13,18; Disolvente de muestra: etanol - HPLC; Volumen de inyección: 2,4 mL. Las fracciones puras se evaporaron, se disolvieron en ácido fórmico al 0,1 % y se liofilizaron para proporcionar el compuesto base (28,2 mg, 0,047 mmol, 39% rendimiento) como un sólido amarillo. ^{1}RMN H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,94 (s, 1H), 8,05 (d, *j* = 9,2 Hz, 1H), 7,64-7,59 (m, 2H), 7,56-7,51 (m, 2H), 7,24 (d, *j* = 9,2 Hz, 1H), 7,13-7,09 (m, 1H), 7,00 (dd, *j* = 8,4, 2,0 Hz, 1H), 5,08-5,01 (m, 2H), 4,37 (d, *j* = 17,2 Hz, 1H), 4,24 (d, *j* = 17,2 Hz, 1H), 3,76-3,72 (m, 4H), 3,67-3,64 (m, 2H), 3,58-3,56 (m, 4H), 3,00-2,93 (m, 1H), 2,91-2,85 (m, 1H)), 2,80-2,73 (m, 2H), 2,67-2,56 (m, 2H), 2,38-2,31 (m, 2H), 2,06 (s, 3H), 1,98-1,95 (m, 1H), 1,86-1,80 (m , 1H); MS (ESI) *m/z* 597,2 $[M+1]^+$.

Ejemplo S169. (S)-3-(5-(((S)-1-((2-(1-Acetilpiperidin-4-il)quinazolin-6-il)metil)pirrolidin-3-il)oxi)-1-oxoisoindolina-2-il)piperidina-2,6-diona



[00752] **1-Acetil-N-(2-amino-5-bromobencil)piperidina-4-carboxamida.** A una solución agitada de cloruro de 1-acetilpiperidina-4-carbonilo (1,8 g, 9,50 mmol) y trietilamina (7,30 mL, 52,4 mmol) en diclorometano (30 mL) se añadió 2-(aminometil)-4-bromoanilina (850 mg, 4,23 mmol) a 0 °C durante 10 min. La mezcla anterior se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla resultante se diluyó con agua y se extrajo con diclorometano. Los extractos se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron para proporcionar el compuesto base (1,6 g, 4,52 mmol, 48 % de rendimiento) como un aceite de color amarillo claro. MS (ESI) *m/z* 354,0 $[M+1]^+$.

[00753] **1-(4-(6-Bromo-1,4-dihidroquinazolin-2-il)piperidin-1-il)etan-1-ona.** Una solución agitada de 1-acetil-N-(2-amino-5-bromobencil)piperidina-4-carboxamida (1,10 g, 3,11 mmol) en ácido acético (10 mL) se agitó a 100 °C durante 12 h. La mezcla resultante se concentró para proporcionar el compuesto base como un aceite de color amarillo naranja. MS (ESI) *m/z* 336,0 $[M+1]^+$.

[00754] **1-(4-(6-Bromoquinazolin-2-il)piperidin-1-il)etan-1-ona.** A una solución agitada de 1-(4-(6-bromo-1,4-dihidroquinazolin-2-il)piperidin-1-il)etan-1-ona (1,00 g, 2,97 mmol) en diclorometano (30 mL) se añadió dióxido de manganeso (5,18 g, 59,48 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró para proporcionar el compuesto base (800 mg, 2,39 mmol, 81 % de rendimiento) como un aceite amarillo. MS (ESI) *m/z* 334 $[M+1]^+$.

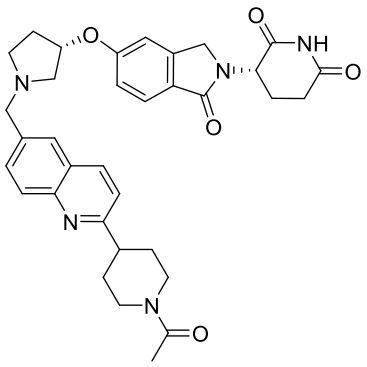
[00755] **1-(4-(6-Vinilquinazolin-2-il)piperidin-1-il)etan-1-ona.** A una solución agitada de 1-(4-(6-bromoquinazolin-2-il)piperidin-1-il)etan-1-ona (400 mg, 1,2 mmol) y trifluoro(vinil)boranuida de potasio (192 mg, 1,44 mmol) en 1,4-dioxano (5 mL) y agua (0,5 mL) se añadió tetrakis(trifenilfosfina)paladio (138 mg, 0,12 mmol) y carbonato de cesio (778 mg, 2,39 mmol). La mezcla anterior se agitó a 80 °C durante 3 h bajo nitrógeno. Luego la mezcla se extrajo con agua y acetato de etilo. Los extractos se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0 a 40 % acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar el compuesto base (250 mg, 0,89 mmol, 74 % de rendimiento) como un sólido amarillo claro. MS (ESI) *m/z* 281 $[M+1]^+$.

[00756] **2-(1-Acetilpiperidin-4-il)quinazolina-6-carbaldehído.** A una solución agitada de 1-

(4-(6-vinilquinazolin-2-il)piperidin-1-il)etan-1-ona (170 mg, 0,60 mmol) en terc-butanol (4 mL, 0,3 mmol) y agua (4 mL, 0,3 mmol) se añadió 4-óxido de 4-metil-morfolina (141 mg, 1,21 mmol), osmato de potasio (22 mg, 0,06 mmol) y ácido cítrico (232 mg, 1,21 mmol). La mezcla anterior se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Luego, a la mezcla se le añadió peryodato de sodio (387 mg, 1,81 mmol) y se agitó durante otra hora. A la mezcla resultante se añadió bicarbonato de sodio saturado a pH ~7 y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0 a 30 % de acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar el compuesto base (100 mg, 0,35 mmol, 58 % de rendimiento) como un aceite de color amarillo claro. MS (ESI) *m/z* 283 $[M+1]^+$.

[00757] (S)-3-(5-(((S)-1-((2-(1-Acetilpiperidin-4-il)quinazolin-6-il)metil)pirrolidin-3-il)oxi)-1-oxoisoindolina-2-il)piperidina-2,6-diona. A una solución de 2-(1-acetilpiperidin-4-il)quinazolina-6-carbaldehído (80 mg, 0,28 mmol), (3S)-3-[1-oxo-5-[(3S)-pirrolidin-3-il]oxi-isoindolin-2-il]piperidina-2,6-diona; ácido 2,2,2-trifluoroacético (96 mg, 0,22 mmol) y trietilamina (56 mg, 0,56 mmol) en diclorometano (5 mL) se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (176 mg, 0,83 mmol). La mezcla se agitó durante 12 h a temperatura ambiente bajo nitrógeno. La mezcla resultante se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0 a 10 % metanol en diclorometano) y HPLC quiral preparativa con las siguientes condiciones: Columna: CHIRALPAK IF, 2*25 cm, 5 μm; Fase móvil A: éter metil terc-butílico - HPLC, Fase móvil B: etanol: diclorometano = 1: 1 - HPLC; Tasa de flujo: 18 mL/min; Gradiente: 80% B a 50% B en 13 min; Longitud de onda: 220/254 nm; RT_1 (mín.): 8,52; RT_2 (mín.): 10,69; Disolvente de muestra: etanol - HPLC; Volumen de inyección: 0,8 mL; Número de ciclos: 5 y HPLC preparativa con las siguientes condiciones: Columna: XSelect CSH C18 OBD 30*150 mm, 5 μm; Fase móvil A: agua (ácido fórmico al 0,1%), Fase móvil B: acetonitrilo; tasa de flujo: 60 mL/min; Gradiente: 2% B a 20% B en 10 min, 20% B; Longitud de onda: 254 nm; RT1 (mín): 8,5. Las fracciones que contenían el producto deseado se recogieron y evaporaron a presión reducida para proporcionar el compuesto base (36,1 mg, 0,06 mmol, 21 % de rendimiento) como un sólido blancuzco. ^{1}RMN H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,53 (s, 1H), 8,28-7,84 (m, 4H), 7,62 (d, *j* = 8,4 Hz, 1H), 7,11 (d, *j* = 2,1 Hz, 1H), 7,01-6,99 (m, 1H), 5,05-5,01 (m, 2H), 4,47 (d, *j* = 13,0 Hz, 1H), 4,41 – 4,21 (m, 2H), 3,99-3,77 (m, 3H), 3,23-3,19 (m, 2H), 3,01-2,70 (m, 5H), 2,67-2,54 (m, 2H)), 2,38-2,34 (m, 2H), 2,05 (s, 6H), 1,92-1,63 (m, 3H); MS (ESI) *m/z* 597,3 $[M+1]^+$.

Ejemplo S170. (S)-3-(5-(((S)-1-((2-(1-Acetilpiperidin-4-il)quinolin-6-il)metil)pirrolidin-3-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona



[00758] **4-(6-bromoquinolin-2-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo.** A una solución agitada de (2-amino-5-bromo-fenil)metanol (1,5 g, 7,42 mmol) y 4-acetilpiperidina-1-carboxilato de terc-butilo (1,69 g, 7,42 mmol) en tolueno (20 mL) se añadió terc-butóxido de litio (890 mg, 11,14 mmol). La mezcla resultante se agitó a 110 °C durante 3 h bajo nitrógeno. La mezcla resultante se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por flash de fase inversa (10-70 % acetonitrilo + 0,05% bicarbonato de amonio en agua, durante 20 min) para proporcionar el compuesto base (1,5 g, 3,83 mmol, 52 % de rendimiento) como un aceite de color amarillo claro. MS (ESI) *m/z* 393,1 $[M+1]^+$.

[00759] **B-bromo-2-(piperidin-4-il)quinolina.** A una mezcla de 4-(6-bromoquinolin-2-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (1,5 g, 3,83 mmol) en diclorometano (5 mL) se añadió ácido clorhídrico (2 M en dioxano, 8 mL) y 1,4-dioxano (8 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla resultante se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía flash de fase inversa (10-70 % acetonitrilo + 0,05 % TFA, durante 20 min) para proporcionar el compuesto base (1,2 g, 4,12 mmol, 61 % de rendimiento) como un sólido blanco. MS (ESI) *m/z* 292,9 $[M+1]^+$.

[00760] **1-(4-(6-Bromoquinolin-2-il)piperidin-1-il)etan-1-ona.** A una mezcla de 6-bromo-2-(piperidin-4-il)quinolina (1,2 g, 4,12 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0,69 mL, 4,12 mmol) en diclorometano (20 mL) se añadió cloruro de acetilo (485 mg, 6,18 mmol) a 0 °C bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. A la mezcla resultante se añadió agua y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por flash de fase inversa (10-70 % acetonitrilo + 0,05 % bicarbonato de amonio en agua, durante 20 min) para proporcionar el compuesto base (1 g, 3,00 mmol, 73 % de rendimiento) como un sólido blanco. MS (ESI) *m/z* 333,1 $[M+1]^+$.

[00761] **1-(4-(6-Vinilquinolin-2-il)piperidin-1-il)etan-1-ona.** A una solución de 1-(4-(6-bromoquinolin-2-il)piperidin-1-il)etan-1-ona (1000 mg, 3 mmol) y viniltrifluoroborato de potasio (405 mg, 3 mmol) en 1,4-dioxano (20 mL) y agua (4 mL) se añadió [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) (489 mg, 0,60 mmol) y carbonato de sodio (954

mg, 9 mmol) a temperatura ambiente. La reacción se calentó a 90 °C y se agitó durante 5 h bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía flash de fase inversa (10-70 % acetonitrilo + 0,05 % bicarbonato de amonio en agua, durante 20 min) para proporcionar el compuesto base (520 mg, 1,86 mmol, 62 % de rendimiento) como un sólido blanco. MS (ESI) *m/z* 281,2 $[M+1]^+$.

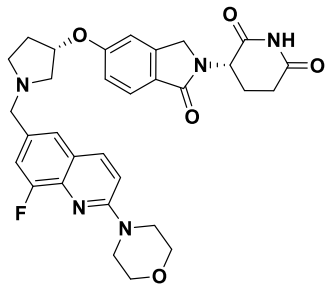
[00762] 2-(1-Acetilpiperidin-4-il)quinolina-6-carbaldehído. A una solución de 1-(4-(6-vinilquinolin-2-il)piperidin-1-il)etan1-ona (520 mg, 1,85 mmol), osmato de potasio (68 mg, 0,19 mmol) y N-óxido de 4-metilmorfolina (434 mg, 3,71 mmol) en 1-butanol (20 mL) y agua (20 mL) se añadió ácido cítrico (712 mg, 3,71 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Luego se añadió peryodato de sodio (1190 mg, 5,56 mmol) en varias porciones a la mezcla anterior a 0 °C y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h bajo nitrógeno. A la mezcla se añadió solución saturada de bicarbonato de sodio a pH ~7 y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron para proporcionar el compuesto base (350 mg, 1,24 mmol, 67 % de rendimiento) como un sólido amarillo. MS (ESI) *m/z* 283,2 $[M+1]^+$.

[00763] (4S)-4-[5-[(3S)-1-[[2-(1-acetil-4-piperidil)-6-quinolil]metil]pirrolidin-3-il]oxi-1-oxo-isoindolin-2-il]-5-amino-5-oxo-pentanoato de terc-butilo. A una solución agitada de 2-(1-acetil-4-piperidil)quinolina-6-carbaldehído (150 mg, 0,53 mmol) y (4S)-5-amino-5-oxo-4-[1-oxo-5-[(3S)-pirrolidin-3-il]oxi-isoindolin-2-il]pentanoato de terc-butilo (300 mg, 0,74 mmol) en THF (10 mL) se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (225 mg, 1,06 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 12 h a temperatura ambiente. La mezcla se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (0-10% metanol en diclorometano) para proporcionar el compuesto base (120 mg, 0,18 mmol, 34 % de rendimiento) como un sólido blanco. ES (ESI) *m/z* 670,4 $[M+1]^+$.

[00764] (S)-3-(5-(((S)-1-((2-(1-Acetilpiperidin-4-il)quinolin-6-il)metil)pirrolidin-3-il)oxi)-1-oxoisoindolina-2-il)piperidina-2,6-diona. A una solución de (S)-4-(5-(((S)-1-((2-(1-acetilpiperidin-4-il)quinolin-6-il)metil)pirrolidin-3-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-amino-5-oxopentanoato de terc-butilo (260 mg, 0,39 mmol) y ácido bencensulfónico (185, mg, 1,17 mmol) en acetonitrilo (10 mL) se agitó a 60 °C durante 12 h bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se neutralizó lentamente con una solución buffer de bicarbonato de sodio cuidadosamente a pH ~7. Luego la mezcla anterior se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El producto en crudo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (metanol al 0-10% en diclorometano) y SFC Chiral preparativa con las siguientes condiciones: Columna: CHIRALPAK IF-3, 4,6*50 mm, 3 μm; Fase móvil A:

éter metil terc-butílico: (etanol: diclorometano=1: 1) = 40: 60; Tasa de flujo: 1 mL/min; Gradiente: 0% B a 0% B). Las fracciones que contenían el producto deseado se recogieron y evaporaron a presión reducida para proporcionar el compuesto base (92 mg, 0,15 mmol, 39 % de rendimiento) como un semisólido amarillo. ^{1}RMN H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,96 (s, 1H), 8,26 (d, *j* = 8,5 Hz, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,89 (d, *j* = 8,6 Hz, 1H), 7,84 (d, *j* = 1,9 Hz, 1H), 7,70-7,68 (m, 1H), 7,60 (d, *j* = 8,4 Hz, 1H), 7,47 (d, *j* = 8,5 Hz, 1H), 7,10 (d, *j* = 2,2 Hz, 1H), 7,00-6,98 (m, 1H), 5,04-5,02 (m, 2H), 4,53 (m, 1H), 4,37 (d, *j* = 17,2 Hz, 1H), 4,24 (d, *j* = 17,2 Hz, 1H), 3,95 (m, 1H), 3,88-3,72 (m, 2H), 3,27-3,04 (m, 3H), 3,02-2,82 (m, 2H), 2,82-2,50 (m, 4H), 2,35 (m, 2H), 2,01-1,80 (m, 8H), 1,64-1,62 (m, 1H); MS (ESI) *m/z* 596,2 [M+1]+.

Ejemplo S171. (S)-3-(5-(((S)-1-((8-Fluoro-2-morfolinoquinolin-6-il)metil)pirrolidin-3-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona



[00765] **4-(6-Bromo-8-fluoroquinolin-2-il)morfolina.** A una solución de 6-bromo-2-cloro-8-fluoroquinolina (400 mg, 1,54 mmol) en NMP (10 mL) se añadió morfolina (672 mg, 7,71 mmol). La mezcla resultante se agitó a 150 °C durante 1 h bajo nitrógeno. La mezcla se purificó mediante cromatografía flash de fase inversa (30-100 % de acetonitrilo + 0,05 % de bicarbonato de amonio en agua, durante 30 min) para proporcionar el compuesto base (650 mg, 2,0 mmol, 93 % de rendimiento) como un sólido amarillo. MS (ESI) *m/z* 311,1 $[M+1]^+$.

[00766] **4-(8-Fluoro-6-vinilquinolin-2-il)morfolina.** A una solución de 4-(6-bromo-8-fluoroquinolin-2-il)morfolina (650 mg, 2,1 mmol), carbonato de sodio (420 mg, 4,0 mmol) y trifluoro(vinil)boro hidruro de potasio(545 mg, 4,0 mmol) en 1,4-dioxano (10 mL) y agua (2 mL) se añadió [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) (150 mg, 0,18 mmol). La mezcla se agitó a 80 °C durante 2 h bajo nitrógeno. A la mezcla resultante se añadió agua y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (0 a 50 % de acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar el compuesto base (350 mg, 1,29 mmol, 62 % de rendimiento) como un sólido amarillo. MS (ESI) *m/z* 259,2 $[M+1]^+$.

[00767] **8-Fluoro-2-morfolinoquinolina-6-carbaldehído.** A una solución de 4-(8-fluoro-6-vinilquinolin-2-il)morfolina (350 mg, 1,36 mmol) en terc-butanol (5 mL) y agua (5 mL) se añadió osmato de potasio (50 mg, 1,36 mmol), N-óxido de 4-metilmorfolina (317 mg, 2,7 mmol) y ácido cítrico (570 mg, 1,36 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h bajo nitrógeno. Luego se añadió peryodato de sodio (0,39 mL, 2,7 mmol) a la mezcla anterior y

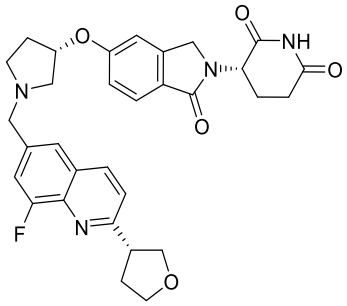
se agitó a temperatura ambiente durante 1 h bajo nitrógeno. Se añadió a la mezcla bicarbonato de sodio saturado a pH~7 y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0 a 50 % acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar el compuesto base (260 mg, 0,99 mmol, 73 % de rendimiento) como un sólido amarillo. MS (ESI) *m/z* 261,2 $[M+1]^+$.

[00768] (S)-5-amino-4-(5-(((S)-1-((8-fluoro-2-morfolinoquinolin-6-il)metil)pirrolidin-3-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de terc-butilo. A una solución de 8-fluoro-2-morfolinoquinolina-6-carbaldehído (130 mg, 0,50 mmol) en THF (6 mL) se añadió (S)-5-amino-5-oxo-4-(1-oxo-5-(((S)-pirrolidin-3-il)oxi)isoindolin-2-il)pentanoato de terc-butilo (232 mg, 0,58 mmol), ácido acético (0,05 mL, 0,7 mmol). Después de 30 min de agitación, se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (212 mg, 1 mmol) a la mezcla anterior. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 12 h bajo nitrógeno. La mezcla se purificó por flash de fase inversa (5-70 % acetonitrilo + 0,05 % TFA en agua, durante 20 min) para proporcionar el compuesto base (160 mg, 0,24 mmol, 49 % de rendimiento) como un aceite amarillo. MS (ESI) *m/z* 648,2 $[M+1]^+$.

[00769] (S)-3-(5-(((S)-1-((8-Fluoro-2-morfolinoquinolin-6-il)metil)pirrolidin-3-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il) piperidina-2,6-diona. A una solución de (S)-5-amino-4-(5-(((S)-1-((8-fluoro-2-morfolinoquinolin-6-il)metil)pirrolidin-3-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de terc-butilo; ácido 2,2,2-trifluoroacético (188,1 mg, 0,25 mmol) en acetonitrilo (7 mL) se añadió ácido bencensulfónico (117 mg, 0,74 mmol). La mezcla resultante se agitó a 60 °C durante 12 h bajo nitrógeno. A la mezcla se añadió una pequeña cantidad de bicarbonato de sodio saturado a pH~7 y se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas se lavaron con bicarbonato de sodio saturado, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-10 % metanol en diclorometano) y se purificó adicionalmente mediante HPLC quiral preparativa con las siguientes condiciones: Columna: Chiralpak IF, 2 x 25 cm, 5 μm; fase móvil A: éter metil terc-butílico --HPLC, fase móvil B: etanol: diclorometano =1: 1 - HPLC; Tasa de flujo: 15 mL/min; gradiente: 40% B a 40% B en 30 min; longitud de onda: 220/254 nm; RT_1 (mín.): 19,808; RT_2(mín.): 27,988; disolvente de muestra: etanol - HPLC; volumen de inyección: 1 mL; número de ciclos: 3. Las fracciones puras se evaporaron y el residuo se disolvió en ácido fórmico al 0,5 %/agua y se liofilizó para proporcionar el compuesto base (37 mg, 0,06 mmol, 25 % de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}RMN H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,96 (s, 1H), 8,17-8,06 (m, 1H), 7,60 (d, *j* = 8,5 Hz, 1H), 7,48 (d, *j* = 1,8 Hz, 1H), 7,37-7,26 (m, 2H), 7,11 (d, *j* = 2,2 Hz, 1H), 7,00-6,98 (m, 1H), 5,06-5,04 (m, 1H), 4,99 (m, 1H), 4,37 (d, *j* = 17,2 Hz, 1H), 4,24 (d, *j* = 17,2 Hz, 1H), 3,76-3,63 (m, 10H), 2,99-2,85 (m, 2H), 2,84-2,65 (m, 2H), 2,58 (m, 2H), 2,36 (m,

2H), 1,97 (m, 1H), 1,88-1,76 (m, 1H); MS (ESI) *m/z* 574,2 $[M+1]^+$.

Ejemplo S172. (S)-3-(5-(((S)-1-((8-Fluoro-2-((R)-tetrahidrofuran-3-il)quinolin-6-il)metil)pirrolidin-3-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona



[00770] **6-Bromo-8-fluoro-2-tetrahidrofuran-3-il-quinolina.** A una solución agitada de 1-tetrahidrofuran-3-iletanona (1,40 g, 12,27 mmol) y (2-amino-5-bromo-3-fluoro-fenil)metanol (4,05 g, 18,40 mmol) en tolueno (50 mL) se añadió terc-butóxido de litio (1471 mg, 18,40 mmol) en una porción. La mezcla resultante se agitó a 110 °C durante 3 h bajo nitrógeno. La mezcla resultante se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por flash de fase inversa (10-70 % acetonitrilo + 0,05 % bicarbonato de amonio en agua, durante 20 min) para proporcionar el compuesto base (700 mg, 2,36 mmol, 19 % de rendimiento) como un aceite de color amarillo claro. MS (ESI) *m/z* 297,9 $[M+1]^+$.

[00771] **8-Fluoro-2-tetrahidrofuran-3-il-6-vinil-quinolina.** A una solución de 6-bromo-8-fluoro-2-tetrahidrofuran-3-il-quinolina (700 mg, 2,36 mmol) y viniltrifluoroborato de potasio (638 mg, 4,73 mmol) en 1,4-dioxano (50 mL) y agua (10 mL) se añadió [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio-(II) (273 mg, 0,37 mmol) y carbonato de sodio (752 mg, 7,09 mmol) a temperatura ambiente. La reacción se calentó a 90 °C y se agitó durante 5 h bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía flash de fase inversa (10-70 % acetonitrilo + 0,05 % bicarbonato de amonio en agua, durante 20 min) para proporcionar el compuesto base (380 mg, 1,56 mmol, 66 % de rendimiento) como un sólido blanco. MS (ESI) *m/z* 244,2 $[M+1]^+$

[00772] **8-Fluoro-2-tetrahidrofurano-3-il-quinolina-6-carbaldehído.** A una solución de 8-fluoro-2-tetrahidrofuran-3-il-6-vinil-quinolina (380 mg, 1,56 mmol), osmato de potasio (57 mg, 0,16 mmol) y n-óxido de 4-metilmorfolina (365 mg, 3,12 mmol) en 1-butanol (20 mL) se añadió agua (20 mL) ácido cítrico (599 mg, 3,12 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Luego se añadió peryodato de sodio (1002 mg, 4,69 mmol) en varias porciones a la mezcla anterior a 0 ºC y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. A la mezcla se añadió solución saturada de bicarbonato de sodio a pH ~7 y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y concentraron para proporcionar el compuesto base

(260 mg, 1,06 mmol, 68 % de rendimiento) como un sólido amarillo. MS (ESI) *m/z* 246,2 $[M+1]^+$.

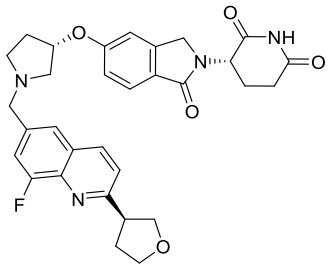
[00773] (4S)-5-amino-4-[5-[(3S)-1-[(8-fluoro-2-tetrahidrofuran-3-il-6-quinolil)metil]pirrolidin-3-il]oxi-1-oxo-isoindolin-2-il]-5-oxo-pentanoato de terc-butilo. A una mezcla agitada de 8-fluoro-2-tetrahidrofuran-3-il-quinolina-6-carbaldehído (200 mg, 0,82 mmol), (4S)-5-amino-5-oxo-4-[1-oxo-5-[(3S)-pirrolidin-3-il]oxi-isoindolin-2-il]pentanoato de terc-butilo (329 mg, 0,82 mmol) y cloruro de zinc (0,7 M en THF, 2 mL, 1,40 mmol) en etanol (5 mL) se añadió cianoborohidruro de sodio (150 mg, 2,38 mmol) en varias porciones y se agitó a 80 °C durante 1 h bajo nitrógeno. A la mezcla de reacción se añadió DMSO, se filtró y el filtrado se purificó por flash de fase inversa (10-70 % acetonitrilo + 0,05 % TFA en agua, durante 20 min) para proporcionar el compuesto base (180 mg, 0,28 mmol, 34 % de rendimiento) como un sólido blanco. MS (ESI) *m/z* 633,4 $[M+1]^+$.

[00774] (3S)-3-(5-(((3S)-1-((8-Fluoro-2-(tetrahidrofuran-3-il)quinolin-6-il)metil)pirrolidin-3-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona. A una solución de (4S)-5-amino-4-[5-[(3S)-1-[(8-fluoro-2-tetrahidrofuran-3-il-6-quinolil)metil]pirrolidin-3-il]oxi-1-oxo-isoindolin-2-il]-5-oxo-pentanoato (240 mg, 0,38 mmol) y ácido bencensulfónico (179 mg, 1,14 mmol) en acetonitrilo (10 mL) se agitó a 60 ºC durante 12 h bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se neutralizó lentamente con una solución buffer de bicarbonato de sodio cuidadosamente a pH ~7 y se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El producto en crudo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (metanol al 0-10% en diclorometano) y SFC Chiral preparativa con las siguientes condiciones: Columna: CHIRALPAK IH-3, 4,6*50 mm, 3 μm; Fase móvil A: éter metil terc-butílico: (etanol: diclorometano=1:1)=60: 40; Tasa de flujo: 1 mL/min; Gradiente: 0% B a 0% B; Volumen de inyección: 5 mL. Las fracciones que contenían el producto deseado se recogieron y evaporaron a presión reducida para proporcionar el compuesto base (66 mg, 0,12 mmol, 31 % de rendimiento) como un sólido blanco. MS (ESI) *m/z* 581,2 $[M+23]^+$.

[00775] (S)-3-(5-(((S)-1-((8-fluoro-2-((R)-Tetrahidrofuran-3-il)quinolin-6-il)metil)-pirrolidin-3-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona. (3S)-3-(5-(((3S)-1-((8-fluoro-2-(tetrahidrofuran-3-il)quinolin-6-il)metil)pirrolidin--3-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (60 mg, 0,10 mmol) se purificó mediante HPLC quiral preparativa con las siguientes condiciones: Columna: Chiral pak IH-3, 4,6*50 mm, 3 μm; Fase móvil A: éter metil terc-butílico: (etanol: diclorometano=1: 1) = 60: 40; Tasa de flujo: 1 mL/min; Volumen de inyección: 5 mL). Las fracciones puras del primer pico asignadas arbitrariamente del isómero R en la HPLC quiral se evaporaron para proporcionar el compuesto base (9,1 mg, 0,02 mmol, 14 % de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}RMN H (300 MHz, DMSO-d6) δ 10,96 (s, 1H), 8,35-8,33

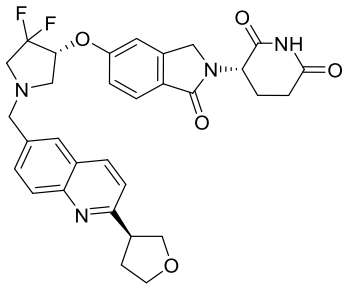
(m, 1H), 7,70 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,59 (t, J = 8,2 Hz, 2H) , 7,52-7,48 (m, 1H), 7,11 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,01-6,98 (m, 1H), 5,04-4,98 (m, 2H), 4,37 (d, J = 17,2 Hz, 1H)), 4,24 (d, J = 17,2 Hz, 1H), 4,13 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 3,99-3,97 (m, 1H), 3,93-3,69 (m, 5H), 3,03-2,82 (m, 2H), 2,82-2,65 (m, 2H), 2,64-2,51 (m, 2H), 2,47-2,15 (m, 4H), 1,90-1,70 (m, 2H); MS (ESI) *m/z* 559,2 $[M+1]^+$.

Ejemplo S173. (S)-3-(5-(((S)-1-((8-Fluoro-2-((S)-tetrahidrofuran-3-il) quinolin-6-il) metil)pirrolidin-3-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona



[00776] (S)-3-(5-(((S)-1-((8-Fluoro-2-((S)-tetrahidrofuran-3-il)quinolin-6-il)metil)-pirrolidin-3-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona. (3S)-3-(5-(((3S)-1-((8-fluoro-2-(tetrahidrofuran-3-il)quinolin-6-il)metil)pirrolidin-3-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (60 mg, 0,11 mmol) se purificó mediante HPLC quiral preparativa con las siguientes condiciones: Columna: CHIRALPAK IH-3, 4,6*50 mm, 3 μm; Fase móvil A: éter metil terc-butílico: (etanol: diclorometano=1:1)= 60: 40; Tasa de flujo: 1 mL/min; Gradiente: 0 % B a 0 % B. Las fracciones que contenían el producto deseado se recogieron y evaporaron a presión reducida para proporcionar el compuesto base (5,6 mg, 0,0096 mmol, 9 % de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}RMN H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,96 (s, 1H), 8,35-8,33 (m, 1H), 7,70 (d, *j* = 1,7 Hz, 1H), 7,59 (t, *j* = 8,2 Hz, 2H), 7,52-7,48 (m, 1H), 7,11 (d, *j* = 2,1 Hz, 1H), 7,01-6,98 (m, 1H), 5,04-5,98 (m, 2H), 4,37 (d, *j* = 17,2 Hz, 1H), 4,24 (d, J = 17,2 Hz, 1H), 4,13 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 3,99-3,97 (m, 1H), 3,93-3,69 (m, 5H), 3,03 -2,82 (m, 2H), 2,82-2,65 (m, 2H), 2,64-2,51 (m, 2H), 2,47-2,15 (m, 3H), 1,90-1,70 (m, 2H); MS (ESI) *m/z* 581,2 $[M+1]^+$.

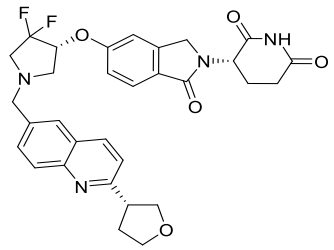
Ejemplo S174. (S)-3-(5-(((R)-4,4-Difluoro-1-((2-((S)-tetrahidrofuran-3-il)quinolin-6-il)metil)pirrolidin-3-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona



[00777] (S)-3-(5-(((R)-4,4-Difluoro-1-((2-((S)-tetrahidrofuran-3-il)quinolin-6-il)metil)pirrolidin-3-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona. A una mezcla agitada de (S)-2-(tetrahidrofuran-3-il)quinolina-6-carbaldehído (80 mg, 0,35 mmol), (S)-3-(5-(((R)-4,4-

difluoropirrolidin-3-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona; ácido 2,2,2-trifluoroacético (180 mg, 0,38 mmol) y trietilamina (82 mg, 0,82 mmol) en diclorometano (10 mL) se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (158 mg, 0,75 mmol) en varias porciones y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h bajo nitrógeno. La mezcla se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (0-10 % metanol en diclorometano) y se purificó adicionalmente por HPLC preparativa con las siguientes condiciones: Columna: CHIRALPAK IH, 2*25 cm, 5 µm; Fase móvil A: éter metil terc-butílico - HPLC, Fase móvil B: etanol - HPLC; Tasa de flujo: 20 mL/min; Gradiente: 30% B a 30% B en 12 min; Longitud de onda: 220/254 nm; RT1 (mín.): 8,95; RT2 (mín.): 9,87; Disolvente de muestra: etanol - HPLC; Volumen de inyección: 0,4 mL; Número de ciclos: 6. Las fracciones que contenían el producto deseado se recogieron y evaporaron a presión reducida para proporcionar el compuesto base (35 mg, 0,060 mmol, 17 % de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}RMN H (400 MHz, metanol-d_4) δ 8,25 (m, 1H), 7,99 (d, *j* = 8,7 Hz, 1H), 7,85 (d, *j* = 2,0 Hz, 1H), 7,81-7,69 (m, 2H), 7,50-7,48 (m, 1H), 7,18 (d, *j* = 2,2 Hz, 1H), 7,13-7,11 (m, 1H), 5,11-5,09 (m, 1H), 5,00 (m, 1H), 4,52-4,37 (m, 2H), 4,25-4,09 (m, 2H), 4,02-3,88 (m, 3H), 3,80-3,78 (m, 1H), 3,47-3,40 (m, 1H), 3,19 (m, 1H), 3,06-2,72 (m, 4H), 2,55-2,39 (m, 2H)), 2,29-2,27 (m, 1H), 2,15-2,13 (m, 1H); MS (ESI) *m/z* 577,2 $[M+1]^+$.

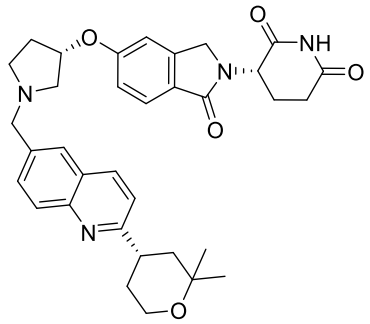
Ejemplo S175. (S)-3-(5-(((R)-4,4-Difluoro-1-((2-((R)-tetrahidrofurano-3-il)quinolin-6-il)metil)-pirrolidin-3-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona



[00778] (S)-3-(5-(((R)-4,4-difluoro-1-((2-((R)-tetrahidrofuran-3-il)quinolin-6-il)metil)pirrolidin-3-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona A una solución de 2-[(3R)-tetrahidrofuran-3-il]quinolina-6-carbaldehído (75 mg, 0,33 mmol) y (S)-3-(5-(((R)-4,4-difluoropirrolidina-3-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona; ácido 2,2,2-trifluoroacético (157 mg, 0,33 mmol) en diclorometano (6 mL) se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (279 mg, 1,32 mmol) y trietilamina (0,16 mL, 1,15 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 12 h bajo nitrógeno. A la mezcla se añadió una pequeña cantidad de metanol y se purificó por cromatografía en gel de sílice (0-10 % metanol en diclorometano) y se purificó adicionalmente por HPLC preparativa con las siguientes condiciones: Columna: Chiralpak IH, 2*25 cm, 5 µm; fase móvil A: éter metil terc-butílico - -HPLC, fase móvil B: etanol--HPLC; tasa de flujo: 20 mL/min; gradiente: 30% B a 30% B en 12 min; longitud de onda: 220/254 nm; RT_1 (mín.): 8,62; RT_2 (mín.): 10,46; disolvente de muestra:

etanol - HPLC; volumen de inyección: 0,3 mL; número de ciclos: 5. Las fracciones puras se evaporaron y el residuo se purificó nuevamente mediante HPLC preparativa con las siguientes condiciones: Columna: Select CSH C18 OBD 30*150 mm 5 µm; fase móvil A: agua (ácido fórmico al 0,1 %), fase móvil B: acetonitrilo; tasa de flujo: 60 mL/min; gradiente: 15% B a 45% B en 10 min, 45% B; longitud de onda: 254 nm; RT_1 (mín.): 7,87. Las fracciones que contenían el producto deseado se recogieron y evaporaron a presión reducida para proporcionar el compuesto base (20,9 mg, 0,036 mmol, 11 % de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}RMN H (400 MHz, metanol-d_4) δ 8,26 (d, *j* = 8,6 Hz, 1H), 7,99 (d, *j* = 8,6 Hz, 1H), 7,85 (d, *j* = 1,9 Hz, 1H), 7,78-7,76 (m, 1H), 7,72 (d, *j* = 8,5 Hz, 1H), 7,50 (d, *j* = 8,5 Hz, 1H), 7,17 (d, *j* = 2,2 Hz, 1H), 7,12-7,10 (m, 1H), 5,11-5,09 (m, 1H), 5,02-5,00 (m, 1H), 4,47 (d, *j* = 17,1 Hz, 1H), 4,41 (d, *j* = 17,1 Hz, 1H), 4,21 (t, *j* = 8,1 Hz, 1H), 4,13 (m, 1H), 4,02-4,00 (m, 1H), 3,99-3,91 (m, 1H), 3,94-3,85 (m, 2H), 3,79 (m, 1H), 3,44- 3,42 (m, 1H), 3,21-3,19 (m, 1H), 3,06-2,83 (m, 2H), 2,83-2,81 (m, 1H), 2,77-2,75 (m, 1H), 2,55-2,38 (m, 2H)), 2,29 (m, 1H), 2,15 (m, 1H); MS (ESI) *m/z* 577,1 $[M+1]^+$.

Ejemplo S176. (S)-3-(5-(((S)-1-((2-((S)-2,2-Dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)quinolin-6-il)metil)pirrolidin-3-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona



[00779] N-metoxi-N,2,2-trimetiltetrahidro-2H-piran-4-carboxamida. A una solución de ácido 2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-carboxílico (3 g, 18,96 mmol) en diclorometano (30 mL) se añadió CDI (3,3 g, 20,35 mmol) en varias porciones a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 30 min a 0 ºC Luego se añadió por goteo a la mezcla anterior una solución de N,O-dimetilhidroxilamina (2,1 g, 21,53 mmol) en diclorometano (20 mL) a esta temperatura. La mezcla de reacción se calentó y se agitó durante 12 h a temperatura ambiente. Luego se añadió agua a la mezcla y se extrajo con diclorometano. Los extractos se lavaron con salmuera, se secaron sobre solución saturada de bicarbonato de sodio, se filtraron y concentraron para proporcionar el compuesto base (2,1 g, 10,43 mmol, 55 % de rendimiento) como un aceite de color amarillo claro. MS (ESI) *m/z* 202,1 $[M+1]^+$.

[00780] 1-(2,2-Dimetiltetrahidropiran-4-il)etanona. A una solución de N-metoxi-N,2,2-trimetiltetrahidro-2H-piran-4-carboxamida (2,1 g, 10,43 mmol) en THF (30 mL) se añadió bromuro de metilmagnesio (1 M en THF, 31 mL, 31 mmol) por goteo a 0 °C. La mezcla de

reacción se agitó durante 12 h a temperatura ambiente. A la mezcla resultante se añadió agua y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos se lavaron con bicarbonato de sodio saturado y salmuera, se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y concentraron para proporcionar el compuesto base (1,6 g, 10,24 mmol, 98 % de rendimiento) como un aceite amarillo. MS (ESI) *m/z* 157,0 $[M+1]^+$.

[00781] 6-Bromo-2-(2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)quinolina. A una solución agitada de 2-amino-5-bromobenzaldehído (2,1 g, 10,5 mmol) y 1-(2,2-dimetiltetrahidropiran-4-il)etanona (1,64 g, 10,5 mmol) en etanol (20 mL) se añadió hidróxido de potasio (294 mg, 5,25 mmol) en una porción. La mezcla resultante se agitó a 50 °C durante 12 h bajo nitrógeno. Luego se añadió agua a la mezcla y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron para proporcionar el compuesto base (3,20 g, 10,00 mmol, 95 % de rendimiento) como un líquido de color amarillo claro. MS (ESI) *m/z* 320,0 $[M+1]^+$.

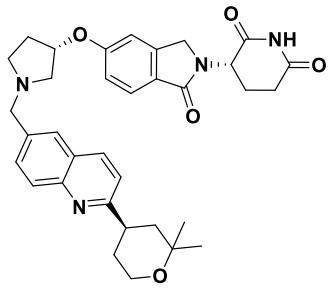
[00782] 2-(2,2-Dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)-6-vinilquinolina. A una solución agitada de 6-bromo-2-(2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)quinolina (3,2 g, 10,00 mmol) y trifluoro(vinil)boranuida de potasio (1,61 g, 11,99 mmol) en 1 ,4-dioxano (30 mL) y agua (3 mL) se añadió tetrakis(trifenilfosfina)paladio (1,15 g, 1 mmol) y carbonato de cesio (6,5 g, 19,99 mmol). La mezcla anterior se agitó a 80 °C durante 3 h bajo nitrógeno. Luego se añadió agua a la mezcla y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía flash de fase inversa (40-90 % de acetonitrilo + 0,05 % de bicarbonato de amonio en agua, durante 25 min) para proporcionar 1,2 g de producto en crudo que se purificó mediante HPLC preparativa quiral con las siguientes condiciones: Columna: CHIRALPAK IG, 3*25 cm, 5 μm; Fase móvil A: dióxido de carbono, Fase móvil B: metanol (0,1 % amoníaco 2 M en metanol); Tasa de flujo: 60 mL/min; Gradiente: isocrático 30% B; Temperatura de la columna (°C): 35; Contrapresión (bar): 100; Longitud de onda: 220 nm; RT_1(mín.): 9,65; RT_2(mín.): 11,36; Disolvente de muestra: metanol-----Preparativo; Volumen de inyección: 0,6 mL; Número de ciclos: 100 para proporcionar el compuesto base (800 mg, 2,99 mmol, 30 % de rendimiento) como un aceite de color amarillo claro. MS (ESI) *m/z* 268,0 $[M+1]^+$.

[00783] (S)-2-(2,2-Dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)quinolina-6-carbaldehído. A una solución agitada de 2-(2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)-6-vinilquinolina (800 mg, 2,99 mmol) en terc-butanol (8 mL) y agua (8 mL) se añadió 4-óxido de 4-metil-morfolina (350 mg, 2,99 mmol), osmato de potasio (11 mg, 0,29 mmol) y ácido cítrico (574 mg, 2,99 mmol). La mezcla anterior se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Luego, a la mezcla se añadió peryodato de sodio (640 mg, 2,99 mmol) y se agitó durante otra hora. La mezcla de reacción se diluyó con agua, pH ~7 con carbonato de sodio saturado y se extrajo con acetato de etilo. Los

extractos se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (0 a 40 % acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar el compuesto base (650 mg, 2,41 mmol, 81 % de rendimiento) como un aceite de color amarillo claro. MS (ESI) *m/z* 270,1 [M+1]+.

[00784] ((S)-3-(5-(((S)-1-((2-((S)-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)quinolin-6-il)metil)pirrolidin-3-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona. A una solución de (S)-2-(2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)quinolina-6-carbaldehído (60 mg, 0,22 mmol), (S)-3-(1-oxo-5 -(((S)-pirrolidin-3-il)oxi)isoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona; ácido 2,2,2-trifluoroacético (120 mg, 0,27 mmol) y trietilamina (0,06 mL, 0,46 mmol) en diclorometano (5 mL) se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (180 mg, 0,85 mmol). La mezcla se agitó durante 12 h a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0 a 10 % metanol en diclorometano) y HPLC quiral preparativa adicionalmente con las siguientes condiciones: Columna: CHIRALPAK IF, 2 x 25 cm, 5 µm; Fase móvil A: éter metil terc-butílico - HPLC, Fase móvil B: etanol: diclorometano = 1: 1 - HPLC; Tasa de flujo: 15 mL/min; Gradiente: 50% B a 50% B en 47 min; Longitud de onda: 220/254 nm; RT_1 (mín): 15,664; RT_2 (mín.): 38,189; Disolvente de muestra: etanol --HPLC; Volumen de inyección: 1 mL; Número de ciclos: 2. Las fracciones que contenían el producto deseado se recogieron y evaporaron a presión reducida para proporcionar el compuesto base (30,8 mg, 0,052 mmol, 23 % de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}RMN H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,96 (s, 1H), 8,26 (d, *j* = 8,7 Hz, 2H), 7,96-7,80 (m, 2H), 7,64-7,61 (m, 2H), 7,47 (d, *j* = 8,5 Hz, 1H), 7,10 (s, 1H), 7,05-6,96 (m, 1H), 5,14-4,92 (m, 2H), 4,45-4,18 (m, 2H), 3,87-3,65 (m, 4H), 3,29 (m, 2H), 3,05-2,85 (m, 2H), 2,73-2,70 (m, 2H), 2,58 (m, 1H), 2,37 (m, 2H), 1,96 (m, 1H), 1,87-1,64 (m, 5H), 1,29 (s, 3H), 1,20 (s, 3H); MS (ESI) *m/z* 583,5 $[M+1]^+$.

Ejemplo S177. (R)-3-(5-(((S)-1-((2-((R)-2,2-Dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)quinolin-6-il)metil)pirrolidin-3-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona



[00785] (R)-2-(2,2-Dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)-6-vinilquinolina. A una solución agitada de 2-(2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)-6-vinilquinolina (3,2 g, 11,96 mmol) y trifluoro(vinil)boranuida de potasio (1,61 g, 11,99 mmol) en 1,4-dioxano (30 mL) y agua (3 mL) tetrakis(trifenilfosfina)paladio (1,15 g, 1,00 mmol) y carbonato de cesio (6,5 g, 19,99 mmol). La mezcla anterior se agitó a 80 °C durante 3 h bajo nitrógeno. Luego se añadió agua a la mezcla y

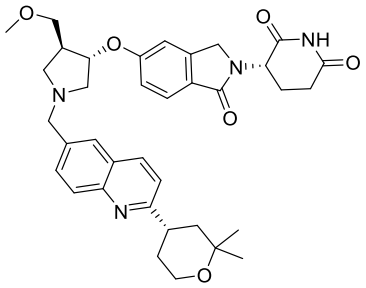
se extrajo con acetato de etilo. Los extractos se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía flash de fase inversa (40-90 % de acetonitrilo + 0,05 % de bicarbonato de amonio en agua, durante 25 min) para proporcionar 1,2 g de producto en crudo que se purificó adicionalmente mediante HPLC preparativa quiral con las siguientes condiciones: Columna: CHIRALPAK IG, 3*25 cm, 5 µm; Fase móvil A: dióxido de carbono, Fase móvil B: metanol (0,1 % amoníaco 2 M en metanol); Tasa de flujo: 60 mL/min; Gradiente: isocrático 30% B; Temperatura de la columna (°C): 35; Contrapresión (bar): 100; Longitud de onda: 220 nm; RT_1 (mín.): 9,65; RT_2 (mín.): 11,36; Disolvente de muestra: metanol-----Preparativo; Volumen de inyección: 0,6 mL; Número de ciclos: 100. Las fracciones que contenían el producto deseado se recogieron y evaporaron a presión reducida para proporcionar el compuesto base (750 mg, 2,81 mmol, 23 % de rendimiento) como un aceite de color amarillo claro. MS (ESI) *m/z* 268,2 $[M+1]^+$.

[00786] (R)-2-(2,2-Dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)quinolina-6-carbaldehído. A una solución agitada de (R)-2-(2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)-6-vinilquinolina (750 mg, 2,81 mmol) en terc-butanol (8 mL) y agua (8 mL) se añadió 4-óxido de 4-metil-morfolina (328 mg, 2,81 mmol), osmato de potasio (10 mg, 0,28 mmol) y ácido cítrico (538 mg, 2,81 mmol). La mezcla anterior se agitó a temperatura ambiente durante 3 h bajo nitrógeno. Luego, a la mezcla se añadió peryodato de sodio (600 mg, 2,81 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante otra hora. La mezcla de reacción se concentró. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (0 a 40 % acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar el compuesto base (600 mg, 2,23 mmol, 79 % de rendimiento) como un aceite de color amarillo claro. MS (ESI) *m/z* 270 $[M+1]^+$.

[00787] (R)-3-(5-(((S)-1-((2-((R)-2,2-Dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)quinolin-6-il)metil)pirrolidin-3-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona. A una solución de 2(R)-2-(2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)quinolina-6-carbaldehído (60 mg, 0,22 mmol), (S)-3-(1-oxo-5-(((S)-pirrolidin-3-il)oxi)isoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona; ácido 2,2,2-trifluoroacético (120 mg, 0,27 mmol) y trietilamina (0,06 mL, 0,46 mmol) en diclorometano (5 mL) se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (180 mg, 0,85 mmol). La mezcla se agitó durante 12 h a temperatura ambiente bajo nitrógeno. La mezcla resultante se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0 a 10 % metanol en diclorometano) y HPLC quiral preparativa con las siguientes condiciones: Columna: CHIRALPAK IF, 2*25 cm, 5 µm; Fase móvil A: éter metil terc-butílico - HPLC, Fase móvil B: etanol: diclorometano = 1: 1 - HPLC; tasa de flujo: 15 mL/min; Gradiente: 50% B a 50% B en 28 min; Longitud de onda: 220/254 nm; RT_1 (mín.): 14,986; RT_2 (mín.): 24,536; Disolvente de muestra: Etanol - HPLC;

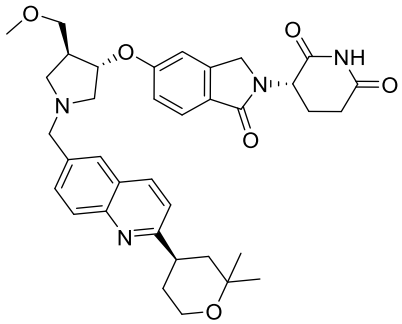
Volumen de inyección: 0,8 mL; Número de ciclos: 2. Las fracciones que contenían el producto deseado se recogieron y evaporaron a presión reducida para proporcionar el compuesto base (37,2 mg, 0,062 mmol, 28 % de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}RMN H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,26 (d, *j* = 8,6 Hz, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,92 (d, *j* = 8,6 Hz, 1H), 7,83 (d, *j* = 1,8 Hz, 1H), 7,70-7,68 (m, 1H), 7,62 (d, *j* = 8,4 Hz, 1H), 7,48 (d, *j* = 8,5 Hz, 1H), 7,11 (d, *j* = 2,2 Hz, 1H), 7,01-6,99 (m, 1H), 5,04-5,01 (m, 2H), 4,43-4,19 (m, 2H), 3,86-3,67 (m, 4H), 3,30 (s, 1H), 3,03-2,55 (m, 6H), 2,44-2,26 (m, 2H), 2,05-1,93 (m, 1H), 1,88-1,63 (m, 5H), 1,29 (s, 3H), 1,20 (s, 3H); EM (ESI) *m/z* 584 $[M+1]^+$.

Ejemplo S178. (S)-3-(5-(((3S,4S)-1-((2-((S)-2,2-Dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)quinolin-6-il)metil)-4-(metoximetil)pirrolidin-3-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona



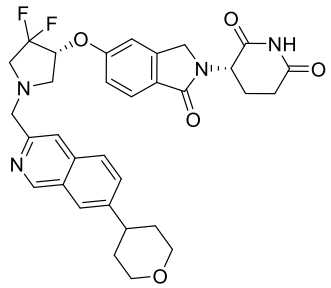
[00788] (S)-3-(5-(((3S,4S)-1-((2-((S)-2,2-Dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)quinolin-6-il)metil)-4-(metoximetil)pirrolidin-3-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona. A una solución agitada de (S)-2-(2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)quinolina-6-carbaldehído (100 mg, 0,37 mmol), (S)-3-(5-(((3S,4S)-4-(metoximetil)pirrolidin-3-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona; ácido 2,2,2-trifluoroacético (150 mg, 0,31 mmol), trietilamina (65 mg, 0,64 mmol) en diclorometano (10 mL) agitado previamente durante 15 min, se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (272 mg, 1,28 mmol) a 0 °C y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 48 h bajo nitrógeno. La solución resultante se purificó por cromatografía en gel de sílice (0 a 10 % metanol en diclorometano) y luego por HPLC quiral preparativa con las siguientes condiciones: Columna: Chiralpak IG, 2*25 cm, 5 μm; fase móvil A: hexano: diclorometano=1: 1--HPLC, fase móvil B: etanol--HPLC; tasa de flujo: 16 mL/min; gradiente: 50% B a 50% B en 30 min; longitud de onda: 220/254 nm; RT_1 (mín.): 16,289; RT_2 (mín.): 18,323; disolvente de muestra: etanol - HPLC; volumen de inyección: 2 mL; número de ciclos: 4. Las fracciones que contenían el producto deseado se recogieron y evaporaron a presión reducida para proporcionar el compuesto base (17,6 mg, 0,028 mmol, 8 % de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}RMN H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,36-8,23 (m, 1H), 8,00 (d, *j* = 8,7 Hz, 1H), 7,86 (m, 1H), 7,79 (dd, *j* = 8,8, 1,9 Hz, 1H), 7,74-7,66 (m, 1H), 7,50 (dd, *j* = 8,6, 1,4 Hz, 1H), 7,27-7,02 (m, 2H), 5,11 (dd, *j* = 13,4, 5,1 Hz, 1H), 4,91 (m, 1H) 4,42 (d, *j* = 4,1 Hz, 2H), 4,03-3,84 (m, 4H), 3,53 (d, *j* = 6,5 Hz, 2H), 3,38 (m, *j* = 3,8 Hz, 4H), 3,20 (t, *j* = 8,7 Hz, 1H), 3,05 (d, *j* = 4,2 Hz, 2H), 2,97-2,80 (m, 3H), 2,47 (m, 2H), 2,15 (m, 1H), 1,99-1,75 (m, 4H), 1,40 (s, 3H), 1,29 (s, 3H); MS (ESI) *m/z* 627,3 $[M+1]^+$.

Ejemplo S179. (S)-3-(5-(((3S,4S)-1-((2-((R)-2,2-Dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)quinolin-6-il)metil)-4-(metoximetil)pirrolidin-3-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona



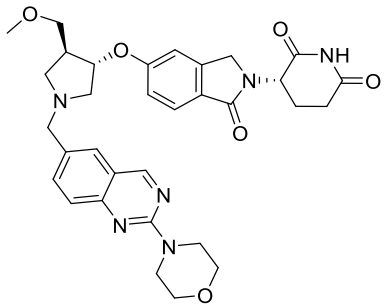
[00789] (S)-3-(5-(((3S,4S)-1-((2-((R)-2,2-Dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)quinolin-6-il)metil)-4-(metoximetil)pirrolidin-3-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona. A una solución agitada de (R)-2-(2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)quinolona-6-carbaldehído (70 mg, 0,26 mmol), (S)-3-(5-(((3S,4S)-4-(metoximetil)pirrolidin-3-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona; ácido 2,2,2-trifluoroacético (150 mg, 0,31 mmol) y trietilamina (0,11 mL, 0,77 mmol) en diclorometano (4 mL) se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (130 mg, 0,61 mmol) a temperatura ambiente. La reacción se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. Se eliminó la mayor parte de la solución y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (eluido con metanol al 5 % en diclorometano) y se purificó adicionalmente mediante HPLC quiral preparativa con las siguientes condiciones: Columna: CHIRALPAK IG, 2*25 cm, 5 μm; Fase móvil A: hexano: diclorometano=1: 1--HPLC, fase móvil B: etanol--HPLC; tasa de flujo: 20 mL/min; Gradiente: 50% B a 50% B en 25 min; Longitud de onda: 220/254 nm; RT_1 (mín.): 17,629; RT_2 (mín.): 21,076; Disolvente de muestra: etanol - HPLC; Volumen de inyección: 0,5 mL. Las fracciones puras se evaporaron, se disolvieron en ácido fórmico al 0,1 % y se liofilizaron para obtener el compuesto base (11,5 mg, 0,018 mmol, 7 % de rendimiento) como un sólido blancuzco. ^{1}RMN H (400 MHz, metanol-d_4) δ 8,29-8,22 (m, 2H), 7,89 (d, *j* = 2,0 Hz, 1H), 7,79 (dd, *j* = 8,7, 1,9 Hz, 1H), 7,69 (d, *j* = 8,4 Hz, 1H), 7,51 (d, *j* = 8,6 Hz, 1H), 7,13 (d, *j* = 2,2 Hz, 1H), 7,07 (dd, *j* = 8,5, 2,3 Hz, 1H), 5,10 (dd, *j* = 13,3, 5,2 Hz, 1H), 4,93-4,91 (m, 1H), 4,44-4,38 (m, 2H), 4,15-4,03 (m, 2H), 3,97-3,80 (m, 2H), 3,57-3,51 (m , 2H), 3,43-3,33 (m, 5H), 3,24-3,14 (m, 2H), 2,94-2,84 (m, 1H), 2,79-2,67 (m, 3H), 2,51-2,40 (m, 1H), 2,17 -2,12 (m, 1H), 1,96-1,76 (m, 4H), 1,39 (s, 3H), 1,28 (s, 3H); MS (ESI) *m/z* 627,2 $[M+1]^+$.

Ejemplo S180. (S)-3-(5-(((R)-4,4-Difluoro-1-((7-(tetrahidro-2H-piran-4-il)isoquinolin-3-il)metil)pirrolidin-3-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona



[00790] (S)-3-(5-(((R)-4,4-Difluoro-1-((7-(tetrahidro-2H-piran-4-il)isoquinolin-3-il)metil)pirrolidin-3-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona. A una solución de 7-(tetrahidro-2H-piran-4-il)isoquinolina-3-carbaldehído (50 mg, 0,21 mmol), (S)-3-(5-(((3S,4S)-4-(metoximetil)pirrolidin-3-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;ácido 2,2,2-trifluoroacético (124 mg, 0,25 mmol) y trietilamina (0,06 mL, 0,41 mmol) en diclorometano (5 mL) se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (185 mg, 0,87 mmol). La mezcla se agitó durante 12 h a temperatura ambiente bajo nitrógeno. La mezcla resultante se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0 a 10 % metanol en diclorometano) y HPLC quiral preparativa con las siguientes condiciones: Columna: CHIRALPAK IH, 2*25 cm, 5 µm; Fase móvil A: éter metil terc-butílico - HPLC, Fase móvil B: etanol - HPLC; Tasa de flujo: 20 mL/min; Gradiente: 50% B a 50% B en 19 min; Longitud de onda: 220/254 nm; RT_1 (mín.): 4,939; RT_2 (mín.): 7,322; Disolvente de muestra: etanol - HPLC; Volumen de inyección: 1 mL; Número de ciclos: 4. Las fracciones que contenían el producto deseado se recogieron y evaporaron a presión reducida para proporcionar el compuesto base (37,4 mg, 0,063 mmol, 30 % de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}RMN H (400 MHz, metanol-d_4) δ 9,19 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,89 (d, *j* = 8,6 Hz, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,78-7,70 (m, 2H), 7,18 (d, *j* = 2,2 Hz, 1H), 7,12-7,10 (m, 1H), 5,11-5,09 (m, 1H), 5,06-4,97 (m, 1H), 4,49-4,39 (m, 2H), 4,09-4,06 (m, 2H)), 4,03-3,94 (m, 2H), 3,70-3,60 (m, 2H), 3,50 (m, 1H), 3,29-3,22 (m, 1H), 3,10-2,99 (m, 2H), 2,90-2,86 (m , 2H), 2,81-2,73 (m, 2H), 2,51-2,40 (m, 1H), 2,15-2,12 (m, 1H), 1,97-1,85 (m, 4H); MS (ESI) *m/z* 591,3 $[M+1]^+$.

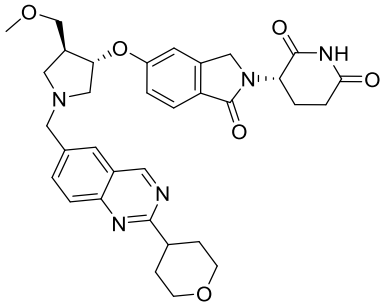
Ejemplo S181. (S)-3-(5-(((3S,4S)-4-(Metoximetil)-1-((2-morfolinoquinazolin-6-il)metil)pirrolidin-3-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona



[00791] (S)-3-(5-(((3S,4S)-4-(Metoximetil)-1-((2-morfolinoquinazolin-6-il)metil)pirrolidin-3-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona. A una solución de 2-

morfolinoquinazolina-6-carbaldehído (60 mg, 0,25 mmol), (S)-3-(5-(((3S,4S)-4-(metoximetil)pirrolidin-3-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;ácido 2,2,2-trifluoroacético (150 mg, 0,31 mmol) y trietilamina (0,06 mL, 0,46 mmol) en diclorometano (5 mL) se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (220 mg, 1,04 mmol). La mezcla se agitó durante 12 h a temperatura ambiente bajo nitrógeno. La mezcla resultante se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0 a 10 % metanol en diclorometano), se purificó adicionalmente mediante HPLC quiral preparativa con las siguientes condiciones: Columna: XSelect CSH C18 OBD Columna 30*150 mm 5 µm; Fase móvil A: agua (0,05% TFA), Fase móvil B: acetonitrilo; Tasa de flujo: 60 mL/min; Gradiente: 2% B a 15% B en 7 min, 15% B; Longitud de onda: 254/220 nm; RT_1 (min): 6,4 para obtener 50 mg de HPLC cruda y preparativa con las siguientes condiciones: Columna: XSelect CSH C18 OBD Columna 30*150 mm, 5 µm; Fase Móvil A: agua (ácido fórmico al 0,1%), Fase Móvil B: acetonitrilo; Tasa de flujo: 60 mL/min; Gradiente: 2% B a 32% B en 10 min, 32% B; Longitud de onda: 254 nm; RT_1(mín.): 7,83. Las fracciones que contenían el producto deseado se recogieron y evaporaron a presión reducida para proporcionar el compuesto base (21,3 mg, 0,035 mmol, 14 % de rendimiento) como un sólido amarillo claro. ^{1}RMN H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,19 (s, 1H), 7,80-7,67 (m, 2H), 7,61 (d, *j* = 8,4 Hz, 1H), 7,49 (d, *j* = 8,6 Hz, 1H), 7,14 (d, *j* = 2,2 Hz, 1H), 7,03-7,01 (m, 1H), 5,04-5,02 (m, 1H), 4,78-4,70 (m, 1H), 4,37 (d, *j* = 17,3 Hz, 1H), 4,25 (d, *j* = 17,3 Hz, 1H), 3,87-3,78 (m, 4H), 3,74-3,64 (m, 6H), 3,60-3,50 (m, 4H), 3,46-3,40 (m, 2H), 2,96-2,85 (m, 3H), 2,74 (m, 1H), 2,62 (m, 1H), 2,36-2,34 (m, 1H), 2,21-2,19 (m, 1H), 1,98 (m, 1H); MS (ESI) *m/z* 601,3 $[M+1]^+$.

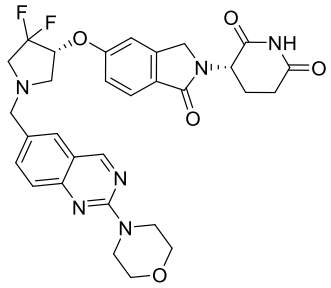
Ejemplo S182. (S)-3-(5-(((3S,4S)-4-(metoximetil)-1-((2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)quinazolin-6-il)metil)pirrolidin-3-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona



[00792] (S)-3-(5-(((3S,4S)-4-(Metoximetil)-1-((2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)quinazolin-6-il)metil)pirrolidin-3-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona. A una solución agitada de 2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)quinazolina-6-carbaldehído (70 mg, 0,29 mmol), (S)-3-(5-(((3S,4S)-4-(metoximetil)pirrolidin-3-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona; ácido 2,2,2-trifluoroacético (150 mg, 0,31 mmol) y trietilamina (0,12 mL, 0,85 mmol) en diclorometano (4 mL) se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (160 mg, 0,75 mmol) a temperatura ambiente. La reacción se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La mayor parte

de la solución se eliminó y el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-5 % de metanol en diclorometano) y se purificó adicionalmente mediante HPLC quiral preparativa con las siguientes condiciones: Columna: CHIRALPAK IF, 2*25 cm, 5 μm; Fase móvil A: éter metil terc-butílico - HPLC, Fase móvil B: etanol: diclorometano = 1: 1 - HPLC; Tasa de flujo: 18 mL/min; Gradiente: 30% B a 30% B en 42 min; Longitud de onda: 220/254 nm; RT_1 (mín.): 24,169; RT_2 (mín.): 30,572; Disolvente de muestra: etanol - HPLC; Volumen de inyección: 1,25 mL. Las fracciones puras se evaporaron, se disolvieron en ácido fórmico al 0,1 % y se liofilizaron para producir el compuesto base (27 mg, 0,045 mmol, 15% rendimiento) como un sólido amarillo. ^{1}RMN H (400 MHz, metanol-d_4) δ 9,45 (s, 1H), 8,04 (d, *j* = 8,3 Hz, 2H), 7,97 (d, *j* = 8,7 Hz, 1H), 7,69 (d, *j* = 8,4 Hz, 1H), 7,13 (d, *j* = 2,1 Hz, 1H), 7,07 (dd, *j* = 8,5, 2,2 Hz, 1H), 5,10 (dd, *j* = 13,3, 5,1 Hz, 1H), 4,93-4,87 (m, 1H), 4,49-4,34 (m, 2H), 4,13-3,99 (m, 4H), 3,63 (m, 2H), 3,53 (d, *j* = 6,2 Hz, 2H), 3,37 (s, 3H), 3,31-3,17 (m, 2H), 3,17-3,04 (m, 2H), 2,89 (m, 1H), 2,82-2,73 (m, 1H), 2,77- 2,69 (m, 1H), 2,59 (m, 1H), 2,45 (m, 1H), 2,13-1,97 (m, 3H), 2,01-1,94 (m, 2H); MS (ESI) *m/z* 600,3 $[M+1]^+$.

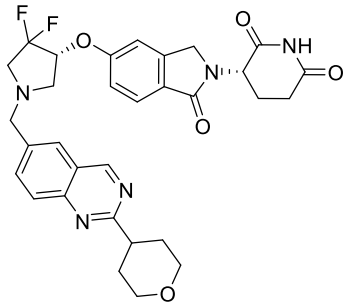
Ejemplo S183. (S)-3-(5-(((R)-4,4-difluoro-1-((2-morfolinoquinazolin-6-il)metil)pirrolidin-3-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona



[00793] (S)-3-(5-(((R)-4,4-Difluoro-1-((2-morfolinoquinazolin-6-il)metil)pirrolidin-3-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona. A una solución agitada de 2-morfolinoquinazolina-6-carbaldehído (100 mg, 0,38 mmol), (S)-3-(5-(((R)-4,4-difluoropirrolidin-3-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona; ácido 2,2,2-trifluoroacético (150 mg, 0,31 mmol), trietilamina (82 mg, 0,82 mmol) en diclorometano (5 mL) y acetonitrilo (5 mL) agitado previamente durante 15 min, se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (348 mg, 1,64 mmol) a 0 °C y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 48 h bajo nitrógeno. La solución resultante se purificó por cromatografía en gel de sílice (0 a 20 % de metanol en diclorometano) y luego por HPLC quiral preparativa con las siguientes condiciones: Columna: Chiralpak IH, 2 x 25 cm, 5 μm; fase móvil A: éter metil terc-butílico – HPLC, fase móvil B: etanol: diclorometano=1: 1-HPLC; tasa de flujo: 20 mL/min; gradiente: 30% B a 30% B en 13 min; longitud de onda: 220/254 nm; RT_1 (mín.): 7,773; RT_2 (mín): 9,822; disolvente de muestra: etanol - HPLC; volumen de inyección: 0,917 mL; número de ciclos: 4. Las fracciones que contenían el producto deseado se recogieron y evaporaron a presión reducida para proporcionar el compuesto base (39,2 mg, 0,066 mmol, 16 % de rendimiento) como un sólido

amarillo. ^{1}RMN H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,98 (s, 1H), 9,23 (d, *j* = 0,7 Hz, 1H), 7,78 (d, *j* = 2,0 Hz, 1H), 7,71 (dd, *j* = 8,7, 2,0 Hz, 1H), 7,65 (d, *j* = 8,4 Hz, 1H), 7,52 (d, *j* = 8,6 Hz, 1H), 7,21 (d, *j* = 2,2 Hz, 1H), 7,11 (dd, *j* = 8,4, 2,2 Hz, 1H), 5,19-5,04 (m, 2H), 4,41 (d, *j* = 17,4 Hz, 1H), 4,26 (d, *j* = 17,4 Hz, 1H), 3,83 (m, 4H), 3,79 (m, 2H), 3,70 (dd, *j* = 5,6, 4,0 Hz, 4H), 3,44-3,40 (m, 1H), 3,19 (m, 1H), 2,92 (m, 2H), 2,72 (m, 1H), 2,60 (m, 1H), 2,42-2,33 (m, 1H), 1,98 (m, 1H); MS (ESI) *m/z* 593,2 $[M+1]^+$.

Ejemplo S184. (S)-3-(5-(((R)-4,4-difluoro-1-((2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)quinazolin-6-il)metil)pirrolidin-3-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona



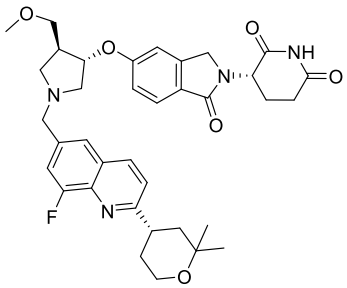
[00794] (R)-4-((2-((S)-1-amino-5-(terc-butoxi)-1,5-dioxopentan-2-il)-1-oxoisoindolin-5-il)oxi)-3,3-difluoropirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo. Una mezcla de 4,4'-di-terc-butil-2,2'-bipiridina (16 mg, 0,06 mmol), complejo de cloruro de níquel (II) éter dimetílico de etilenglicol (13 mg, 0,06 mmol), (R)-3,3-difluoro-4-hidroxipirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (504 mg, 2,26 mmol), (S)-5-amino-4-(5-bromo-1-oxoisoindolin-2-ilo)-5-oxopentanoato de terc-butilo (500 mg, 1,26 mmol), hexafluorofosfato de (4,4'-di-terc-butil-2,2'-bipiridina)bis[2-(2',4'-difluorofenil)-5-metilpiridina]iridio (III) (25 mg, 0,025 mmol) y 2,2,6,6-tetrametilpiperidina (220 mg, 1,56 mmol) en acetonitrilo (10 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 18 h en nitrógeno con irradiación de LED azul de 100 W. La mezcla resultante se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (50 a 100 % de acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar el compuesto base (300 mg, 0,56 mmol, 44 % de rendimiento) como un sólido amarillo. MS (ESI) *m/z* 540,3 $[M+1]^+$.

[00795] (S)-3-(5-(((R)-4,4-difluoropirrolidin-3-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona;ácido 2,2,2-trifluoroacético. Una solución de (R)-4-((2-((S)-1-amino-5-(terc-butoxi)-1,5-dioxopentan-2-il)-1-oxoisoindolin-5 -il)oxi)-3,3-difluoropirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (300 mg, 0,56 mmol) y ácido bencensulfónico (270 mg, 1,71 mmol) en acetonitrilo (10 mL) se agitó a 60 °C durante 6 h en nitrógeno. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se neutralizó lentamente con bicarbonato de sodio saturado cuidadosamente a pH ~7 y se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. La mezcla resultante se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (0-10 % de metanol en diclorometano) para proporcionar el compuesto base (240 mg, 0,49 mmol, 88 % de rendimiento) como un sólido

blanco. MS (ESI) *m/z* 366,2 $[M+1]^+$.

[00796] (S)-3-(5-(((R)-4,4-difluoro-1-((2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)quinazolin-6-il)metil)pirrolidin-3-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona. A una mezcla agitada de 2-tetrahidropiran-4-ilquinazolina-6-carbaldehído (66 mg, 0,27 mmol), (3S)-3-[5-[(3R)-4,4-difluoropirrolidin-3-il]oxi-1-oxo-isoindolin-2-il]piperidin-2,6-diona;ácido 2,2,2-trifluoroacético (100 mg, 0,21 mmol) y trietilamina (0,08 mL, 0,54 mmol) en diclorometano (10 mL) se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (232 mg, 1,09 mmol) en varias porciones y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h bajo nitrógeno. La mezcla resultante se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (metanol al 0-10 % en diclorometano) y purificado adicionalmente por HPLC preparativa con las siguientes condiciones: Columna: CHIRAL ART Celulosa-SB, 2*25 cm, 5 µm; fase móvil A: éter metil terc-butílico - -HPLC, fase móvil B: IPA - HPLC; Tasa de flujo: 20 mL/min; Gradiente: 30% B a 30% B en 20 min; Longitud de onda: 220/254 nm; RT1 (mín.): 13,12; RT2 (mín.): 15,56; Disolvente de muestra: etanol - HPLC; Volumen de inyección: 0,5 mL; Número de ciclos: 8. Las fracciones que contenían el producto deseado se recogieron y evaporaron a presión reducida para producir el compuesto base (22 mg, 0,037 mmol, 13 % de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}RMN H (400 MHz, metanol-d_4) δ 9,46 (s, 1H), 8,08-8,01 (m, 2H), 7,98 (d, *j* = 9,3 Hz, 1H), 7,72 (d, *j* = 8,5 Hz, 1H), 7,18 (d, *j* = 2,2 Hz, 1H), 7,13-7,11 (m, 1H), 5,12-5,10 (m, 1H), 5,03-5,01 (m, 1H), 4,48 (d, *j* = 17,1 Hz, 1H), 4,41 (d, J = 17,1 Hz, 1H), 4,09-4,05 (m, 2H), 3,94 (s, 2H), 3,63-3,59 (m, 2H), 3,45-3,43 (m, 1H), 3,31-3,16 (m, 2H), 3,01-2,75 (m, 4H), 2,46-2,44 (m, 1H), 2,20-1,94 (m, 5H); MS (ESI) *m/z* 592,2 $[M+1]^+$.

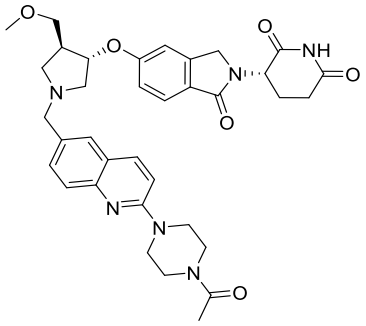
Ejemplo S185. (S)-3-(5-(((3S,4S)-1-((2-((S)-2,2-Dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)-8-fluoroquinolin-6-il)metil)-4-(metoximetil)pirrolidin-3-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona



[00797] (S)-3-(5-(((3S,4S)-1-((2-((S)-2,2-Dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)-8-fluoroquinolin-6-il)metil)-4-(metoximetil)pirrolidin-3-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona. A una solución agitada de (S)-2-(2,2-dimetil-tetrahidro-2H-piran-4-il)-8-fluoroquinolina-6-carbaldehído (60 mg, 0,21 mmol), (S)-3- (5-(((3S,4S)-4-(metoximetil)pirrolidin-3-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona; ácido 2,2,2-trifluoroacético (100 mg, 0,21 mmol) y trietilamina (0,08 mL, 0,59 mmol) en diclorometano (3 mL) se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (110 mg, 0,52 mmol) a temperatura ambiente. La

reacción se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La mayor parte de la solución se eliminó y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (0 a 5 % de metanol en diclorometano) y se purificó adicionalmente mediante HPLC quiral preparativa con las siguientes condiciones: Columna: CHIRAL ART Amilosa-SA, 2*25 cm, 5 µm; Fase móvil A: éter metil terc-butílico -- HPLC, Fase móvil B: etanol: diclorometano=1: 1-HPLC; Tasa de flujo: 20 mL/min; Gradiente: 60% B a 60% B en 8 min; Longitud de onda: 220/254 nm; RT_1 (mín.): 6,026; RT_2 (mín.): 7,219; Disolvente de la muestra: etanol - HPLC; Volumen de inyección: 0,5 mL. Las fracciones puras se evaporaron, se disolvieron en ácido fórmico al 0,1 % y se liofilizaron para proporcionar el compuesto base (36,3 mg, 0,055 mmol, 26 % de rendimiento) como un sólido blancuzco. ^{1}RMN H (400 MHz, metanol-d_4) δ 8,26 (dd, *j* = 8,7, 1,5 Hz, 1H), 7,72-7,64 (m, 2H), 7,59-7,49 (m, 2H), 7,13 (d, *j* = 2,1 Hz, 1H), 7,07 (dd, *j* = 8,4, 2,2 Hz, 1H), 5,10 (dd, *j* = 13,3, 5,1 Hz, 1H), 4,92-4,91 (m, 1H), 4,49-4,34 (m, 2H), 3,98-3,80 (m, 4H), 3,52 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 3,46- 3,37 (m, 4H), 3,19-3,15 (m, 1H), 3,07-2,99 (m, 2H), 2,94-2,71 (m, 3H), 2,52-2,40 (m, 2H), 2,16-2,12 (m, 1H)), 1,96-1,76 (m, 4H), 1,39 (s, 3H), 1,28 (s, 3H); MS (ESI) *m/z* 645,2 $[M+1]^+$.

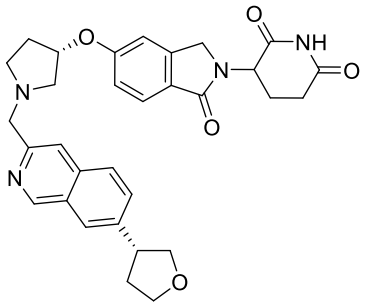
Ejemplo S186. (S)-3-(5-(((3S,4S)-1-((2-(4-Acetilpiperazin-1-il)quinolin-6-il)metil)-4-(metoximetil)pirrolidin-3-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona



[00798] (S)-3-(5-(((3S,4S)-1-((2-(4-Acetilpiperazin-1-il)quinolin-6-il)metil)-4-(metoximetil)pirrolidin-3-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona. A una solución agitada de 2-(4-acetilpiperazin-1-il)quinolina-6-carbaldehído (65 mg, 0,23 mmol), (S)-3-(5-(((3S,4S)-4-(metoximetil)pirrolidin-3-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona; ácido 2,2,2-trifluoroacético (140 mg, 0,29 mmol) y trietilamina (0,10 mL, 0,70 mmol) en diclorometano (4 mL) se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (120 mg, 0,57 mmol) a temperatura ambiente. La reacción se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La mayor parte de la solución se eliminó y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (0 a 5 % de metanol en diclorometano) y se purificó adicionalmente mediante HPLC quiral preparativa con las siguientes condiciones: Columna: CHIRALPAK IF, 2*25 cm, 5 µm; Fase móvil A: éter metil terc-butílico - HPLC, Fase móvil B: etanol - HPLC; Tasa de flujo: 19 mL/min; Gradiente: 35% B a 35% B en 43 min; Longitud de onda: 220/254 nm; RT_1 (mín.): 35,331; RT_2 (mín.): 41,356; Disolvente de la muestra: etanol - HPLC; Volumen de inyección: 2,2 mL. Las fracciones puras se evaporaron, se disolvieron en ácido fórmico al 0,1 % y se liofilizaron para obtener el

compuesto base (30 mg, 0,047 mmol, 20 % de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}RMN H (400 MHz, metanol-d_4) δ 7,99 (d, *j* = 9,2 Hz, 1H), 7,72-7,62 (m, 3H), 7,59 (dd, *j* = 8,7, 2,0 Hz, 1H), 7,19 (dd, *j* = 9,3, 1,9 Hz, 1H), 7,11 (s, 1H), 7,06 (dd, *j* = 8,5, 2,3 Hz, 1H), 5,10 (dd, *j* = 13,3, 5,0 Hz, 1H), 4,93 (s, 1H), 4,48-4,33 (m, 2H), 4,13-4,00 (m, 2H), 3,86-3,79 (m, 2H), 3,71 (m, 6H), 3,59-3,49 (m, 2H), 3,37 (m, 4H), 3,20 (m, 2H), 2,93-2,84 (m, 1H), 2,78-2,74 (m, 3H), 2,50-2,39 (m, 1H), 2,16-2,12 (m, 4H); MS (ESI) *m/z* 641,2 $[M+1]^+$.

Ejemplo S187. 3-(1-Oxo-5-(((S)-1-((7-((R)-tetrahidrofuran-3-il)isoquinolin-3-il)metil)pirrolidin-3-il)oxi)isoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona



[00799] (7-Bromoisoquinolin-3-il)metanol. A una solución agitada de 7-bromoisoquinolin-3-carboxilato de metilo (500 mg, 1,9 mmol) en THF (10 mL) y etanol (1 mL) se añadió cloruro de litio (160 mg, 3,8 mmol), borohidruro de sodio (286 mg, 7,6 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 h bajo nitrógeno. La mezcla resultante se inactivó con hidróxido de sodio (2 M en agua, 5 mL, 10 mmol) a 0 °C, luego se agitó durante 30 min a esta temperatura y se filtró. La torta del filtro se lavó con 20 mL de THF y 10 mL de metanol. El filtrado combinado se concentró para proporcionar el compuesto base (400 mg, 1,67 mmol, 88 % de rendimiento) como un aceite amarillo. EM (ESI) *m/z* 239,9 $[M+1]^+$.

[00800] (7-(2,5-Dihidrofuran-3-il)isoquinolin-3-il)metanol. A una solución agitada de (7-bromoisoquinolin-3-il)metanol (500 mg, 2,08 mmol) en 1,4-dioxano (10 mL) se añadió 2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (708 mg, 3,37 mmol), aducto de diclorometano de diclorobis(trifenilfosfina)paladio(II) (329 mg, 0,45 mmol) y carbonato de cesio (2,19 g , 6,74 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 12 h bajo nitrógeno. A la mezcla resultante se añadió agua y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0 a 50 % acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar el compuesto base (400 mg, 1,75 mmol, 84 % de rendimiento) como un sólido de color marrón. MS (ESI) *m/z* 228,2 $[M+1]^+$.

[00801] (7-(Tetrahidrofuran-3-il)isoquinolin-3-il)metanol. A una solución agitada de (7-(2,5-dihidrofuran-3-il)isoquinolin-3-il)metanol (270 mg, 1,2 mmol) en metanol (20 mL) se añadió paladio al 10 % sobre carbón (270 mg, humedecido con aproximadamente 50% de agua) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 6 h bajo

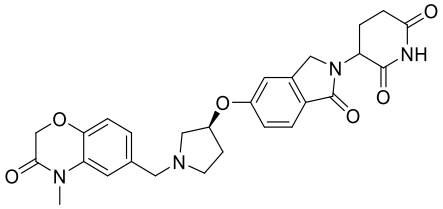
hidrógeno (~2 bar). La mezcla resultante se filtró y el filtrado se concentró para proporcionar el compuesto base (200 mg, 0,87 mmol, 73 % de rendimiento) como un sólido amarillo. MS (ESI) *m/z* 230,1 $[M+1]^+$.

[00802] (R)-(7-(Tetrahidrofuran-3-il)isoquinolin-3-il)metanol. El (7-(tetrahidrofuran-3-il)isoquinolin-3-il)metanol (200 mg, 0,87 mmol) se purificó mediante SFC preparativa con las siguientes condiciones: Columna: CHIRALPAK AD-H, 2*25 cm, 5 μm; Fase móvil A: Dióxido de carbono, Fase móvil B: metanol (0,1% 2M amoníaco-metanol); Tasa de flujo: 50 mL/min; Gradiente: 40% B; Temperatura de la columna: 35°C; Contrapresión: 100 bar; 220nm; RT1:4,93; RT_2:7,72; Volumen de inyección: 4,8 mL; Número de ciclos: 4. Las fracciones que contenían el producto deseado se recogieron y evaporaron a presión reducida para proporcionar el compuesto base (70 mg, 0,30 mmol, 34 % de rendimiento). MS (ESI) *m/z* 230,1 $[M+1]^+$.

[00803] 2-(Tetrahidro-2H-piran-4-il)quinazolina-6-carbaldehído. A una solución agitada de (R)-(7-(tetrahidrofuran-3-il)isoquinolin-3-il)metanol (70 mg, 0,30 mmol) en diclorometano (5 mL) se añadió peryodinano de Dess-Martin (168 mg, 0,4 mmol) a 0 °C. Luego, la mezcla de reacción se agitó durante 2 h a temperatura ambiente bajo nitrógeno. La mezcla resultante se purificó por cromatografía en gel de sílice (0 a 30% de acetato de etilo en éter de petróleo). Las fracciones puras se evaporaron para proporcionar el compuesto base (45 mg, 0,20 mmol, 67 % de rendimiento) como un aceite amarillo. MS (ESI) *m/z* 228,2 $[M+1]^+$.

[00804] 3-(1-oxo-5-(((S)-1-((2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)quinazolin-6-il)metil)pirolidin-3-il)oxi)isoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona. A una solución agitada de 2-tetrahidropiran-4-ilquinazolina-6-carbaldehído (40 mg, 0,17 mmol), 3-[1-oxo-5-[(3S)-pirrolidin-3-il]oxi-isoindolin-2-il]piperidina-2,6-diona (54 mg, 0,16 mmol), trietilamina (0,05 mL, 0,33 mmol) en diclorometano (5 mL) previamente agitado durante 15 min se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (140 mg, 0,66 mmol) a 0 °C y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 12 h bajo nitrógeno. La solución resultante se purificó por cromatografía en gel de sílice (0 a 15% metanol en diclorometano). Las fracciones puras se evaporaron y se purificaron más mediante HPLC preparativa con las siguientes condiciones: Columna: X select CSH OBD 30*150 mm, 5 μm; Fase móvil A: agua (0,05% TFA), Fase móvil B: acetonitrilo; Tasa de flujo: 60 mL/min; Gradiente: 3 B a 23 B en 7 min. Las fracciones que contenían el producto deseado se recogieron y evaporaron a presión reducida para proporcionar el compuesto base (13,9 mg, 0,025 mmol, 15 % de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}RMN H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,97 (s, 1H), 9,21 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,00-7,88 (m, 2H), 7,80 (s, 1H), 7,71 (dd, *j* = 8,6, 1,8 Hz, 1H), 7,62 (d, *j* = 8,4 Hz, 1H), 7,13 (s, 1H), 7,02 (dd, J = 8,4, 2,2 Hz, 1H), 5,07 (dd, *j* = 13,4, 5,1 Hz, 2H), 4,39 (d, *j* = 17,2 Hz, 1H), 4,30-4,21 (m, 1H), 4,12 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 4,02 (m, 1H), 3,96-3,80 (m, 3H), 3,64 (m, 2H) , 3,05 (m, 1H), 2,99-2,78 (m, 3H), 2,62 (m, 2H), 2,41 (m, 3H), 2,13-1,79 (m, 3H); MS (ESI) *m/z* 541,2 $[M+1]^+$.

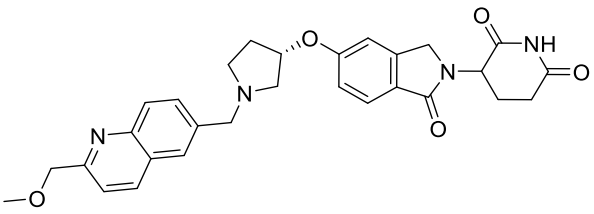
Ejemplo S188. 3-(5-(((S)-1-((4-Metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-il)metil)pirrolidin-3-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona



[00805] 4-Metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazina-6-carbaldehído. La mezcla de 3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazina-6-carbaldehído (250 mg, 1,41 mmol), yodometano (400 mg, 2,82 mmol) y carbonato de cesio (1,4 g, 4,24 mmol) en acetonitrilo (6 mL) se agitó a 80 °C durante 2 h bajo nitrógeno. La mezcla resultante se filtró y el filtrado se purificó mediante cromatografía flash de fase inversa (10-90 % acetonitrilo + 0,05 % TFA, durante 20 min) para proporcionar el compuesto base (77 mg, 0,40 mmol, 29 % de rendimiento) como un sólido blancuzco. MS (ESI) *m/z* 192,0 $[M+1]^+$.

[00806] 3-(5-(((S)-1-((4-Metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4] oxazin-6-il)metil)pirrolidin- 3-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona. A una solución de 4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazina-6-carbaldehído (70 mg, 0,40 mmol), 3-[1-oxo-5-[(3S)-pirrolidin-3-il]oxi-isoindolin-2-il]piperidina-2,6-diona (90 mg, 0,27 mmol) y trietilamina (49 mg, 0,49 mmol) en diclorometano (10 mL) se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (20 mg, 0,94 mmol) a 0 °C y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 12 h bajo nitrógeno. La mezcla se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (0-10% metanol en diclorometano) en primer lugar y adicionalmente mediante HPLC preparativa con las siguientes condiciones: Columna: Columna Sunfire prep C18 obd, 19*150 mm, 5 μm; Fase móvil A: agua (ácido fórmico al 0,05%), Fase móvil B: acetonitrilo; Tasa de flujo: 60 mL/min; Gradiente: 2% B a 20% B en 10 min, 20% B; Longitud de onda: 254/210 nm; RT1 (mín.): 8,85; Las fracciones que contenían el producto deseado se recogieron y evaporaron a presión reducida para proporcionar el compuesto base (20 mg, 0,04 mmol, 15 % de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}RMN H (400 MHz, metanol-d_4) δ 7,74 (d, *j* = 8,4 Hz, 1H), 7,23 (d, *j* = 1,9 Hz, 1H), 7,08-7,06 (m, 3H), 7,00 (d, *j* = 8,2 Hz, 1H), 5,14-5,12 (m, 2H), 4,63 (s, 2H), 4,53–4,38 (m, 2H), 3,95 (d, *j* = 13,0 Hz, 1H), 3,89 (d, *j* = 12,6 Hz, 1H), 3,38 (s, 3H), 3,13 (m, 3H), 2,92-2,75 (m, 3H), 2,57-2,44 (m, 2H), 2,15-2,13 (m, 2H); MS (ESI) *m/z* 505,1 $[M+1]^+$.

Ejemplo S189. 3-(5-(((S)-1-((2-(Metoximetil)quinolin-6-il)metil)pirrolidin-3-il)oxi)-1-oxo-isoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona

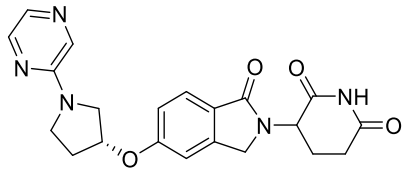


[00807] **6-bromo-2-(metoximetil)quinolina.** A una solución de (6-bromoquinolin-2-il)metanol (300 mg, 1,26 mmol) en THF (5 mL) se añadió hidruro de sodio (dispersión al 60 % en aceite mineral, 90 mg, 2,25 mmol) en varias porciones a 0 ºC y la mezcla se agitó durante 5 min a temperatura ambiente. Luego, a la mezcla anterior se le añadió una solución de yodometano (268 mg, 1,89 mmol) en THF (0,50 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h bajo nitrógeno. Se añadió agua a la mezcla y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por flash de fase inversa (10-40 % acetonitrilo + 0,05 % TFA en agua, durante 25 min) para proporcionar el compuesto base (150 mg, 0,59 mmol, 47 % de rendimiento) como un sólido blanco. MS (ESI) *m/z* 251,9 $[M+1]^+$.

[00808] **2-(Metoximetil)quinolina-6-carbaldehído.** Una mezcla agitada de 6-bromo-2-(metoximetil)quinolina (150 mg, 0,59 mmol), acetato de paladio (II) (30 mg, 0,13 mmol), 1,2-bis(difenilfosfino)etano (40 mg, 0,10 mmol) y formiato de sodio (150 mg, 2,20 mmol) en DMSO (10 mL) isocianuro de terc-butilo (49 mg, 0,59 mmol) y la solución se agitó a 120 °C durante 2 h bajo nitrógeno. A la solución resultante se le añadió agua y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (0 a 50 % acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar el compuesto base (85 mg, 0,42 mmol, 71,0 % de rendimiento) como un semisólido amarillo. MS (ESI) *m/z* 202,0 $[M+1]^+$.

[00809] **3-(5-(((S)-1-((2-(Metoximetil)quinolin-6-il)metil)pirrolidin-3-il)oxi)-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona .** A una solución agitada de 2-(metoximetil)quinolina-6-carbaldehído (180 mg, 0,89 mmol) en diclorometano (10 mL) se añadió 3-(1-oxo-5-(((S)-pirrolidin-3-il)oxi)isoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona; ácido 2,2,2-trifluoroacético (396 mg, 0,89 mmol), trietilamina (180 mg, 1,79 mmol) y triacetoxiborohidruro de sodio (758 mg, 3,58 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h bajo nitrógeno. La mezcla resultante se concentró y el residuo se purificó primero por cromatografía en gel de sílice (0 a 10 % metanol en diclorometano) y luego se purificó por HPLC preparativa con las siguientes condiciones: Columna: Sunfire prep C18, 30*150 mm, 5 µm; Fase Móvil A: agua (ácido fórmico al 0,1%), Fase Móvil B: acetonitrilo; Tasa de flujo: 60 mL/min; 254/220nm; RT1:9,62. Las fracciones que contenían el producto deseado se recogieron y evaporaron a presión reducida para proporcionar el compuesto base (172,1 mg, 0,33 mmol, 37 % de rendimiento) como un sólido de color amarillo claro. ^{1}RMN H (400 MHz, metanol-d_4) δ 8,38 (d, *j* = 8,5 Hz, 1H), 8,11-8,01 (m, 2H), 7,88 (dd, *j* = 8,7, 1,9 Hz, 1H), 7,76-7,67 (m, 2H), 7,11-7,07 (m, 2H), 5,21 (m, 1H), 5,12 (dd, *j* = 13,3, 5,2 Hz, 1H), 4,75 (s, 2H), 4,50-4,30 (m, 4H), 3,52-3,47 (m, 4H), 3,41-3,34 (m, 2H), 3,21 (m, 1H), 2,91 (m, 1H), 2,78 (m, 1H), 2,62-2,40 (m, 2H), 2,27-2,11 (m, 2H); MS (ESI) *m/z* 515,1 $[M+1]^+$.

Ejemplo S190. 3-(1-Oxo-5-(((R)-1-(pirazin-2-il)pirrolidin-3-il)oxi)isoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona



[00810] 3-(5-Hidroxi-1-oxoisoindolin-2-il)-1-(4-metoxibencil)piperidina-2,6-diona. A una solución de 3-(5-bromo-1-oxoisoindolin-2-il)-1-(4-metoxibencil)piperidina-2,6-diona (120 mg, 0,27 mmol) en DMF (3 mL) se añadió RockPhos Pd G3 (7 mg, 0,0081 mmol), (E)-benzaldehído oxima (39 mg, 0,32 mmol) y carbonato de cesio (176 mg, 0,54 mmol) a temperatura ambiente. Luego, la mezcla de reacción se agitó durante 12 h a 80 °C bajo nitrógeno. La mezcla resultante se filtró y el filtrado se purificó mediante cromatografía flash de fase inversa (0-80 % acetonitrilo + 0,05 % TFA en agua, durante 20 min) para proporcionar el compuesto base (75 mg, 0,19 mmol, 70 % de rendimiento) como un sólido amarillo. MS (ESI) *m/z* 403,1 $[M+23]^+$.

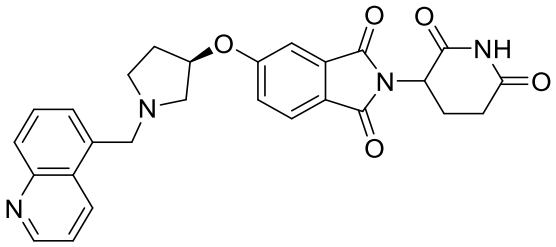
[00811] (S)-1-(Pirazin-2-il)pirrolidin-3-ol. A una mezcla agitada de 2-bromopirazina (390 mg, 2,47 mmol) y (S)-pirrolidin-3-ol (235 mg, 2,70 mmol) en THF (5 mL) se añadió hexametildisilazida de litio (1 M en THF, 7,4 mL, 7,40 mmol) y metanosulfonato de (2-diciclohexilfosfino-2,6-dimetoxi-1,1-bifenil)(2-amino-1,1-bifenil-2-il)paladio(II) (191 mg, 0,22 mmol) a 0 °C y la mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 2 h bajo nitrógeno. La mezcla resultante se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (0 a 50 % acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar el compuesto base (220 mg, 1,33 mmol, 54 % de rendimiento) como un aceite amarillo. MS (ESI) *m/z* 166,2 $[M+1]^+$.

[00812] 1-(4-Metoxibencil)-3-(1-oxo-5-(((R)-1-(pirazin-2-il)pirrolidin-3-il)oxi)isoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona. A una solución agitada de (S)-1-(pirazin-2-il)pirrolidin-3-ol (120 mg, 0,73 mmol) y 3-(5-hidroxi-1-oxoisoindolin-2-il)-1-(4-metoxibencil)piperidina-2,6-diona (304 mg, 0,80 mmol) en tolueno (5 mL) se añadió trifenilfosfina (285 mg, 1,09 mmol) y azodicarboxilato de di-terc-butilo (250 mg, 1,09 mmol) a 0 °C y la mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 2 h bajo nitrógeno. La mezcla resultante se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (0 a 50 % acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar el compuesto base (130 mg, 0,24 mmol, 34 % de rendimiento) como un aceite incoloro. MS (ESI) *m/z* 528,2 $[M+1]^+$.

[00813] 3-(1-Oxo-5-(((R)-1-(pirazin-2-il)pirrolidin-3-il)oxi)isoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona. A una solución agitada de 1-(4-metoxibencil)-3-(1-oxo-5-(((R)-1-(pirazin-2-il)pirrolidin-3-il)oxi)isoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (120 mg, 0,23 mmol) en TFA (6 mL) se añadió ácido trifluorometanosulfónico (6 mL). La mezcla se agitó a 60 °C durante 8 h bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se concentró. El residuo se purificó primero por HPLC

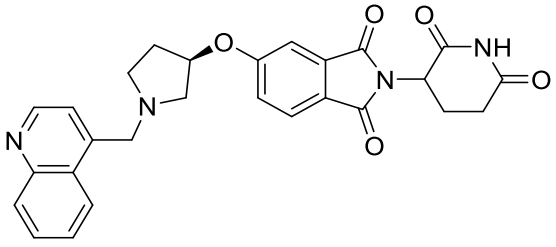
preparativa con las siguientes condiciones: Columna: Sunfire Prep C18 OBD, 19×150 mm 5 µm 10 nm; Fase Móvil A: agua (ácido fórmico al 0,1%), Fase Móvil B: acetonitrilo; Tasa de flujo: 60 mL/min; Gradiente: 11 B a 41 B en 7 min; 254/210nm; RT1 (mín.): 6,32. Las fracciones que contenían el producto deseado se recogieron y evaporaron a presión reducida para proporcionar el compuesto base (14,7 mg, 0,036 mmol, 16 % de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}RMN H (400 MHz, DMSO-d6) δ 10,97 (s, 1H), 8,05 - 7,99 (m, 2H), 7,79 (d, *j* = 2,7 Hz, 1H), 7,64 (d, *j* = 8,4 Hz, 1H), 7,23 (d, *j* = 2,2 Hz, 1H), 7,13-7,05 (m, 1H), 5,31-5,26 (m, 1H), 5,08 (dd, *j* = 13,3, 5,1 Hz, 1H), 4,44-4,23 (m, 2H), 3,85-3,80 (m, 1H), 3,75-3,65 (m, 2H), 3,59-3,48 (m, 1H), 2,98-2,84 (m , 1H), 2,64-2,55 (m, 1H), 2,43-2,26 (m, 3H), 2,03-1,93 (m, 1H); MS (ESI) *m/z* 408,0 $[M+1]^+$.

Ejemplo S191. 2-(2,6-Dioxopiperidin-3-il)-5-(((R)-1-(quinolin-5-ilmetil)pirrolidin-3-il)oxi)isoindolin-1,3-diona



[00814] El compuesto identificado anteriormente se puede preparar siguiendo los métodos descritos en **Ejemplos S3 y/o S4** utilizando quinolina-5-carbaldehído como material de partida. ^{1}RMN H (400 MHz, metanol-d_4) d 8,91-8,84 (m, 2H), 8,02 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,83-7,71 (m, 2H), 7,69-7,63 (m, 1H), 7,60-7,56 (m, 1H), 7,34 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 7,27 (dd, *J* = 8,3, 2,3 Hz, 1H), 5,16-5,07 (m, 2H), 4,27 (s, 2H), 3,15 (dd, *J* = 11,1, 6,0 Hz, 1H), 3,04-2,94 (m, 2H), 2,88-2,84 (m, 1H), 2,81-2,65 (m, 3H), 2,45-2,41 (m, 1H), 2,18-2,08 (m, 1H), 2,08-1,99 (m, 1H); MS (ESI) *m/z* 485,1 $[M+1]^+$.

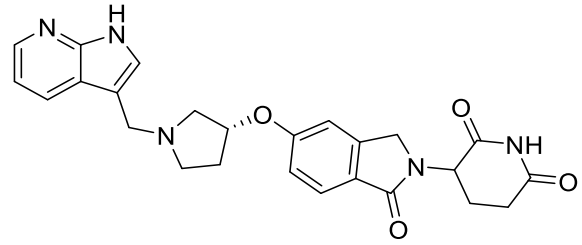
Ejemplo S192. 2-(2,6-Dioxopiperidin-3-il)-5-(((R)-1-(quinolin-4-ilmetil)pirrolidin-3-il)oxi)isoindolin-1,3-diona



[00815] El compuesto identificado anteriormente se puede preparar siguiendo los métodos descritos en **Ejemplos S3 y/o S4** utilizando quinolina-4-carbaldehído como material de partida. ^{1}RMN H (400 MHz, metanol-d_4) d 8,82 (d, *J* = 4,5 Hz, 1H), 8,37 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,07 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,85-7,74 (m, 2H), 7,70-7,60 (m, 2H), 7,36 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 7,28 (dd, *J* = 8,3, 2,3 Hz, 1H), 5,19-5,07 (m, 2H), 4,28 (s, 2H), 3,17 (dd, *J* = 10,9, 5,9 Hz, 1H),

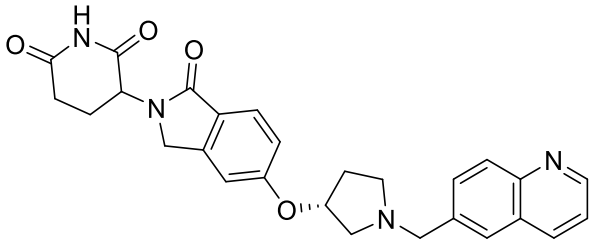
3,01 (m, 2H), 2,95-2,84 (m, 1H), 2,75-2,69 (m, 3H), 2,48-2,46 (m, 1H), 2,15-2,00 (m, 2H) ; MS (ESI) *m/z* 485,0 $[M+1]^+$.

Ejemplo S193. 3-(5-(((R)-1-((1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metil)pirrolidin-3-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona



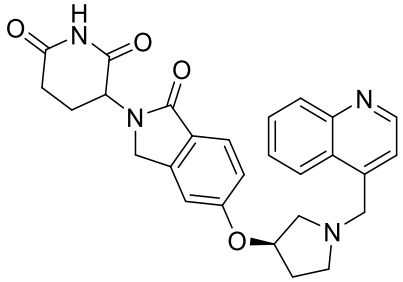
[00816] El compuesto identificado anteriormente se puede preparar siguiendo los métodos del Esquema General 1 y/o 2.

Ejemplo S194. 3-(1-Oxo-5-(((R)-1-(quinolin-6-ilmetil)pirrolidin-3-il)oxi)isoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona



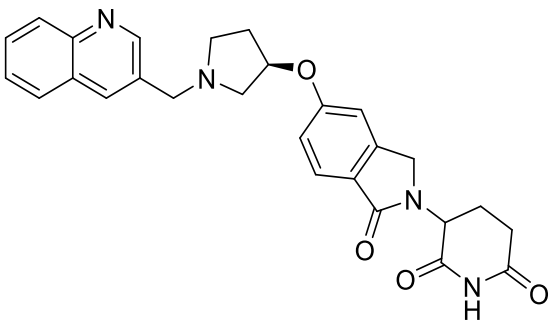
[00817] El compuesto identificado anteriormente se puede preparar siguiendo los métodos del Esquema General 1 y/o 2.

Ejemplo S195. 3-(1-oxo-5-(((R)-1-(quinolin-4-ilmetil)pirrolidin-3-il)oxi)isoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona



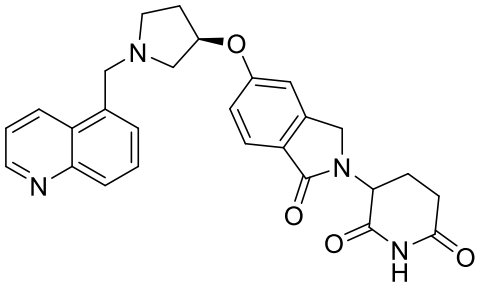
[00818] El compuesto identificado anteriormente se puede preparar siguiendo los métodos del Esquema General 1 y/o 2.

Ejemplo S196. 3-(1-oxo-5-(((R)-1-(quinolin-3-ilmetil)pirrolidin-3-il)oxi)isoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona



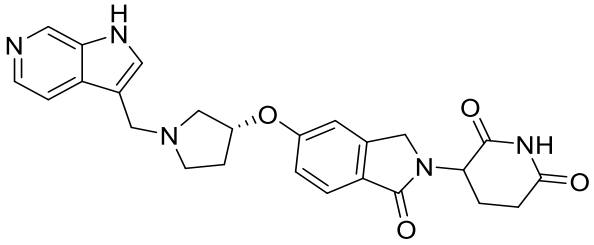
[00819] El compuesto identificado anteriormente se puede preparar siguiendo los métodos del Esquema General 1 y/o 2.

Ejemplo S197. 3-(1-Oxo-5-(((R)-1-(quinolin-5-ilmetil)pirrolidin-3-il)oxi)isoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona



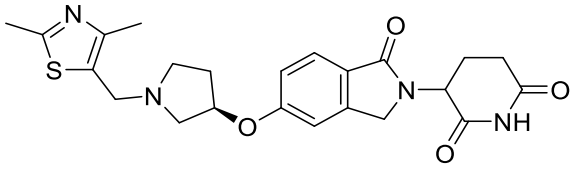
[00820] El compuesto identificado anteriormente se puede preparar siguiendo los métodos del Esquema General 1 y/o 2.

Ejemplo S198. 3-(5-(((R)-1-((1H-pirrolo[2,3-c]piridin-3-il)metil)pirrolidin-3-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona



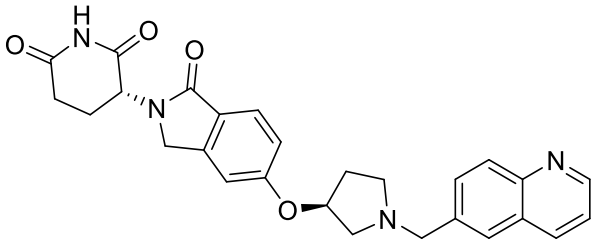
[00821] El compuesto identificado anteriormente se puede preparar siguiendo los métodos del Esquema General 1 y/o 2.

Ejemplo S199. 3-(5-(((R)-1-((2,4-Dimetiltiazol-5-il)metil)pirrolidin-3-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona



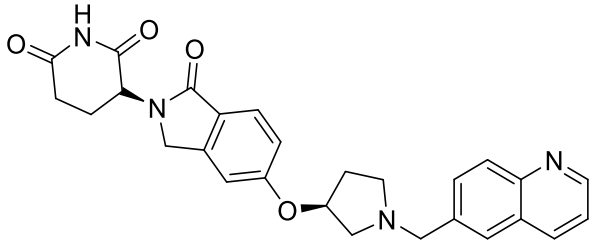
[00822] El compuesto identificado anteriormente se puede preparar siguiendo los métodos del Esquema General 1 y/o 2.

Ejemplo S200. (R)-3-(1-oxo-5-(((S)-1-(quinolin-6-ilmetil)pirrolidin-3-il)oxi)isoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona



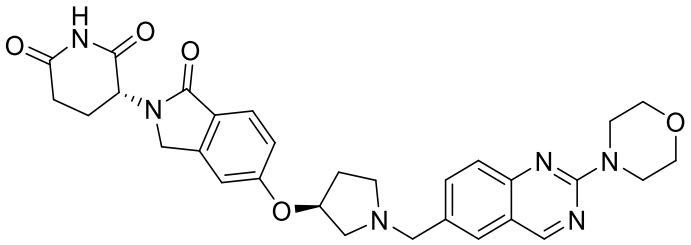
[00823] El compuesto identificado anteriormente se puede preparar siguiendo los métodos del Esquema General 1. Se puede obtener, por ejemplo, a partir de la separación quiral de la mezcla de estereoisómeros obtenida en el Ejemplo S36 ^{1}RMN H (400 MHz, cloroformo-d) δ 8,93 (dd, *J* = 8,0 Hz, *J* = 4,0 Hz, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,20-8,08 (m, 2H), 7,84-7,74 (m, 3H), 7,42 (dd, *J* = 8,0 Hz, *J* = 4,0 Hz, 1H), 6,97 (dd, *J* = 12,0 Hz, *J* = 4,0 Hz, 1H), 6,88 (d, *J* = 4 Hz, 1H), 5,21 (dd, *J* = 12,0 Hz, *J* = 4,0 Hz, 1H), 4,94 (m, 1H), 4,44 (d, *J* = 16 Hz, 1H), 4,29 (d, *J* = 16 Hz, 1H), 3,94 (m, 2H), 3,13 (m, 1H), 2,99-2,66 (m, 5H), 2,47-2,27 (m, 2H), 2,27-2,16 (m, 1H), 2,15-2,03 (m, 1H); MS (ESI) *m/z* 471,2 [M+1]+.

Ejemplo S201. (S)-3-(1-Oxo-5-(((S)-1-(quinolin-6-ilmetil)pirrolidin-3-il)oxi)isoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona



[00824] El compuesto identificado anteriormente se puede preparar siguiendo los métodos del Esquema General 1. Se puede obtener, por ejemplo, a partir de la separación quiral de la mezcla de estereoisómeros obtenida en el Ejemplo S36. **s**^{1}RMN H (400 MHz, metanol-d_4) d 8,86 (dd, *J* = 8,0 Hz, *J* = 4,0 Hz, 1H), 8,37 (d, *J* = 4 Hz, 1H), 8,20-8,10 (m, 2H), 7,80 (m, 3H), 7,57 (dd, *J* = 8,0 Hz, *J* = 4,0 Hz, 1H), 7,11-7,02 (m, 2H), 5,15 (m, 2H), 4,90 (m, 1H), 4,50-4,36 (m, 2H), 4,12-4,00 (m, 2H), 3,21-3,13 (m, 1H), 3,13-3,00 (m, 2H), 2,98-2,73 (m, 3H), 2,55-2,39 (m, 2H), 2,21-2,04 (m, 2H); MS (ESI) *m/z* 471,2 $[M+1]^+$.

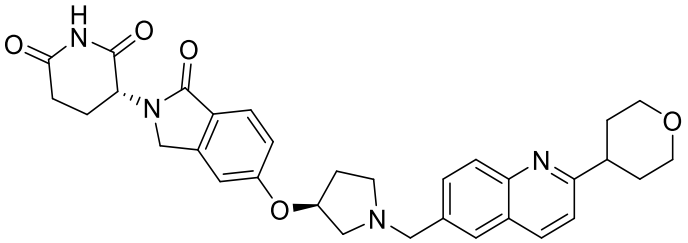
Ejemplo S202. (R)-3-(5-(((S)-1-((2-Morfolinoquinazolin-6-il)metil)pirrolidin-3-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona



[00825] El compuesto identificado anteriormente se puede preparar siguiendo los métodos del Esquema General 1 y/o 2. Se puede obtener, por ejemplo, a partir de la separación quiral de

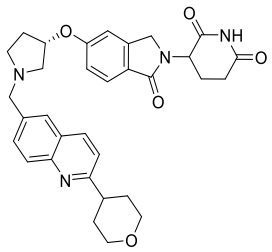
esa mezcla de estereoisómeros obtenida en el Ejemplo S205. ^{1}RMN H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,20 (s, 1H), 7,83-7,70 (m, 2H), 7,62 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,50 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,11 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,01 (dd, *J* = 8,4, 2,2 Hz, 1H), 5,04 (m, 2H), 4,45-4,17 (m, 2H), 3,88-3,62 (m, 10H), 3,05-2,61 (m, 5H), 2,57 (m, 1H), 2,37 (m, 2H), 2,05-1,77 (m, 2H); MS (ESI) *m/z* 557,2 $[M+1]^+$.

Ejemplo S203. (R)-3-(1-Oxo-5-(((S)-1-((2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)quinolin-6-il)metil)pirrolidin-3-il) oxi)isoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona



[00826] El compuesto identificado anteriormente se puede preparar siguiendo los métodos del Esquema General 1 y/o 2. Se puede obtener, por ejemplo, a partir de la separación quiral de esa mezcla de estereoisómeros obtenida en el Ejemplo S204. ^{1}HN MR (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8,34 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 8,16-8,09 (m, 2H), 7,90 (dd, *J* = 8,7, 2,1 Hz, 1H), 7,74 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,60 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,17 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,10 (dd, *J* = 8,5, 2,2 Hz, 1H), 5,34 (m, 1H), 5,13 (dd, *J* = 13,3, 5,2 Hz, 1H), 4,67 (s, 2H), 4,49-4,43 (m, 2H), 4,16-4,08 (m, 2H), 3,81 (m, 1H), 3,75-3,56 (m, 5H), 3,23 -3,17 (m, 1H), 3,01-2,85 (m, 1H), 2,80-2,79 (m, 1H), 2,65 (m, 1H), 2,48-2,33 (m, 2H), 2,19-2,15 (m, 1H) , 2,10-1,99 (m, 2H), 1,92-1,88 (m, 2H); MS (ESI) *m/z* 555,2 [M+1].

Ejemplo S204. 3-(1-Oxo-5-(((S)-1-((2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)quinolin-6-il)metil)pirrolidin-3-il)oxi)isoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona



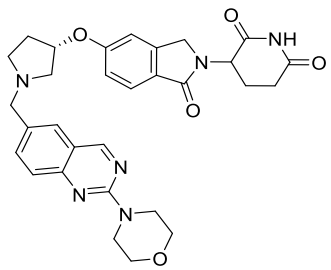
[00827] **6-Bromo-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)quinolina.** A una solución agitada de (2-amino-5-bromofenil)metanol (440 mg, 2,18 mmol) en tolueno (5 mL) se añadió 1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etano-1-ona (560 mg, 4,37 mmol) y t-butóxido de litio (348 mg, 4,35 mmol). La mezcla se agitó a 110 ºC durante 2 días bajo nitrógeno. A la mezcla resultante se añadió agua y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (metanol al 0-10 % en diclorometano) para proporcionar el compuesto base (200 mg, 0,68 mmol, rendimiento del 31 %) como un aceite de color amarillo claro. MS (ESI) *m/z* 292,0

$[M+1]^+$.

[00828] **2-(Tetrahidro-2H-piran-4-il)quinolina-6-carbaldehído.** A una solución agitada de 6-bromo-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)quinolina (200 mg, 0,68 mmol) en DMSO (1 mL) se añadió formiato de sodio (140 mg, 2,05 mmol), acetato de paladio (II) (30 mg, 0,14 mmol), 1,2-bis(difenilfosfino)etano (109 mg, 0,27 mmol) e isocianuro de terc-butilo (56 mg, 0,68 mmol). La mezcla se agitó a 110 ºC durante 2 h bajo nitrógeno. A la mezcla resultante se añadió agua y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (metanol al 0-10 % en diclorometano) para proporcionar el compuesto base (50 mg, 0,21 mmol, rendimiento del 31 %) como un sólido amarillo claro. MS (ESI) *m/z* 242,1 $[M+1]^+$.

[00829] **3-(1-Oxo-5-(((S)-1-((2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)quinolin-6-il)metil)-pirrolidin-3-il)oxi)isoindolina-2-il)piperidina-2,6-diona**. A una solución de hidrocloruro de 3-[1-oxo-5-[(3S)-pirrolidin-3-il]oxi-isoindolin-2-il]piperidina-2,6-diona (50 mg, 0,14 mmol), 2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)quinolina-6-carbaldehído (32 mg, 0,13 mmol) y trietilamina (0,03 mL, 0,21 mmol) en diclorometano (10 mL) se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (87 mg, 0,41 mmol). La mezcla se agitó durante 12 h bajo nitrógeno. La mezcla resultante se concentró y el residuo se purificó por HPLC preparativa con las siguientes condiciones: Columna: Sunfire prep C18, 30*150 mm, 5 µm; Fase Móvil A: agua (ácido fórmico al 0,1%), Fase Móvil B: acetonitrilo; Tasa de flujo: 60 mL/min; Gradiente: 2 B a 20 B en 7 min; 254/210nm; RT1 (mín.): 6,3. Las fracciones que contenían el producto deseado se recogieron y evaporaron a presión reducida para proporcionar el compuesto base (11,6 mg, 0,021 mmol, 15 % de rendimiento) como un sólido blancuzco. ^{1}RMN H (300 MHz, metanol-d_4) δ 8,30 (d, *J* = 9,0 Hz, 2H), 8,05 (d, *J* = 9,0 Hz 1H), 7,95 (s, 1H), 7,83 (dd, *J* = 9,0 Hz, *J* = 3,0 Hz, 1H), 7,72 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 7,55 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,14-7,02 (m, 2H), 5,21-5,06 (m, 2H), 4,54-4,35 (m, 2H), 4,28-4,06 (m, 4H), 3,65 (m, 2H), 3,33 -3,28 (m, 1H), 3,27-3,14 (m, 3H), 3,09-2,72 (m, 3H), 2,60-2,37 (m, 2H), 2,22-2,12 (m, 2H), 2,11-1,85 (m, 4H); MS (ESI) *m/z* 555,3 $[M+1]^+$.

Ejemplo S205. 3-(5-(((S)-1-((2-Morfolinoquinazolin-6-il)metil)pirrolidin-3-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona



[00830] **4-(6-Bromoquinazolin-2-il)morfolina.** A una solución de 6-bromo-2-cloroquinazolina (500 mg, 2,05 mmol) y morfolina (358 mg, 4,11 mmol) en acetonitrilo (4 mL) se añadió carbonato de potasio (850 mg, 6,16 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó

a 70 ºC durante 16 h bajo nitrógeno. La mezcla resultante se filtró y la torta de filtrado se lavó con acetato de etilo. El filtrado se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (0 a 20 % acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar el compuesto base (405 mg, 1,38 mmol, 67 % de rendimiento) como un sólido amarillo. MS (ESI) *m/z* 294,0 $[M+1]^+$.

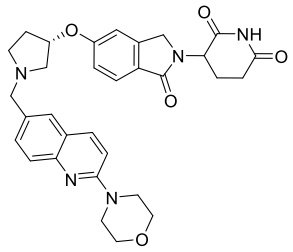
[00831] **4-(6-Vinilquinazolin-2-il)morfolina.** A una solución de 4-(6-bromoquinazolin-2-il)morfolina (200 mg, 0,68 mmol) y tributil(vinil)estannano (259 mg, 0,82 mmol) en 1,4-dioxano (5 mL) se añadió trans-diclorobis(trifenilfosfina)paladio (157 mg, 0,22 mmol) y fluoruro de cesio (207 mg, 1,36 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a 100 ºC durante 3 h bajo nitrógeno. La mezcla resultante se filtró y la torta del filtro se lavó con acetato de etilo. El filtrado se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (0 a 25 % acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar el compuesto del base (95 mg, 0,39 mmol, 57 % de rendimiento) como un líquido negro. MS (ESI) *m/z* 242,1 $[M+1]^+$.

[00832] **2-Morfolinoquinazolina-6-carbaldehído.** A una solución agitada de 4-(6-vinilquinazolin-2-il)morfolina (114 mg, 0,47 mmol) en terc-butanol (2 mL) y agua (2 mL) se añadió osmato potásico (17 mg, 0,046 mmol), ácido cítrico (181 mg, 0,94 mmol) y 4-óxido de metilmorfolina (111 mg, 0,94 mmol) y la mezcla se agitó durante 3 h a temperatura ambiente bajo nitrógeno. Luego se añadió peryodato de sodio (303 mg, 1,40 mmol) y la mezcla se agitó durante otra hora bajo nitrógeno. Se añadió a la mezcla bicarbonato de sodio saturado a PH ~ 7 y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a temperatura ambiente para proporcionar el compuesto base (98 mg, 0,40 mmol, 85 % de rendimiento) como un sólido amarillo. MS (ESI) *m/z* 244,2 $[M+1]^+$.

[00833] **3-(5-(((S)-1-((2-Morfolinoquinazolin-6-il)metil)pirrolidin-3-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona.** A una solución de 2-morfolinoquinazolina-6-carbaldehído (47 mg, 0,19 mmol), 3-[1-oxo-5-[(3S)-pirrolidin-3-il]oxi-isoindolin-2-il]piperidina-2,6-diona; ácido 2,2,2-trifluoroacético (86 mg, 0,19 mmol) y trietilamina (0,06 mL, 0,46 mmol) en diclorometano (3 mL) se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (127 mg, 0,60 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h bajo nitrógeno. La mezcla resultante se filtró y la torta de filtro se lavó con 5 mL de diclorometano. El filtrado se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (0 a 5 % metanol en diclorometano) y se purificó más por HPLC preparativa con las siguientes condiciones: Columna: Sunfire Prep C18 OBD, 19×150 mm 5 μm 10 nm; Fase Móvil A: agua (ácido fórmico al 0,1%), Fase Móvil B: acetonitrilo; Tasa de flujo: 60 mL/min; Gradiente: 5 B a 25 B en 7 min; 254/210nm; RT1 (mín.): 6,32. Las fracciones que contenían el producto deseado se recogieron y evaporaron a presión reducida para proporcionar el compuesto base (19 mg, 0,034 mmol, 17 % de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}RMN H (300 MHz, metanol-d_4) δ 9,12 (s, 1H), 8,33 (s,

1H), 7,93-7,77 (m, 2H), 7,73-7,70 (m, 1H), 7,61-7,57 (m, 1H), 7,17-7,01 (m, 2H)), 5,26-5,06 (m, 2H), 4,45-4,39 (m, 2H), 4,25 (m, 2H), 3,95-3,85 (m, 4H), 3,80-3,70 (m, 4H), 3,43 (m, 2H), 3,15 (m, 2H), 2,96-2,70 (m, 2H), 2,51-2,30 (m, 2H), 2,15 (m, 2H); MS (ESI) *m/z* 557,2 $[M+1]^+$.

Ejemplo S206. 3-(5-(((S)-1-((2-Morfolinoquinolin-6-il)metil)pirrolidin-3-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona



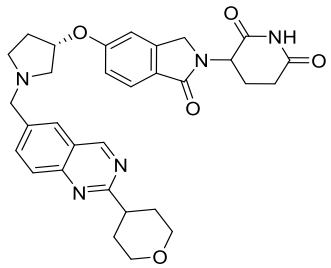
[00834] **(2-Morfolinoquinolin-6-il)metanol.** Una mezcla de 2-cloroquinolina-6-carboxilato de metilo (300 mg, 1,35 mmol) y morfolina (589 mg, 6,77 mmol) en etanol (10 mL) se agitó a 80 °C durante 12 h en nitrógeno. La solución se concentró para proporcionar 2-morfolinoquinolina-6-carboxilato de metilo (300 mg, 1,10 mmol, 81 % de rendimiento) como un sólido amarillo. A una solución de 2-morfolinoquinolina-6-carboxilato de metilo (200 mg, 0,73 mmol) en THF (4 mL) se añadió hidruro de litio y aluminio (2,5 M en THF, 0,46 mL, 1,15 mmol) por goteo a 0 °C y la mezcla se agitó a esta temperatura durante 20 min bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se inactivó con poco etanol y se agitó durante otros 5 min. A la mezcla resultante se añadió carbonato de sodio saturado a pH ~7 y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0 a 50 % acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar el compuesto base (160 mg, 0,65 mmol, 89 % de rendimiento) como un sólido amarillo claro. MS (ESI) *m/z* 245,2 $[M+1]^+$.

[00835] **2-Morfolinoquinolina-6-carbaldehído.** A una solución agitada de (2-morfolinoquinolin-6-il)metanol (75 mg, 0,31 mmol) en diclorometano (6 mL) se añadió peryodinano de Dess-Martin (169 mg, 0,40 mmol) a 0 °C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 h bajo nitrógeno. La mezcla resultante se diluyó con diclorometano, se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (0 a 50 % acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar el compuesto base (60 mg, 0,25 mmol, 81 % de rendimiento) como un aceite amarillo claro. MS (ESI) *m/z* 243,2 $[M+1]^+$.

[00836] **3-(5-(((S)-1-((2-Morfolinoquinolin-6-il)metil)pirrolidin-3-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona.** A una solución agitada de 3-(1-oxo-5-(((S)-pirrolidin-3-il)oxi)isoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona; ácido 2,2,2-trifluoroacético (82 mg, 0,18 mmol), 2-morfolinoquinolina-6-carbaldehído (60 mg, 0,25 mmol) y trietilamina (50 mg, 0,5 mmol) en diclorometano (3 mL) se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (210 mg, 0,99 mmol). La mezcla se agitó durante 2 h a temperatura ambiente bajo nitrógeno. La mezcla resultante se concentró a

presión reducida. El residuo se purificó primero por cromatografía en gel de sílice (0 a 5% metanol en diclorometano) y se purificó por HPLC preparativa con las siguientes condiciones: Columna: Columna Sunfire prep C18, 30*150 mm, 5 μm; Fase móvil A: agua (ácido fórmico al 0,1%), fase móvil B: acetonitrilo; Tasa de flujo: 60 mL/min; Gradiente: 3B a 18B en 7 min. Las fracciones que contenían el producto deseado se recogieron y evaporaron a presión reducida para proporcionar el compuesto base (15,8 mg, 0,028 mmol, 16 % de rendimiento) como un sólido blancuzco. ^{1}RMN H (300 MHz, metanol-d_4) δ 8,00 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,72-7,55 (m, 4H), 7,16 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,10-7,00 (m, 2H), 5,10-5,06 (m, 2H), 4,43 (d, *J* = 3,8 Hz, 2H), 3,97-3,78 (m, 6H), 3,70-3,62 (m, 4H), 2,97 (m, 4H), 2,82-2,73 (m, 2H), 2,52-2,42 (m, 2H), 2,06 (m, 2H); MS (ESI) *m/z* 556,2 $[M+1]^+$.

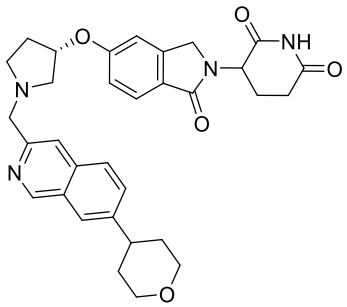
Ejemplo S207. 3-(1-Oxo-5-(((S)-1-((2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)quinazolin-6-il)metil)pirrolidin-3-il)oxi)isoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona



[00837] 3-(1-Oxo-5-(((S)-1-((2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)quinazolin-6-il)metil)-pirrolidin-3-il)oxi)isoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona. A una solución agitada de 2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)quinazolin-6-carbaldehído (40 mg, 0,17 mmol) en diclorometano (5 mL) se añadió 3-[1-oxo-5-[(3S)-pirrolidin-3-il]oxi-isoindoli-2-il]piperidina-2,6-diona (54 mg, 0,16 mmol), trietilamina (0,05 mL, 0,33 mmol) y triacetoxiborohidruro de sodio (140 mg, 0,66 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h bajo nitrógeno. La mezcla resultante se concentró. El residuo se purificó primero por cromatografía en gel de sílice (0 a 10 % metanol en diclorometano) y se purificó adicionalmente por HPLC preparativa con las siguientes condiciones: Columna: XSelect CSH OBD 30*150 mm 5 μm; Fase móvil A: agua (0,05% TFA), Fase móvil B: acetonitrilo; Tasa de flujo: 60 mL/min; Gradiente: 3B a 23B en 7 min. Las fracciones que contenían el producto deseado se recogieron y evaporaron a presión reducida para proporcionar el compuesto base (13,9 mg, 0,024 mmol, 15 % de rendimiento) como un sólido blancuzco. ^{1}RMN H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,61 (s, 1H), 8,28 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 8,11-8,09 (m, 1H), 8,05 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,67 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,19 (m, 1H), 7,08 (m, 1H), 5,29 (m, 1H), 5,09-5,01 (m, 1H), 4,67 (m, 2H), 4,40 (m, 1H), 4,27 (m, 1H), 4,02-3,94 (m, 2H), 3,70-3,60 (m, 4H), 3,50-3,40 (m, 1H), 3,31-3,21 (m, 1H), 2,88 (m, 1H), 2,63 (m, 1H), 2,50-2,10 (m, 4H), 2,00-1,85 (m, 5H); MS (ESI) *m/z* 541,2 $[M+1]^+$.

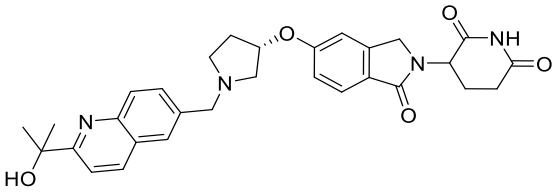
Ejemplo S208. 3-(1-Oxo-5-(((S)-1-((7-(tetrahidro-2H-piran-4-il)isoquinolin-3-

il)metil)pirrolidin-3-il)oxi)isoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona



[00838] 3-(1-Oxo-5-(((S)-1-((7-(tetrahidro-2H-piran-4-il)isoquinolin-3-il)metil)-pirrolidin-3-il)oxi)isoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona. A una solución agitada de 7-(tetrahidro-2H-piran-4-il)isoquinolina-3-carbaldehido (40 mg, 0,17 mmol) en diclorometano (5 mL) se añadió 3-(1-oxo-5-(((S)-pirrolidin-3-il)oxi)isoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (55 mg, 0,17 mmol), trietilamina (0,05 mL, 0,34 mmol) y triacetoxiborohidruro de sodio (140 mg, 0,66 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h bajo nitrógeno. La mezcla resultante se concentró. El residuo se purificó primero por cromatografía en gel de sílice (0 a 10 % metanol en diclorometano) y se purificó adicionalmente por HPLC preparativa con las siguientes condiciones: Columna: Sunfire prep C18, 30*150 mm, 5 μm; Fase Móvil A: agua (ácido fórmico al 0,1%), Fase Móvil B: acetonitrilo; Tasa de flujo: 60 mL/min; Gradiente: 3 B a 30 B en 8 min; RT1 (mín.): 7,6. Las fracciones que contenían el producto deseado se recogieron y evaporaron a presión reducida para proporcionar el compuesto base (10,8 mg, 0,02 mmol, 11 % de rendimiento) como un sólido blancuzco. ^{1}RMN H (400 MHz, metanol-d_4) δ 9,24 (s, 1H), 7,97-7,85 (m, 3H), 7,81-7,69 (m, 2H), 7,13-7,03 (m, 2H), 5,17-5,08 (m, 2H), 4,44 (m, 2H)), 4,25 (m, 2H), 4,11 (d, *J* = 12,0 Hz, 2H), 3,64 (m, 2H), 3,30-3,25 (m, 1H), 3,20-3,10 (m, 2H), 3,06 (m, 2H), 2,91-2,65 (m, 2H), 2,49 (m , 2H), 2,10 (m, 2H), 1,91 (m, 4H); MS (ESI) *m/z* 555,2 $[M+1]^+$.

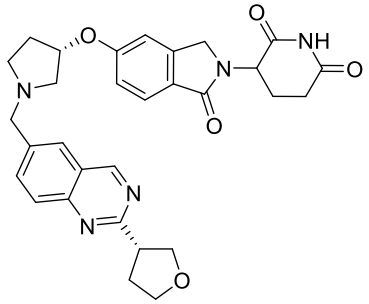
[00839] Ejemplo S209. 3-(5-(((S)-1-((2-(2-Hidroxipropan-2-il)quinolin-6-il)metil)pirrolidin-3-il)oxi-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona



[00840] 3-(5-(((S)-1-((2-(2-hidroxipropan-2-il)quinolin-6-il)metil)pirrolidin-3-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona. A una solución agitada de 2-(2-hidroxipropan-2-il)quinolina-6-carbaldehído (72 mg, 0,33 mmol), hidrocloruro de 3-(1-oxo-5-(((S)-pirrolidin-3-il)oxi)isoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (100 mg, 0,27 mmol) y trietilamina (60 mg, 0,60 mmol) en diclorometano (6 mL) se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (191 mg, 0,90 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h bajo nitrógeno. La mezcla

resultante se concentró a temperatura ambiente. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (0-10 % metanol en diclorometano) y se purificó adicionalmente mediante HPLC preparativa con las siguientes condiciones: Columna: Sunfire Prep C18 OBD, 19*150 mm, 5 µm; Fase Móvil A: agua (ácido fórmico al 0,1%), Fase Móvil B: acetonitrilo; Tasa de flujo: 60 mL/min; Gradiente: 5% B a 20% B en 7 min, 20% B; Longitud de onda: 210/254 nm; RT1 (mín.): 5,73. Las fracciones que contenían el producto deseado se recogieron y evaporaron a presión reducida para proporcionar el compuesto base (30,1 mg, 0,057 mmol, 21 % de rendimiento) como un sólido de color amarillo claro. ^{1}RMN H (400 MHz, metanol-d_4) δ 8,30 (m, 2H), 8,10 (m, 1H), 8,00 (m, 1H), 7,84 (d, *J* = 2,0 Hz, 2H), 7,77-7,70 (m, 2H), 7,11-7,02 (m, 2H), 5,15-5,05 (m, 2H), 4,46-4,40 (m, 2H), 4,30-4,23 (m, 2H) , 3,50-3,40 (m, 1H), 3,30 (m, 2H), 3,15-3,10 (m, 1H), 3,00-2,75 (m, 2H), 2,49 (m, 2H), 2,20-2,15 (m, 2H) , 1,65 (s, 6H); MS (ESI) *m/z* 529,2 $[M+1]^+$.

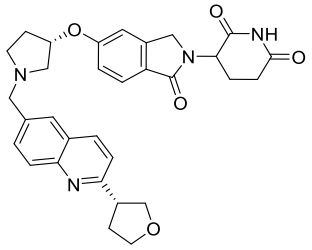
Ejemplo S210. 3-(1-Oxo-5-(((S)-1-((2-((R)-tetrahidrofuran-3-il)quinazolin-6-il)metil)pirrolidin-3-il)oxi)isoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona



[00841] 3-(1-Oxo-5-(((S)-1-((2-((R)-tetrahidrofuran-3-il)quinazolin-6-il)metil)pirrolidin-3-il)oxi)isoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona. A una solución de (R)-2-(tetrahidrofuran-3-il)quinazolina-6-carbaldehído (55 mg, 0,24 mmol) y 3-[1-oxo-5-[(3S)-pirrolidin-3-il]oxi-isoindolin-2-il]piperidina-2,6-diona (80 mg, 0,24 mmol) en diclorometano (3 mL) y acetonitrilo (2 mL) se añadió trietilamina (74 mg, 0,73 mmol) y triacetoxiborohidruro de sodio (103 mg, 0,49 mmol). La mezcla se agitó durante otras 3 h bajo nitrógeno. La mezcla resultante se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se purificó primero por cromatografía en gel de sílice (0 a 20% metanol en diclorometano) y se purificó adicionalmente por HPLC preparativa con las siguientes condiciones: Columna: XSelect CSH C18 OBD 30*150 mm 5 µm; Fase móvil A: agua (0,05% TFA), Fase móvil B: acetonitrilo; Tasa de flujo: 60 mL/min; Gradiente: 3% B a 23% B en 7 min, 23% B; Longitud de onda: 254/210 nm; RT1 (mín.): 5,85. Las fracciones que contenían el producto deseado se recogieron y evaporaron a presión reducida. para proporcionar el compuesto base (16,9 mg, 0,030 mmol, 12 % de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}RMN H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,63 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,13 (dd, *J* = 8,6, 2,0 Hz, 1H), 8,06 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,67 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 7,20 (m, 1H), 7,08 (m, 1H), 5,36-5,20 (m, 1H), 5,07 (dd, *J* = 13,3, 5,0 Hz, 1H), 4,71 (m, 2H), 4,40 (m, 1H), 4,28 (m,

1H), 4,19 (t, *J* = 8,1 Hz, 1H), 4,05-3,91 (m, 2H), 3,90-3,81 (m, 2H), 2,96-2,84 (m, 2H), 2,70-2,60 (m, 3H), 2,42-2,32 (m, 5H) , 2,17-1,94 (m, 2H); MS (ESI) *m/z* 542,3 $[M+1]^+$.

Ejemplo S211. 3-(1-Oxo-5-(((S)-1-((2-((R)-tetrahidrofuran-3-il)quinolin-6-il)metil)pirrolidin-3-il)oxi)isoindolina-2-il)piperidina-2,6-diona



[00842] **(R)-N-metoxi-N-metiltetrahidrofuran-3-carboxamida.** A una solución de ácido (R)-tetrahidrofurano-3-carboxílico (1,0 g, 8,61 mmol) en diclorometano (20 mL) se añadió CDI (1,5 g, 9,47 mmol) en varias porciones a 0 ºC y la mezcla de reacción se agitó a esta temperatura durante 30 min bajo nitrógeno. Luego, una solución de hidrocloruro de N,O-dimetilhidroxilamina (1,0 g, 10,33 mmol) en 5 mL de diclorometano se añadió a la mezcla anterior por goteo a esta temperatura. La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 12 h bajo nitrógeno. La mezcla resultante se purificó directamente por flash de fase inversa (10-100 % acetonitrilo + 0,05 % TFA en agua, durante 20 min) para proporcionar el compuesto base (1,2 g, 7,50 mmol, 87 % de rendimiento) como un aceite de color amarillo claro. MS (ESI) *m/z* 160,1 $[M+1]^+$.

[00843] **(R)-1-(Tetrahidrofuran-3-il)etan-1-ona.** A una solución de (R)-N-metoxi-N-metiltetrahidrofuran-3-carboxamida (600 mg, 3,77 mmol) en THF (10 mL) se añadió por goteo bromuro de metilmagnesio (2 M en THF, 3 mL, 6 mmol) a 0 ºC y la mezcla se agitó durante 3 h a temperatura ambiente bajo nitrógeno. A la mezcla resultante se añadió agua y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron para proporcionar el compuesto base que se usó en el siguiente paso directamente sin purificación adicional. MS (ESI) *m/z* 115,1 $[M+1]^+$.

[00844] **(R)-6-Bromo-2-(tetrahidrofuran-3-il)quinolina.** A una solución de (2-amino-5-bromofenil)metanol (343 mg, 1,70 mmol) y (R)-1-(tetrahidrofuran-3-il)etan-1-ona (387 mg, 3,40 mmol) en tolueno (10 mL) se añadió t-butóxido de litio (271 mg, 3,40 mmol). La mezcla se agitó durante 3 h a 110 °C. bajo nitrógeno. A la mezcla resultante se añadió agua y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (20 a 50 % acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar el compuesto base (200 mg, 0,72 mmol, 42 % de rendimiento) como un aceite de color amarillo claro. MS (ESI) *m/z* 278,0 $[M+1]^+$.

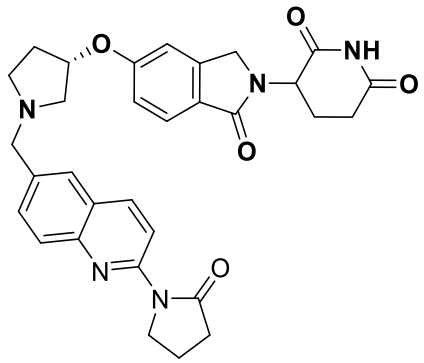
[00845] **(R)-2-(Tetrahidrofurano-3-il)-6-vinilquinolina.** A una solución de (R)-6-

bromo-2-(tetrahidrofuran-3-il)quinolina (200 mg, 0,72 mmol), tributil(vinil)estannano (273 mg, 0,86 mmol) en 1,4-dioxano (10 mL) se añadió cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (100 mg, 0,14 mmol) y fluoruro de cesio (327 mg, 2,16 mmol). La mezcla se agitó a 100 °C durante 3 h bajo nitrógeno. A la mezcla resultante se añadió agua y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (0 a 50 % acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar el compuesto base (90 mg, 0,40 mmol, 55 % de rendimiento) como un aceite amarillo. MS (ESI) *m/z* 226,1 $[M+1]^+$.

[00846] **(R)-2-(tetrahidrofurano-3-il)quinolina-6-carbaldehído.** A una solución de 2-(R)-2-(Tetrahidrofurano-3-il)-6-vinilquinolina (90 mg, 0,40 mmol), N-óxido de 4-metilmorfolina (90 mg, 0,77 mmol) y ácido cítrico (155 mg, 0,81 mmol) en terc-butanol (1 mL) y agua (1 mL) se añadió osmato de potasio (20 mg, 0,054 mmol) bajo nitrógeno. La mezcla se agitó durante 5 h a temperatura ambiente. Luego, a la mezcla se le añadió peryodato de sodio (115 mg, 0,54 mmol) y la mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. A la mezcla resultante se añadió agua y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (0 a 20 % acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar el compuesto base (50 mg, 0,22 mmol, 55 % de rendimiento) como un sólido negro. MS (ESI) *m/z* 228,1 $[M+1]^+$.

[00847] **3-(1-Oxo-5-(((S)-1-((2-((R)-tetrahidrofurano-3-il)quinolin-6-il)metil)-pirrolidin-3-il)oxi)isoindolina-2-il)piperidina-2,6-diona.** A una solución de hidrocloruro de 3-[1-oxo-5-[(3S)-pirrolidin-3-il]oxi-isoindolin-2-il]piperidina-2,6-diona (85 mg, 0,23 mmol), (R)-2-(tetrahidrofuran-3-il)quinolina-6-carbaldehído (53 mg, 0,23 mmol) y trietilamina (47 mg, 0,47 mmol) en diclorometano (10 mL) se añadió triacetoxiborohidruro (197 mg, 0,93 mmol) en varias porciones a 0 ºC. La mezcla se agitó durante 12 h a temperatura ambiente bajo nitrógeno. La mezcla resultante se purificó por HPLC preparativa con las siguientes condiciones: Columna: XSelect CSH OBD 30*150 mm 5 μm; Fase Móvil A: agua (ácido fórmico al 0,1%), Fase Móvil B: acetonitrilo; Tasa de flujo: 60 mL/min; Gradiente: 3 B a 27 B en 7 min; 254/210nm; RT1 (mín.): 5,9. Las fracciones que contenían el producto deseado se recogieron y evaporaron a presión reducida para proporcionar el compuesto base (35,7 mg, 0,066 mmol, 29 % de rendimiento) como un sólido blancuzco. ^{1}RMN H (400 MHz, metanol-d_4) δ 8,25 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 8,00 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,80 (d, *J* = 12,0 Hz, 1H), 7,69 (d, *J* = 12,0 Hz, 1H), 7,51 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,09-6,98 (m, 2H), 5,14-5,05 (m, 2H), 4,48-4,35 (m, 2H), 4,24-4,17 (m, 1H), 4,16-3,88 (m, 5H) , 3,85-3,73 (m, 1H), 3,25-3,16 (m, 1H), 3,15-3,03 (m, 2H), 2,95-2,82 (m, 2H), 2,81-2,71 (m, 1H), 2,54-2,37 (m, 3H), 2,35-2,22 (m, 1H), 2,18-2,08 (m, 2H); MS (ESI) *m/z* 541,2 $[M+1]^+$.

Ejemplo S212. 3-(1-Oxo-5-(((*S*)-1-((2-(2-oxopirrolidin-1-il)quinolin-6-il)metil)pirrolidin-3-il)oxi)isoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona

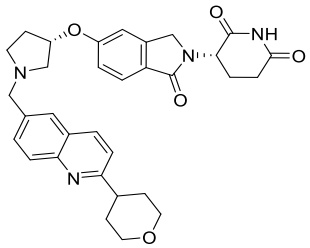


[00848] **2-(2-Oxopirrolidin-1-il)quinolina-6-carbaldehído.** Un vial que contenía 2-pirrolidona (0,06 mL, 0,7800 mmol), 2-cloroquinolina-6-carbaldehído (100, mg, 0,5200 mmol), carbonato de cesio (510,13 mg, 1,57 mmol) y metanosulfonato de [(4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno)-2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]paladio(II) (49,49 mg, 0,0500 mmol) se colocó bajo argón. Se añadió 1,4-dioxano (2,5 mL) y la mezcla se agitó y se purgó con argón durante 5 min. A continuación, la mezcla se calentó a 100 °C durante la noche. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con diclorometano y se filtró a través de Celite. A continuación, la mezcla se concentró a presión reducida. El producto en crudo se purificó mediante cromatografía en columna (sílice, 5 % a 100 % acetato de etilo en hexanos) y las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y concentraron para proporcionar 2-(2-oxopirrolidin-1-il)quinolina-6-carbaldehído. (23 mg, 0,0957 mmol, 18,3 % de rendimiento). MS (ESI) *m/z* 241,00 [M+1]+.

[00849] **3-(1-Oxo-5-(((*S*)-1-((2-(2-oxopirrolidin-1-il)quinolin-6-il)metil)pirrolidin-3-il)oxi)isoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona.** Un vial que contenía 2-(2-oxopirrolidin-1-il)quinolina-6-carbaldehído (22,3 mg, 0,100 mmol) y 3-(1-oxo-5-(((*S*)-pirrolidin-3-il)oxi)isoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona (30 mg, 0,0900 mmol) se cargó con diclorometano (1 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 min y se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (77,2 mg, 0,360 mmol) en una sola porción. Se continuó agitando durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con metanol y se concentró directamente. El residuo se volvió a disolver en metanol y se purificó mediante HPLC de fase inversa (5% a 95% acetonitrilo en agua, modificador de acetato de amonio 10 mM). Las fracciones que contenían el producto deseado se concentraron a presión reducida. Luego, el material se volvió a disolver en agua/acetonitrilo 1:1, se congeló y se liofilizó para proporcionar 3-(1-oxo-5-(((*S*)-1-((2-(2-oxopirrolidin-1-il)quinolin-6-il)metil)pirrolidin-3-il)oxi)isoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona, sal de ácido acético (10 mg, 0,0163 mmol, 17,9 % de rendimiento). ^{1}RMN H (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10,95 (br d, **j** = 3,8 Hz, 1H), 8,50 (d, **j** = 9,0 Hz, 1H), 8,32 (d, **j** = 9,2 Hz, 1H), 7,81 (d, **j** = 9,4 Hz, 2H), 7,69 (dd, **j** = 1,6, 8,6 Hz, 1H), 7,60 (d, **j** = 8,3 Hz, 1H), 7,11 (s, 1H), 7,01 (dd, **j** =

2,1, 8,3 Hz, 1H), 5,09 - 4,98 (m, 2H), 4,41 - 4,34 (m, 1H), 4,27 - 4,21 (m, 1H), 4,14 (t, **j** = 7,1 Hz, 2H), 3,84 - 3,75 (m, 2H), 3,01 - 2,81 (m, 4H), 2,42 - 2,30 (m, 3H), 2,14 - 2,06 (m, 2H), 2,02 - 1,92 (m, 1H), 1,88 - 1,79 (m, 1H); MS (ESI) *m/z* 554,200 [M+1]+.

Ejemplo S213. (S)-3-(1-Oxo-5-(((S)-1-((2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)quinolin-6-il)metil)pirrolidin-3-il)oxi)isoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona



[00850] (S)-5-amino-4-(5-bromo-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de terc-butilo. A una solución agitada de 4-bromo-2-(bromometil)benzoato de metilo (500 mg, 1,62 mmol) en acetonitrilo (10 mL) se añadió N,N-diisopropiletilamina (0,42 mL, 4,86 mmol) y (S)-4,5-diamino-5-oxopentanoato de terc-butilo (328 mg, 1,62 mmol). La mezcla resultante se agitó a 50 °C durante 18 h bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se concentró. El residuo se agitó con éter metil terc-butílico (10 mL) a 25 ºC durante 1 h y se filtró. A continuación, el sólido obtenido se agitó con agua (10 mL) a 25 ºC durante otra 1 h, se filtró y se secó para proporcionar el compuesto base (470 mg, 1,18 mmol, 72 % de rendimiento) como un sólido blancuzco. MS (ESI) *m/z* 397,0 $[M+1]^+$.

[00851] (S)-3-((2-((S)-1-Amino-5-(terc-butoxi)-1,5-dioxopentan-2-il)-1-oxoisoindolin-5-il)oxi)pirrolidina-1-carboxilato de bencilo. A una solución de (S)-5-amino-4-(5-bromo-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de terc-butilo (800 mg, 2 mmol), (S)-3-hidroxipirrolidina-1-carboxilato de bencilo (670 mg, 3 mmol), $[Ir(dF(CH_3)ppy)_2(dtbpy)][PF_6]$ (41 mg, 2 mmol), 2,2,6,6-tetrametilpiperidina (320 mg, 2,17 mmol) en acetonitrilo seco (4 mL) se añadió una solución de cloruro de níquel (II), aducto de dimetoxietano (22 mg, 0,1 mmol) y 4,4'-di-terc-butil-2,2'-bipiridina (27 mg, 0,1 mmol) en acetonitrilo seco (2 mL). La mezcla de reacción se agitó durante 12 h a temperatura ambiente bajo nitrógeno con LED azul de 100 W (450 nm). La mezcla resultante se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0 a 80 % acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar el compuesto base (500 mg, 0,93 mmol, 46 % de rendimiento) como un sólido amarillo. MS (ESI) *m/z* 538,4 $[M+1]^+$.

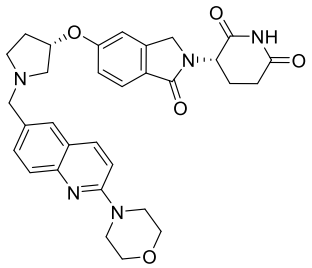
[00852] (S)-3-((2-((S)-2,6-Dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)oxi)pirrolidin-1-carboxilato de bencilo. A una solución agitada de (S)-3-((2-((S)-1-amino-5-(terc-butoxi)-1,5-dioxopentan-2-il)-1-oxoisoindolin-5-il)oxi)pirrolidin-1-carboxilato de bencilo (310 mg, 0,57 mmol) en acetonitrilo (8 mL) se añadió ácido bencensulfónico (273 mg, 1,72 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 12 h a 60 °C bajo nitrógeno. La mezcla resultante se diluyó con

agua, se ajustó el valor de pH a 7 con bicarbonato de sodio saturado y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El producto en crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice (0-5% metanol en diclorometano) para proporcionar el compuesto base (270 mg, 0,58 mmol, 101 % de rendimiento) como un sólido amarillo claro. MS (ESI) *m/z* 464,1 $[M+1]^+$.

[00853] (S)-3-(1-Oxo-5-(((S)-pirrolidin-3-il)oxi)isoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona. A una solución de (S)-3-((2-((S)-2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)oxi)pirrolidin-1-carboxilato de bencilo (270 mg, 0,58 mmol) en etanol (2 mL) y diclorometano (6 mL) se añadió Pd/C al 10% (130 mg) y ácido acético (0,03 mL, 0,58 mmol) bajo nitrógeno. Luego, la mezcla de reacción se agitó durante 3 h a temperatura ambiente bajo hidrógeno. La mezcla de reacción resultante se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto base (210 mg, 0,54 mmol, 92 % de rendimiento) como un sólido de color amarillo claro que se usó en el siguiente paso directamente sin purificación adicional. MS (ESI) *m/z* 330,1 $[M+1]^+$.

[00854] (S)-3-(1-Oxo-5-(((S)-1-((2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)quinolin-6-il)metil)pirrolidin-3-il) oxi)isoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona. A una solución agitada de (S)-3-(1-oxo-5-(((S)-pirrolidin-3-il)oxi)isoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (sal de ácido acético, 200 mg, 0,51 mmol), 2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)quinolina-6-carbaldehído (124 mg, 0,51 mmol) y trietilamina (0,14 mL, 1,02 mmol) en diclorometano (5 mL) se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (435 mg, 2,05 mmol) a 0 °C bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h bajo nitrógeno. La solución resultante se concentró a 25 °C bajo presión reducida. El producto en crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (0-10 % metanol en diclorometano) y se purificó adicionalmente por HPLC quiral preparativa con las siguientes condiciones: Columna: CHIRALPAK SI, 5*25 cm, 5 μm; Fase móvil A: HEX-AR, fase móvil B: alcohol isopropílico: diclorometano =1: 1; Tasa de flujo: 1 mL/min; Gradiente: 60% B a 60% B en 15 min; Longitud de onda: 220 nm; RT1 (mín.): 16; RT2 (mín.): 24; Volumen de inyección: 1,5 mL. Las fracciones que contenían el producto deseado se recogieron y evaporaron a presión reducida para proporcionar el compuesto base (145 mg, 0,26 mmol, 50 % de rendimiento) como un sólido de color amarillo claro. ^{1}RMN H (400 MHz, metanol-d_4) δ 8,45 (s, 1H), 8,24-8,11 (m, 2H), 7,95 (dd, *J* = 8,7, 2,1 Hz, 1H), 7,74-7,65 (m, 2H), 7,21 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,10 (dd, *J* = 8,4, 2,3 Hz, 1H), 5,35 (s, 1H), 5,14 (dd, *J* = 13,3, 5,2 Hz, 1H), 4,70 (s, 2H), 4,50-4,44 (m, 2H), 4,17-4,08 (m, 2H), 3,98-3,50 (m, 6H), 3,24-3,18 (m, 1H) , 2,92-2,86 (m, 1H), 2,84-2,30 (m, 4H), 2,23-2,13 (m, 1H), 2,05-2,00 (m, 2H), 1,98-1,89 (m, 2H). MS (ESI) *m/z* 555,2 $[M+1]^+$.

Ejemplo S214. (S)-3-(5-(((S)-1-((2-Morfolinoquinolin-6-il)metil)pirrolidin-3-il)oxi)-1-oxo-isoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona

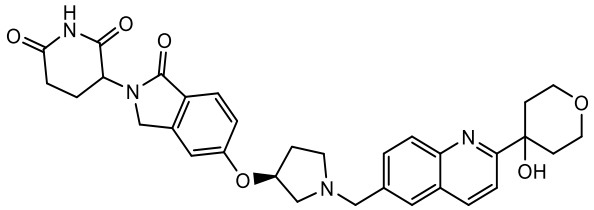


[00855] (S)-5-Amino-4-(5-(((S)-1-((2-morfolinoquinolin-6-il)metil)pirrolidin-3-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de terc-butilo; ácido 2,2,2-trifluoroacético. Una solución de 2-morfolinoquinolina-6-carbaldehído (300 mg, 1,24 mmol), (S)-5-amino-5-oxo-4-(1-oxo-5-(((S)-pirrolidin-3-il)oxi)isoindolin-2-il)pentanoato de terc-butilo (442 mg, 0,95 mmol) y ácido acético (107 mg, 1,78 mmol) en THF (8 mL) se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. A la mezcla anterior se agregó triacetoxiborohidruro de sodio (690 mg, 3,25 mmol) a 0 ºC. La mezcla se agitó durante 4 h a temperatura ambiente. bajo nitrógeno. La mezcla resultante se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía flash de fase inversa (10-100 % acetonitrilo + TFA al 0,05 % en agua, durante 25 min) para proporcionar el compuesto base (500 mg, 0,69 mmol, 63 % de rendimiento) como un sólido amarillo claro. MS (ESI) *m/z* 630,4 $[M+1]^+$.

[00856] (S)-3-(5-(((S)-1-((2-Morfolinoquinolin-6-il)metil)pirrolidin-3-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona. Una solución de (S)-5-amino-4-(5-(((S)-1-((2-morfolinoquinolin-6-il)metil)pirrolidin-3-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de terc-butilo; ácido 2,2,2-trifluoro acético (1200 mg, 1,61 mmol) y ácido bencensulfónico (765 mg, 4,84 mmol) en acetonitrilo (20 mL) se agitó a 60 ºC durante 12 horas bajo nitrógeno. La solución resultante se diluyó con agua, se añadió solución buffer (solución dibásica de fosfato de potasio y monobásica de fosfato de potasio) a pH ~ 6 a 0 ºC cuidadosamente. La solución resultante se filtró y el filtrado se purificó en primer lugar mediante cromatografía flash de fase inversa (10-100 % acetonitrilo + ácido fórmico al 0,1 % en agua, durante 25 min) y se purificó adicionalmente mediante HPLC preparativa con las siguientes condiciones: Columna: Sunfire prep C18, 30*150 mm, 5 μm; Fase Móvil A: agua (ácido fórmico al 0,1%), Fase Móvil B: acetonitrilo; Tasa de flujo: 60 mL/min; Gradiente: 2% B a 22% B en 7 min, 22% B; Longitud de onda: 254/220 nm; RT1 (mín.): 6,75. Las fracciones puras se evaporaron para proporcionar el compuesto base (168,4 mg, 0,30 mmol, 19 % de rendimiento) como un sólido amarillo claro. ^{1}RMN H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,96 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,05 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,66-7,57 (m, 2H), 7,57-7,48 (m, 2H), 7,22 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,11 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,00-6,96 (m, 1H), 5,05-5,01 (m, 1H), 5,00 (m, 1H), 4,37 (d, *J* = 17,2 Hz, 1H), 4,24 (d, *J* = 17,2 Hz, 1H), 3,72-3,64 (m, 6H), 3,63-3,56 (m, 4H), 2,91-2,86 (m, 3H), 2,72-2,68 (m, 3H), 2,40 (m, 2H), 2,02-1,93 (m, 1H), 1,82 (m, 1H); MS (ESI) *m/z* 556,3 $[M+1]^+$.

Ejemplo S215. 3-(5-(((S)-1-((2-(4-Hidroxitetrahidro-2H-piran-4-il)quinolin-6-

il)metil)pirrolidin-3-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona



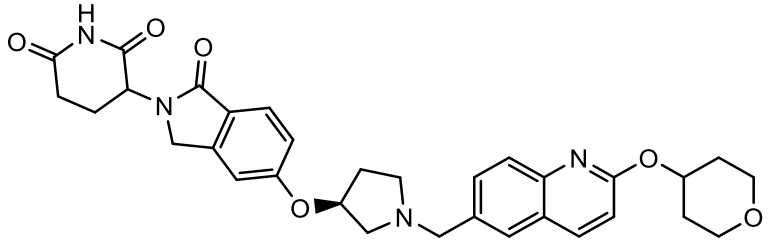
[00857] **2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)quinolina-6-carbaldehído.** Un vial que contenía 2-cloroquinolina-6-carbaldehído (250 mg, 1,305 mmol), Pd(dppf)Cl_2·DCM (53,3 mg, 0,065 mmol), 2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (548 mg, 2,61 mmol) y carbonato de cesio (1275 mg, 3,91 mmol) se cargó con 1,4-dioxano (4 mL) en atmósfera de argón. Se añadió agua desgasificada (1 mL) y la mezcla se calentó a 80 °C. Después de 4 horas, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con agua y acetato de etilo. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo adicional. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron. El producto en crudo se purificó por cromatografía en columna (sílice, 5 % a 100 % acetato de etilo en hexanos). Las fracciones que contenían el producto deseado se concentraron a presión reducida para proporcionar 2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)quinolina-6-carbaldehído (241,2 mg, 1,008 mmol, 77 % de rendimiento). MS (ESI) *m/z* 240,00 $[M+1]^+$.

[00858] **2-(4-Hidroxitetrahidro-2H-piran-4-il)quinolina-6-carbaldehído.** Un vial que contenía 2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)quinolina-6-carbaldehido (241,2 mg, 1,008 mmol) y Mn(dpm)3 (61,0 mg, 0,101 mmol) se cargó con diclorometano (2 mL) y 2-propanol (8 mL). La mezcla se agitó y se enfrió en un baño de hielo/agua a 0 °C bajo aire. A continuación, se añadió por goteo fenilsilano (0,199 mL, 1,613 mmol). Después de 1 h, se añadió más Mn(dpm)3 (61,0 mg, 0,101 mmol) y fenilsilano (0,199 mL, 1,613 mmol). Después de 3 horas, se añadió más Mn(dpm)3 (61,0 mg, 0,101 mmol) y fenilsilano (0,199 mL, 1,613 mmol). Después de 4 horas, la mezcla de reacción se cargó directamente sobre gel de sílice y se purificó (0 % a 10 % MeOH en diclorometano). Las fracciones que contenían el producto deseado se concentraron a presión reducida. El material se volvió a purificar por cromatografía en columna (sílice, 5% a 100% acetato de etilo en hexanos). Las fracciones que contenían el producto deseado se concentraron a presión reducida para proporcionar 2-(4-hidroxitetrahidro-2H-piran-4-il)quinolina-6-carbaldehído (66 mg, 0,257 mmol, 25,4 % de rendimiento). El material se usó sin purificación adicional. MS (ESI) *m/z* 258,20 $[M+1]^+$.

[00859] **3-(5-(((S)-1-((2-(4-hidroxitetrahidro-2H-piran-4-il)quinolin-6-il)metil)pirrolidin-3-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona.** Un vial que contenía 2-(4-hidroxitetrahidro-2H-piran-4-il)quinolina-6-carbaldehído (63,3 mg, 0,246 mmol) y 3-(1-oxo-5-(((S)-pirrolidin-3-il)oxi)isoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona, HCl (50 mg, 0,137 mmol) se

cargó con N,N-diisopropiletilamina (0,048 mL, 0,273 mmol), ácido acético (0,039 mL, 0,683 mmol)) y acetonitrilo (2 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 min y luego se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (57,9 mg, 0,273 mmol). Después de agitar durante la noche, la mezcla de reacción se diluyó con agua/MeOH, se filtró y se purificó por HPLC de fase inversa (5% a 95% acetonitrilo en agua, modificador de acetato de amonio 10 mM). Las fracciones que contenían el producto deseado se concentraron a presión reducida, luego se congelaron y liofilizaron. A continuación, el material obtenido se volvió a disolver en agua/MeCN 1:1, se congeló y liofilizó para proporcionar 3-(5-(((S)-1-((2-(4-hidroxitetrahidro-2H-piran-4-il)quinolin-6-il)metil)pirrolidin-3-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona, sal de ácido acético (11,4 mg, 0,019 mmol, 14,11 % de rendimiento). RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6) δ = 10,95 (s, 1H), 8,33 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,93 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,86 - 7,82 (m, 2H), 7,72 (dd, J = 1,7, 8,6 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,10 (s, 1H), 7,00 (dd, J = 2,1, 8,5 Hz, 1H), 5,47 (s, 1H), 5,08 - 4,97 (m, 2H), 4,40 - 4,32 (m, 1H), 4,27 - 4,19 (m, 1H), 3,85 - 3,74 (m, 7H), 2,99 - 2,85 (m, 2H) , 2,80 - 2,74 (m, 1H), 2,72 - 2,66 (m, 1H), 2,63 - 2,53 (m, 1H), 2,37 - 2,23 (m, 4H), 2,01 - 1,92 (m, 1H), 1,88 - 1,79 (m, 1H), 1,58 (br d, J = 12,6 Hz, 2H); MS (ESI) *m/z* 571,20 $[M+1]^+$.

Ejemplo S216. 3-(1-Oxo-5-(((S)-1-((2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)quinolin-6-il)metil)pirrolidin-3-il)oxi)isoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona



[00860] **2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)quinolin-6-carboxilato de metilo.** Un vial que contenía 2-cloroquinolina-6-carboxilato de metilo (150 mg, 0,677 mmol), tetrahidro-2H-piran-4-ol (0,077 mL, 0,812 mmol), carbonato de cesio (441 mg, 1,354 mmol) y Josiphos SL- J009-1 Pd G3 (31,8 mg, 0,034 mmol) se purgó con argón. Se añadió tolueno (3 mL) y la mezcla se calentó a 90 °C durante la noche. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo. A continuación, la mezcla se filtró a través de Celite y se concentró a presión reducida. El producto en crudo se purificó por cromatografía en columna (5 % a 100 % acetato de etilo en hexanos). Las fracciones que contenían el producto deseado se concentraron a presión reducida para proporcionar 2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)quinolin-6-carboxilato de metilo (139,5 mg, 0,486 mmol, 71,7 % de rendimiento). MS (ESI) *m/z* 288,20 $[M+1]^+$.

[00861] **(2-((Tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)quinolin-6-il)metanol.** Un vial que contenía 2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)quinolin-6-carboxilato de metilo (139,5 mg, 0,486 mmol) se cargó con tetrahidrofurano (3 mL) y borohidruro de litio (21,15 mg, 0,971 mmol). La mezcla se

agitó a temperatura ambiente durante la noche. Quedó algo de material de partida, por lo que se añadió borohidruro de litio adicional (21,15 mg, 0,971 mmol) y la mezcla se agitó. Una vez completada, la mezcla se inactivó con cloruro de amonio acuoso saturado y se extrajo 3x con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron para proporcionar (2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)quinolin-6-il)metanol (111,6 mg, 0,430 mmol, 89 % de rendimiento). MS (ESI) *m/z* 260,20 $[M+1]^+$.

[00862] **2-((Tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)quinolina-6-carbaldehído.** Un vial que contenía (2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)quinolin-6-il)metanol (111,6 mg, 0,430 mmol) y diclorometano (5 mL) se cargó con peryodinano Dess-Martin (365 mg , 0,861 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se inactivó con carbonato de potasio acuoso al 10 % y tiosulfato de sodio acuoso saturado y se agitó durante 30 min. A continuación, la mezcla se diluyó con acetato de etilo. Las capas se separaron y la capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró para proporcionar 2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)quinolin-6-carbaldehído con un rendimiento cuantitativo. El material se usó sin purificación adicional. MS (ESI) *m/z* 258,20 $[M+1]^+$.

[00863] **3-(1-Oxo-5-(((S)-1-((2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)quinolin-6-il)metil)pirrolidin-3-il)oxi)isoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona.** Un vial que contenía 2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)quinolina-6-carbaldehído (114 mg, 0,444 mmol) y 3-(1-oxo-5-(((S)-pirrolidin-3-il)oxi)isoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona, HCl (65 mg, 0,178 mmol) se cargó con ácido acético (0,05 mL) y sulfóxido de dimetilo (1 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente y se añadió una solución de decaborano (10,86 mg, 0,089 mmol) en sulfóxido de dimetilo (1 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se diluyó con MeOH, se filtró y se purificó por HPLC (5 % a 95 % acetonitrilo en agua, modificador de acetato de amonio 10 mM). Las fracciones que contenían el producto deseado se concentraron mediante Genevac. El material obtenido se volvió a disolver en agua/acetonitrilo 1:1, se congeló y se liofilizó. El material se volvió a disolver en agua/acetonitrilo 1:1, se congeló y se liofilizó para proporcionar 3-(1-oxo-5-(((S)-1-((2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)quinolin-6-il)metil)pirrolidin-3-il)oxi)isoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (35,5 mg, 0,062 mmol, 35 % de rendimiento). ^{1}RMN H (400 MHz, DMSO-d6) δ = 10,95 (s, 1H), 8,20 (dd, J = 1,5, 8,9 Hz, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,71 - 7,68 (m, 1H), 7,64 - 7,55 (m, 2H), 7,10 (s, 1H), 7,02 - 6,95 (m, 2H), 5,44 - 5,35 (m, 1H), 5,05 (dd, J = 5,0, 13,3 Hz, 1H), 5,02 - 4,95 (m, 1H), 4,41 - 4,32 (m, 1H), 4,27 - 4,20 (m, 1H), 3,89 (td, J = 4,3, 11,7 Hz, 2H), 3,80 - 3,69 (m, 2H), 3,58 - 3,51 (m, 2H), 2,97 - 2,84 (m, 2H), 2,79 - 2,65 (m, 2H), 2,58 (br d, J = 16,6 Hz, 1H), 2,38 - 2,31 (m, 2H), 2,12 - 2,04 (m, 2H), 1,96 (tdd, J = 2,6, 5,0, 9,8 Hz, 1H), 1,90 - 1,80 (m, 1H), 1,73 - 1,62 (m, 2H). MS (ESI) *m/z* 571,20 $[M+1]^+$.

Ejemplos de biológicos

Ejemplo B1 Ensayo de degradación WEE1-ePL

[00864] Para generar células LentiX-WEE1-ePL-GSPT1-ND para el ensayo de degradación de WEE1, LentiX-HEK293T (Invitrogen) se transformó mediante lentivirus con un constructo de expresión WEE1 de longitud completa marcado con ePL de extremo C terminal (DiscoverX, Fremont, CA). Se introdujo un constructo lentiviral por separado para sobreexpresar una forma mutada de GSPT1, denominada GSPT1-GN, que contiene una mutación G576N y está truncada en los primeros 158 aminoácidos que no se unen a Cereblon. Las células se seleccionaron y mantuvieron en medio DMEM completo (DMEM, 10 % de FBS inactivado por calor, 400 µg/mL de geneticina y 1 µg/ml de puromicina a 37 °C y 5 % de CO_2). Las células se subcultivaron cada 3-4 días sembrando de nuevo $1x10^6$ células en un matraz T150.

[00865] Las células se distribuyeron en placas blancas de 384 pocillos (Corning #3570, NY) que se sembraron previamente con compuestos utilizando un dispensador acústico (sistema de transferencia acústica Echo, Beckman Coulter Life Sciences, Carlsbad, CA) como una curva dosis-respuesta de 10 puntos con una dilución de 3 veces a partir de 1 µm o 10 µm e incluye un control de DMSO. Se dispensaron veinticinco microlitros de medio que contenían 2500 células LentiX-oeWEE1-ePL por pocillo. Las placas de ensayo se incubaron a 37 °C con 5 % de CO2 durante cuatro horas (WEE1). Después de la incubación, se agregaron 25 µl de la solución de trabajo del reactivo de detección InCELL Hunter™ (DiscoverX, Fremont, CA) a cada pocillo y se incubaron a temperatura ambiente durante 30 minutos protegido de la luz. Después de 30 minutos, se leyó la luminiscencia en un luminómetro PHERAstar (Cary, NC).

[00866] Para determinar los valores máximos de la concentración efectiva media (EC50) para la degradación de WEE1-ePL, se utilizó un modelo logístico de cuatro parámetros: (Modelo sigmoidal dosis-respuesta) (FIT= (A+((B-A)/1+((C/x)^D)))) donde C es el punto de inflexión (EC50), D es la pendiente de Hill, y A y B son los límites inferior y superior del ajuste respectivamente). El límite inferior del ajuste (valor A) se denomina Ymin. El Ymin se restringió mediante el uso de un inhibidor de luciferasa a una concentración de 20 µM para inhibir completamente la señal de luciferasa y se usó como el valor de restricción Ymin= 0 dentro de cada ensayo. La restricción de límite máximo, Ymax, se deriva de manera similar utilizando el control DMSO. Las curvas se procesaron y evaluaron utilizando Activity Base (IDBS, Alameda, CA). Los resultados se muestran en la Tabla 2 a continuación.

Ejemplo B2 Ensayo de proliferación de células MKN45

[00867] Las células MKN45 se obtuvieron de los bancos internos de células de Celgene y se cultivaron en medios completos RPMI (RPMI-1640, penicilina/estreptomicina 1X, glutamina 1X, piruvato de sodio 1X, aminoácidos no esenciales, suero bovino fetal al 10 %, todos los componentes de Thermo-Fisher). Los compuestos se dispensaron en placas de 384 pocillos

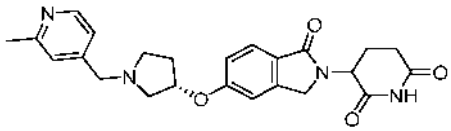
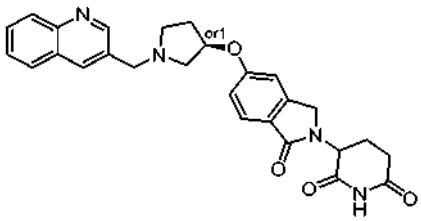
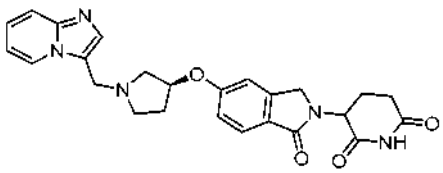
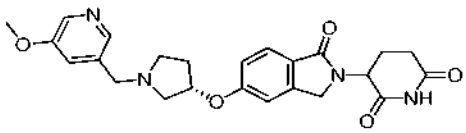
usando una impresora de compuestos HP DE300 por triplicado con 8 compuestos en cada placa. Para cada compuesto, se imprimió una respuesta a la dosis de 10 puntos en diluciones semilogarítmicas a partir de 1 μm o 10 μM. La concentración de DMSO se mantuvo constante para una concentración de ensayo final de 0,1 % por pocillo, suponiendo un volumen final de medio de 50 μL. Las placas de compuesto se sellaron y congelaron a -20 ºC hasta su uso.

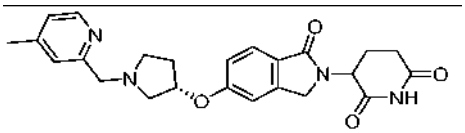
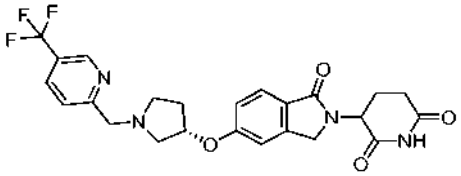
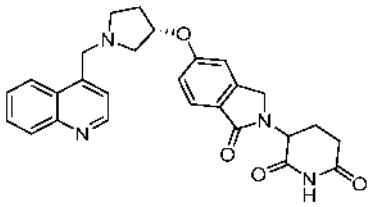
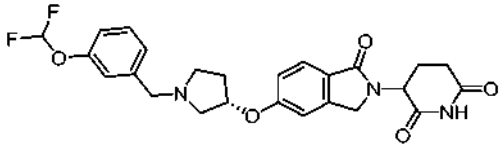
[00868] Para cada lote de ensayo, las placas de compuesto se descongelaron y se dejó que alcanzaran la temperatura ambiente, y las células se sembraron a razón de 400 células por pocillo en 50 ul de medio RPMI completo. Después de 120 horas de incubación a 37 °C y 5 % de CO2, las células se lisaron mediante la adición de 25 μL de reactivo Cell-Titer-Glo (Promega Corporation, Madison, WI), según las instrucciones del fabricante, protegidas de la luz, agitadas durante 45 minutos, y luminiscencia total leída por un lector de placas Perkin Elmer Envision. La señal de luminiscencia total se correlaciona linealmente con el número de células que quedan en el pocillo.

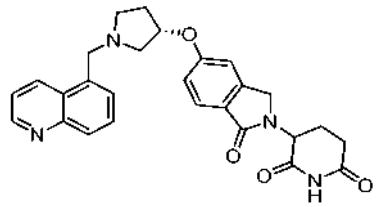
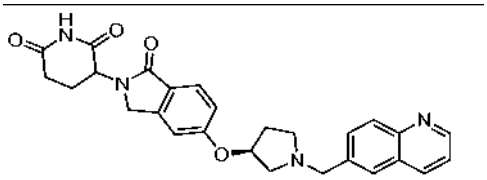
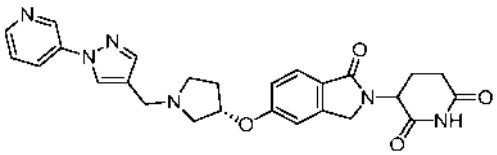
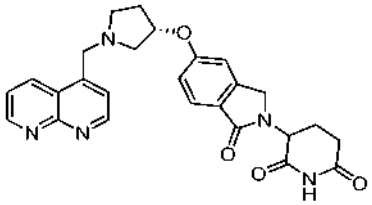
[00869] Los datos de luminiscencia se procesaron por placa al restar la luminiscencia del pocillo de "blanco" que solo tenía reactivo de todos los valores medidos y al calcular un porcentaje del valor de control de DMSO para cada pocillo de tratamiento. Luego, para determinar los valores máximos de la concentración efectiva media (EC50) para la inhibición del crecimiento celular, se ajustó un modelo logístico de cuatro parámetros a los datos para cada compuesto normalizado con DMSO: Modelo sigmoidal de dosis-respuesta: (FIT= (A+((B-A)/1+((C/x)^D)))) donde C es el punto de inflexión (EC50), D es la pendiente de Hill y A y B son los límites inferior y superior del ajuste respectivamente. El límite inferior del ajuste (valor A) se denomina Ymin calculado. El porcentaje mínimo de control de DMSO que se observa en las concentraciones probadas para cada compuesto se etiqueta como "Ymin-obs" y se registró e informó en las tablas. Las curvas de ajuste sigmoidal se procesaron y evaluaron utilizando Activity Base (IDBS, Alameda, CA). Los resultados se muestran en la Tabla 2 a continuación.

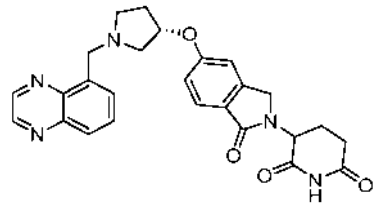
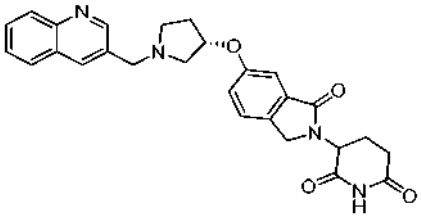
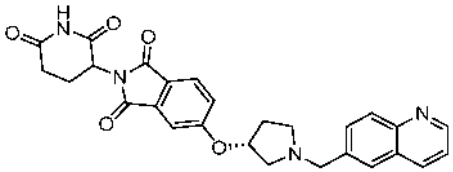
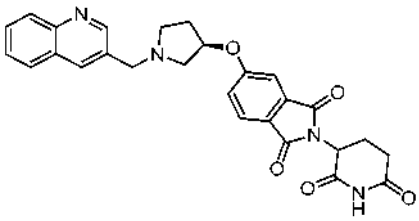
Tabla 2. Proliferación de células MKN45 y degradación de WEE1-ePL.

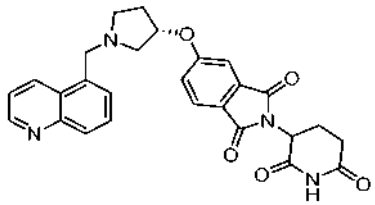
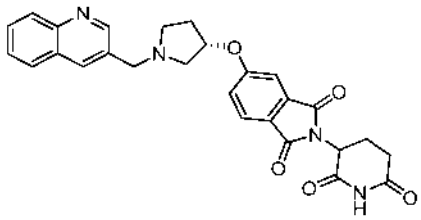
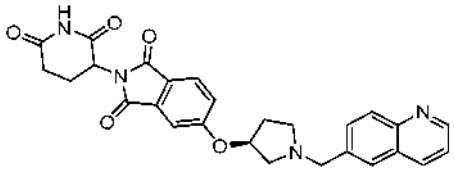
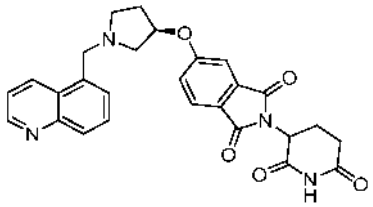
Estructura y nombre IUPAC	**Prolif. de células MKN45 120h (EC50, uM)**	**Prolif. de células MKN45 120h (Ymin-Obs)**	**Degradación 293T-LentiX WEE1-ePL 4h (EC50, uM)**	**Degradación 293T-LentiX WEE1-ePL 4hr (Ymin)**

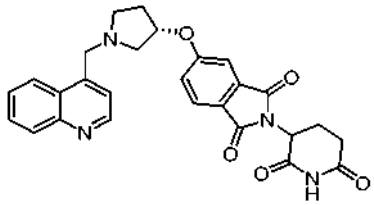
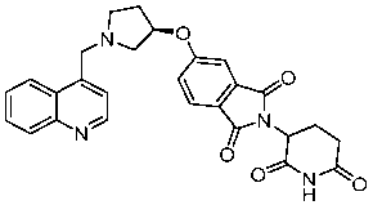
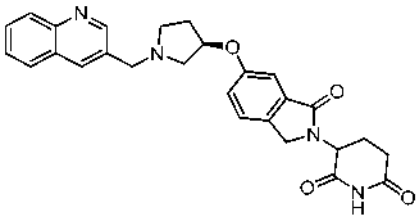
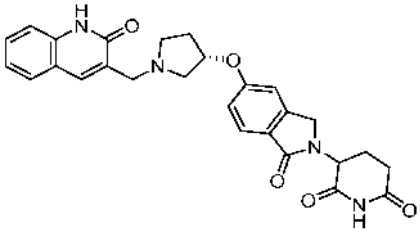
 3-(5-{[(3S)-1-[(2-metilpiridin-4-il)metil]pirrolidin-3-il]oxi}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona	0,6633755	37,845	0,039503	39,18
 rel-3-(1-oxo-5-{[(3R)-1-[(quinolin-3-il)metil]pirrolidin-3-il]oxi}-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona	0,057046645	11,38741935	0,006569615	26,81820513
 3-(5-{[(3S)-1-({imidazo[1,2-a]piridin-3-il}metil)pirrolidin-3-il]oxi}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona	0,933063	21,75	0,149572	33,52
 3-(5-{[(3S)-1-[(5-metoxipiridin-3-il)metil]pirrolidin-3-il]oxi}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona	3,320361	48,12	0,061426	37,55

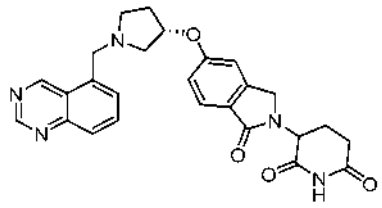
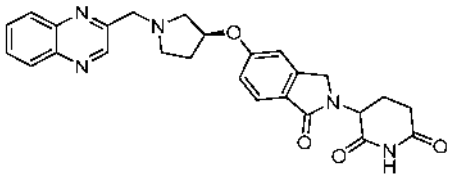
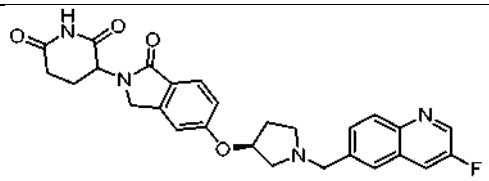
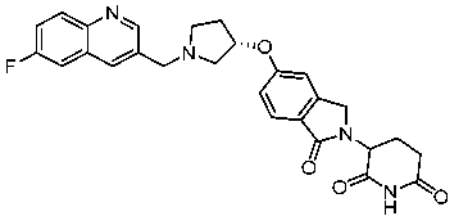
 3-(5-{[(3S)-1-[(4-metilpiridin-2-il)metil]pirrolidin-3-il]oxi}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona	1,327792	42,67	0,065356	38,55
 3-(1-oxo-5-{[(3S)-1-{[5-(trifluorometil)piridin-2-il]metil}pirrolidin-3-il]oxi}-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona	0,363226	65,6	0,0526	53,66
 3-(1-oxo-5-{[(3S)-1-[(quinolin-4-il)metil]pirrolidin-3-il]oxi}-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona	0,056826	13,21	0,023417	33,025
 3-(5-{[(3S)-1-{[3-(difluorometoxi)fenil]metil}pirrolidin-3-il]oxi}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona			0,196412	75,96

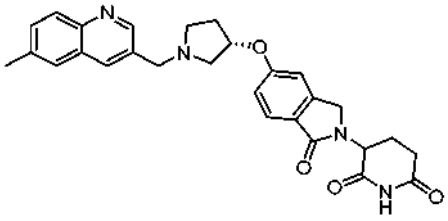
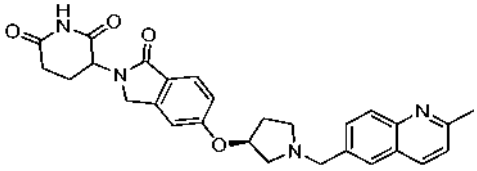
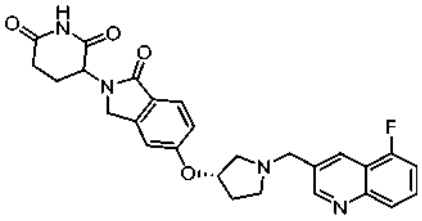
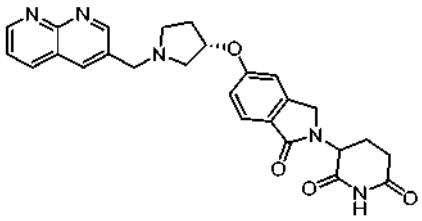
 3-(1-oxo-5-{[(3S)-1-[(quinolin-5-il)metil]pirrolidin-3-il]oxi}-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona	0,104477	19	0,014628	32,69
 3-(1-oxo-5-{[(3S)-1-[(quinolin-6-il)metil]pirrolidin-3-il]oxi}-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona	0,030351345	14,86640181	0,003450571	28,66489529
 3-(1-oxo-5-{[(3S)-1-{[1-(piridin-3-il)-1H-pirazol-4-il]metil}pirrolidin-3-il]oxi}-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona	0,269396	11,53	0,0598245	31,735
 3-(5-{[(3S)-1-[(1,8-naftiridin-4-il)metil]pirrolidin-3-il]oxi}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona			10	96,5

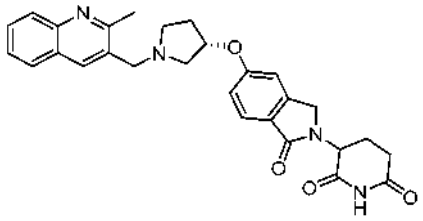
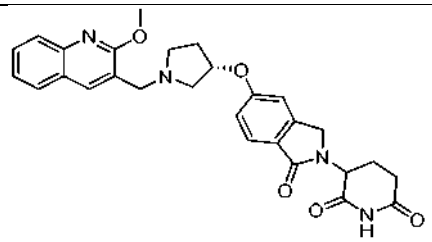
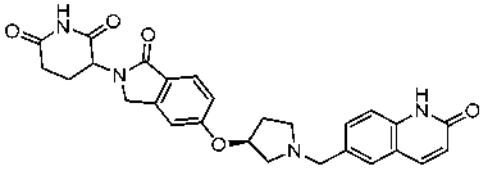
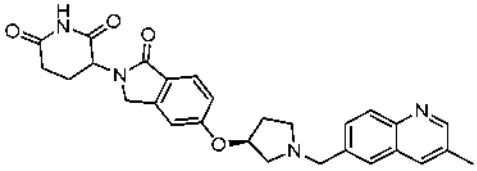
 3-(1-oxo-5-{[(3S)-1-[(quinoxalin-5-il)metil]pirrolidin-3-il]oxi}-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona			0,173918	53,34
 3-(1-oxo-6-{[(3S)-1-[(quinolin-3-il)metil]pirrolidin-3-il]oxi}-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona	0,04238	12,43	0,008740333	27,97666667
 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-{[(3R)-1-[(quinolin-6-il)metil]pirrolidin-3-il]oxi}-2,3-dihidro-1H-isoindol-1,3-diona			10	83,71
 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-{[(3R)-1-[(quinolin-3-il)metil]pirrolidin-3-il]oxi}-2,3-dihidro-1H-isoindol-1,3-diona			10	86,31

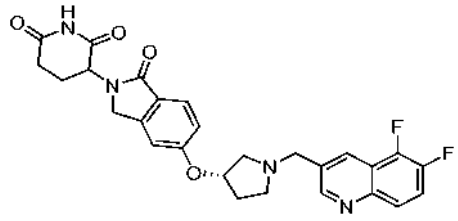
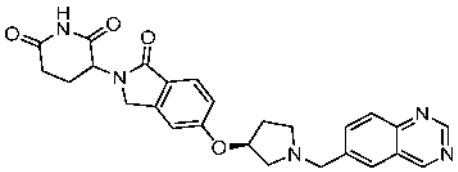
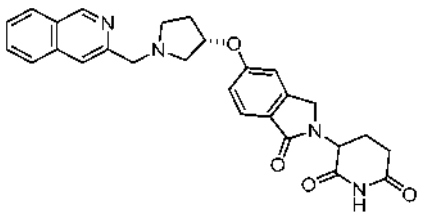
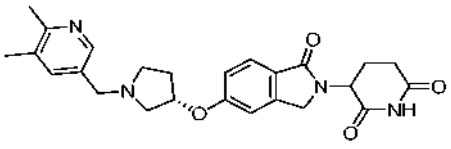
 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-{[(3S)-1-[(quinolin-5-il)metil]pirrolidin-3-il]oxi}-2,3-dihidro-1H-isoindol-1,3-diona	2,230758	44,93	0,07923	30,52
 (2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-{[(3S)-1-[(quinolin-il)metil]pirrolidin-3-il]oxi}-2,3-dihidro-1H-isoindol-1,3-diona	0,62083	15,39	0,032925	30,205
 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-{[(3S)-1-[(quinolin-6-il)metil]pirrolidin-3-il]oxi}-2,3-dihidro-1H-isoindol-1,3-diona	1,026554	21,24	0,0434075	29,65
 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-{[(3R)-1-[(quinolin- 5-il)metil]pirrolidin-3-il]oxi}-2,3-dihidro-1H-isoindol-1,3-diona			10	89,045

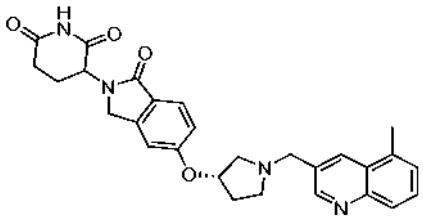
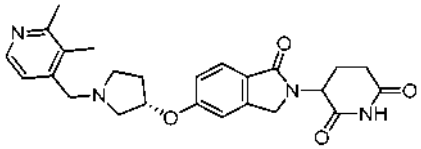
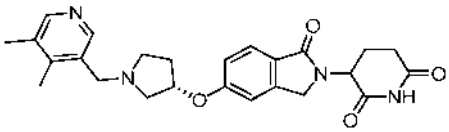
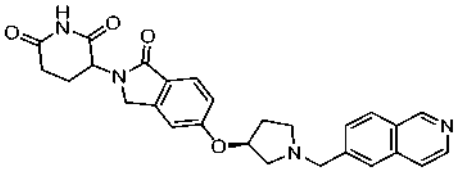
 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-{[(3S)-1-[(quinolin-4-il)metil]pirrolidin-3-il]oxi}-2,3-dihidro-1H-isoindol-1,3-diona	2,506428	48,18	1,2262045	38,05
 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-{[(3R)-1-[(quinolin-4-il)metil]pirrolidin-3-il]oxi}-2,3-dihidro-1H-isoindol-1,3-diona			10	90,1
 3-(1-oxo-6-{[(3R)-1-[(quinolin-3-il)metil]pirrolidin-3-il]oxi}-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona			10	89,42
 3-(1-oxo-5-{[(3S)-1-[(2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)metil]pirrolidin-3-il]oxi}-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona	1,71259525	30,3825	0,11215	37,28

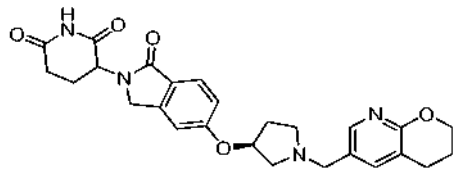
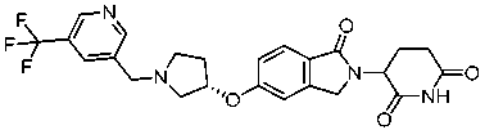
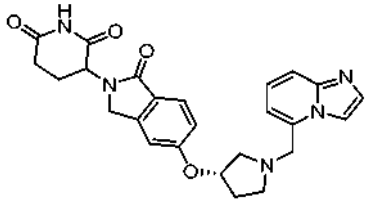
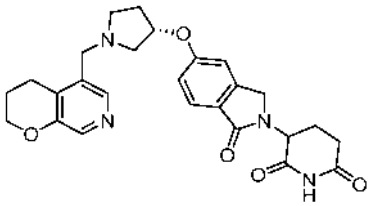
 3-(1-oxo-5-{[(3S)-1-[(quinazolin-5-il)metil]pirrolidin-3-il]oxi}-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona			0,407676	58,74
 3-(1-oxo-5-{[(3S)-1-[(quinoxalin-2-il)metil]pirrolidin-3-il]oxi}-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona	10	64,16	0,046914	43,82
 3-(5-{[(3S)-1-[(3-fluoroquinolin-6-il)metil]pirrolidin-3-il]oxi}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona	0,07574625	19,555	0,0087155	34,66
 3-(5-{[(3S)-1-[(6-fluoroquinolin-3-il)metil]pirrolidin-3-il]oxi}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona	0,064515	16,03	0,0091915	30,015

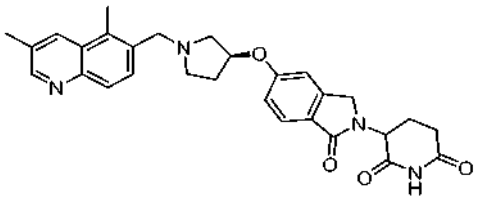
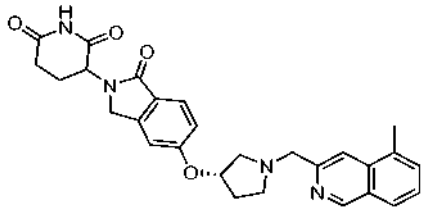
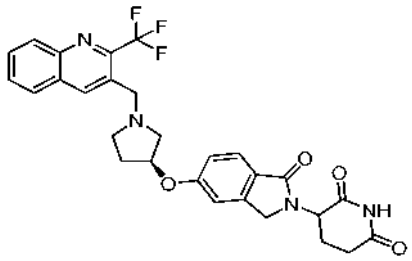
 3-(5-{[(3S)-1-[(6-metilquinolin-3-il)metil]pirrolidin-3-il]oxi}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona	0,033637	13,08	0,0093805	29,6
 3-(5-{[(3S)-1-[(2-metilquinolin-6-il)metil]pirrolidin-3-il]oxi}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona	0,022320042	13,84899541	0,003809	30,29857143
 3-(5-{[(3S)-1-[(5-fluoroquinolin-3-il)metil]pirrolidin-3-il]oxi}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona	0,30914	35,14	0,012014	31,52
 3-(5-{[(3S)-1-[(1,8-naftiridin-3-il)metil]pirrolidin-3-il]oxi}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona	0,547009	12,27	0,070645	27,365

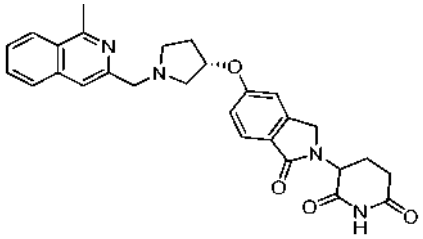
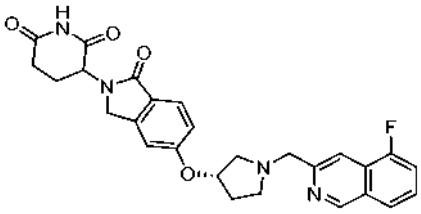
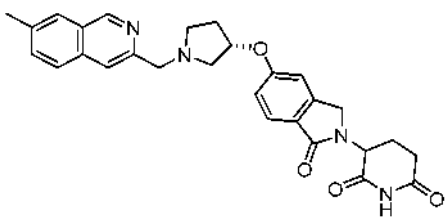
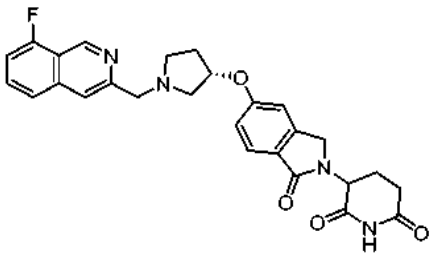
 3-(5-{[(3S)-1-[(2-metilquinolin-3-il)metil]pirrolidin-3-il]oxi}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona	0,034762	11,29	0,00804	34,08
 3-(5-{[(3S)-1-[(2-metoxiquinolin-3-il)metil]pirrolidin-3-il]oxi}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona			0,018316	45,09
 3-(1-oxo-5-{[(3S)-1-[(2-oxo-1,2-dihidroquinolin-6-il)metil]pirrolidin-3-il]oxi}-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona	0,609514	17,75	0,074688	40,56
 3-(5-{[(3S)-1-[(3-metilquinolin-6-il)metil]pirrolidin-3-il]oxi}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona	0,063518	21,51	0,004468	38,21

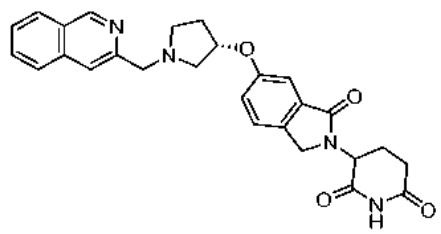
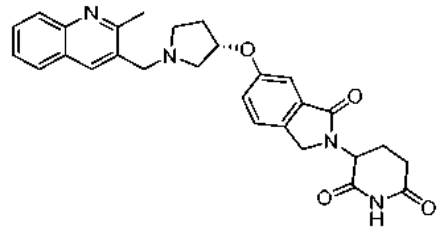
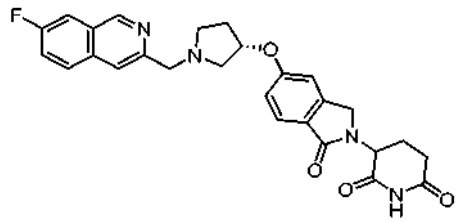
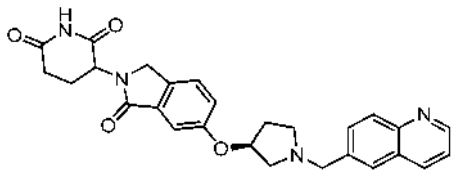
 3-(5-{[(3S)-1-[(5,6-difluoroquinolin-3-il)metil]pirrolidin-3-il]oxi}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona	0,165523	44,73	0,0133	43,98
 3-(1-oxo-5-{[(3S)-1-[(quinazolin-6-il)metil]pirrolidin-3-il]oxi}-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona	0,283614	20,44	0,056952	36,57
 3-(5-{[(3S)-1-[(isoquinolin-3-il)metil]pirrolidin- 3-il]oxi}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona	0,0441085	13,47	0,0040475	30,345
 3-(5-{[(3S)-1-[(5,6-dimetilpiridin-3-il)metil]pirrolidin-3-il]oxi}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona	0,955095	43,03	0,025945	35,675

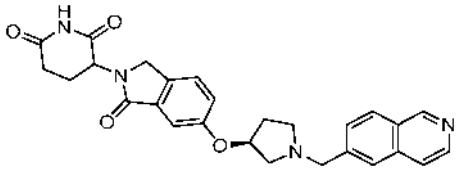
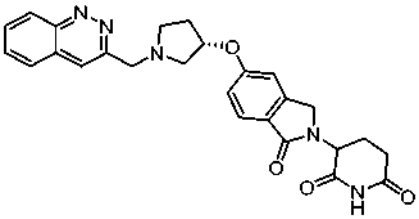
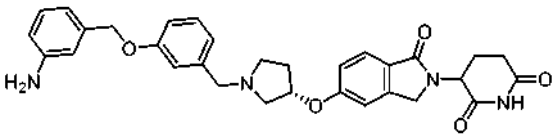
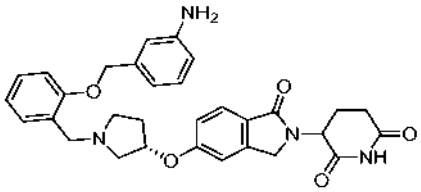
 3-(5-{[(3S)-1-[(5-metilquinolin-3-il)metil]pirrolidin-3-il]oxi}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona	0,036988	12,09	0,0053135	26,805
 3-(5-{[(3S)-1-[(2,3-dimetilpiridin-4-il)metil]pirrolidin-3-il]oxi}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona			0,054474	43,42
 3-(5-{[(3S)-1-[(4,5-dimetilpiridin-3-il)metil]pirrolidin-3-il]oxi}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona	0,407493	62,92	0,04072	37,63
 3-(5-{[(3S)-1-[(isoquinolin-6-il)metil]pirrolidin-3-il]oxi}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona	0,052749	15,77	0,017021	25,71

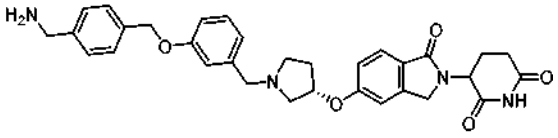
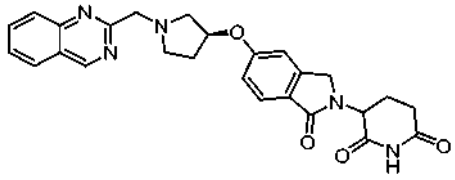
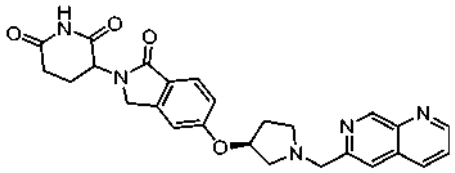
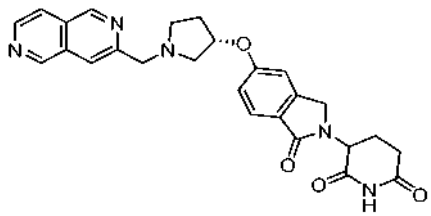
 3-(1-oxo-5-{[(3S)-1-({2H,3H,4H-pirano[2,3- b]piridin-6-il}metil)pirrolidin-3-il]oxi}-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona	1,120987	23,52	0,03539	33,245
 3-(1-oxo-5-{[(3S)-1-{[5-(trifluorometil)piridin-3-il]metil}pirrolidin-3-il]oxi}-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona	0,8415	54,82	0,036882	33,76
 3-(5-{[(3S)-1-({imidazo[1,2-a]piridin-5-il}metil)pirrolidin-3-il]oxi}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona			0,182977	57,26
 3-(1-oxo-5-{[(3S)-1-({2H,3H,4H-pirano[2,3- c]piridin-5-il}metil)pirrolidin-3-il]oxi}-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona	0,0699245	11,03	0,0246025	29,38

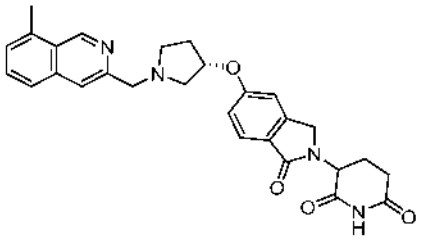
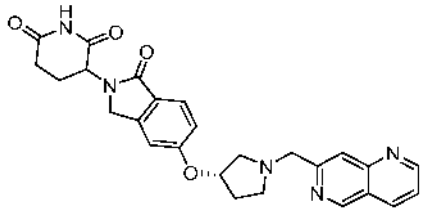
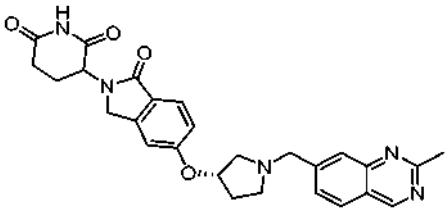
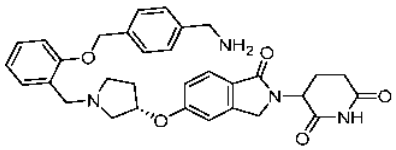
 3-(5-{[(3S)-1-[(3,5-dimetilquinolin-6-il)metil]pirrolidin-3-il]oxi}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona	0,093771	53,11	0,007921	39,05
 3-(5-{[(3S)-1-[(5-metilisoquinolin-3-il)metil]pirrolidin-3-il]oxi}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona	0,086097	19,01	0,004625	31,91
 3-(1-oxo-5-{[(3S)-1-{[2-(trifluorometil)quinolin-3-il]metil}pirrolidin-3-il]oxi}-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona	0,257403	73,03	0,029281	39,87

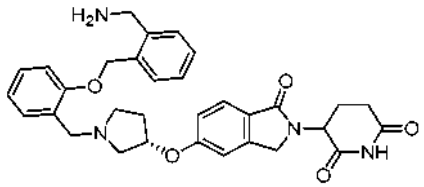
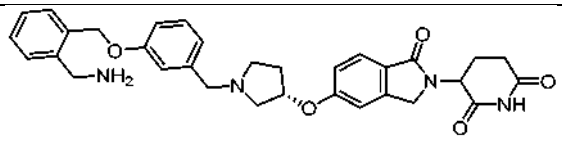
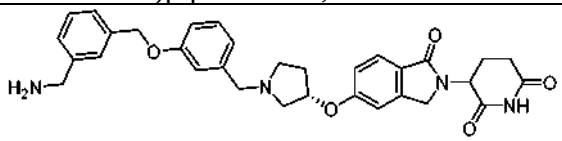
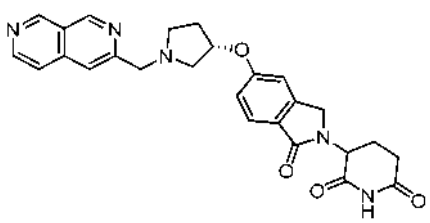
 3-(5-{[(3S)-1-[(1-metilisoquinolin-3-il)metil]pirrolidin-3-il]oxi}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona	5,040958	50,77	0,031013	47,56
 3-(5-{[(3S)-1-[(5-fluoroisoquinolin-3-il)metil]pirrolidin-3-il]oxi}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona	0,185365	53,33	0,01330	43,45
 3-(5-{[(3S)-1-[(7-metilisoquinolin-3-il)metil]pirrolidin-3-il]oxi}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona	0,070726	15,68	0,0122215	32,315
 3-(5-{[(3S)-1-[(8-fluoroisoquinolin-3-il)metil]pirrolidin-3-il]oxi}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona	0,024387	10,49	0,005324	30,295

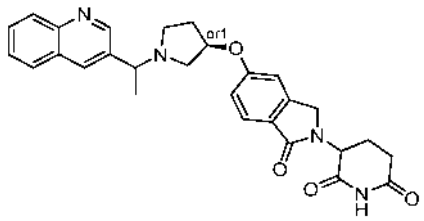
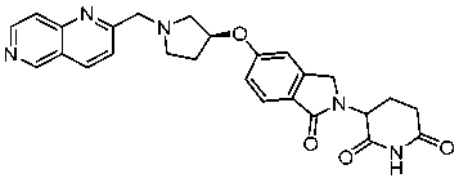
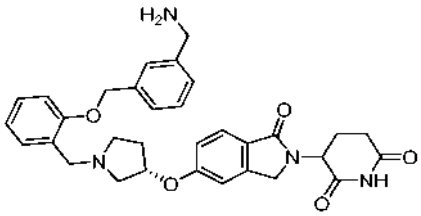
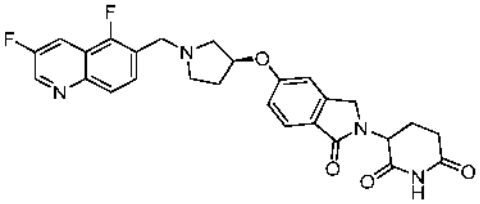
 3-(6-{[(3S)-1-[(isoquinolin-3-il)metil]pirrolidin-3-il]oxi}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona	0,000399	82,45	10	93,8
 3-(6-{[(3S)-1-[(2-metilquinolin-3-il)metil]pirrolidin-3-il]oxi}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona		79,9	10	87,055
 3-(5-{[(3S)-1-[(7-fluoroisoquinolin-3-il)metil]pirrolidin-3-il]oxi}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona	0,02482	10,88	0,004934	28,82
 3-(1-oxo-6-{[(3S)-1-[(quinolin-6-il)metil]pirrolidin-3-il]oxi}-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona	0,014554	82,37	10	88,79

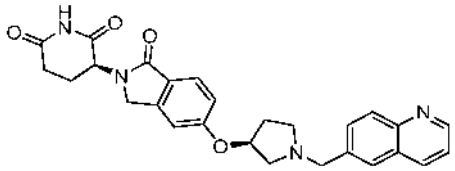
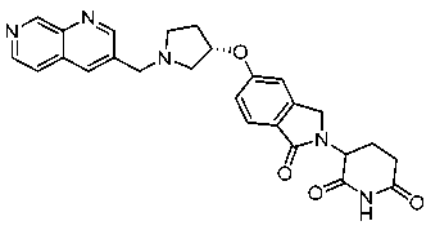
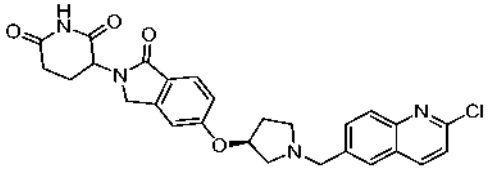
 3-(6-{[(3S)-1-[(isoquinolin-6-il)metil]pirrolidin-3-il]oxi}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona			10	80,095
 3-(5-{[(3S)-1-[(cinnolin-3-il)metil)pirrolidin-3-il]oxi}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona	0,066291	8,97	0,012468	26,03333333
 3-(5-{[(3S)-1-({3-[(3-aminofenil)metoxi]fenil}metil)pirrolidin-3-il]oxi}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona			0,817948	78,15
 3-(5-{[(3S)-1-({2-[(3-aminofenil)metoxi]fenil}metil)pirrolidin-3-il]oxi}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona			10	92,17

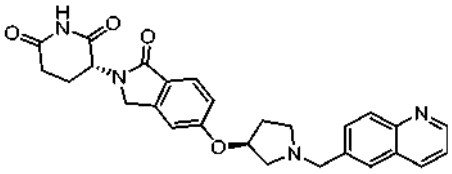
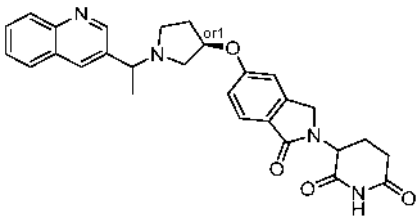
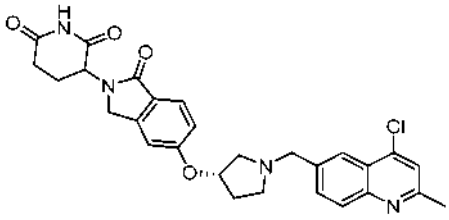
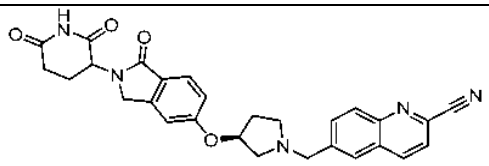
 3-(5-{[(3S)-1-[(3-{[4-(aminometil)fenil]metoxi}fenil)metil]pirrolidin-3-il]oxi}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il) piperidina-2,6-diona			10	87
 3-(1-oxo-5-{[(3S)-1-[(quinazolin-2-il)metil]pirrolidin-3-il]oxi}-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona	4,772416	74,28	0,051934	48,23
 3-(5-{[(3S)-1-[(1,7-naftiridin-6-il)metil]pirrolidin-3-il]oxi}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona	0,101741	9,59	0,014721	26,505
 3-(5-{[(3S)-1-[(2,6-naftiridin-3-il)metil]pirrolidin-3-il]oxi}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona	0,543563	24,28	0,039919	34,11

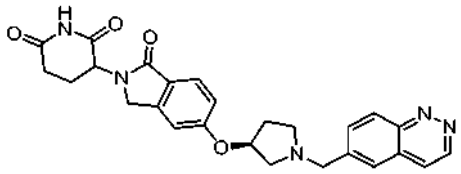
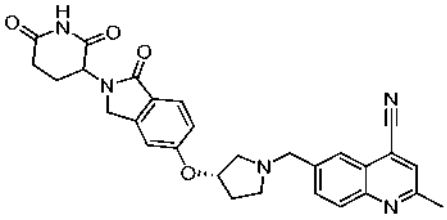
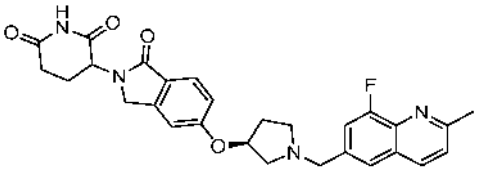
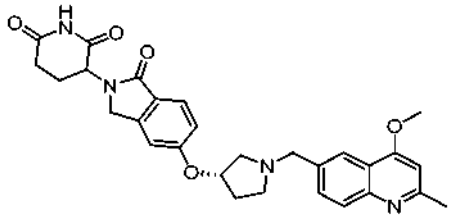
 3-(5-{[(3S)-1-[(8-metilisoquinolin-3-il)metil]pirrolidin-3-il]oxi}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona	0,117738	19,68	0,006413	32,22
 3-(5-{[(3S)-1-[(1,6-naftiridin-7-il)metil]pirrolidin-3-il]oxi}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona	0,960129	84,48	0,122291	67,53
 3-(5-{[(3S)-1-[(2-metilquinazolin-7-il)metil]pirrolidin-3-il]oxi}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona	0,364974	32,41	0,065544	35,02
 3-(5-{[(3S)-1-[(2-{[4-(aminometil)fenil]metoxi}fenil)metil]pirrolidin-3-il]oxi}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona			10	88,71

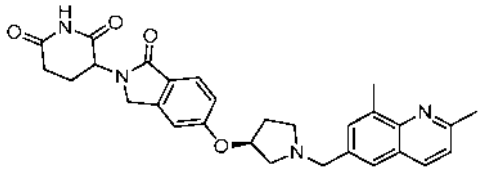
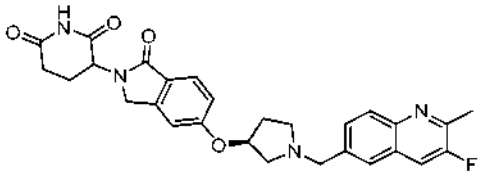
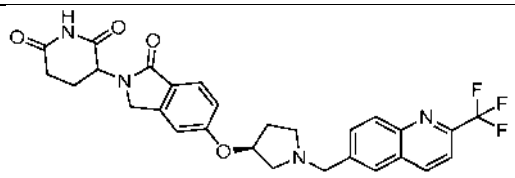
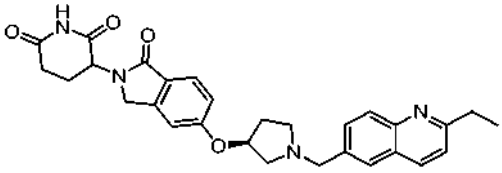
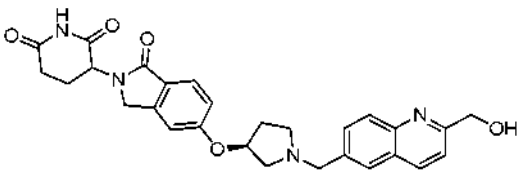
 3-(5-{[(3S)-1-[(2-{[2-(aminometil)fenil]metoxi}fenil)metil]pirrolidin-3-il]oxi}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona			10	89,91
 3-(5-{[(3S)-1-[(3-{[2-(aminometil)fenil]metoxi}fenil)metil]pirrolidin-3-il]oxi}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona			10	74,31
 3-(5-{[(3S)-1-[(3-{[3-(aminometil)fenil]metoxi}fenil)metil]pirrolidin-3-il]oxi}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona			10	81,05
 3-(5-{[(3S)-1-[(2,7-naftiridin-3-il)metil]pirrolidin-3-il]oxi}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona	0,098842	6,92	0,0193435	28,095

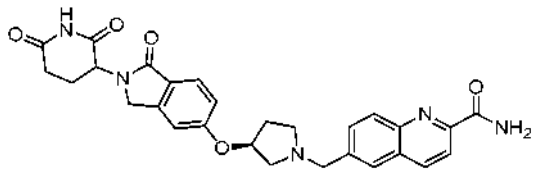
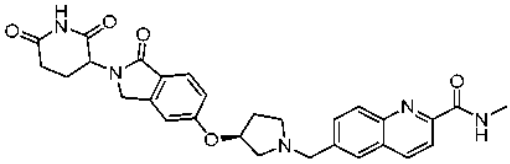
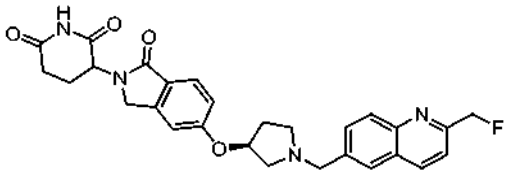
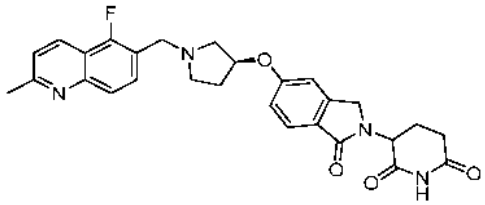
 rel-3-(1-oxo-5-{[(3R)-1-[1-(quinolin-3-il)etil]pirrolidin-3-il]oxi}-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona	10	84,97	0,041372	58,885
 3-(5-{[(3S)-1-[(1,6-naftiridin-2-il)metil]pirrolidin-3-il]oxi}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona			0,108575	42,7
 3-(5-{[(3S)-1-[(2-{[3-(aminometil)fenil]metoxi}fenil)metil]pirrolidin-3-il]oxi}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona			10	87,63
 3-(5-{[(3S)-1-[(3,5-difluoroquinolin-6-il)metil]pirrolidin-3-il]oxi}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona	0,038347	12,86	0,008713	28,96

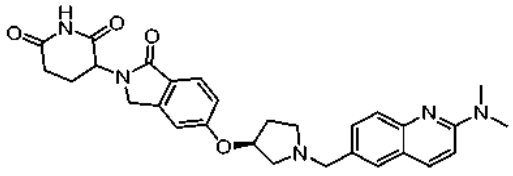
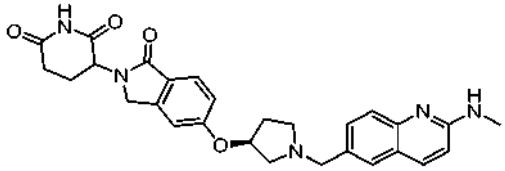
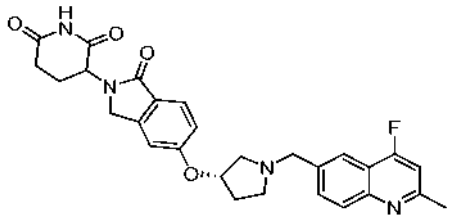
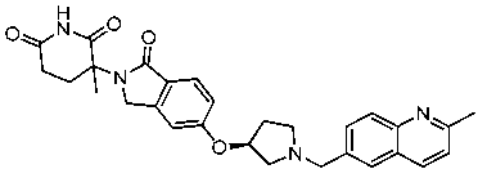
3-(1-oxo-5-{[(3S)-1-{[(2-^{2}H)quinolin-3-il]metil}pirrolidin-3-il]oxi}-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona	0,028459	9,675	0,0084115	25,75
 (3S)-3-(1-oxo-5-{[(3S)-1-[(quinolin-6-il)metil]pirrolidin-3-il]oxi}-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona	0,0314325	12,265	0,007421	26,52
 3-(5-{[(3S)-1-[(1,7-naftiridin-3-il)metil]pirrolidin-3-il]oxi}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona	0,092305	9,14	0,020827	26,94
 3-(5-{[(3S)-1-[(2-cloroquinolin-6-il)metil]pirrolidin-3-il]oxi}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona	0,00958	12,57	0,0028185	29,2

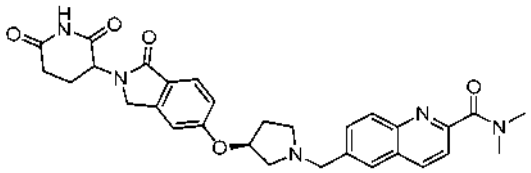
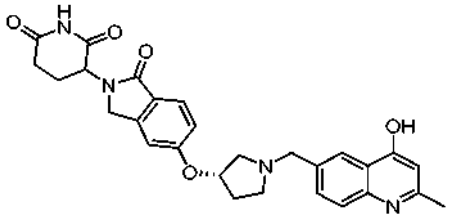
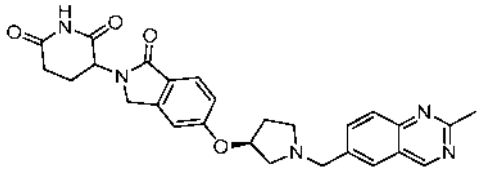
 (3R)-3-(1-oxo-5-{[(3S)-1-[(quinolin-6-il)metil]pirrolidin-3-il]oxi}-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona	0,026473	12,45	0,003552	26,94
 rel-3-(1-oxo-5-{[(3R)-1-[1-(quinolin-3-il)etil]pirrolidin-3-il]oxi}-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona	10	76,71	0,083399	50,89
 3-(5-{[(3S)-1-[(4-cloro-2-metilquinolin-6-il)metil]pirrolidin-3-il]oxi}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona	0,391693	44,06	0,004288	32,06
 6-{[(3S)-3-{[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxo-2,3 dihidro-1H-isoindol-5-il]oxi}pirrolidin-1-il]metil}quinolin-2-carbonitrilo	0,007922893	9,503565765	0,003054302	27,48620544

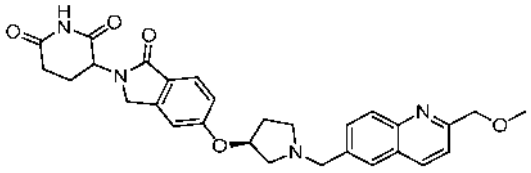
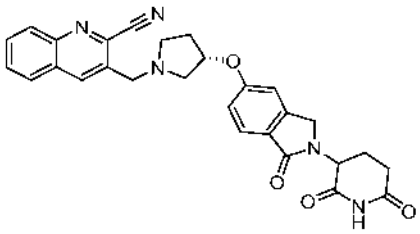
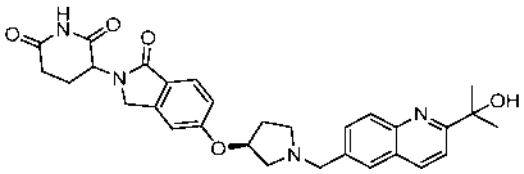
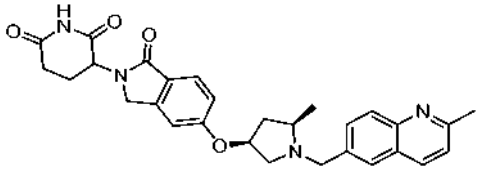
 3-(5-{[(3S)-1-[(cinnolin-6-il)metil]pirrolidin-3-il]oxi}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona	0,032832	8,19	0,0125155	26,65
 6-{[(3S)-3-{[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxo-2,3dihidro-1H-isoindol-5-il]oxi}pirrolidin-1-il]metil}-2-metilquinolina-4-carbonitrilo	10	86,89	0,0207185	66,8
 3-(5-{[(3S)-1-[(8-fluoro-2-metilquinolin-6-il)metil]pirrolidin-3-il]oxi}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona	0,0031975	7,555	0,001039667	25,34666667
 3-(5-{[(3S)-1-[(4-metoxi-2-metilquinolin-6-il)metil]pirrolidin-3-il]oxi}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona	1,498301	47,92	0,0268145	44,38

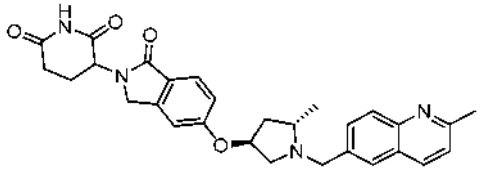
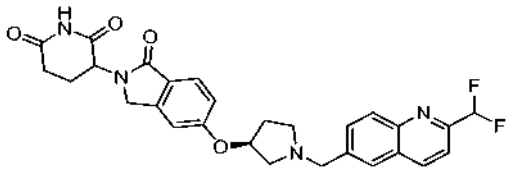
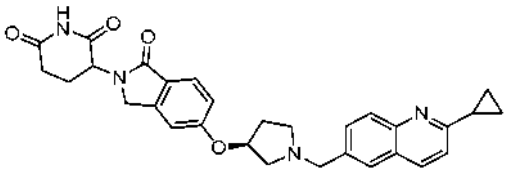
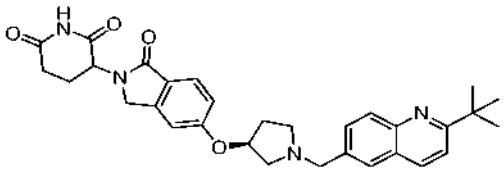
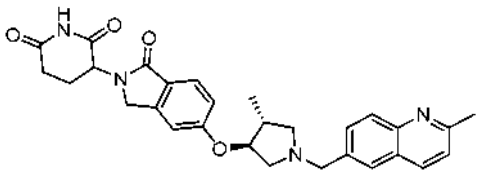
 3-(5-{[(3S)-1-[(2,8-dimetilquinolin-6-il)metil]pirrolidin-3-il]oxi}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona	0,055523	13,61	0,006436	29,33
 3-(5-{[(3S)-1-[(3-fluoro-2-metilquinolin-6-il)metil]pirrolidin-3-il]oxi}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona	0,053616	18,86	0,0069525	33,29
 3-(1-oxo-5-{[(3S)-1-{[2-(trifluorometil)quinolin-6-il]metil}pirrolidin-3-il]oxi}-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona	0,00729	8,76	0,005423667	24,71666667
 3-(5-{[(3S)-1-[(2-etilquinolin-6-il)metil]pirrolidin-3-il]oxi}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona	0,025189	12,49	0,003018	27
 3-(5-{[(3S)-1-{[2-(hidroximetil)quinolin-6-il]metil}pirrolidin-3-il]oxi}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona	0,054389	11,84	0,0093905	31,475

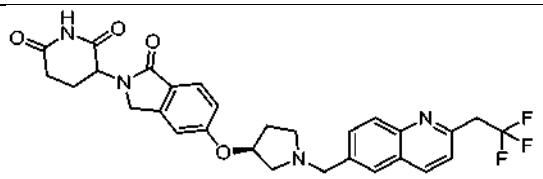
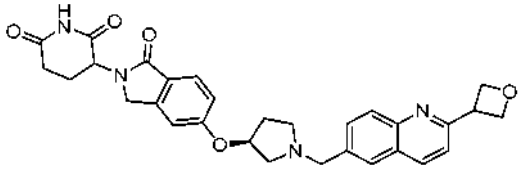
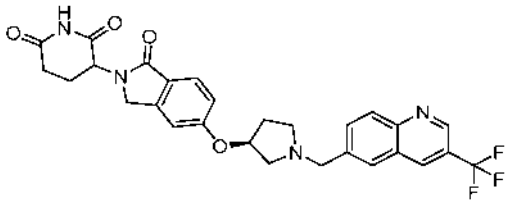
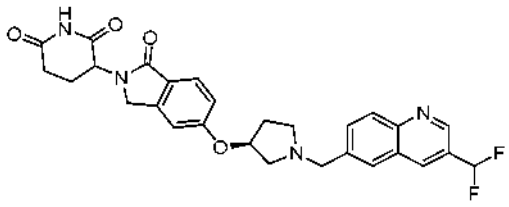
 6-{[(3S)-3-{[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxo-2,3 dihidro-1H-isoindol-5-il]oxi}pirrolidin-1-il]metil}quinolina-2-carboxamida	0,017143	10,71	0,0035315	26,545
 6-{[(3S)-3-{[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxo-2,3 dihidro-1H-isoindol-5-il]oxi}pirrolidin-1-il]metil}-N-metilquinolina-2-carboxamida	0,011734	9,36	0,004274	26,91
 3-(5-{[(3S)-1-{[2-(fluorometil)quinolin-6-il]metil}pirrolidin-3-il]oxi}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona	0,0118435	10,025	0,0016175	26,21
 3-(5-{[(3S)-1-[(5-fluoro-2-metilquinolin-6-il)metil]pirrolidin-3-il]oxi}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona	0,008082	9,22	0,0015105	28,365

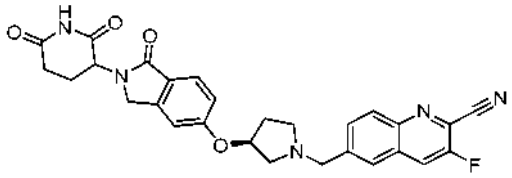
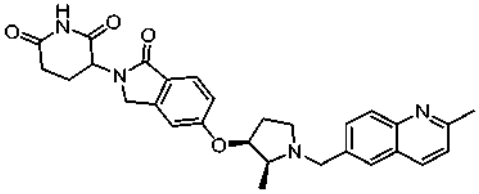
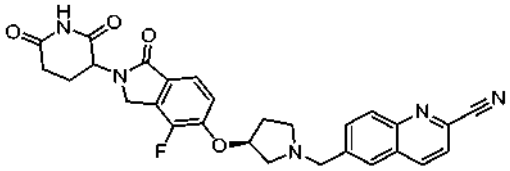
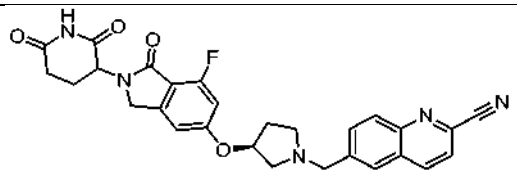
 3-(5-{[(3S)-1-{[2-(dimetilamino)quinolin-6-il]metil}pirrolidin-3-il]oxi}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona	0,020002	12,34	0,002715	26,59
 3-(5-{[(3S)-1-{[2-(metilamino)quinolin-6-il]metil}pirrolidin-3-il]oxi}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona	0,021773	9,31	0,007212	31,06
 3-(5-{[(3S)-1-[(4-fluoro-2-metilquinolin-6-il)metil]pirrolidin-3-il]oxi}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona	10	24,82	0,022689	69,445
 3-metil-3-(5-{[(3S)-1-[(2-metilquinolin-6-il)metil]pirrolidin-3-il]oxi}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona	10	83,56	5,074278	69,05

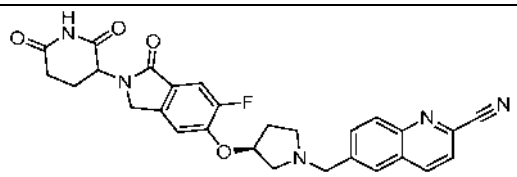
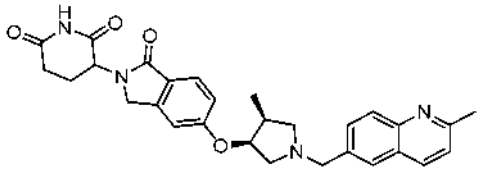
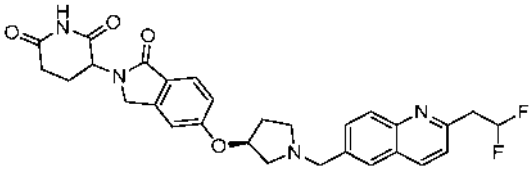
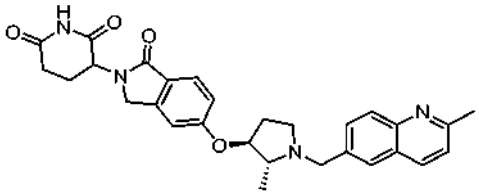
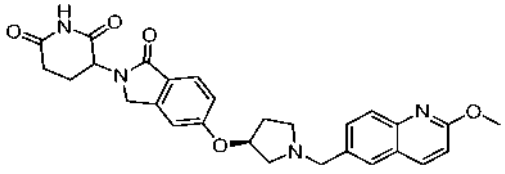
 6-{[(3S)-3-{[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxo-2,3 dihidro-1H-isoindol-5-il]oxi}pirrolidin-1-il]metil}-N,N-dimetilquinolina-2-carboxamida	0,017542	8,56	0,009052333	29,42
 3-(5-{[(3S)-1-[(4-hidroxi-2-metilquinolin-6-il)metil]pirrolidin-3-il]oxi}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona	10	87,83	0,527523	73
3-(1-oxo-5-{[(3S)-1-{[(2-^{2}H)quinolin-6-il]metil}pirrolidin-3-il]oxi}-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona	0,026885	9,14	0,004093	29,5
 3-(5-{[(3S)-1-[(2-metilquinazolin-6-il)metil]pirrolidin-3-il]oxi}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona	0,027056	7,995	0,0296425	34,5

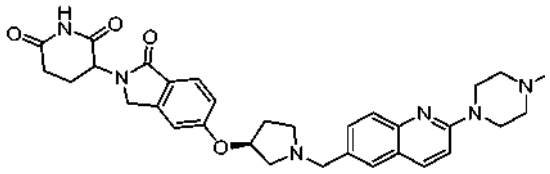
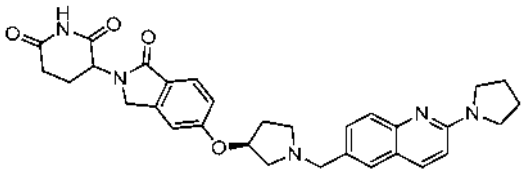
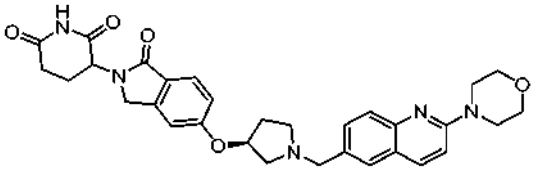
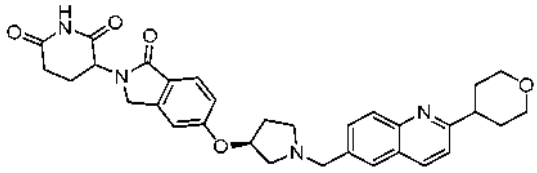
 3-(5-{[(3S)-1-{[2-(metoximetil)quinolin-6-il]metil}pirrolidin-3-il]oxi}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona	0,0205315	8,38	0,00555025	30,5
 3-{[(3S)-3-{[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxo-2,3 dihidro-1H-isoindol-5-il]oxi}pirrolidin-1-il]metil}quinolina-2-carbonitrilo	0,0058335	6,985	0,0012	29
 3-(5-{[(3S)-1-{[2-(2-hidroxipropan-2-il)quinolin-6-il]metil}pirrolidin-3-il]oxi}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona	0,01406375	11,2475	0,00409375	32,75
 3-(5-{[(3S,5R)-5-metil-1-[(2-metilquinolin-6-il)metil]pirrolidin-3-il]oxi}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona	10	80,29	10	88,5

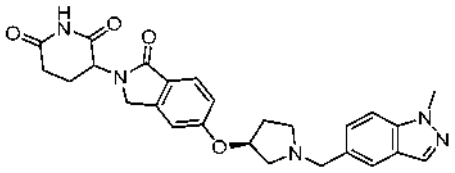
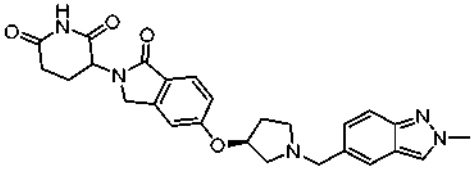
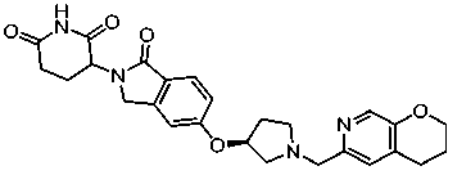
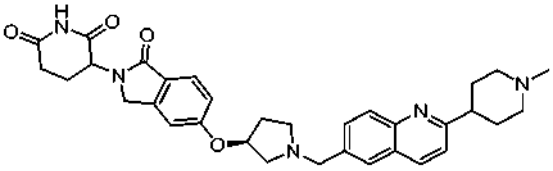
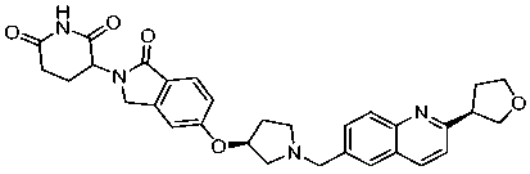
 3-(5-{[(3S,5S)-5-metil-1-[(2-metilquinolin-6-il)metil]pirrolidin-3-il]oxi}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona	10	82,25	0,0838905	64,5
 3-(5-{[(3S)-1-{[2-(difluorometil)quinolin-6-il]metil}pirrolidin-3-il]oxi}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona	0,007169	9,875	0,00296374 9	29,4169998 2
 3-(5-{[(3S)-1-[(2-ciclopropilquinolin-6-il)metil]pirrolidin-3-il]oxi}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona	0,006025	12,12	0,00220966 7	34,3333333 3
 3-(5-{[(3S)-1-[(2-terc-butilquinolin-6-il)metil]pirrolidin-3-il]oxi}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona	0,0092005	11,88	0,00279633 3	29
 3-(5-{[(3S,4R)-4-metil-1-[(2-metilquinolin-6-il)metil]pirrolidin-3-il]oxi}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona	0,01748266 7	12,51	0,00310133 3	33

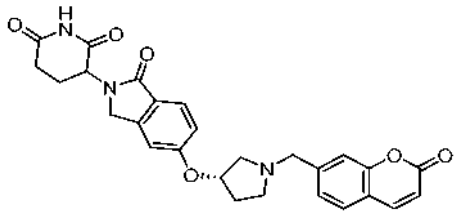
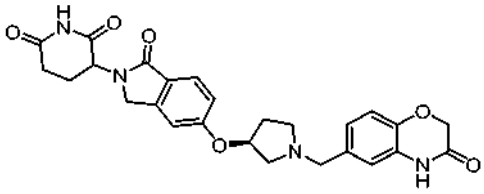
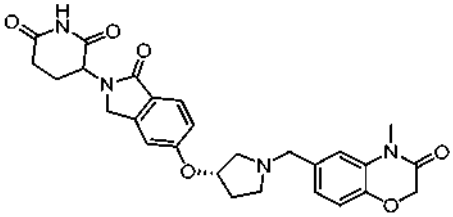
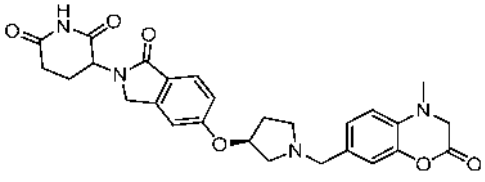
 3-(1-oxo-5-{[(3S)-1-{[2-(2,2,2-trifluoroetil)quinolin-6-il]metil}pirrolidin-3-il]oxi}-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona	0,020820889	13,32366237	0,005403333	33,66666667
 3-(5-{[(3S)-1-{[2-(oxetan-3-il)quinolin-6-il]metil}pirrolidin-3-il]oxi}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona	0,011189	10,08	0,003786333	33
 3-(1-oxo-5-{[(3S)-1-{[3-(trifluorometil)quinolin-6-il]metil}pirrolidin-3-il]oxi}-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona	0,015949	11,23	0,0028535	32
 3-(5-{[(3S)-1-{[3-(difluorometil)quinolin-6-il]metil}pirrolidin-3-il]oxi}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona	0,014376199	11,03622603	0,0033845	33

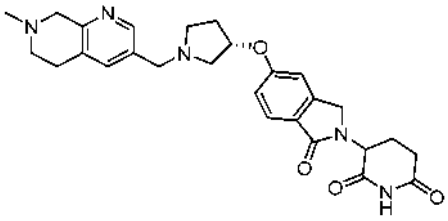
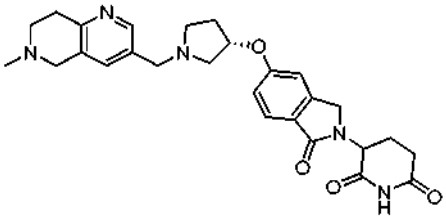
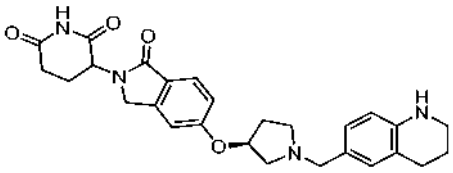
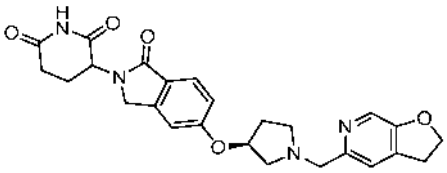
 6-{[(3S)-3-{[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxo-2,3dihidro-1H-isoindol-5-il]oxi}pirrolidin-1-il]metil}-3-fluoroquinolina-2-carbonitrilo	0,0328415	12,265	0,007788	35
 3-(5-{[(2S,3S)-2-metil-1-[(2-metilquinolin-6-il)metil]pirrolidin-3-il]oxi}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona	10	87,455	10	99,5
 6-{[(3S)-3-{[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-4-fluoro-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]oxi}pirrolidin-1-il]metil}quinolina-2-carbonitrilo	1,430267	62,465	0,061494	47
 6-{[(3S)-3-{[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-7-fluoro-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]oxi}pirrolidin-1-il]metil}quinolina-2-carbonitrilo	10	84,865	10	100,5

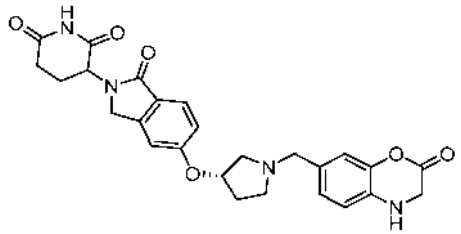
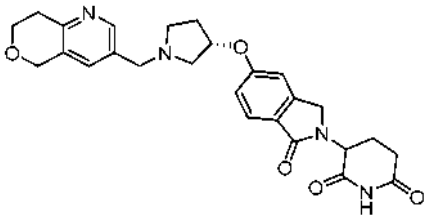
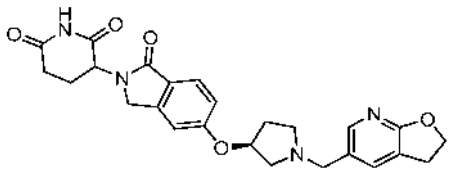
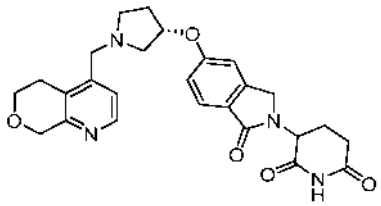
 6-{[(3S)-3-{[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-6-fluoro-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]oxi}pirrolidin-1-il]metil}quinolina-2-carbonitrilo	0,023819	8,55	0,0052795	30,5
 3-(5-{[(3S,4S)-4-metil-1-[(2-metilquinolin-6-il)metil]pirrolidin-3-il]oxi}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona	10	85,96	10	88,5
 3-(5-{[(3S)-1-{[2-(2,2-difluoroetil)quinolin-6-il]metil}pirrolidin-3-il]oxi}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona	0,350048333	21,74333333	0,0334365	43,5
 3-(5-{[(2R,3S)-2-metil-1-[(2-metilquinolin-6-il)metil]pirrolidin-3-il]oxi}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona	0,338928	28,935	0,016668	34
 3-(5-{[(3S)-1-[(2-metoxiquinolin-6-il)metil]pirrolidin-3-il]oxi}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona	0,045233	19,71	0,006238	36

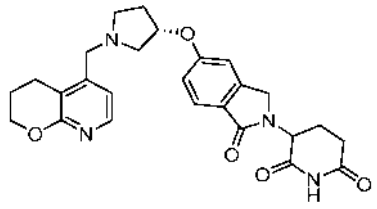
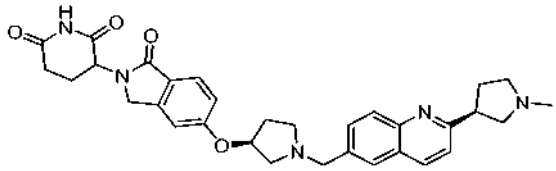
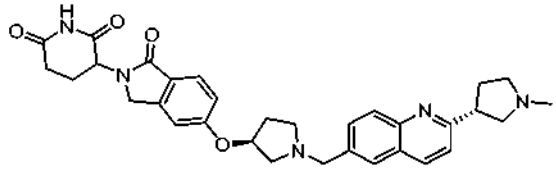
 3-(5-{[(3S)-1-{[2-(4-metilpiperazin-1-il)quinolin-6-il]metil}pirrolidin-3-il]oxi}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona	0,019985	13,365	0,006775	33,5
 3-(1-oxo-5-{[(3S)-1-{[2-(pirrolidin-1-il)quinolin-6 il]metil}pirrolidin-3-il]oxi}-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona	0,0060175	11,865	0,003971	34
 3-(5-{[(3S)-1-{[2-(morfolin-4-il)quinolin-6-il]metil}pirrolidin-3-il]oxi}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona	0,011928	12,168	0,0026926	35
 3-(5-{[(3S)-1-{[2-(oxan-4-il)quinolin-6-il]metil}pirrolidin-3-il]oxi}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona	0,00490457 6	12,8331524 3	0,0028338	32,6

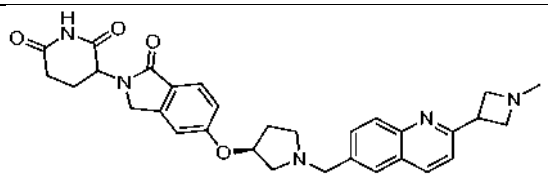
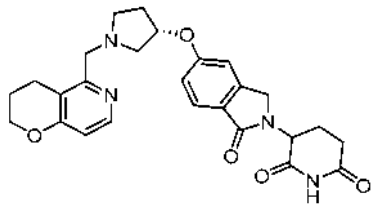
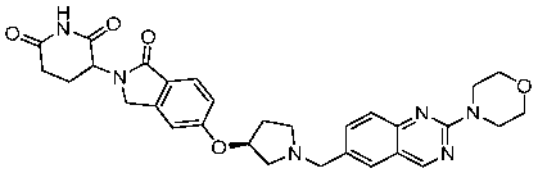
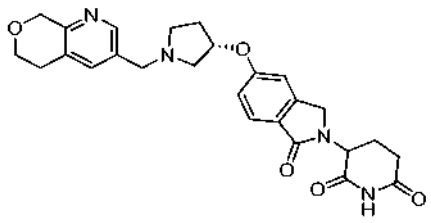
 3-(5-{[(3S)-1-[(1-metil-1H-indazol-5-il)metil]pirrolidin-3-il]oxi}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona	10	86,69	0,068849	61
 3-(5-{[(3S)-1-[(2-metil-2H-indazol-5-il)metil]pirrolidin-3-il]oxi}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona	10	81,985	0,040491	52
 3-(1-oxo-5-{[(3S)-1-({2H,3H,4H-pirano[2,3-c]piridin-6-il}metil)pirrolidin-3-il]oxi}-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona	0,1533802	12,988	0,012255	33
 3-(5-{[(3S)-1-{[2-(1-metilpiperidin-4-il)quinolin-6-il]metil}pirrolidin-3-il]oxi}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona	0,021691	7,273333333	0,028597	30
 3-(1-oxo-5-{[(3S)-1-({2-[(3R)-oxolan-3-il]quinolin-6-il}metil)pirrolidin-3-il]oxi}-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona	0,006073778	8,454073752	0,00271	29

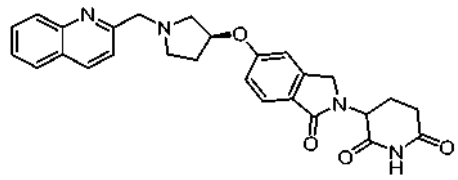
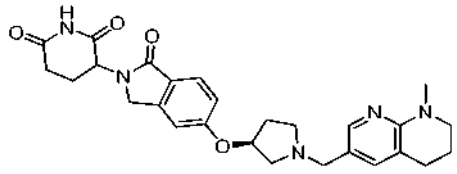
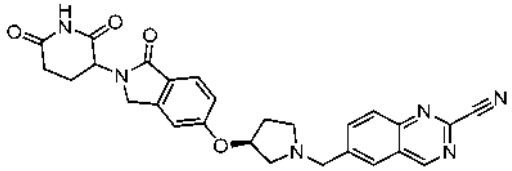
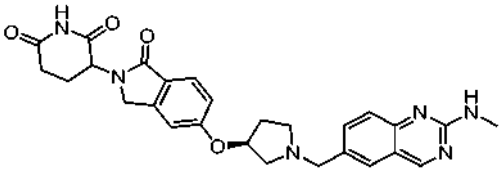
 3-(1-oxo-5-{[(3S)-1-[(2-oxo-2H-cromen-7-il)metil]pirrolidin-3-il]oxi}-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona	10	85,765	0,028782	55
 3-(1-oxo-5-{[(3S)-1-[(3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-6-il)metil]pirrolidin-3-il]oxi}-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona	10	88,425	0,557928	70
 3-(5-{[(3S)-1-[(4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-6-il)metil]pirrolidin-3-il]oxi}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona	10	84,725	0,047916	56
 3-(5-{[(3S)-1-[(4-metil-2-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-il)metil]pirrolidin-3-il]oxi}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona	10	91,915	0,024151	52

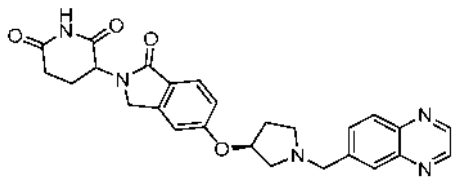
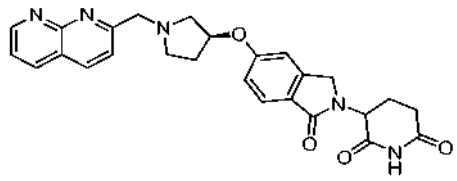
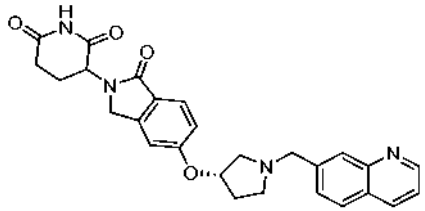
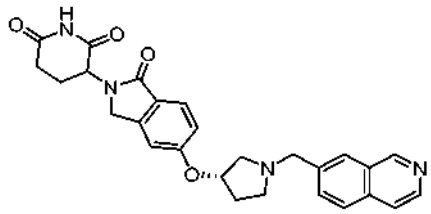
 3-(5-{[(3S)-1-[(7-metil-5,6,7,8-tetrahidro-1,7-naftiridin-3-il)metil]pirrolidin-3-il]oxi}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona	0,425376	11,9	0,0651	34
 3-(5-{[(3S)-1-[(6-metil-5,6,7,8-tetrahidro-1,6- naftiridin-3-il)metil]pirrolidin-3-il]oxi}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona	5,0452695	33,405	0,216096	34
 3-(1-oxo-5-{[(3S)-1-[(1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il)metil]pirrolidin-3-il]oxi}-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona	10	93,175	3,333333	79
 3-(5-{[(3S)-1-({2H,3H-furo[2,3-c]piridin-5-il}metil)pirrolidin-3-il]oxi}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona	0,751104	25,455	0,020799	34

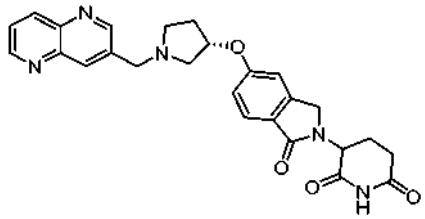
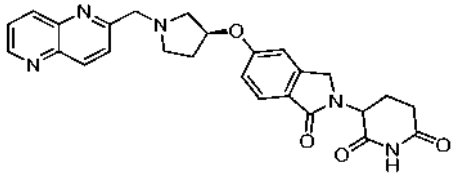
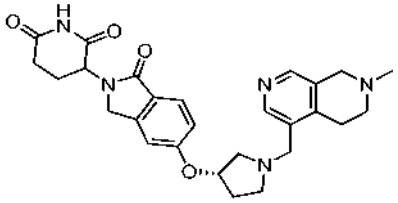
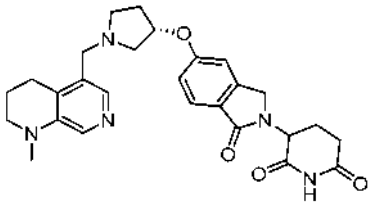
 3-(1-oxo-5-{[(3S)-1-[(2-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-il)metil]pirrolidin-3-il]oxi}-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona	10	90,28	10	80
 3-(1-oxo-5-{[(3S)-1-({5H,7H,8H-pirano[4,3-b]piridin-3-il}metil)pirrolidin-3-il]oxi}-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona	0,45619	11,67	0,039855	35
 3-(5-{[(3S)-1-({2H,3H-furo[2,3-b]piridin-5-il}metil)pirrolidin-3-il]oxi}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona	2,037107	40,58	0,060113	42
 3-(1-oxo-5-{[(3S)-1-({5H,6H,8H-pirano[3,4-b]piridin-4-il}metil)pirrolidin-3-il]oxi}-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona	1,281827	56,39	0,062727	51

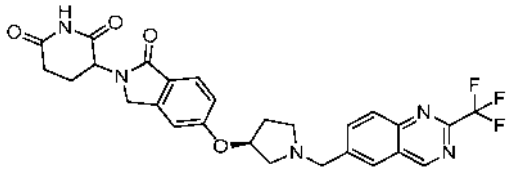
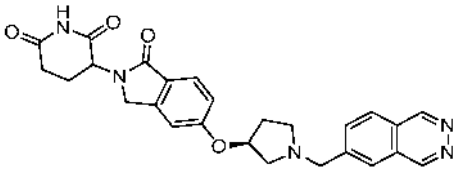
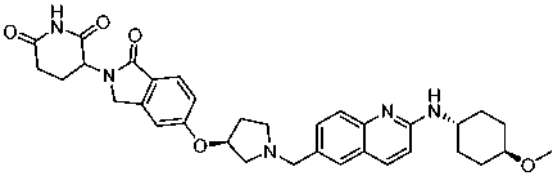
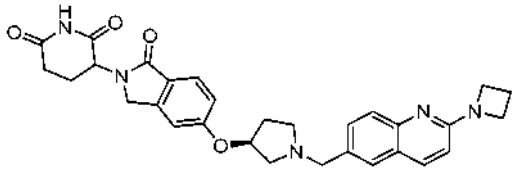
3-(5-{[(3S)-1-{[3-fluoro(2-^{2}H)quinolin-6-il]metil}pirrolidin-3-il]oxi}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona	0,094935	21,68	0,003573	35
 3-(1-oxo-5-{[(3S)-1-({2H,3H,4H-pirano[2,3-b]piridin-5-il}metil)pirrolidin-3-il]oxi}-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona	0,489245	27,04	0,038911	44
 3-(5-{[(3S)-1-({2-[(3S)-1-metilpirrolidin-3-il]quinolin-6-il}metil)pirrolidin-3-il]oxi}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona	0,059719	12,73	0,067535	37
 3-(5-{[(3S)-1-({2-[(3R)-1-metilpirrolidin-3-il]quinolin-6-il}metil)pirrolidin-3-il]oxi}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona	0,090523	11,69	0,067423	37

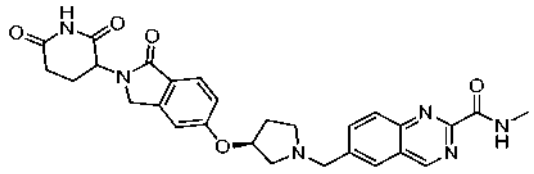
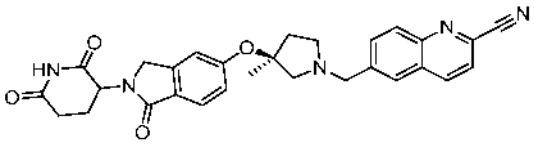
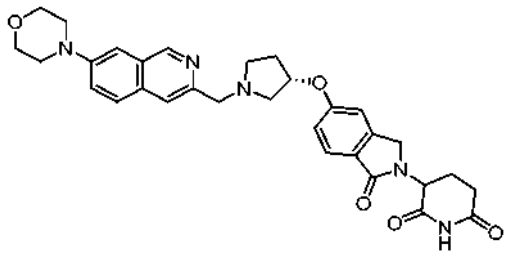
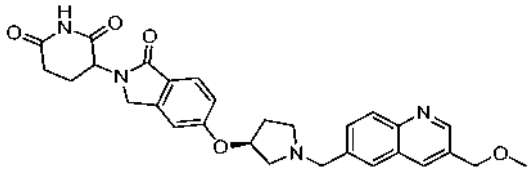
 3-(5-{[(3S)-1-{[2-(1-metilazetidin-3-il)quinolin-6-il]metil}pirrolidin-3-il]oxi}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona	0,093382	11,97	0,100257	32
 3-(1-oxo-5-{[(3S)-1-({2H,3H,4H-pirano[3,2-c]piridin-5-il}metil)pirrolidin-3-il]oxi}-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona	0,122294	16,99	0,016149	36
 3-(5-{[(3S)-1-{[2-(morfolin-4-il)quinazolin-6-il]metil}pirrolidin-3-il]oxi}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona	0,016093333	9,636666667	0,007198667	31,33333333
 3-(1-oxo-5-{[(3S)-1-({5H,6H,8H-pirano[3,4-b]piridin-3-il}metil)pirrolidin-3-il]oxi}-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona	0,25197	8,89	0,027288	30

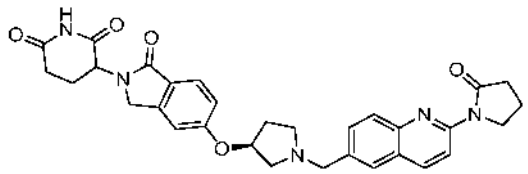
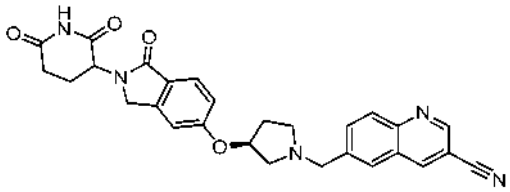
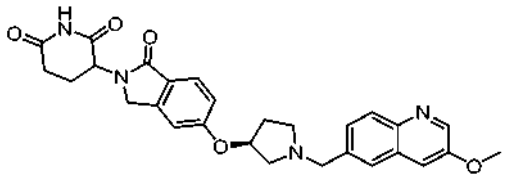
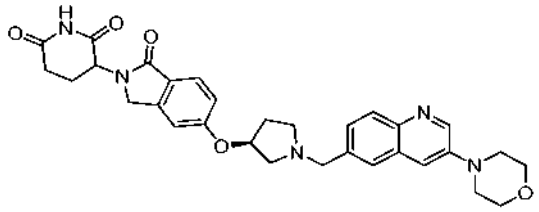
 3-(1-oxo-5-{[(3S)-1-[(quinolin-2-il)metil]pirrolidin-3-il]oxi}-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona	10	81,45	0,025584	58
 3-(5-{[(3S)-1-[(8-metil-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il)metil]pirrolidin-3-il]oxi}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona	10	79,28	0,019112	58
 6-{[(3S)-3-{[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxo-2,3dihidro-1H-isoindol-5-il]oxi}pirrolidin-1-il]metil}quinazolina-2-carbonitrilo	0,072981	17,27	0,012084	35
 3-(5-{[(3S)-1-{[2-(metilamino)quinazolin-6-il]metil}pirrolidin-3-il]oxi}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona	0,23363	22,48	0,044777	41

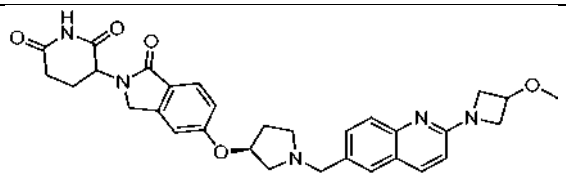
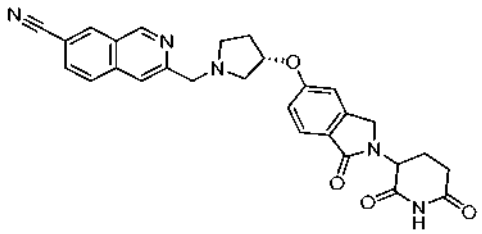
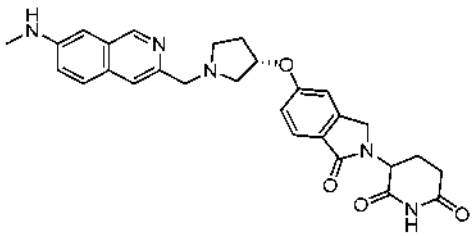
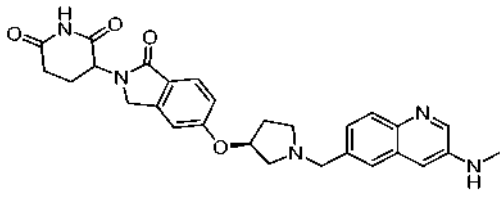
 3-(1-oxo-5-{[(3S)-1-[(quinoxalin-6-il)metil]pirrolidin-3-il]oxi}-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona	0,878894	70,03	0,014242	43
 3-(5-{[(3S)-1-[(1,8-naftiridin-2-il)metil]pirrolidin-3-il]oxi}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona	1,024062	65,94	0,291757	75
 3-(1-oxo-5-{[(3S)-1-[(quinolin-7-il)metil]pirrolidin-3-il]oxi}-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona	10	76,22	0,030123	57
 3-(5-{[(3S)-1-[(isoquinolin-7-il)metil]pirrolidin-3-il]oxi}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona	0,290157	54,45	0,020955	46

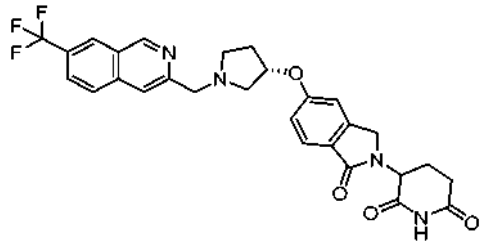
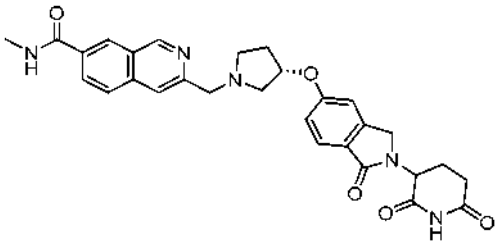
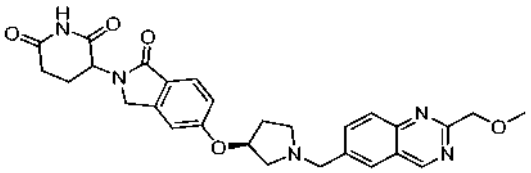
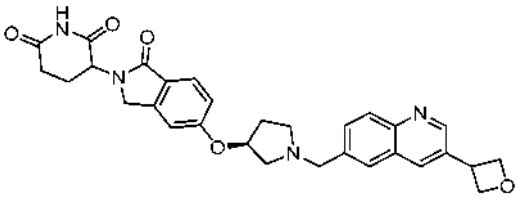
 3-(5-{[(3S)-1-[(1,5-naftiridin-3-il)metil]pirrolidin-3-il]oxi}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona	0,560501	73,34	0,075391	66
 3-(5-{[(3S)-1-[(1,5-naftiridin-2-il)metil]pirrolidin-3-il]oxi}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona	2,523437	54,03	0,027916	37
 3-(5-{[(3S)-1-[(7-metil-5,6,7,8-tetrahidro-2,7- naftiridin-4-il)metil]pirrolidin-3-il]oxi}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona	10	84,06	0,558139	68
 3-(5-{[(3S)-1-[(1-metil-1,2,3,4-tetrahidro-1,7- naftiridin-5-il)metil]pirrolidin-3-il]oxi}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona	0,312721	43,26	0,019621	40

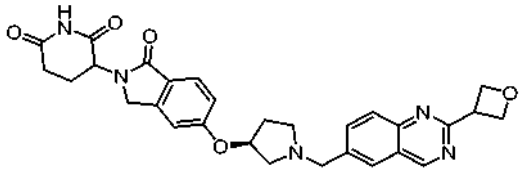
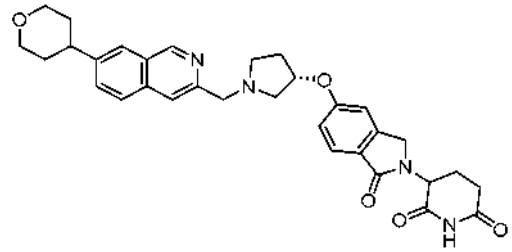
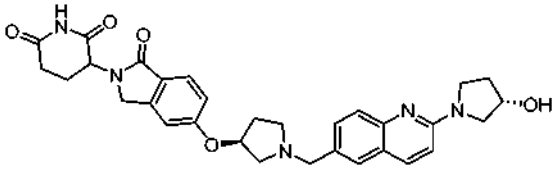
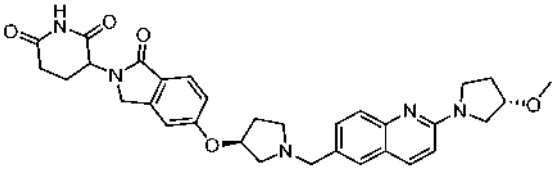
 3-(1-oxo-5-{[(3S)-1-{[2-(trifluorometil)quinazolin-6-il]metil}pirrolidin-3-il]oxi}-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona	0,033225997	14,73823163	0,008108667	29,66666667
 3-(1-oxo-5-{[(3S)-1-[(pftalazin-6-il)metil]pirrolidin-3-il]oxi}-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona	0,88301	16,7	0,148388	38
 3-(1-oxo-5-{[(3S)-1-[(2-{[(1r,4r)-4-metoxiciclohexil]amino}quinolin-6-il)metil]pirrolidin-3-il]oxi}-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona	0,005046	8,26	0,006284	32,5
 3-(5-{[(3S)-1-{[2-(azetidin-1-il)quinolin-6-il]metil}pirrolidin-3-il]oxi}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona	0,006712	10,91	0,0030055	37

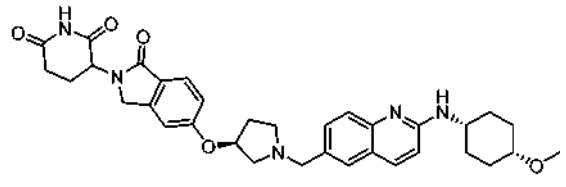
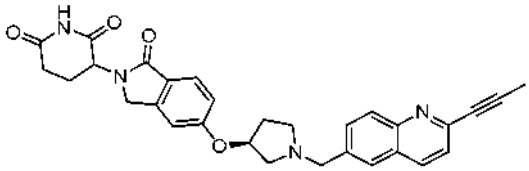
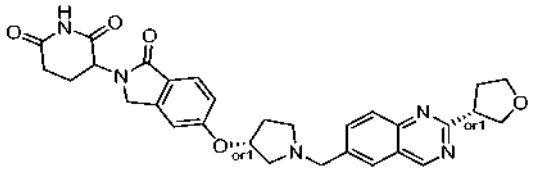
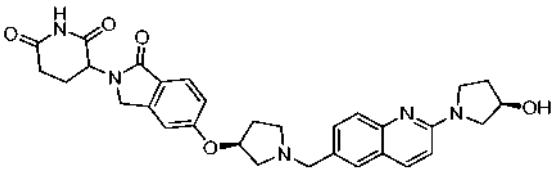
 6-{[(3S)-3-{[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxo-2,3 dihidro-1H-isoindol-5-il]oxi}pirrolidin-1-il]metil}-N-metilquinazolina-2-carboxamida	0,33716	8,51	0,174845	38
 6-{[(3S)-3-{[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxo-2,3dihidro-1H-isoindol-5-il]oxi}-3-metilpirrolidin-1-il]metil}quinolina-2-carbonitrilo	10	80,88	10	94
 3-(5-{[(3S)-1-{[7-(morfolin-4-il)isoquinolin-3-il]metil}pirrolidin-3-il]oxi}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona	0,003174	6,72	0,003821	36
 3-(5-{[(3S)-1-{[3-(metoximetil)quinolin-6-il]metil}pirrolidin-3-il]oxi}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona	0,011074	7,64	0,004282	33

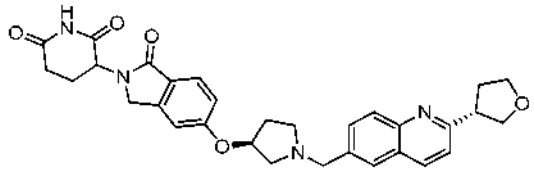
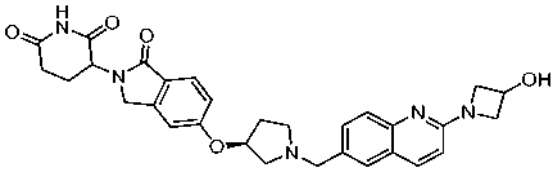
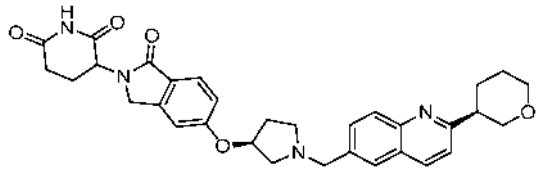
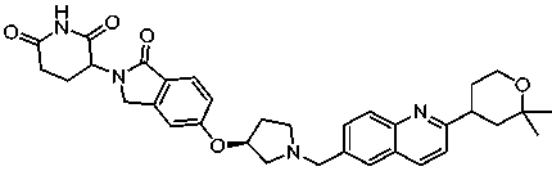
 3-(1-oxo-5-{[(3S)-1-{[2-(2-oxopirrolidin-1-il)quinolin-6-il]metil}pirrolidin-3-il]oxi}-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona	0,007185	10,36	0,0018285	31
 6-{[(3S)-3-{[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxo-2,3dihidro-1H-isoindol-5-il]oxi}pirrolidin-1-il]metil}quinolina-3-carbonitrilo	0,044026	12,18	0,004183	33
 3-(5-{[(3S)-1-[(3-metoxiquinolin-6-il)metil]pirrolidin-3-il]oxi}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona	0,019087	12,81	0,003255	34
 3-(5-{[(3S)-1-{[3-(morfolin-4-il)quinolin-6-il]metil}pirrolidin-3-il]oxi}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona	0,002963	7,83	0,0031885	27

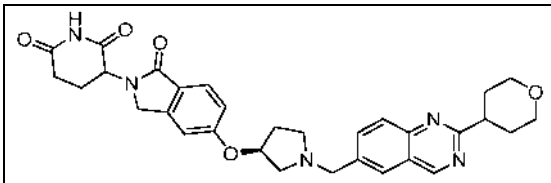
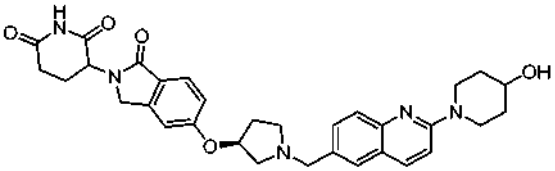
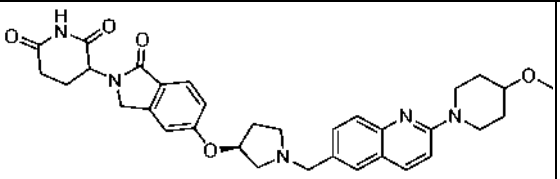
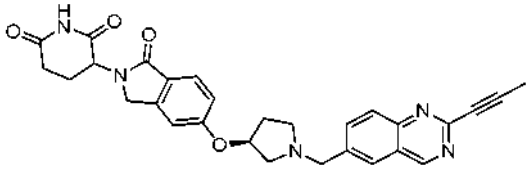
 3-(5-{[(3S)-1-{[2-(3-metoxiazetidin-1-il)quinolin-6-il]metil}pirrolidin-3-il]oxi}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona	0,006816	11,6	0,002301	36
 3-{[(3S)-3-{[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxo-2,3dihidro-1H-isoindol-5-il]oxi}pirrolidin-1-il]metil}isoquinolina-7-carbonitrilo	0,010040237	8,661117213	0,001871	29
 3-(5-{[(3S)-1-{[7-(metilamino)isoquinolin-3-il]metil}pirrolidin-3-il]oxi}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona	0,042138	12,46	0,009012	32
 3-(5-{[(3S)-1-{[3-(metilamino)quinolin-6-il]metil}pirrolidin-3-il]oxi}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona	0,204197	16,86	0,018128	34

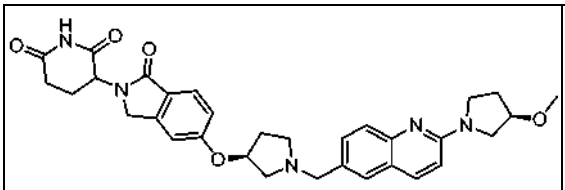
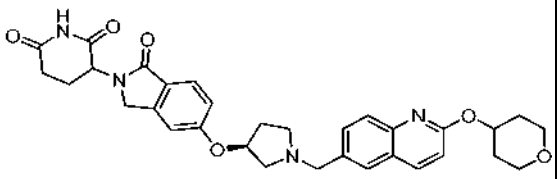
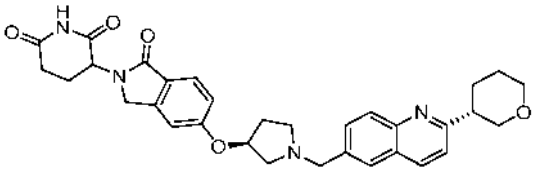
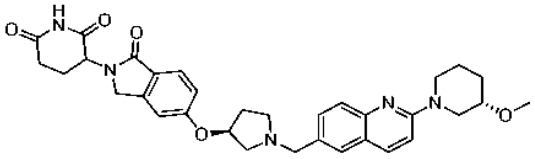
 3-(1-oxo-5-{[(3S)-1-{[7-(trifluorometil)isoquinolin-3-il]metil}pirrolidin3-il]oxi}-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona	0,001138	6,875	0,001473	31
 3-{[(3S)-3-{[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxo-2,3dihidro-1H-isoindol-5-il]oxi}pirrolidin-1-il]metil}-N-metilisoquinolina-7-carboxamida	0,066839	7,51	0,0297975	28
 3-(5-{[(3S)-1-{[2-(metoximetil)quinazolin-6-il]metil}pirrolidin-3-il]oxi}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona	0,078519	9,73	0,047498	32
 3-(5-{[(3S)-1-{[3-(oxetan-3-il)quinolin-6-il]metil}pirrolidin-3-il]oxi}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona	0,005036	8,08	0,0046725	30

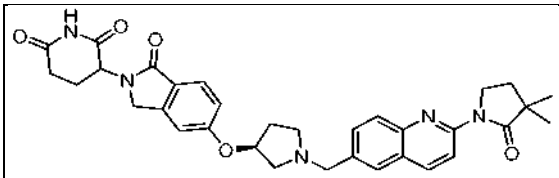
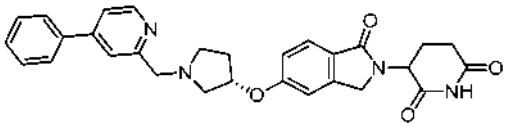
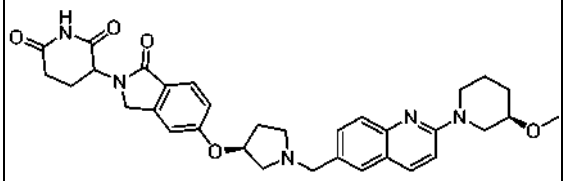
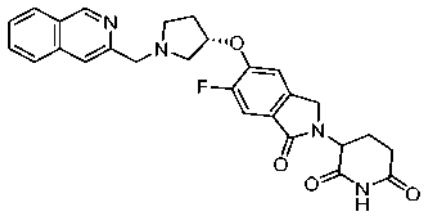
 3-(5-{[(3S)-1-{[2-(oxetan-3-il)quinazolin-6-il]metil}pirrolidin-3-il]oxi}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona	0,016665	7,8	0,016819	30
 3-(5-{[(3S)-1-{[7-(oxan-4-il)isoquinolin-3-il]metil}pirrolidin-3-il]oxi}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona	0,0020869	8,822234489	0,00145675	29,75
 3-(5-{[(3S)-1-({2-[(3S)-3-hidroxipirrolidin-1-il]quinolin-6-il}metil)pirrolidin-3-il]oxi}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona	0,011445	7,1	0,0103925	36,5
 3-(5-{[(3S)-1-({2-[(3S)-3-metoxipirrolidin-1-il]quinolin-6-il}metil)pirrolidin-3-il]oxi}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona	0,001578	9,12	0,003576	34

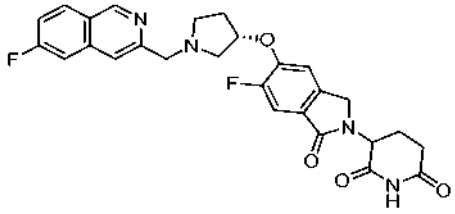
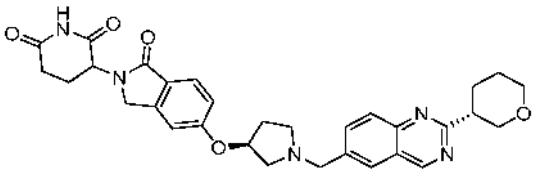
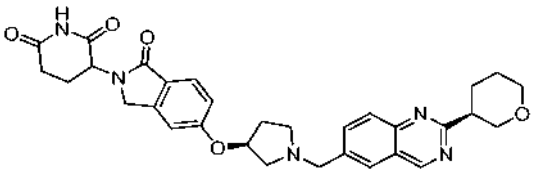
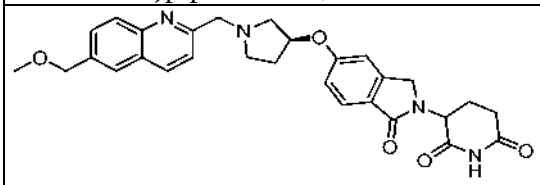
 3-(1-oxo-5-{[(3S)-1-[(2-{[(1s,4s)-4-metoxiciclohexil]amino}quinolin-6-il)metil]pirrolidin-3-il]oxi}-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona	0,001044	6,285	0,006384	29,5
 3-(1-oxo-5-{[(3S)-1-{[2-(prop-1-in-1-il)quinolin-6-il]metil}pirrolidin-3-il]oxi}-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona	0,002024	8,03	0,003183333	29,33333333
 rel-3-(1-oxo-5-{[(3R)-1-({2-[(3S)-oxolan-3-il]quinazolin-6-il}metil)pirrolidin-3-il]oxi}-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona	0,0185105	7,06	0,021814	34
 3-(5-{[(3S)-1-({2-[(3R)-3-hidroxipirrolidin-1-il]quinolin-6-il}metil)pirrolidin-3-il]oxi}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona	0,020868	11,85	0,017461	36

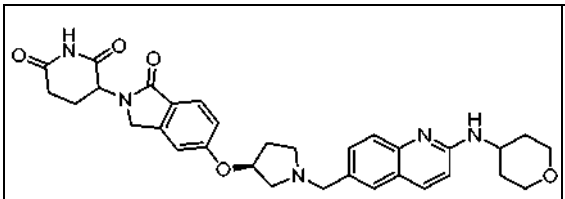
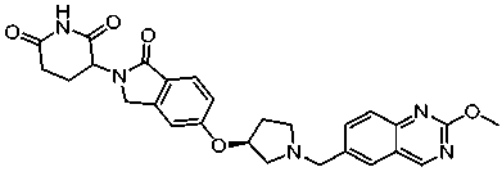
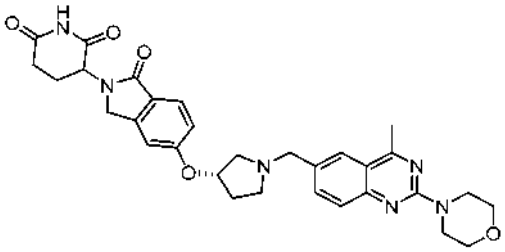
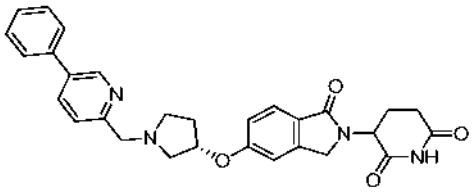
 3-(1-oxo-5-{[(3S)-1-({2-[(3S)-oxolan-3-il]quinolin-6-il}metil)pirrolidin-3-il]oxi}-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona	0,0024465	8,77	0,002408	30
 3-(5-{[(3S)-1-{[2-(3-hidroxiazetidin-1-il)quinolin-6-il]metil}pirrolidin-3-il]oxi}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona	0,026834	13,6	0,014137	34
 3-(5-{[(3S)-1-({2-[(3R)-oxan-3-il]quinolin-6-il}metil)pirrolidin-3-il]oxi}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona	0,005280638	12,50241832	0,003325333	32,33333333
 3-(5-{[(3S)-1-{[2-(2,2-dimetiloxan-4-il)quinolin-6-il]metil}pirrolidin-3-il]oxi}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona	0,002141386	7,959308922	0,00256	29

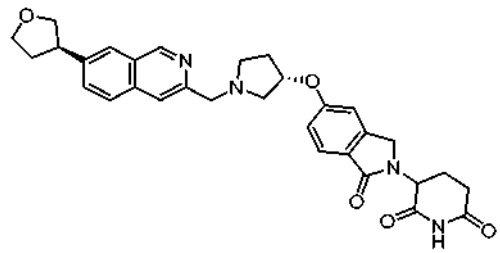
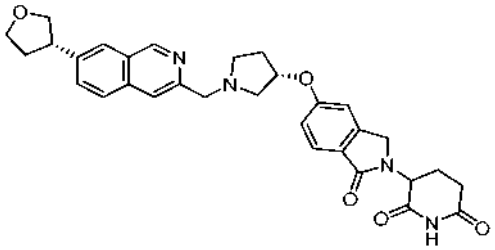
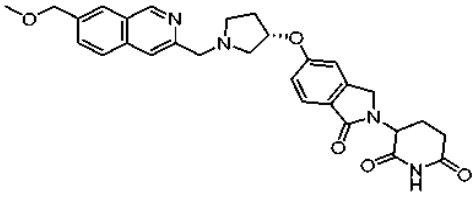
 3-(5-{[(3S)-1-{[2-(oxan-4-il)quinazolin-6-il]metil}pirrolidin-3-il]oxi}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona	0,0213845	6,11	0,032648	30,5
 3-(5-{[(3S)-1-{[2-(4-hidroxipiperidin-1-il)quinolin-6-il]metil}pirrolidin-3-il]oxi}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona	0,006588	9,69	0,00286	34,5
 3-(5-{[(3S)-1-{[2-(4-metoxipiperidin-1-il)quinolin-6-il]metil}pirrolidin-3-il]oxi}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona	0,003755	9,39	0,0024855	30,5
 3-(1-oxo-5-{[(3S)-1-{[2-(prop-1-in-1-il)quinazolin-6-il]metil}pirrolidin-3-il]oxi}-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona	0,051561	8,56	0,038894	29

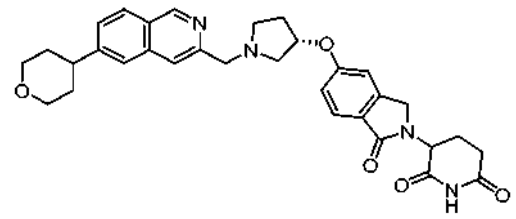
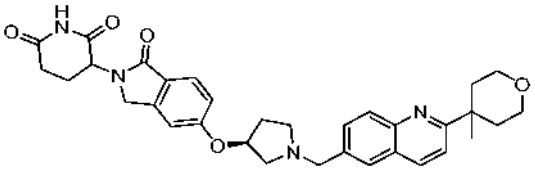
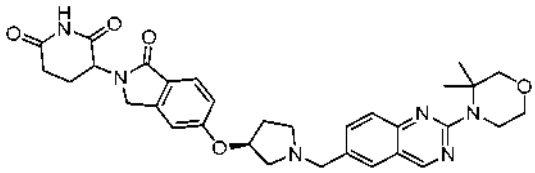
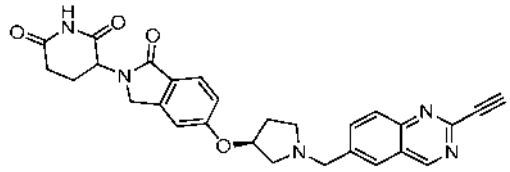
 3-(5-{[(3S)-1-({2-[(3R)-3-metoxipirrolidin-1-il]quinolin-6-il}metil)pirrolidin-3-il]oxi}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona	0,003668	8,99	0,002459	37
 3-(5-{[(3S)-1-{[2-(oxan-4-iloxi)quinolin-6-il]metil}pirrolidin-3-il]oxi}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona	0,009832055	13,54266423	0,004522	33
 3-(5-{[(3S)-1-({2-[(3S)-oxan-3-il]quinolin-6-il}metil)pirrolidin-3-il]oxi}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona	0,003592875	10,59630324	0,002149	32
 3-(5-{[(3S)-1-({2-[(3S)-3-metoxipiperidin-1-il]quinolin-6-il}metil)pirrolidin-3-il]oxi}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona	0,005286	10,12	0,005831	34

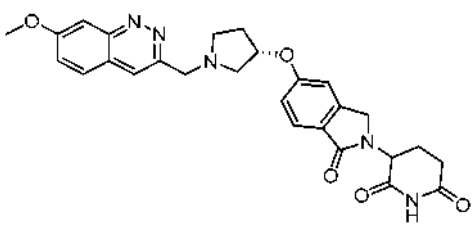
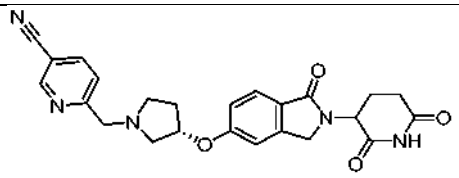
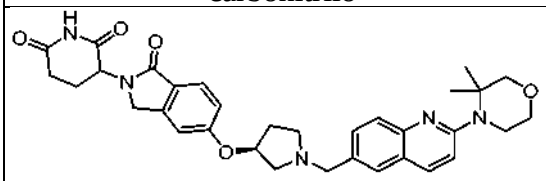
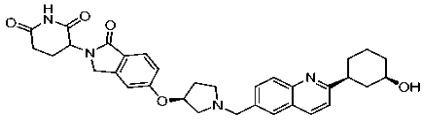
 3-(5-{[(3S)-1-{[2-(3,3-dimetil-2-oxopirrolidin-1-il)quinolin-6-il]metil}pirrolidin-3-il]oxi}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona	0,003882	7,37	0,007364	29,66666667
 3-(1-oxo-5-{[(3S)-1-[(4-fenilpiridin-2-il)metil]pirrolidin-3-il]oxi}-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona	0,016672	8,59	0,005296	34,5
 3-(5-{[(3S)-1-({2-[(3R)-3-metoxipiperidin-1-il]quinolin-6-il}metil)pirrolidin-3-il]oxi}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona	0,003914	6,79	0,004315	34
 3-(6-fluoro-5-{[(3S)-1-[(isoquinolin-3-il)metil]pirrolidin-3-il]oxi}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona	0,053743	7,57	0,010632	34

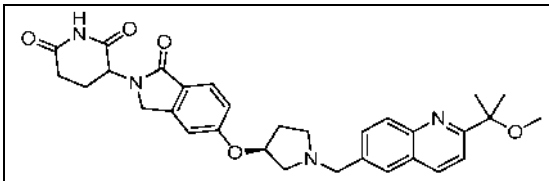
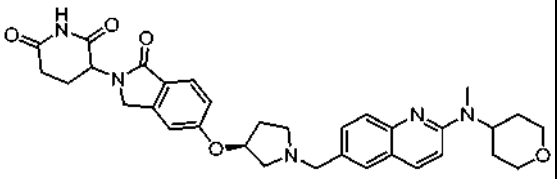
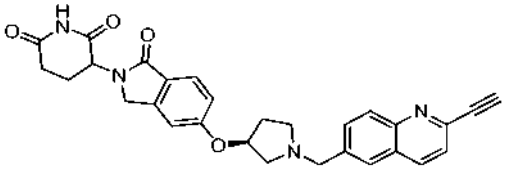
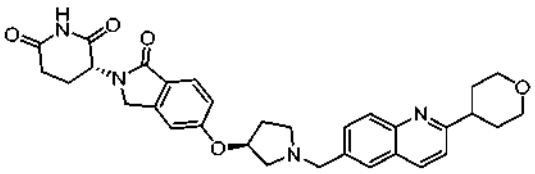
 3-(6-fluoro-5-{[(3S)-1-[(6-fluoroisoquinolin-3-il)metil]pirrolidin-3-il]oxi}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona	0,104072	11,55	0,014333	36
 3-(5-{[(3S)-1-({2-[(3S)-oxan-3-il]quinazolin-6-il}metil)pirrolidin-3-il]oxi}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona	0,019426	5,31	0,0338035	31
 3-(5-{[(3S)-1-({2-[(3R)-oxan-3-il]quinazolin-6-il}metil)pirrolidin-3-il]oxi}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona	0,008799	6,66	0,016016	28,5
 3-(5-{[(3S)-1-{[6-(metoximetil)quinolin-2-il]metil}pirrolidin-3-il]oxi}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona	0,089585	26,02	0,011713	46

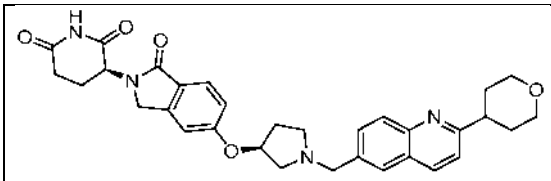
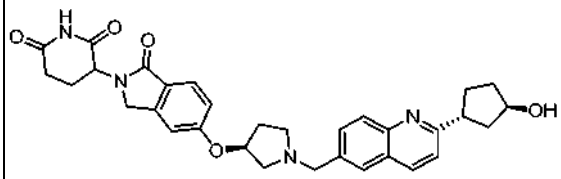
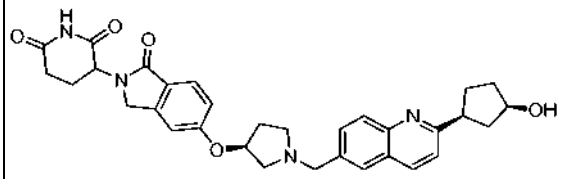
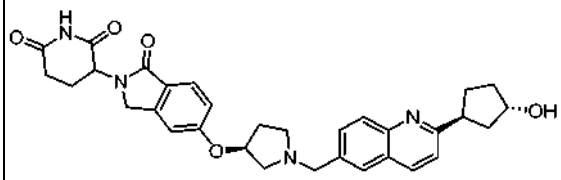
 3-(5-{[(3S)-1-({2-[(oxan-4-il)amino]quinolin-6-il}metil)pirrolidin-3-il]oxi}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona	0,00427	7,78	0,01059	37
 3-(5-{[(3S)-1-[(2-metoxiquinazolin-6-il)metil]pirrolidin-3-il]oxi}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona	0,022292	8,47	0,008055	37
 3-(5-{[(3S)-1-{[4-metil-2-(morfolin-4-il)quinazolin-6-il]metil}pirrolidin-3-il]oxi}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona	0,009282	7,12	0,005366	36
 3-(1-oxo-5-{[(3S)-1-[(5-fenilpiridin-2-il)metil]pirrolidin-3-il]oxi}-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona	0,131026	31,28	0,007588	46

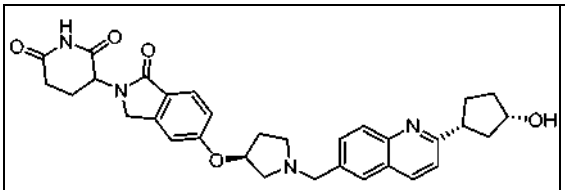
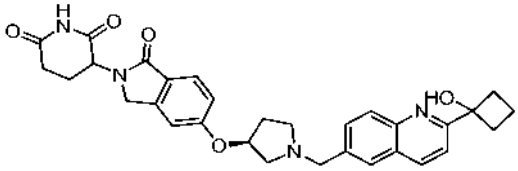
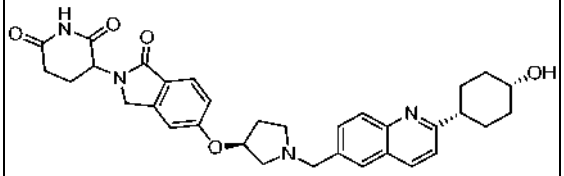
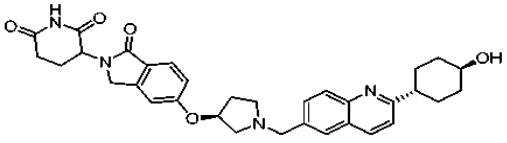
 3-(1-oxo-5-{[(3S)-1-({7-[(3R)-oxolan-3-il]isoquinolin-3-il}metil)pirrolidin-3-il]oxi}-2,3 dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona	0,002964	8,5	0,001412	28
 3-(1-oxo-5-{[(3S)-1-({7-[(3S)-oxolan-3-il]isoquinolin-3-il}metil)pirrolidin-3-il]oxi}-2,3 dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona	0,001845	7,635	0,001662	30
 3-(5-{[(3S)-1-{[7-(metoximetil)isoquinolin-3-il]metil}pirrolidin-3-il]oxi}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona	0,002854	8,95	0,001418	30

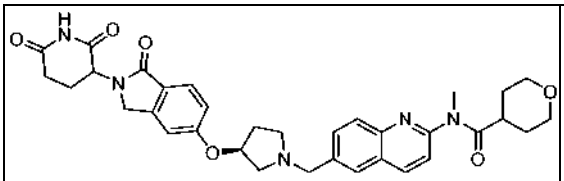
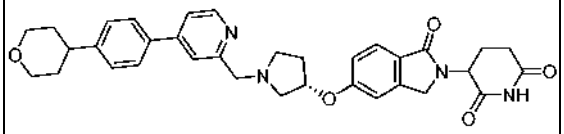
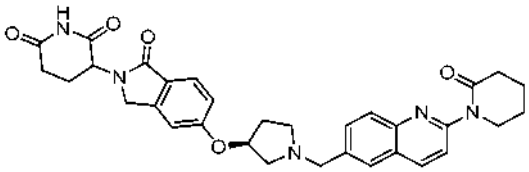
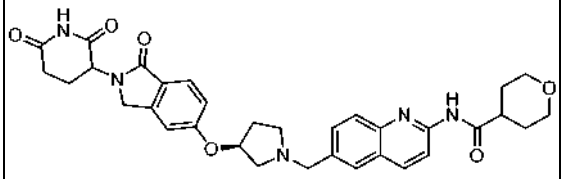
 3-(5-{[(3S)-1-{[6-(oxan-4-il)isoquinolin-3-il]metil}pirrolidin-3-il]oxi}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona	0,01226784	13,119518	0,0055505	33,5
 3-(5-{[(3S)-1-{[2-(4-metiloxan-4-il)quinolin-6-il]metil}pirrolidin-3-il]oxi}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona	0,004029	10,29	0,0019875	32
 3-(5-{[(3S)-1-{[2-(3,3-dimetilmorfolin-4-il)quinazolin-6-il]metil}pirrolidin-3-il]oxi}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona	0,017623928	17,2963623	0,0048155	31,5
 3-(5-{[(3S)-1-[(2-etinilquinazolin-6-il)metil]pirrolidin-3-il]oxi}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona	0,0702214	28,856	0,016544	45

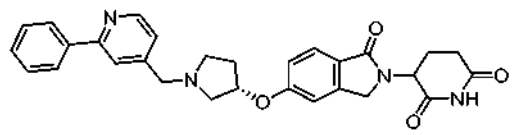
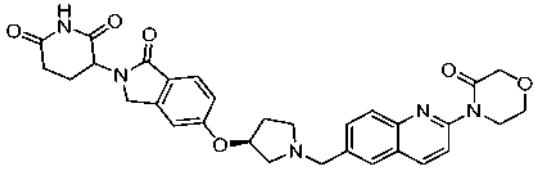
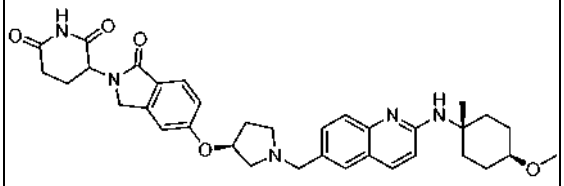
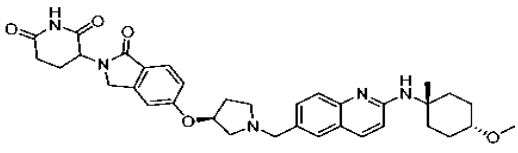
 3-(5-{[(3S)-1-[(7-metoxicinnolin-3-il)metil]pirrolidin-3-il]oxi}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona	0,012413	7,52	0,005483	28
 6-{[(3S)-3-{[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxo-2,3 dihidro-1H-isoindol-5-il]oxi}pirrolidin-1-il]metil}piridina-3-carbonitrilo	10	69,48	0,060965	64
 3-(5-{[(3S)-1-{[2-(3,3-dimetilmorfolin-4-il)quinolin-6-il]metil}pirrolidin-3-il]oxi}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona	0,0020805	9,02	0,0028415	34
 3-(5-{[(3S)-1-({2-[(1S,3R)-3-hidroxiciclohexil]quinolin-6-il}metil)pirrolidin-3-il]oxi}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona	0,011071	7,93	0,009665	32

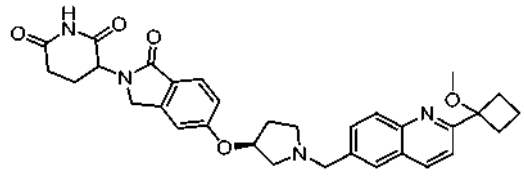
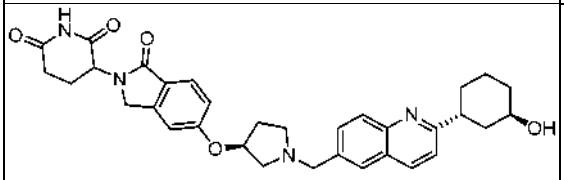
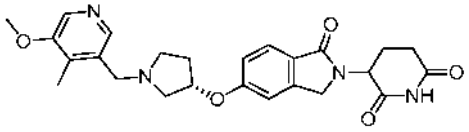
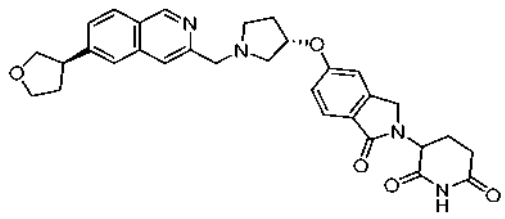
 3-(5-{[(3S)-1-{[2-(2-metoxipropan-2-il)quinolin6-il]metil}pirrolidin-3-il]oxi}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona	0,002976	6,21	0,002603	32,5
 3-(5-{[(3S)-1-({2-[metil(oxan-4-il)amino]quinolin-6-il}metil)pirrolidin-3-il]oxi}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona	0,003499	8,45	0,0018245	32
 3-(5-{[(3S)-1-[(2-etinilquinolin-6-il)metil]pirrolidin-3-il]oxi}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona	0,259571667	6,523333333	0,003138	32
 (3R)-3-(5-{[(3S)-1-{[2-(oxan-4-il)quinolin-6-il]metil}pirrolidin-3-il]oxi}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona	0,006120951	9,677358883	0,00675	33

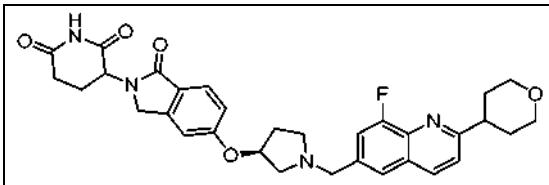
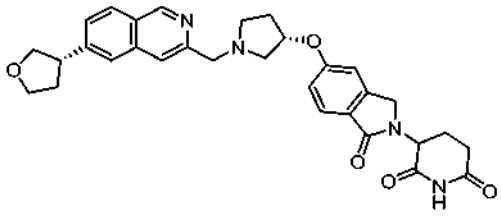
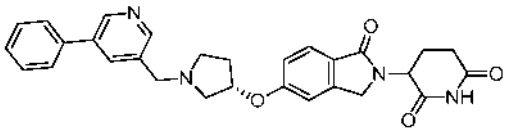
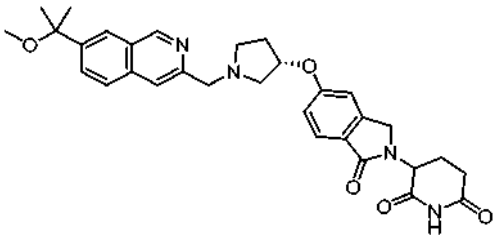
 (3S)-3-(5-{[(3S)-1-{[2-(oxan-4-il)quinolin-6-il]metil}pirrolidin-3-il]oxi}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona	0,00311879	6	10,42904036	0,00161781	8	31,89795685
 3-(5-{[(3S)-1-({2-[(1R,3R)-3-hidroxiciclopentil]quinolin-6-il}metil)pirrolidin-3-il]oxi}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona	0,00137825	8,2675	0,002601	31,5
 3-(5-{[(3S)-1-({2-[(1S,3R)-3-hidroxiciclopentil]quinolin-6-il}metil)pirrolidin-3-il]oxi}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona	0,0026645	7,68	0,002993	31
 3-(5-{[(3S)-1-({2-[(1S,3S)-3-hidroxiciclopentil]quinolin-6-il}metil)pirrolidin-3-il]oxi}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona	0,00324125	8,695	0,002665	27,5

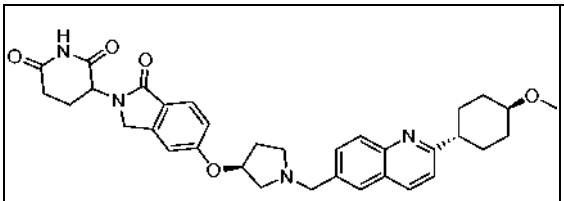
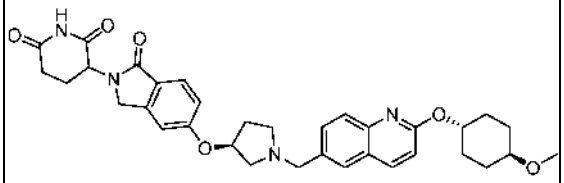
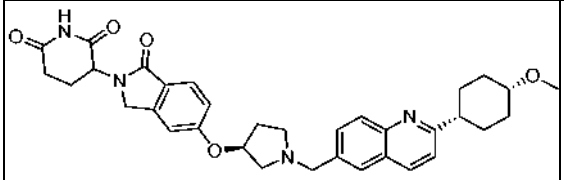
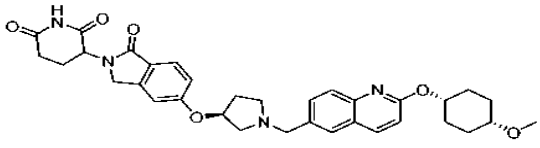
 3-(5-{[(3S)-1-({2-[(1R,3S)-3-hidroxiciclopentil]quinolin-6-il}metil)pirrolidin-3-il]oxi}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona	0,000655	7,585	0,003331	32
 3-(5-{[(3S)-1-{[2-(1-hidroxiciclobutil)quinolin-6il]metil}pirrolidin-3-il]oxi}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona	0,0024	7,94	0,002577	29,5
 3-(1-oxo-5-{[(3S)-1-({2-[(1s,4s)-4-hidroxiciclohexil]quinolin-6-il}metil)pirrolidin-3-il]oxi}-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona	0,0003288	7,956	0,00103	33
 3-(1-oxo-5-{[(3S)-1-({2-[(1r,4r)-4-hidroxiciclohexil]quinolin-6-il}metil)pirrolidin-3-il]oxi}-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona	0,0027885	7,3325	0,00467	30

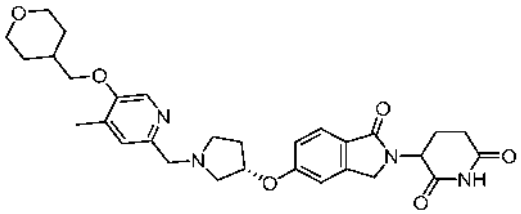
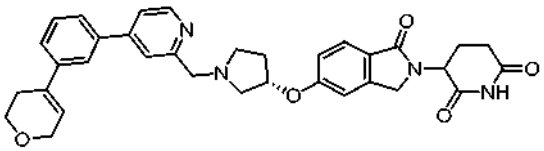
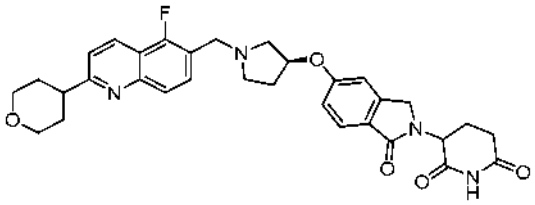
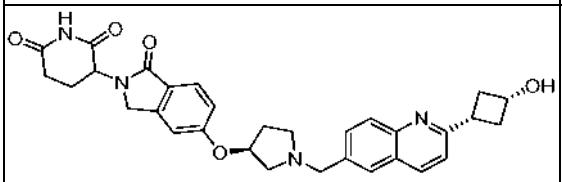
 N-(6-{[(3S)-3-{[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]oxi}pirrolidin-1-il]metil}quinolin-2-il)-N-metiloxan-4-carboxamida	0,003346	6,6	0,005038	32,5
 3-(5-{[(3S)-1-({4-[4-(oxan-4-il)fenil]piridin-2-il}metil)pirrolidin-3-il]oxi}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona	0,000192	6,39	0,001327	31
 3-(1-oxo-5-{[(3S)-1-{[2-(2-oxopiperidin-1-il)quinolin-6-il]metil}pirrolidin-3-il]oxi}-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona	0,000959	7,56	0,001731	31,5
 N-(6-{[(3S)-3-{[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]oxi}pirrolidin-1-il]metil}quinolin-2-il)oxan-4-carboxamida	0,002033	5,73	0,001776	29

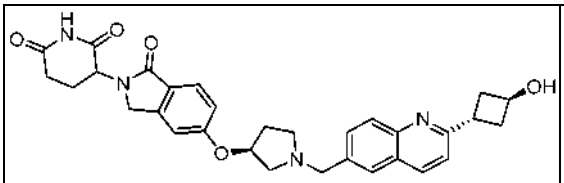
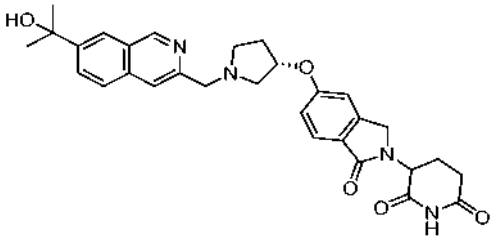
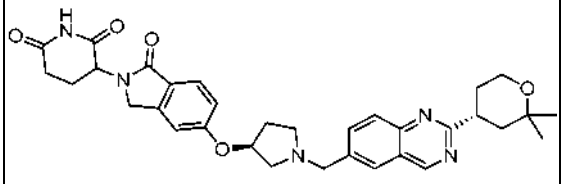
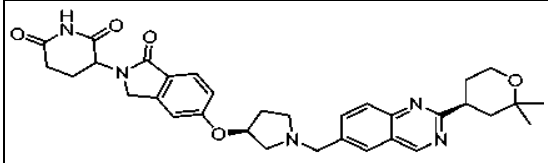
 3-(1-oxo-5-{[(3S)-1-[(2-fenilpiridin-4-il)metil]pirrolidin-3-il]oxi}-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona	0,023018	9,19	0,006943	38
 3-(1-oxo-5-{[(3S)-1-{[2-(3-oxomorfolin-4-il)quinolin-6-il]metil}pirrolidin-3-il]oxi}-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona	0,002911	6,88	0,002434	32
 3-(1-oxo-5-{[(3S)-1-[(2-{[(1r,4r)-4-metoxi-1-metilciclohexil]amino}quinolin-6-il)metil]pirrolidin-3-il]oxi}-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona	0,004203	8,155	0,005361	30
 3-(1-oxo-5-{[(3S)-1-[(2-{[(1s,4s)-4-metoxi-1-metilciclohexil]amino}quinolin-6-il)metil]pirrolidin-3-il]oxi}-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona	0,000882333	8,44	0,003414	26

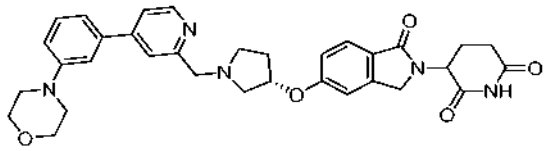
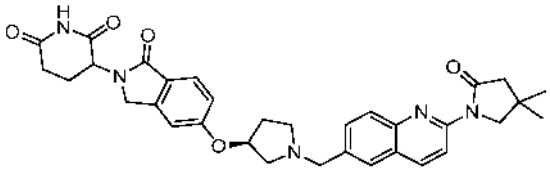
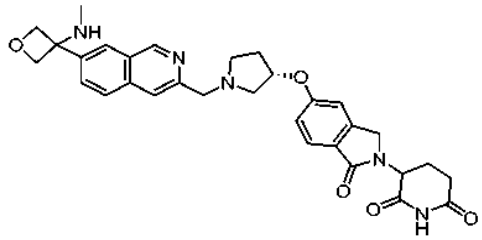
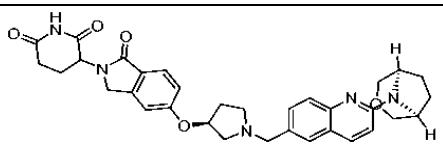
 3-(5-{[(3S)-1-{[2-(1-metoxiciclobutil)quinolin-6-il]metil}pirrolidin-3-il]oxi}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona	0,003319	7,4	0,0026925	31
 3-(5-{[(3S)-1-({2-[(1R,3R)-3-hidroxiciclohexil]quinolin-6-il}metil)pirrolidin-3-il]oxi}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona	0,001181	8,405	0,003182	31
 3-(5-{[(3S)-1-[(5-metoxi-4-metilpiridin-3-il)metil]pirrolidin-3-il]oxi}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona	0,832623	59,99	0,028518	61
 3-(1-oxo-5-{[(3S)-1-({6-[(3R)-oxolan-3-il]isoquinolin-3-il}metil)pirrolidin-3-il]oxi}-2,3 dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona	0,003394	6,69	0,001988	28

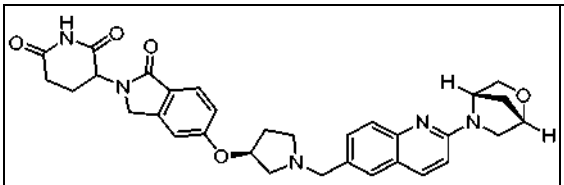
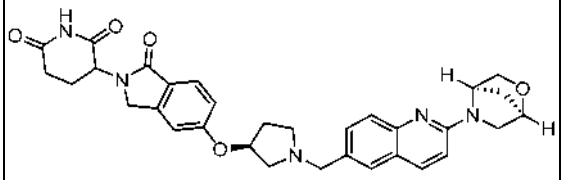
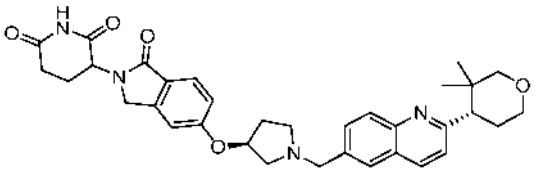
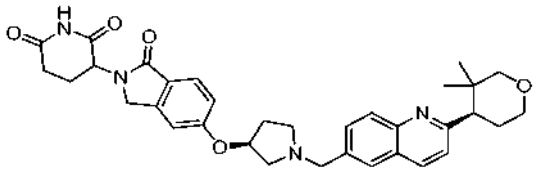
 3-(5-{[(3S)-1-{[8-fluoro-2-(oxan-4-il)quinolin-6-il]metil}pirrolidin-3-il]oxi}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona	0,0010903067	7,098126396	0,001238	28
 3-(1-oxo-5-{[(3S)-1-({6-[(3S)-oxolan-3-il]isoquinolin-3-il}metil)pirrolidin-3-il]oxi}-2,3 dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona	0,012915	5,87	0,005385	28
 3-(1-oxo-5-{[(3S)-1-[(5-fenilpiridin-3-il)metil]pirrolidin-3-il]oxi}-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona	0,008397	7,52	0,002166	33
 3-(5-{[(3S)-1-{[7-(2-metoxipropan-2-il)isoquinolin-3-il]metil}pirrolidin-3-il]oxi}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona	0,00604	11,51	0,001207	32

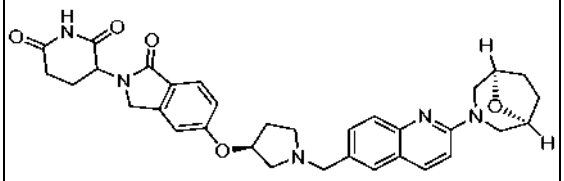
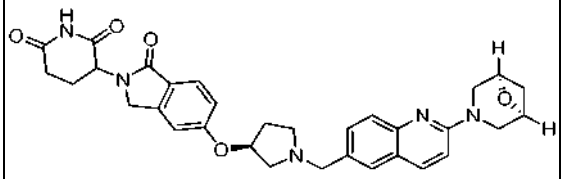
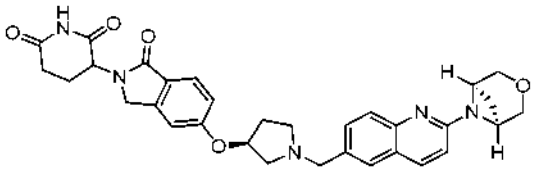
 3-(1-oxo-5-{[(3S)-1-({2-[(1r,4r)-4-metoxiciclohexil]quinolin-6-il}metil)pirrolidin-3-il]oxi}-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona	0,001289	11,035	0,00188	26
 3-(1-oxo-5-{[(3S)-1-[(2-{[(1r,4r)-4-metoxiciclohexil]oxi}quinolin-6-il)metil]pirrolidin-3-il]oxi}-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona	0,009047	8,57	0,011534333	30,66666667
 3-(1-oxo-5-{[(3S)-1-({2-[(1s,4s)-4-metoxiciclohexil]quinolin-6-il}metil)pirrolidin-3-il]oxi}-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona	0,001143661	9,583262732	0,001115	30
 3-(1-oxo-5-{[(3S)-1-[(2-{[(1s,4s)-4-metoxiciclohexil]oxi}quinolin-6-il)metil]pirrolidin-3-il]oxi}-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona	0,0053535	8,79	0,004617667	31,33333333

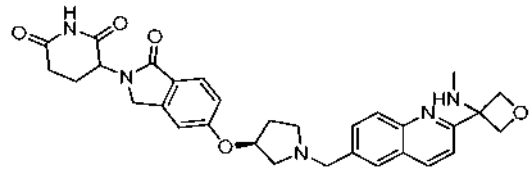
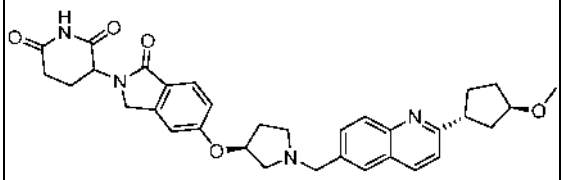
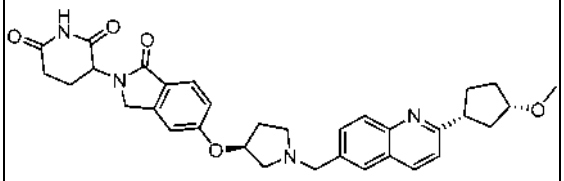
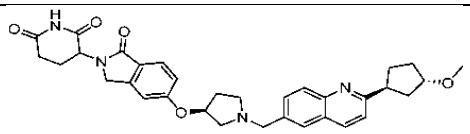
 3-(5-{[(3S)-1-({4-metil-5-[(oxan-4-il)metoxi]piridin-2-il}metil)pirrolidin-3-il]oxi}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona	0,044916	16,9	0,009709	42
 3-(5-{[(3S)-1-({4-[3-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)fenil]piridin-2-il}metil)pirrolidin-3-il]oxi}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona	0,000738	7,53	0,002005	28
 3-(5-{[(3S)-1-{[5-fluoro-2-(oxan-4-il)quinolin-6-il]metil}pirrolidin-3-il]oxi}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona	0,001285412	10,02081059	0,001334	32
 3-(1-oxo-5-{[(3S)-1-({2-[(1s,3s)-3-hidroxiciclobutil]quinolin-6-il}metil)pirrolidin 3-il]oxi}-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona	0,005214	6,89	0,002091	31

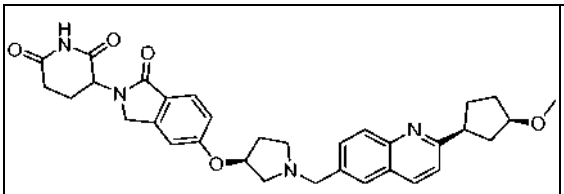
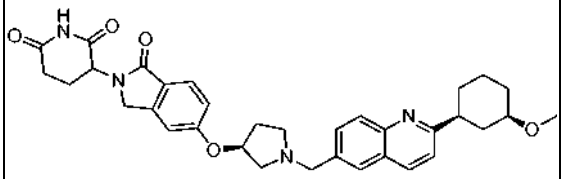
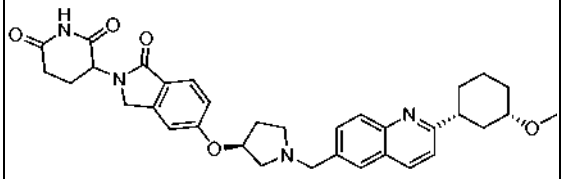
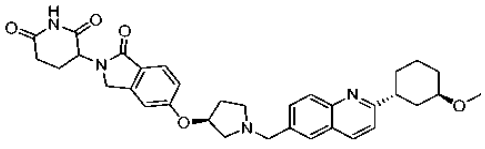
 3-(1-oxo-5-{[(3S)-1-({2-[(1r,3r)-3-hidroxiciclobutil]quinolin-6-il}metil)pirrolidin 3-il]oxi}-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona	0,005024	7,85	0,003799	32
 3-(5-{[(3S)-1-{[7-(2-hidroxipropan-2-il)isoquinolin-3-il]metil}pirrolidin-3-il]oxi}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona	0,016189	7,18	0,005408	31
 3-(5-{[(3S)-1-({2-[(4R)-2,2-dimetiloxan-4-il]quinazolin-6-il}metil)pirrolidin-3-il]oxi}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona	0,019685962	9,865939224	0,064999	27
 3-(5-{[(3S)-1-({2-[(4S)-2,2-dimetiloxan-4-il]quinazolin-6-il}metil)pirrolidin-3-il]oxi}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona	0,009523697	8,353940441	0,043384	31

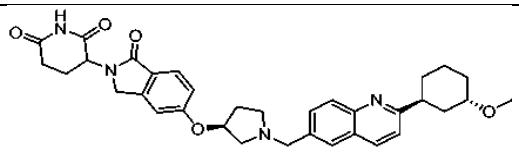
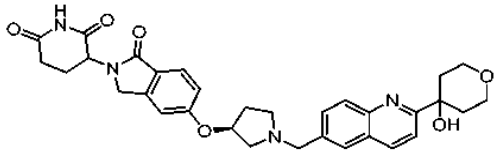
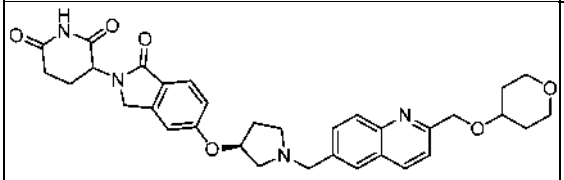
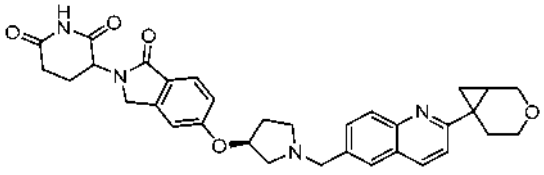
 3-(5-{[(3S)-1-({4-[3-(morfolin-4-il)fenil]piridin-2-il}metil)pirrolidin-3-il]oxi}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona	0,007331	4,54	0,002321	28
 3-(5-{[(3S)-1-{[2-(4,4-dimetil-2-oxopirrolidin-1-il)quinolin-6-il]metil}pirrolidin-3-il]oxi}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona	0,0027725	8,145	0,001581	31
 3-(5-{[(3S)-1-({7-[3-(metilamino)oxetan-3-il]isoquinolin-3-il}metil)pirrolidin-3-il]oxi}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona	0,056356	7,77	0,096725	33
 3-(5-{[(3S)-1-({2-[(1R,5S)-3-oxa-8-azabiciclo[3,2,1]octan-8-il]quinolin-6-il}metil)pirrolidin-3-il]oxi}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona	0,009725	11,965	0,004467	28

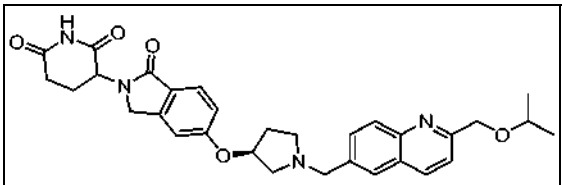
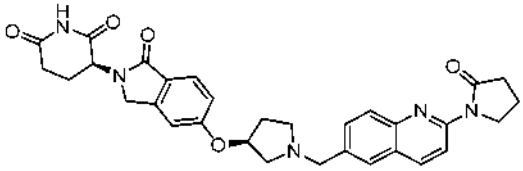
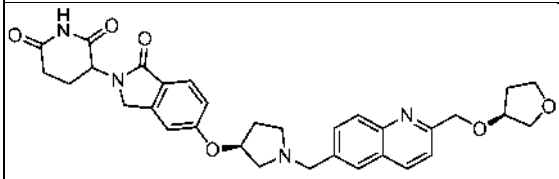
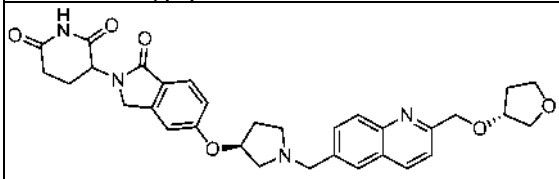
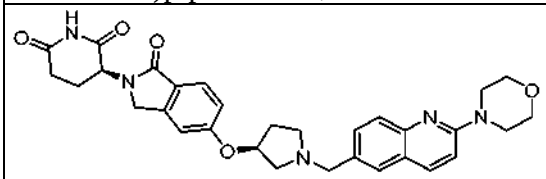
 3-(5-{[(3S)-1-({2-[(1S,4S)-2-oxa-5-azabiciclo[2,2,1]heptan-5-il]quinolin-6-il}metil)pirrolidin-3-il]oxi}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona	0,005544	8,09	0,002981	34
 3-(5-{[(3S)-1-({2-[(1R,4R)-2-oxa-5-azabiciclo[2,2,1]heptan-5-il]quinolin-6-il}metil)pirrolidin-3-il]oxi}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona	0,0061895	9,745	0,005669	33
 3-(5-{[(3S)-1-({2-[(4S)-3,3-dimetiloxan-4-il]quinolin-6-il}metil)pirrolidin-3-il]oxi}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona	0,001698	6,945	0,001776	34
 3-(5-{[(3S)-1-({2-[(4R)-3,3-dimetiloxan-4-il]quinolin-6-il}metil)pirrolidin-3-il]oxi}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona	0,008034	11,03	0,003315	41

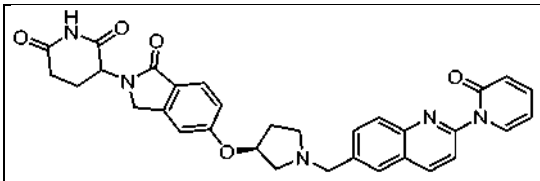
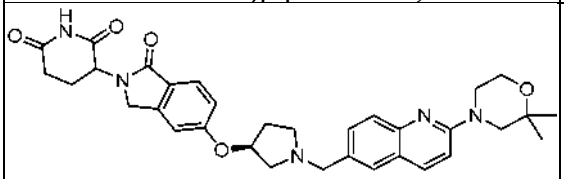
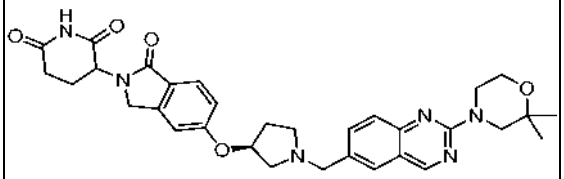
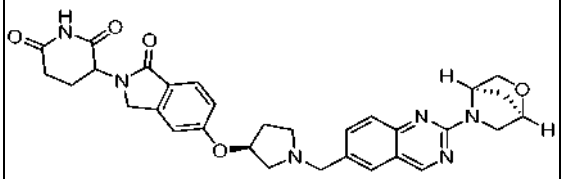
 3-(5-{[(3S)-1-({2-[(1R,5S)-8-oxa-3-azabiciclo[3,2,1]octan-3-il]quinolin-6-il}metil)pirrolidin-3-il]oxi}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona	0,00642	11,085	0,0064965	37
 3-(5-{[(3S)-1-({2-[(1R,5S)-6-oxa-3-azabiciclo[3,1,1]heptan-3-il]quinolin-6-il}metil)pirrolidin-3-il]oxi}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona	0,0031875	9,79	0,001982	38
 3-(5-{[(3S)-1-({2-[(1R,5S)-3-oxa-6-azabiciclo[3,1,1]heptan-6-il]quinolin-6-il}metil)pirrolidin-3-il]oxi}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona	0,011178	9,645	0,008623	37
4-(6-{[(3S)-3-{[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]oxi}pirrolidin-1-il]metil}quinolin-2-il)-1λ^6-tiomorfolina-1,1-diona	0,029435	10,02	0,019096	40

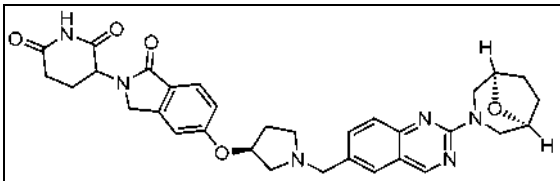
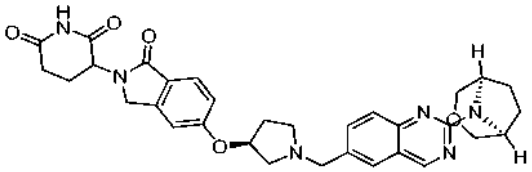
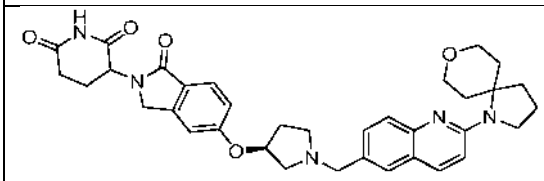
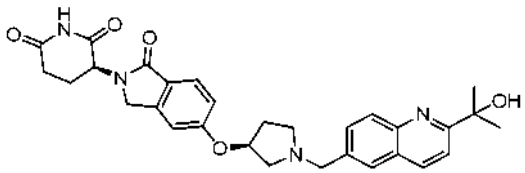
 3-(5-{[(3S)-1-({2-[3-(metilamino)oxetan-3-il]quinolin-6-il}metil)pirrolidin-3-il]oxi}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona	0,019941	9,16	0,037568	36
 3-(5-{[(3S)-1-({2-[(1R,3R)-3-metoxiciclopentil]quinolin-6-il}metil)pirrolidin-3-il]oxi}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona	0,001949667	7,45	0,0047445	30
 3-(5-{[(3S)-1-({2-[(1R,3S)-3-metoxiciclopentil]quinolin-6-il}metil)pirrolidin-3-il]oxi}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona	0,000741333	7,233333333	0,003199667	28,33333333
 3-(5-{[(3S)-1-({2-[(1S,3S)-3-metoxiciclopentil]quinolin-6-il}metil)pirrolidin-3-il]oxi}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona	0,004798667	8,926666667	0,0061865	32,5

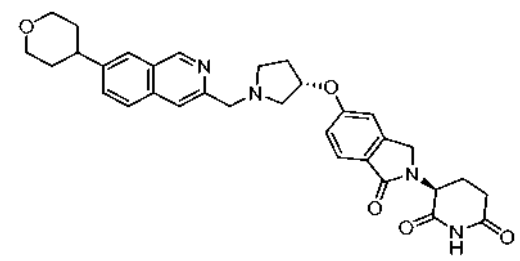
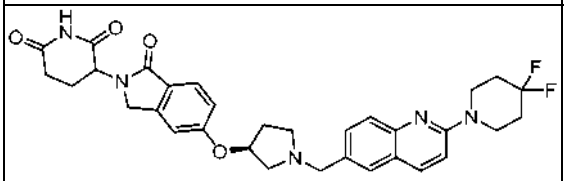
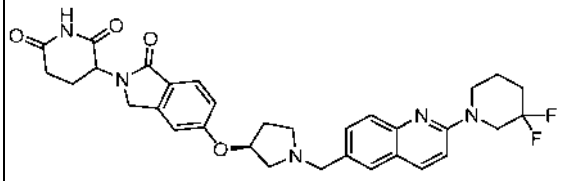
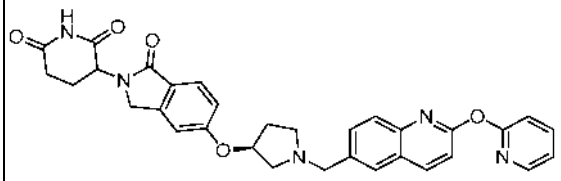
 3-(5-{[(3S)-1-({2-[(1S,3R)-3-metoxiciclopentil]quinolin-6-il}metil)pirrolidin-3-il]oxi}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona	0,001609494	8,775572428	0,002074333	29,66666667
 3-(5-{[(3S)-1-({2-[(1S,3R)-3-metoxiciclohexil]quinolin-6-il}metil)pirrolidin-3-il]oxi}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona	0,016485	9,143333333	0,028746	32
 3-(5-{[(3S)-1-({2-[(1R,3S)-3-metoxiciclohexil]quinolin-6-il}metil)pirrolidin-3-il]oxi}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona	0,001958333	7,623333333	0,003488	27,5
 3-(5-{[(3S)-1-({2-[(1R,3R)-3-metoxiciclohexil]quinolin-6-il}metil)pirrolidin-3-il]oxi}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona	0,000930333	7,97	0,002835	29

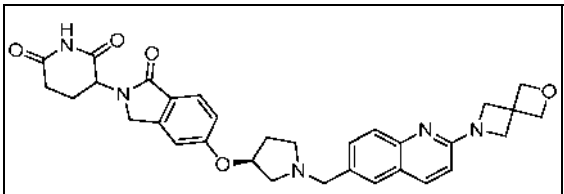
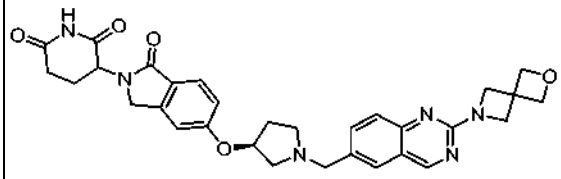
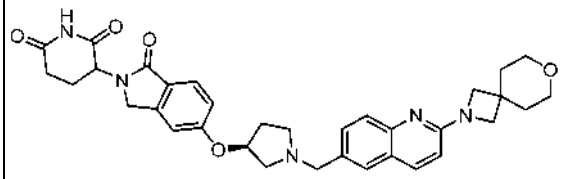
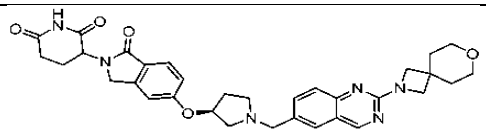
 3-(5-{[(3S)-1-({2-[(1S,3S)-3-metoxiciclohexil]quinolin-6-il}metil)pirrolidin-3-il]oxi}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona	0,0020115	9,255	0,0035815	30,5
 3-(5-{[(3S)-1-{[2-(4-hidroxioxan-4-il)quinolin-6-il]metil}pirrolidin-3-il]oxi}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona	0,007408	6,55	0,008836	31,5
 3-(5-{[(3S)-1-({2-[(oxan-4-iloxi)metil]quinolin- 6-il}metil)pirrolidin-3-il]oxi}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona	0,002194902	7,294539461	0,004727	33
 3-(5-{[(3S)-1-[(2-{3-oxabiciclo[4,1,0]heptan-6-il}quinolin-6-il)metil]pirrolidin-3-il]oxi}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona	0,002163382	9,735276584	0,00310467	33,33333333

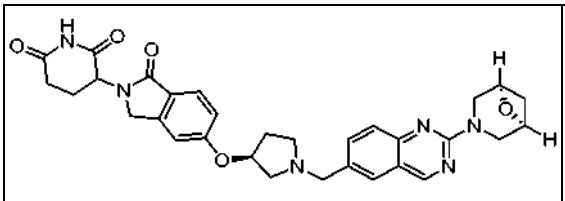
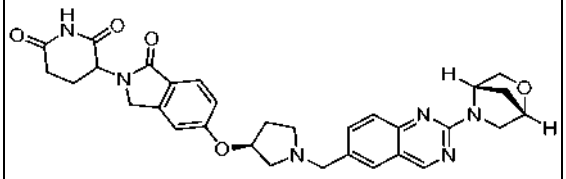
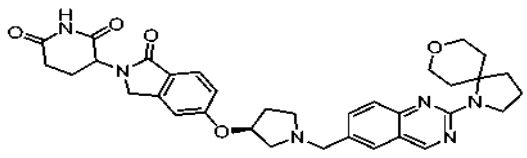
 3-(1-oxo-5-{[(3S)-1-({2-[(propan-2-iloxi)metil]quinolin-6-il}metil)pirrolidin-3-il]oxi}-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona	0,003402573	8,146907101	0,006512	36
 (3S)-3-(1-oxo-5-{[(3S)-1-{[2-(2-oxopirrolidin-1-il)quinolin-6-il]metil}pirrolidin-3-il]oxi}-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona	0,002821333	8,56	0,001511	40
 3-(1-oxo-5-{[(3S)-1-[(2-{[(3S)-oxolan-3-iloxi]metil}quinolin-6-il)metil]pirrolidin-3-il]oxi}-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona	0,003119	7,75	0,007036	33
 3-(1-oxo-5-{[(3S)-1-[(2-{[(3R)-oxolan-3-iloxi]metil}quinolin-6-il)metil]pirrolidin-3-il]oxi}-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona	0,002625	6,56	0,004507	30
 (3S)-3-(5-{[(3S)-1-{[2-(morfolin-4-il)quinolin-6-il]metil}pirrolidin-3-il]oxi}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona	0,009714541	14,56095405	0,001829168	34,59000015

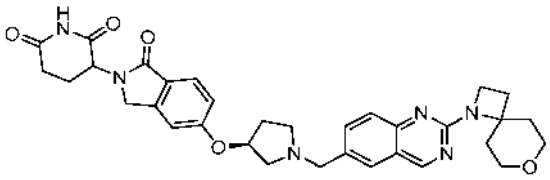
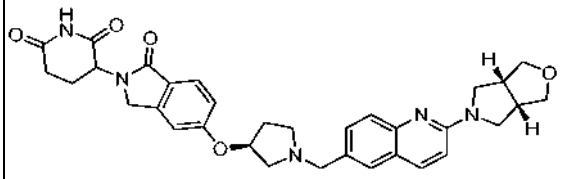
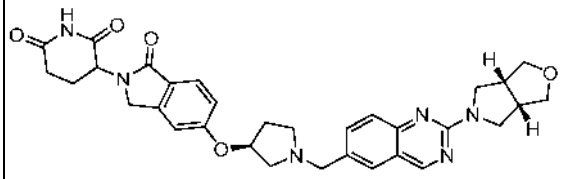
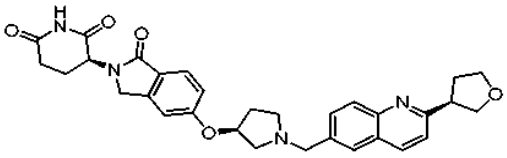
 3-(1-oxo-5-{[(3S)-1-{[2-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-1-il)quinolin-6-il]metil}pirrolidin-3-il]oxi}-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona	0,0019315	8,805	0,0022695	35
 3-(5-{[(3S)-1-{[2-(2,2-dimetilmorfolin-4-il)quinolin-6-il]metil}pirrolidin-3-il]oxi}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona	0,00261415	10,47609367	0,002407	32
 3-(5-{[(3S)-1-{[2-(2,2-dimetilmorfolin-4-il)quinazolin-6-il]metil}pirrolidin-3-il]oxi}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona	0,00766854	79,381135283	0,0116225	31
 3-(5-{[(3S)-1-({2-[(1R,4R)-2-oxa-5-azabiciclo[2,2,1]heptan-5-il]quinazolin-6-il}metil)pirrolidin-3-il]oxi}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona	0,076619	16,57	0,080115	39

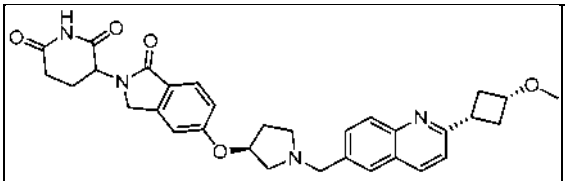
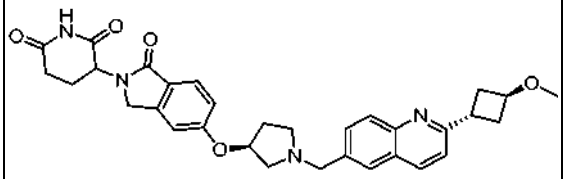
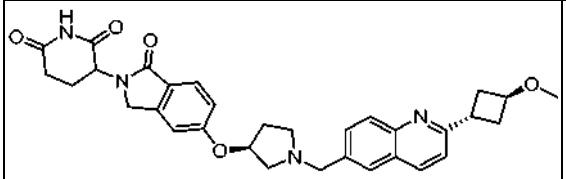
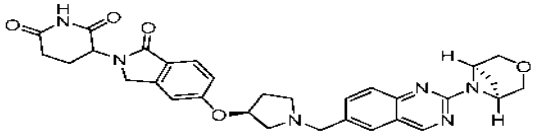
 3-(5-{[(3S)-1-({2-[(1R,5S)-8-oxa-3-azabiciclo[3,2,1]octan-3-il]quinazolin-6-il}metil)pirrolidin-3-il]oxi}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona	0,015604	11,04	0,045854	35
 3-(5-{[(3S)-1-({2-[(1R,5S)-3-oxa-8-azabiciclo[3,2,1]octan-8-il]quinazolin-6-il}metil)pirrolidin-3-il]oxi}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona	0,024854	8,88	0,100692	33
 3-(5-{[(3S)-1-[(2-{8-oxa-1-azaspiro[4,5]decan-1-il}quinolin-6-il)metil]pirrolidin-3-il]oxi}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona	0,015475	20,2	0,011275	47
 (3S)-3-(5-{[(3S)-1-{[2-(2-hidroxipropan-2-il)quinolin-6-il]metil}pirrolidin-3-il]oxi}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona	0,010088768	12,89005417	0,00168712	33,91906071

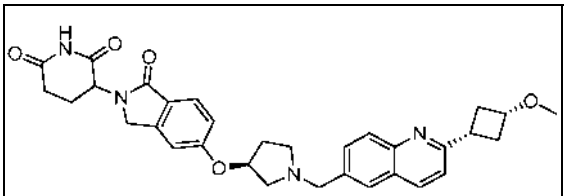
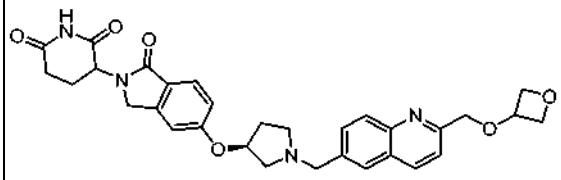
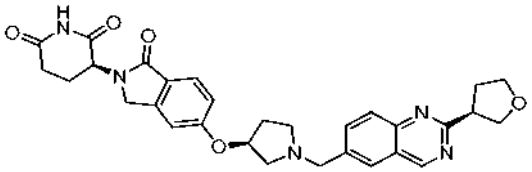
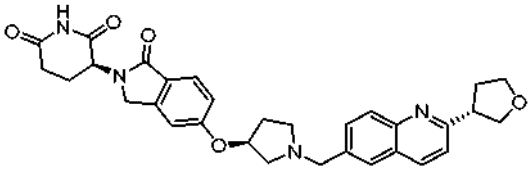
 (3S)-3-(5-{[(3S)-1-{[7-(oxan-4-il)isoquinolin-3-il]metil}pirrolidin-3-il]oxi}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona	0,001821229	8,913043903	0,00084434	33,41593075
 3-(5-{[(3S)-1-{[2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)quinolin-6-il]metil}pirrolidin-3-il]oxi}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona	0,017852	17,9	0,038423506	21,62199974
 3-(5-{[(3S)-1-{[2-(3,3-difluoropiperidin-1-il)quinolin-6-il]metil}pirrolidin-3-il]oxi}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona	0,011229	12,35	0,018533198	25,84199905
 3-(1-oxo-5-{[(3S)-1-{[2-(piridin-2-iloxi)quinolin- 6-il]metil}pirrolidin-3-il]oxi}-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona	0,002875	7,62	0,006393	35

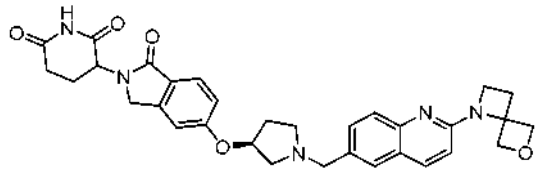
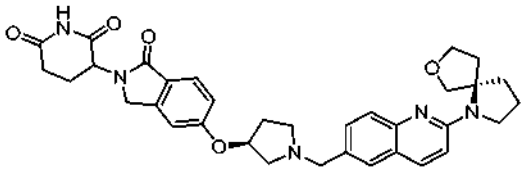
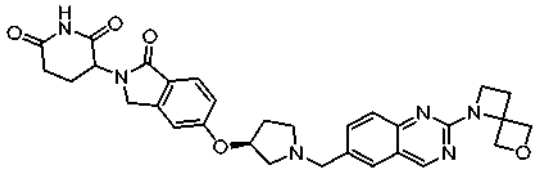
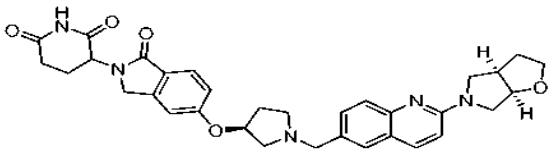
 3-(5-{[(3S)-1-[(2-{2-oxa-6-azaspiro[3,3]heptan-6-il}quinolin-6-il)metil]pirrolidin-3-il]oxi}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona	0,10661532	14,91290038	0,007757	41,5
 3-(5-{[(3S)-1-[(2-{2-oxa-6-azaspiro[3,3]heptan-6-il}quinazolin-6-il)metil]pirrolidin-3-il]oxi}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona	0,021766535	15,5042561	0,0354915	37
 3-(5-{[(3S)-1-[(2-{7-oxa-2-azaspiro[3,5]nonan-2-il}quinolin-6-il)metil]pirrolidin-3-il]oxi}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona	0,002836162	10,12529081	0,0019395	36
 3-(5-{[(3S)-1-[(2-{7-oxa-2-azaspiro[3,5]nonan-2-il}quinazolin-6-il)metil]pirrolidin-3-il]oxi}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona	0,010241881	9,958359566	0,016598	35

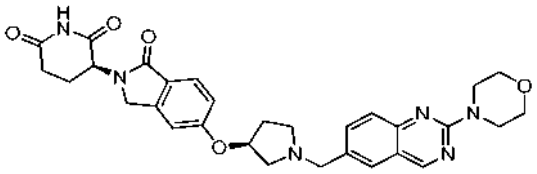
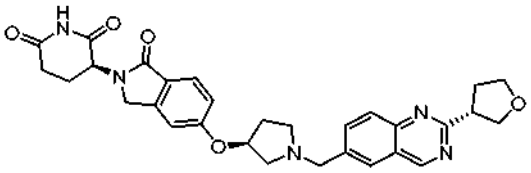
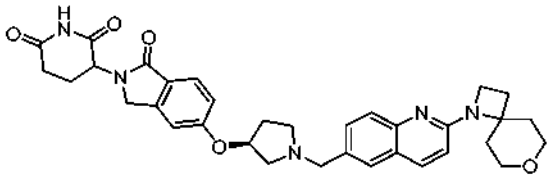
 3-(5-{[(3S)-1-({2-[(1R,5S)-6-oxa-3-azabiciclo[3,1,1]heptan-3-il]quinazolin-6-il}metil)pirrolidin-3-il]oxi}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona	0,016416526	13,42419036	0,020233	39
 3-(5-{[(3S)-1-({2-[(1S,4S)-2-oxa-5-azabiciclo[2,2,1]heptan-5-il]quinazolin-6-il}metil)pirrolidin-3-il]oxi}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona	0,009862503	9,575561022	0,0122515	34,5
4-(6-{[(3S)-3-{[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]oxi}pirrolidin-1-il]metil}quinazolin-2-il)-1λ^6-tiomorfolina-1,1-diona	0,051025084	17,08950503	0,023571	42
 3-(5-{[(3S)-1-[(2-{8-oxa-1-azaspiro[4,5]decan-1-il}quinazolin-6-il)metil]pirrolidin-3-il]oxi}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona	0,014121	20,87	0,018086	47

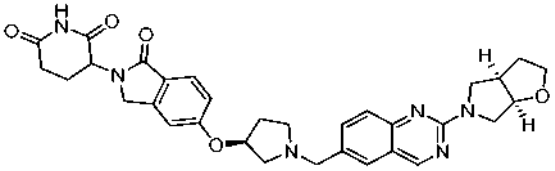
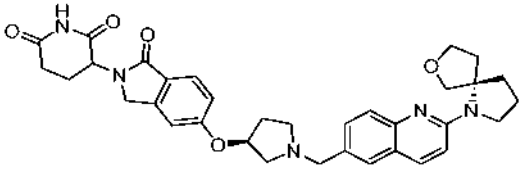
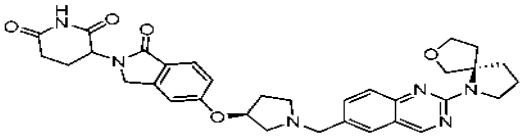
 3-(5-{[(3S)-1-[(2-{7-oxa-1-azaspiro[3,5]nonan-1-il}quinazolin-6-il)metil]pirrolidin-3-il]oxi}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona	0,012621414	13,58939464	0,011355	37
 3-(5-{[(3S)-1-({2-[(3aR,6aS)-hexahidro-1H- furo[3,4-c]pirrol-5-il]quinolin-6-il}metil)pirrolidin-3-il]oxi}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona	0,006402683	14,72973956	0,00361	39
 3-(5-{[(3S)-1-({2-[(3aR,6aS)-hexahidro-1H- furo[3,4-c]pirrol-5-il]quinazolin-6-il}metil)pirrolidin-3-il]oxi}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona	0,01296031	12,42971036	0,013981	38
 (3S)-3-(1-oxo-5-{[(3S)-1-({2-[(3R)-oxolan-3-il]quinolin-6-il}metil)pirrolidin-3-il]oxi}-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona	0,002683396	8,547140908	0,0025895	35,5

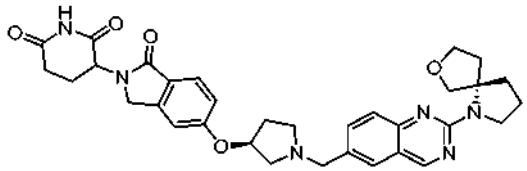
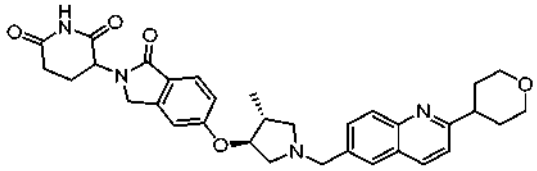
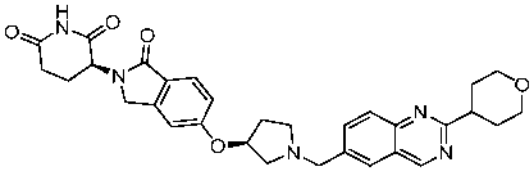
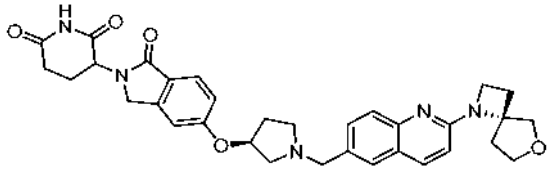
 3-(1-oxo-5-{[(3S)-1-({2-[(1s,3s)-3-metoxiciclobutil]quinolin-6-il}metil)pirrolidin-3-il]oxi}-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona	0,002665125	7,759870695	0,00209083	28,27479172
 3-(1-oxo-5-{[(3S)-1-({2-[(1r,3r)-3-metoxiciclobutil]quinolin-6-il}metil)pirrolidin-3-il]oxi}-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona	0,003303437	7,412305846	0,00360577	27,12400055
 3-(1-oxo-5-{[(3S)-1-({2-[(1r,3r)-3-metoxiciclobutil]quinolin-6-il}metil)pirrolidin-3-il]oxi}-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona	0,004886091	8,615041159	0,012776415	21,76499939
 3-(5-{[(3S)-1-({2-[(1R,5S)-3-oxa-6-azabiciclo[3,1,1]heptan-6-il]quinazolin-6-il}metil)pirrolidin-3-il]oxi}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona	0,017008	10,76	0,117429	38

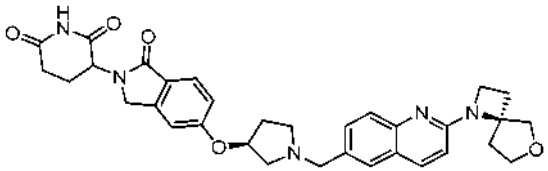
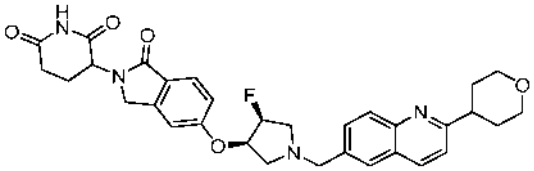
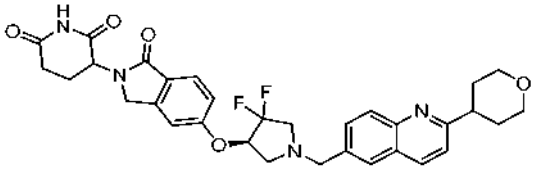
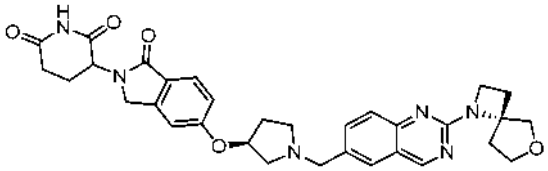
 3-(1-oxo-5-{[(3S)-1-({2-[(1s,3s)-3-metoxiciclobutil]quinolin-6-il}metil)pirrolidin-3-il]oxi}-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona	0,00241114	7,750143119	0,005353699	23,80083656
 3-(5-{[(3S)-1-({2-[(oxetan-3-iloxi)metil]quinolin-6-il}metil)pirrolidin-3-il]oxi}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona	0,005370854	9,251722918	0,12232842	23,83514977
 (3S)-3-(1-oxo-5-{[(3S)-1-({2-[(3R)-oxolan-3-il]quinazolin-6-il}metil)pirrolidin-3-il]oxi}-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona	0,014648539	8,265992609	0,017767	31
 (3S)-3-(1-oxo-5-{[(3S)-1-({2-[(3S)-oxolan-3-il]quinolin-6-il}metil)pirrolidin-3-il]oxi}-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona	0,004091169	9,488633621	0,002134	30

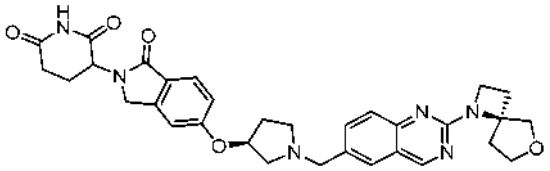
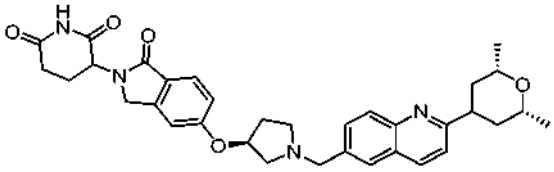
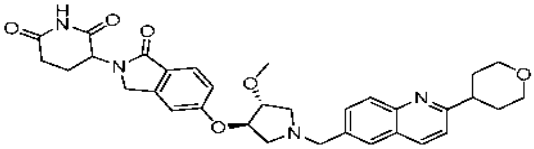
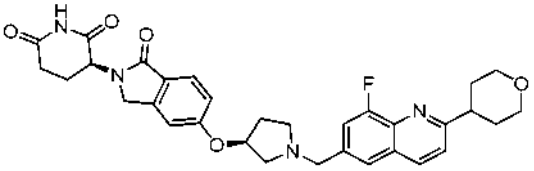
 3-(5-{[(3S)-1-[(2-{6-oxa-1-azaspiro[3,3]heptan-1-il}quinolin-6-il)metil]pirrolidin-3-il]oxi}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona	0,003825	8,91	0,006167	35
 3-(5-{[(3S)-1-({2-[(5R)-7-oxa-1-azaspiro[4,4]nonan-1-il]quinolin-6-il}metil)pirrolidin-3-il]oxi}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona	0,010892	17,85	0,006805	46
 3-(5-{[(3S)-1-[(2-{6-oxa-1-azaspiro[3,3]heptan-1-il}quinazolin-6-il)metil]pirrolidin-3-il]oxi}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona	0,014239583	14,04998087	0,008503	37
 3-(5-{[(3S)-1-({2-[(3aR,6aR)-hexahidro-2H- furo[2,3-c]pirrol-5-il]quinolin-6-il}metil)pirrolidin-3-il]oxi}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona	0,006090338	14,13089199	0,003201	37

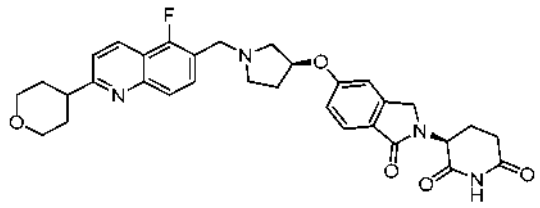
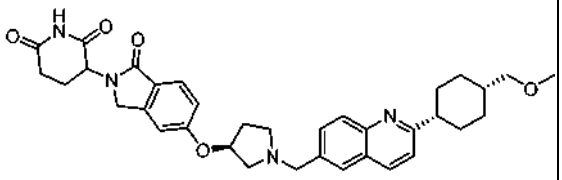
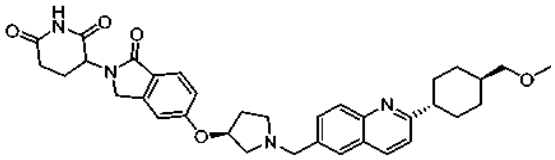
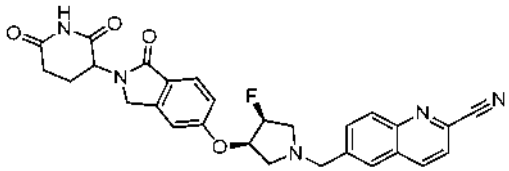
 (3S)-3-(5-{[(3S)-1-{[2-(morfolin-4-il)quinazolin-6-il]metil}pirrolidin-3-il]oxi}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona	0,011688984	11,85503781	0,007357	34
 (3S)-3-(1-oxo-5-{[(3S)-1-({2-[(3S)-oxolan-3-il]quinazolin-6-il}metil)pirrolidin-3-il]oxi}-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona	0,012952738	9,409151118	0,017967	33
 3-(5-{[(3S)-1-[(2-{7-oxa-1-azaspiro[3,5]nonan-1-il}quinolin-6-il)metil]pirrolidin-3-il]oxi}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona	0,0037005	7,36	0,006054	33
3-(5-{[(3S)-1-({2-[(2R,6S)-10-oxa-4-azatriciclo[5,2,1,$0^{2,6}$]decan-4-il]quinolin-6-il}metil)pirrolidin-3-il]oxi}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona	0,003834103	10,93097753	0,003193	38

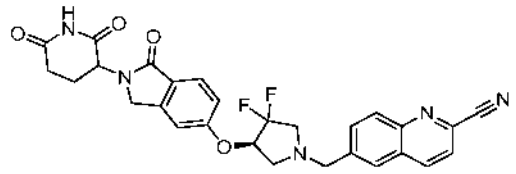
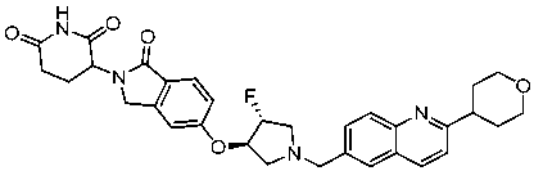
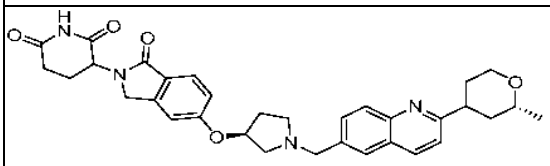
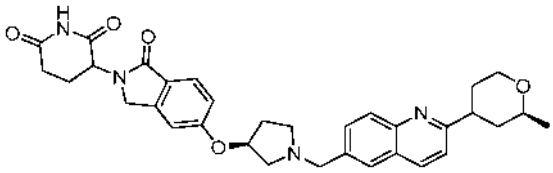
3-(5-{[(3S)-1-({2-[(2R,6S)-10-oxa-4-azatriciclo[5,2,1,$0^{2,6}$]decan-4-il]quinazolin-6-il}metil)pirrolidin-3-il]oxi}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona	0,010543355	12,8246041	0,00925	35
 3-(5-{[(3S)-1-({2-[(3aR,6aR)-hexahidro-2H-furo[2,3-c]pirrol-5-il]quinazolin-6-il}metil)pirrolidin-3-il]oxi}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona	0,013385044	13,09308748	0,012604	35
 3-(5-{[(3S)-1-({2-[(5S)-7-oxa-1-azaspiro[4,4]nonan-1-il]quinolin-6-il}metil)pirrolidin-3-il]oxi}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona	0,010068	26,44	0,003657	47
 3-(5-{[(3S)-1-({2-[(5R)-7-oxa-1-azaspiro[4,4]nonan-1-il]quinazolin-6-il}metil)pirrolidin-3-il]oxi}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona	0,006608	6,57	0,012262922	32,50301743

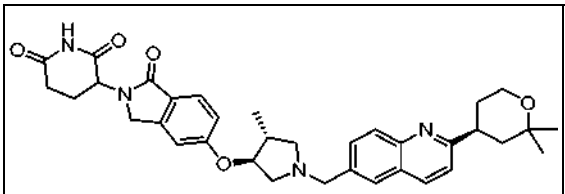
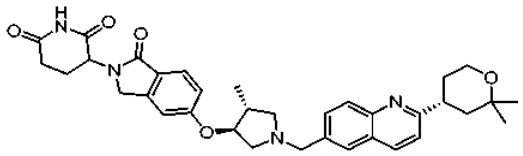
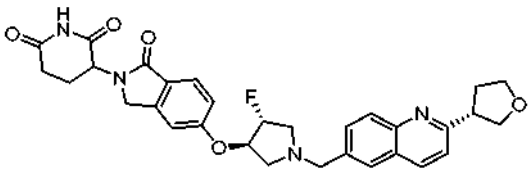
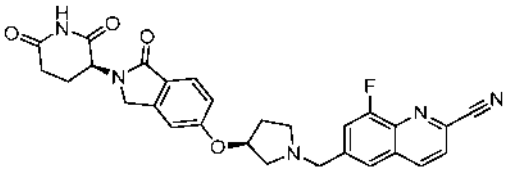
 3-(5-{[(3S)-1-({2-[(5S)-7-oxa-1-azaspiro[4,4]nonan-1-il]quinazolin-6-il}metil)pirrolidin-3-il]oxi}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona	0,009375	9,64	0,012603832	34,0799675
 3-(5-{[(3S,4R)-4-metil-1-{[2-(oxan-4-il)quinolin-6-il]metil}pirrolidin-3-il]oxi}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona	0,003516274	9,682657012	0,00270796	27,68199921
 (3S)-3-(5-{[(3S)-1-{[2-(oxan-4-il)quinazolin-6-il]metil}pirrolidin-3-il]oxi}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona	0,029322949	9,326929573	0,074956258	32,12380409
 3-(5-{[(3S)-1-({2-[(4S)-6-oxa-1-azaspiro[3,4]octan-1-il]quinolin-6-il}metil)pirrolidin-3-il]oxi}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona	0,006529	7,225	0,006071	40

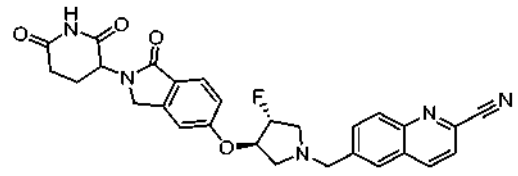
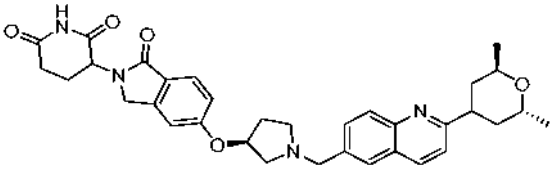
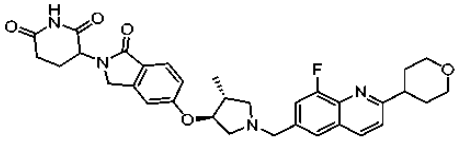
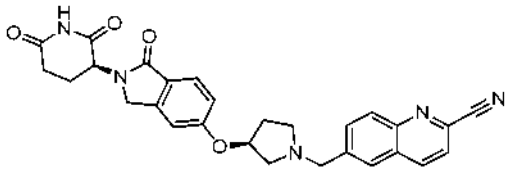
 3-(5-{[(3S)-1-({2-[(4R)-6-oxa-1-azaspiro[3,4]octan-1-il]quinolin-6-il}metil)pirrolidin-3-il]oxi}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona	0,0054045	7,715	0,005382	42
 3-(5-{[(3R,4S)-4-fluoro-1-{[2-(oxan-4-il)quinolin-6-il]metil}pirrolidin-3-il]oxi}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona	0,007129717	8,922906985	0,013194	36
 3-(5-{[(3R)-4,4-difluoro-1-{[2-(oxan-4-il)quinolin-6-il]metil}pirrolidin-3-il]oxi}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona	0,021320635	10,77994999	0,039111309	27,9040184
 3-(5-{[(3S)-1-({2-[(4S)-6-oxa-1-azaspiro[3,4]octan-1-il]quinazolin-6-il}metil)pirrolidin-3-il]oxi}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona	0,013328428	12,15687521	0,01464999	34,38689804

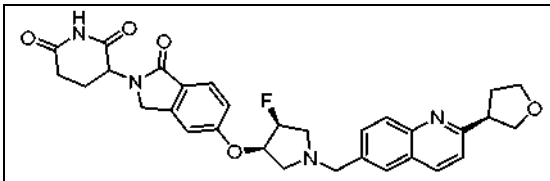
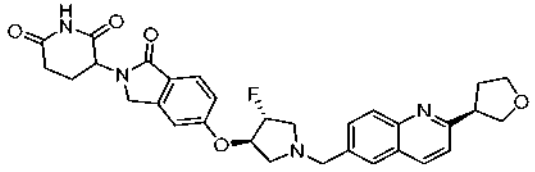
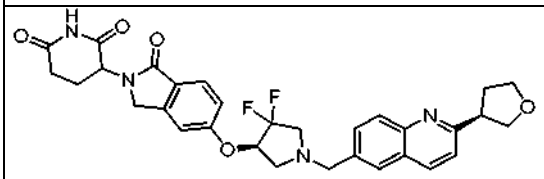
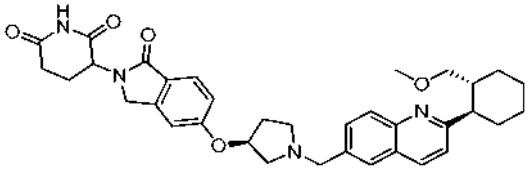
 3-(5-{[(3S)-1-({2-[(4R)-6-oxa-1-azaspiro[3,4]octan-1-il]quinazolin-6-il}metil)pirrolidin-3-il]oxi}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona	0,016662301	13,42410015	0,01950017	35,43169403
 3-(5-{[(3S)-1-({2-[(2R,6S)-2,6-dimetiloxan-4-il]quinolin-6-il}metil)pirrolidin-3-il]oxi}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona	0,010356581	14,47592397	0,011715501	30,42110443
 3-(5-{[(3R,4R)-4-metoxi-1-{[2-(oxan-4-il)quinolin-6-il]metil}pirrolidin-3-il]oxi}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona	0,016931716	22,77684966	0,011710622	37,6661644
 (3S)-3-(5-{[(3S)-1-{[8-fluoro-2-(oxan-4-il)quinolin-6-il]metil}pirrolidin-3-il]oxi}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona	0,002289526	8,429883256	0,001445794	29,02333164

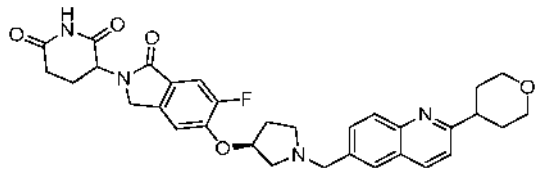
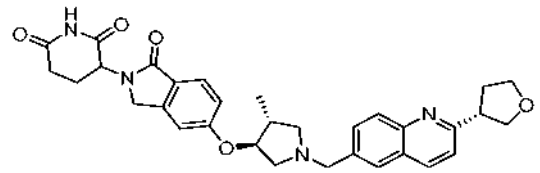
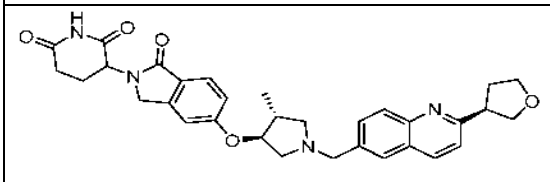
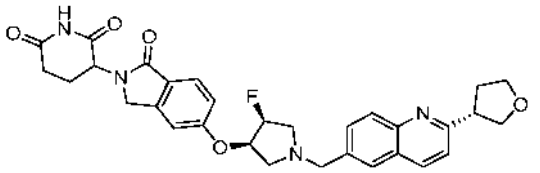
 (3S)-3-(5-{[(3S)-1-{[5-fluoro-2-(oxan-4-il)quinolin-6-il]metil}pirrolidin-3-il]oxi}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona	0,00209870	6	12,14249279	0,00030554	1	34,42116165
 3-(1-oxo-5-{[(3S)-1-({2-[(1s,4s)-4-(metoximetil)ciclohexil]quinolin-6-il}metil)pirrolidin-3-il]oxi}-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona	0,00265736	8	12,53072815	0,00122022	5	28,90361404
 3-(1-oxo-5-{[(3S)-1-({2-[(1r,4r)-4-(metoximetil)ciclohexil]quinolin-6-il}metil)pirrolidin-3-il]oxi}-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona	0,00256100	8	14,12718876	0,00156546	3	33,24285507
 6-{[(3R,4S)-3-{[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]oxi}-4-fluoropirrolidin-1-il]metil}quinolina-2-carbonitrilo	0,02269758	7	24,13230595	0,01307747	5	33,70503235

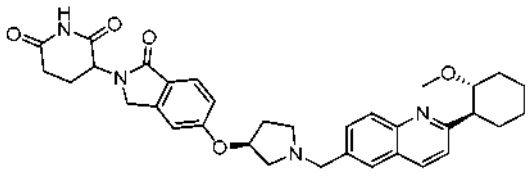
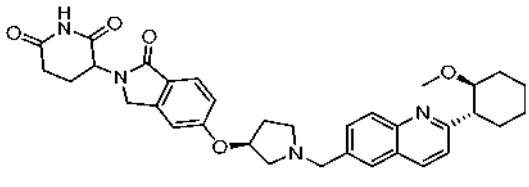
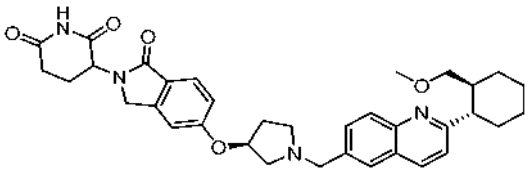
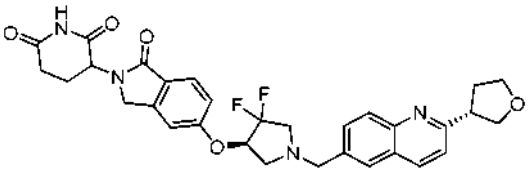
 6-{[(4R)-4-{[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]oxi}-3,3-difluoropirrolidin-1-il]metil}quinolina-2-carbonitrilo	0,022850934	22,80463864	0,020245783	30,83238792
 3-(5-{[(3R,4R)-4-fluoro-1-{[2-(oxan-4-il)quinolin-6-il]metil}pirrolidin-3-il]oxi}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona	0,028557641	30,8939935	0,014605277	36,81307602
 3-(5-{[(3S)-1-({2-[(2R)-2-metiloxan-4-il]quinolin-6-il}metil)pirrolidin-3-il]oxi}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona	0,01085043	14,50057161	0,010452431	29,53748703
 3-(5-{[(3S)-1-({2-[(2S)-2-metiloxan-4-il]quinolin-6-il}metil)pirrolidin-3-il]oxi}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona	0,004393849	10,88238142	0,002968731	28,55217934

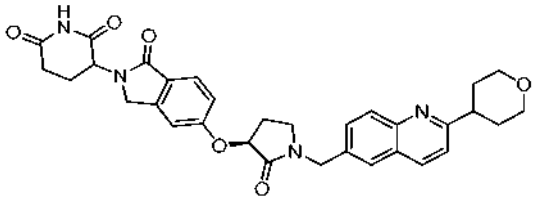
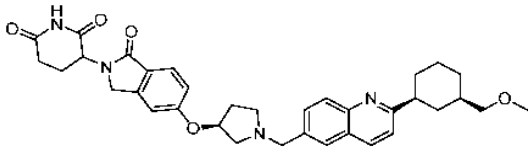
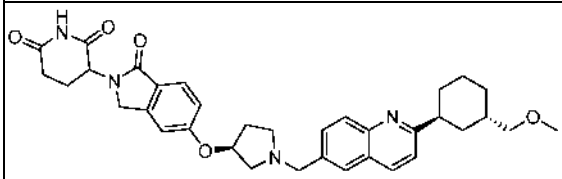
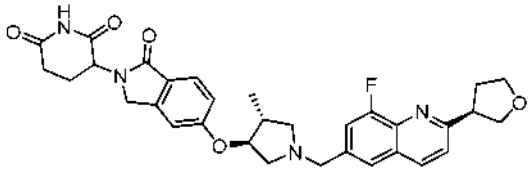
 3-(5-{[(3S,4R)-1-({2-[(4S)-2,2-dimetiloxan-4-il]quinolin-6-il}metil)-4-metilpirrolidin-3-il]oxi}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona	0,000917718	8,183127473	0,001936662	24,36599922
 3-(5-{[(3S,4R)-1-({2-[(4R)-2,2-dimetiloxan-4-il]quinolin-6-il}metil)-4-metilpirrolidin-3-il]oxi}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona	0,004654322	9,178284994	0,004248274	27,42649841
 3-(5-{[(3R,4R)-4-fluoro-1-({2-[(3S)-oxolan-3-il]quinolin-6-il}metil)pirrolidin-3-il]oxi}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona	0,029100743	20,10035562	0,009694377	29,32499123
 6-{[(3S)-3-({2-[(3S)-2,6-dioxopiperidin-3-il]-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il}oxi)pirrolidin-1-il]metil}-8-fluoroquinolina-2-carbonitrilo	0,002721911	8,5787705	0,001713914	27,19400024

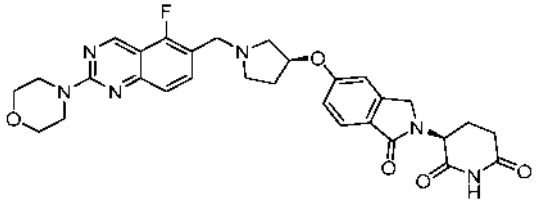
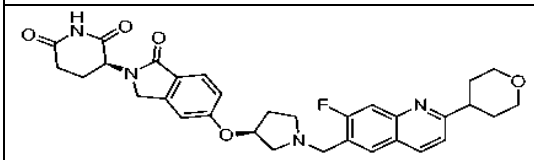
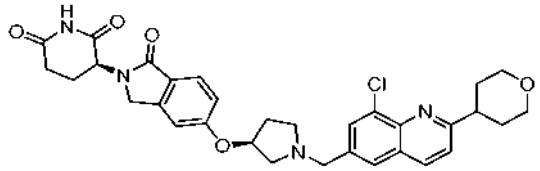
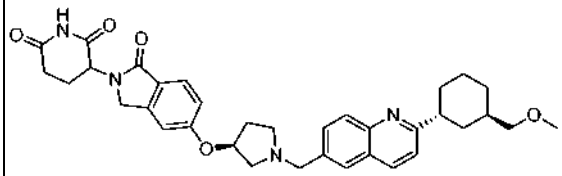
 6-{[(3R,4R)-3-{[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]oxi}-4- fluoropirrolidin-1-il]metil}quinolina-2-carbonitrilo	0,091567801	37,36302352	0,022298686	32,69850159
 3-(5-{[(3S)-1-({2-[(2R,6R)-2,6-dimetiloxan-4-il]quinolin-6-il}metil)pirrolidin-3-il]oxi}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona	0,005091277	10,08703573	0,005195352	25,33004761
 3-(5-{[(3S,4R)-1-{[8-fluoro-2-(oxan-4-il)quinolin-6-il]metil}-4-metilpirrolidin-3-il]oxi}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona	0,0014857	7,781496851	0,001134092	27,42000008
 6-{[(3S)-3-({2-[(3S)-2,6-dioxopiperidin-3-il]-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il}oxi)pirrolidin-1-il]metil}quinolina-2-carbonitrilo	0,006009308	14,77777524	0,0024641	28,06276131

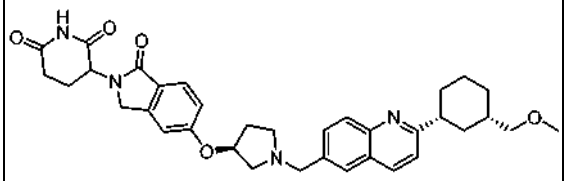
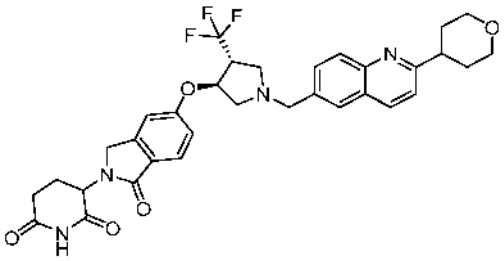
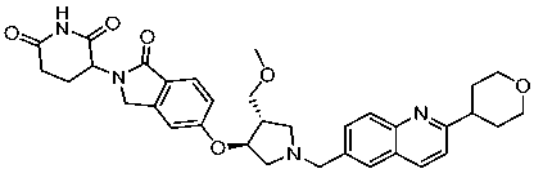
 3-(5-{[(3R,4S)-4-fluoro-1-({2-[(3R)-oxolan-3-il]quinolin-6-il}metil)pirrolidin-3-il]oxi}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona	0,004958052	13,19723484	0,003835982	30,72099876
 3-(5-{[(3R,4R)-4-fluoro-1-({2-[(3R)-oxolan-3-il]quinolin-6-il}metil)pirrolidin-3-il]oxi}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona	0,018665598	20,39463839	0,00843122	34,70584869
 3-(5-{[(3R)-4,4-difluoro-1-({2-[(3R)-oxolan-3-il]quinolin-6-il}metil)pirrolidin-3-il]oxi}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona	0,008422224	8,764418788	0,008494974	30,80900574
 3-(5-{[(3S)-1-({2-[(1R,2R)-2-(metoximetil)ciclohexil]quinolin-6-il}metil)pirrolidin-3-il]oxi}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona	0,002533598	12,90728429	0,003653584	20,91799927

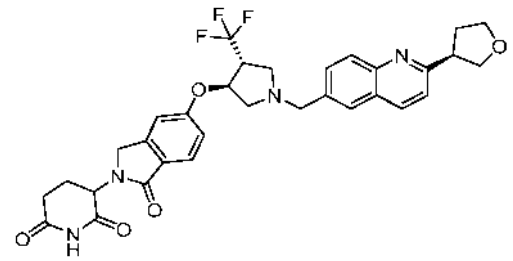
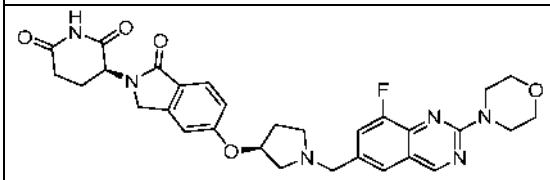
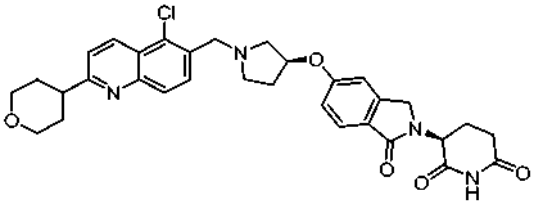
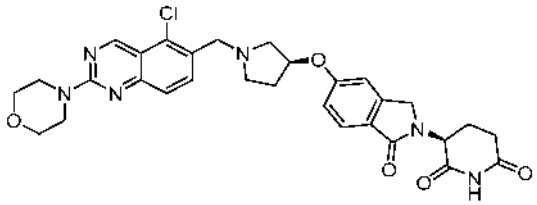
 3-(6-fluoro-5-{[(3S)-1-{[2-(oxan-4-il)quinolin-6-il]metil}pirrolidin-3-il]oxi}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona	0,007686773	15,43527003	0,002995706	30,27099991
 3-(5-{[(3S,4R)-4-metil-1-({2-[(3S)-oxolan-3-il]quinolin-6-il}metil)pirrolidin-3-il]oxi}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona	0,003672411	10,01464665	0,00194828	33,95500183
 3-(5-{[(3S,4R)-4-metil-1-({2-[(3R)-oxolan-3-il]quinolin-6-il}metil)pirrolidin-3-il]oxi}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona	0,002324771	10,25833075	0,001411636	33,40999985
 3-(5-{[(3R,4S)-4-fluoro-1-({2-[(3S)-oxolan-3-il]quinolin-6-il}metil)pirrolidin-3-il]oxi}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona	0,00942301	10,87972223	0,005687602	33,59773254

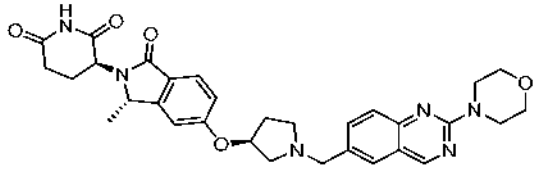
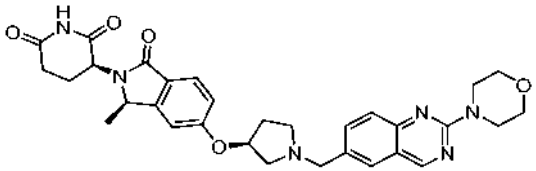
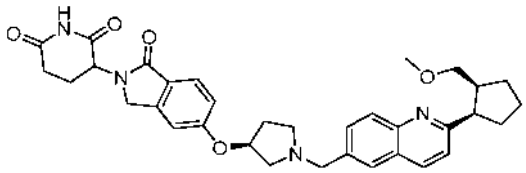
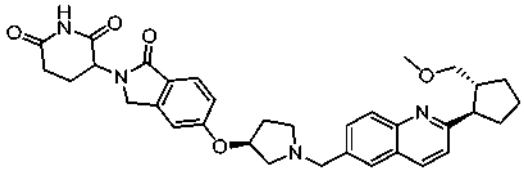
 3-(5-{[(3S)-1-({2-[(1S,2R)-2-metoxiciclohexil]quinolin-6-il}metil)pirrolidin-3-il]oxi}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona	0,4280491	51,57954158	0,02145397	32,43199921
 3-(5-{[(3S)-1-({2-[(1R,2S)-2-metoxiciclohexil]quinolin-6-il}metil)pirrolidin-3-il]oxi}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona	0,00763104	23,81610782	0,00452061	25,39100075
 3-(5-{[(3S)-1-({2-[(1S,2S)-2-(metoximetil)ciclohexil]quinolin-6-il}metil)pirrolidin-3-il]oxi}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona	0,0014257	11,37465151	0,00303317	21,70199966
 3-(5-{[(3R)-4,4-difluoro-1-({2-[(3S)-oxolan-3-il]quinolin-6-il}metil)pirrolidin-3-il]oxi}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona	0,00992848	9,158949494	0,00839394	30,60877609

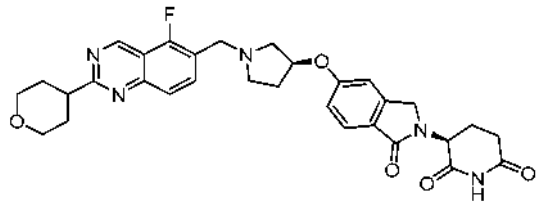
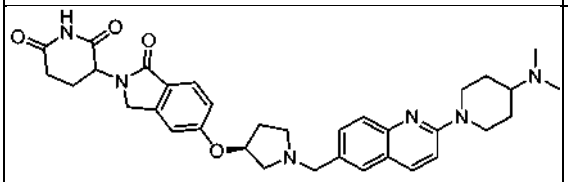
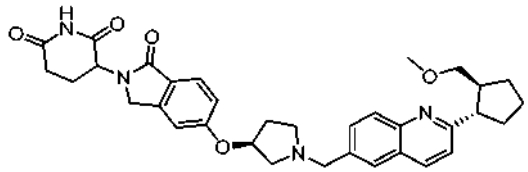
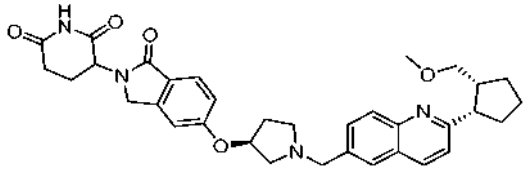
 3-(5-{[(3S)-1-{[2-(oxan-4-il)quinolin-6-il]metil}-2-oxopirrolidin-3-il]oxi}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona			10	80,98058319
 3-(5-{[(3S)-1-({2-[(1S,3R)-3-(metoximetil)ciclohexil]quinolin-6-il}metil)pirrolidin-3-il]oxi}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona	0,001731894	10,2347253	0,001627384	27,1248064
 3-(5-{[(3S)-1-({2-[(1S,3S)-3-(metoximetil)ciclohexil]quinolin-6-il}metil)pirrolidin-3-il]oxi}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona	0,005707754	11,34109049	0,00761421	32,49178314
 3-(5-{[(3S,4R)-1-({8-fluoro-2-[(3R)-oxolan-3-il]quinolin-6-il}metil)-4-metilpirrolidin-3-il]oxi}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona	0,001296054	8,037876362	0,00156274	30,52757835

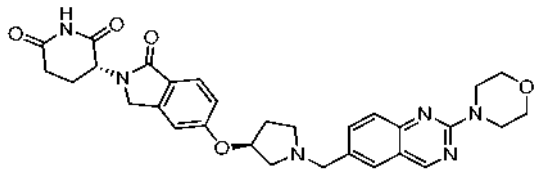
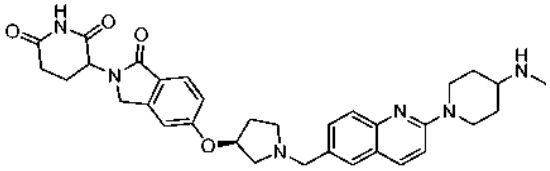
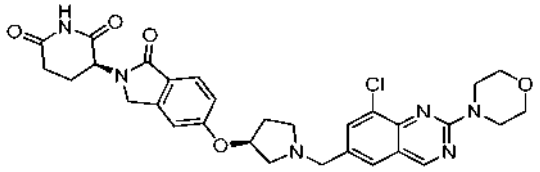
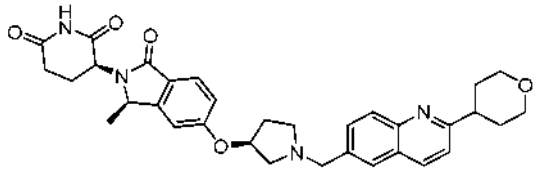
 (3S)-3-(5-{[(3S)-1-{[5-fluoro-2-(morfolin-4-il)quinazolin-6-il]metil}pirrolidin-3-il]oxi}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona			0,003269162	32,24064509
 (3S)-3-(5-{[(3S)-1-{[7-fluoro-2-(oxan-4-il)quinolin-6-il]metil}pirrolidin-3-il]oxi}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona			0,005819352	29,76880646
 (3S)-3-(5-{[(3S)-1-{[8-cloro-2-(oxan-4-il)quinolin-6-il]metil}pirrolidin-3-il]oxi}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona	0,004440033	10,21616284	0,001095352	29,99000072
 3-(5-{[(3S)-1-({2-[(1R,3R)-3-(metoximetil)ciclohexil]quinolin-6-il}metil)pirrolidin-3-il]oxi}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona			0,002170664	26,53988743

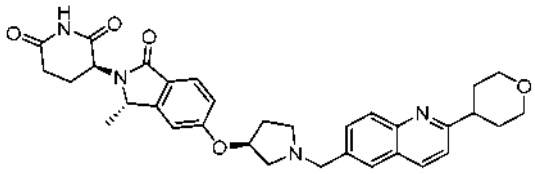
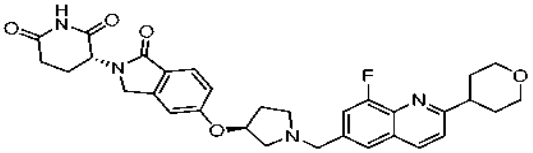
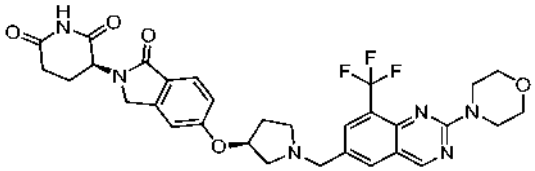
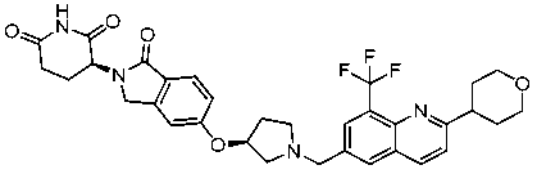
 3-(5-{[(3S)-1-({2-[(1R,3S)-3-(metoximetil)ciclohexil]quinolin-6-il}metil)pirrolidin-3-il]oxi}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona			0,001822579	26,3239994
 3-(5-{[(3S,4R)-1-{[2-(oxan-4-il)quinolin-6-il]metil}-4-(trifluorometil)pirrolidin-3-il]oxi}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona	0,026843654	28,54950965	0,013141309	35,15149307
 3-(5-{[(3S,4S)-4-(metoximetil)-1-{[2-(oxan-4-il)quinolin-6-il]metil}pirrolidin-3-il]oxi}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona	0,001888999	9,503955485	0,003079352	29,16170502

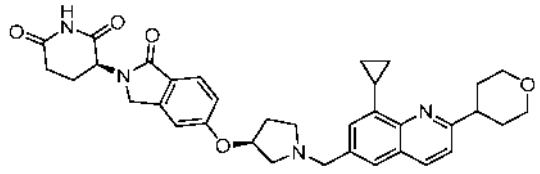
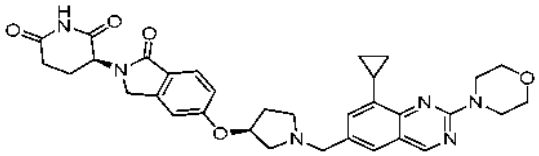
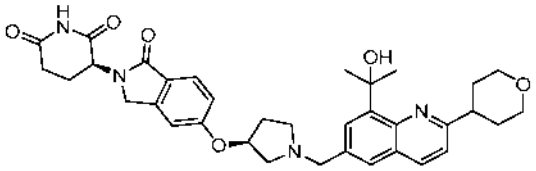
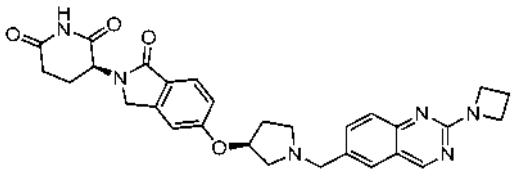
 3-(1-oxo-5-{[(3S,4R)-1-({2-[(3R)-oxolan-3-il]quinolin-6-il}metil)-4-(trifluorometil)pirrolidin-3-il]oxi}-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona	0,022647665	24,25701373	0,00364385	27,13931751
 (3S)-3-(5-{[(3S)-1-{[8-fluoro-2-(morfolin-4-il)quinazolin-6-il]metil}pirrolidin-3-il]oxi}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona	0,007585446	10,24838672	0,00313475	32,62580109
 (3S)-3-(5-{[(3S)-1-{[5-cloro-2-(oxan-4-il)quinolin-6-il]metil}pirrolidin-3-il]oxi}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona			0,002797974	28,8210001
 (3S)-3-(5-{[(3S)-1-{[5-cloro-2-(morfolin-4-il)quinazolin-6-il]metil}pirrolidin-3-il]oxi}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona	0,018294577	17,48841306	0,00357671	28,45624924

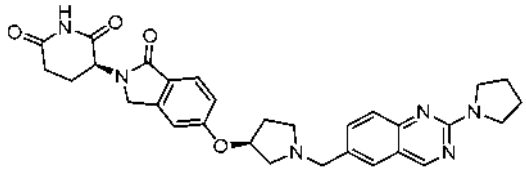
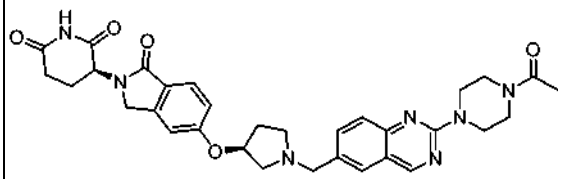
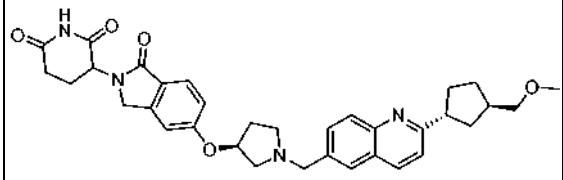
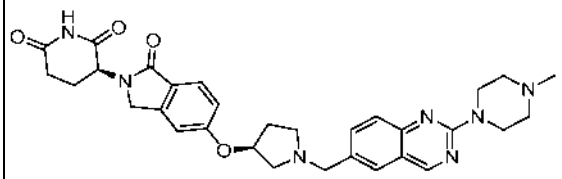
 (3S)-3-[(3S)-3-metil-5-{[(3S)-1-{[2-(morfolin-4-il)quinazolin-6-il]metil}pirrolidin-3-il]oxi}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il]piperidina-2,6-diona			1,17772793	8 37,95499992
 (3S)-3-[(3R)-3-metil-5-{[(3S)-1-{[2-(morfolin-4-il)quinazolin-6-il]metil}pirrolidin-3-il]oxi}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il]piperidina-2,6-diona	0,03083026	9 36,11461535	0,00483835	40,42961502
 3-(5-{[(3S)-1-({2-[(1R,2S)-2-(metoximetil)ciclopentil]quinolin-6-il}metil)pirrolidin-3-il]oxi}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona	0,01229893	6 15,32598591		
 3-(5-{[(3S)-1-({2-[(1R,2R)-2-(metoximetil)ciclopentil]quinolin-6-il}metil)pirrolidin-3-il]oxi}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona	0,01660534	1 12,32705408		

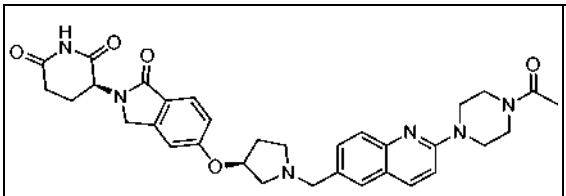
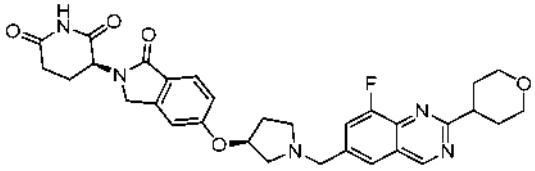
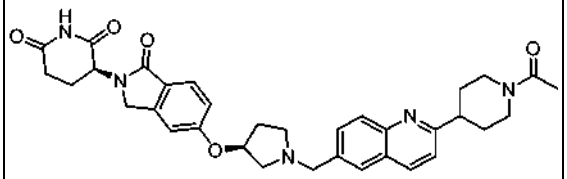
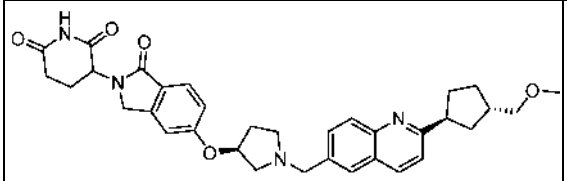
 (3S)-3-(5-{[(3S)-1-{[5-fluoro-2-(oxan-4-il)quinazolin-6-il]metil}pirrolidin-3-il]oxi}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona	0,017054556	9,880240925		
 3-(5-{[(3S)-1-({2-[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]quinolin-6-il}metil)pirrolidin-3-il]oxi}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona	0,01968461	15,13811983	0,026179839	32,07406616
 3-(5-{[(3S)-1-({2-[(1S,2S)-2-(metoximetil)ciclopentil]quinolin-6-il}metil)pirrolidin-3-il]oxi}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona	0,011941744	11,36633328	0,00537906	27,67920685
 3-(5-{[(3S)-1-({2-[(1S,2R)-2-(metoximetil)ciclopentil]quinolin-6-il}metil)pirrolidin-3-il]oxi}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona	0,005757372	11,33897748	0,000334152	26,3595314

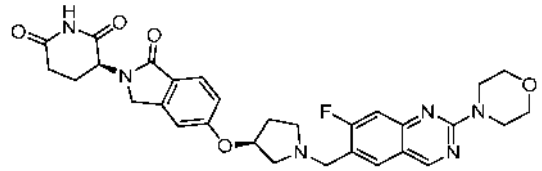
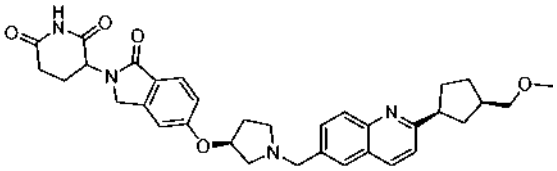
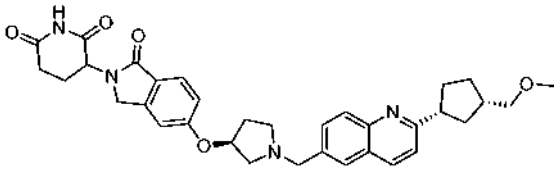
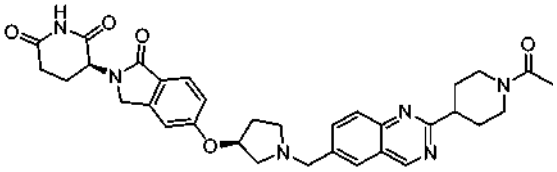
 (3R)-3-(5-{[(3S)-1-{[2-(morfolin-4-il)quinazolin- 6-il]metil}pirrolidin-3-il]oxi}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona	0,023788849	17,4336544	0,046277575	31,07138252
 ^{H}3-(5-{[(3S)-1-({2-[4-(metilamino)piperidin-1-il]quinolin-6-il}metil)pirrolidin-3-il]oxi}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona	0,084883263	25,09304233	0,064439468	38,12295914
 (3S)-3-(5-{[(3S)-1-{[8-cloro-2-(morfolin-4-il)quinazolin-6-il]metil}pirrolidin-3-il]oxi}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona	0,010846436	12,54022211	0,002883872	38,33839417
 (3S)-3-[(3R)-3-metil-5-{[(3S)-1-{[2-(oxan-4-il)quinolin-6-il]metil}pirrolidin-3-il]oxi}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il]piperidina-2,6-diona	0,017848399	20,63252247	0,002671007	42,3203125

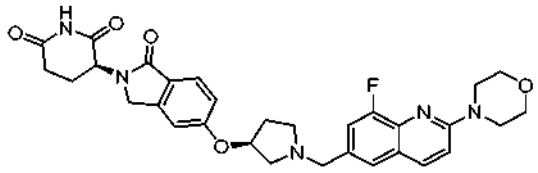
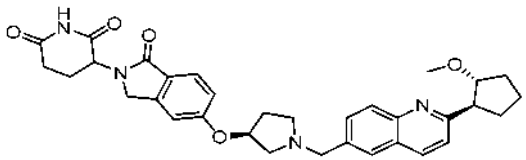
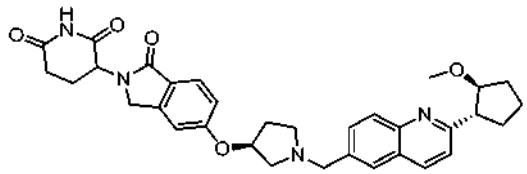
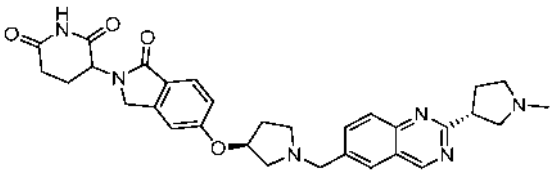
 (3S)-3-[(3S)-3-metil-5-{[(3S)-1-{[2-(oxan-4-il)quinolin-6-il]metil}pirrolidin-3-il]oxi}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il]piperidina-2,6-diona	0,374420912	86,82198261	0,211558908	49,25304413
 (3R)-3-(5-{[(3S)-1-{[8-fluoro-2-(oxan-4-il)quinolin-6-il]metil}pirrolidin-3-il]oxi}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona	0,002185069	9,199862323	0,009490123	32,16553879
 (3S)-3-(5-{[(3S)-1-{[2-(morfolin-4-il)-8-(trifluorometil)quinazolin-6-il]metil}pirrolidin- 3-il]oxi}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona	0,008913815	3,502321167	0,00180286	33,05699921
 (3S)-3-(5-{[(3S)-1-{[2-(oxan-4-il)-8-(trifluorometil)quinolin-6-il]metil}pirrolidin-3-il]oxi}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona	0,002987438	2,250057193	0,002476335	42,83058929

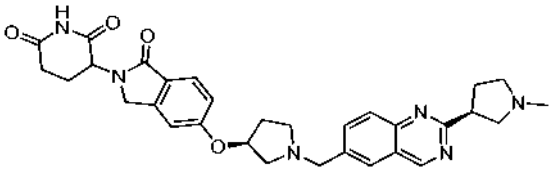
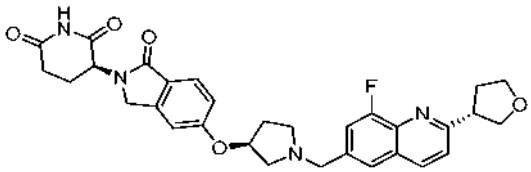
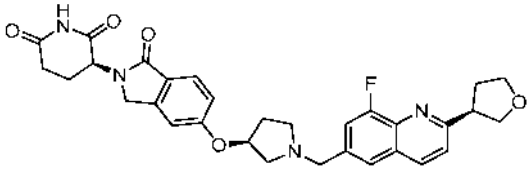
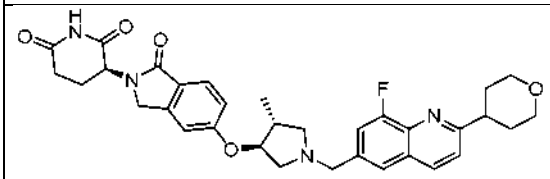
 (3S)-3-(5-{[(3S)-1-{[8-ciclopropil-2-(oxan-4-il)quinolin-6-il]metil}pirrolidin-3-il]oxi}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona	0,000159914	3,046952449	0,002577859	54,54346466
 (3S)-3-(5-{[(3S)-1-{[8-ciclopropil-2-(morfolin- 4-il)quinazolin-6-il]metil}pirrolidin-3-il]oxi}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona	0,002279439	2,135760442	0,002501285	42,10200119
 (3S)-3-(5-{[(3S)-1-{[8-(2-hidroxipropan-2-il)-2- (oxan-4-il)quinolin-6-il]metil}pirrolidin-3-il]oxi}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona	0,166358202	75,97213165	0,006715128	53,75143814
 (3S)-3-(5-{[(3S)-1-{[2-(azetidin-1-il)quinazolin-6-il]metil}pirrolidin-3-il]oxi}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona	0,033761548	31,75302094	0,012069213	45,20487213

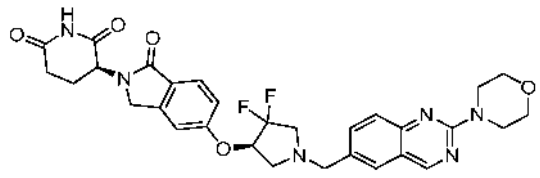
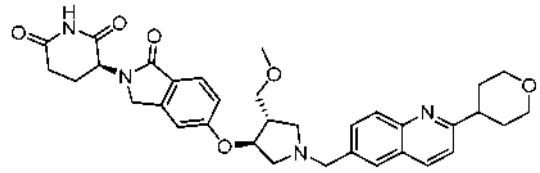
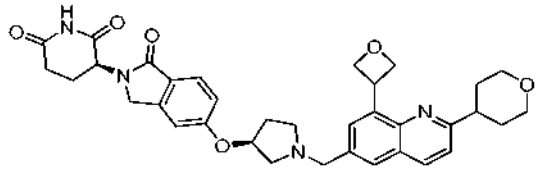
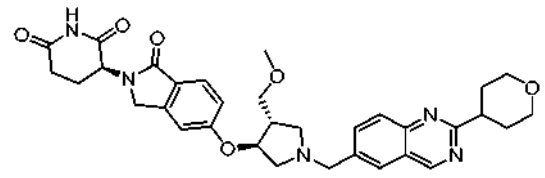
 (3S)-3-(1-oxo-5-{[(3S)-1-{[2-(pirrolidin-1-il)quinazolin-6-il]metil}pirrolidin-3-il]oxi}-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona	0,026850716	21,91746395	0,006036787	43,18066788
 (3S)-3-(5-{[(3S)-1-{[2-(4-acetilpiperazin-1-il)quinazolin-6-il]metil}pirrolidin-3-il]oxi}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona	0,008627392	9,800997756	0,009265739	39,39255142
 3-(5-{[(3S)-1-({2-[(1R,3R)-3-(metoximetil)ciclopentil]quinolin-6-il}metil)pirrolidin-3-il]oxi}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona	0,003047003	8,78985983	0,003005121	34,19909286
 (3S)-3-(5-{[(3S)-1-{[2-(4-metilpiperazin-1-il)quinazolin-6-il]metil}pirrolidin-3-il]oxi}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona	0,015213413	12,23375573	0,011060205	37,97434998

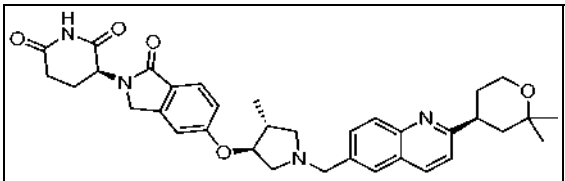
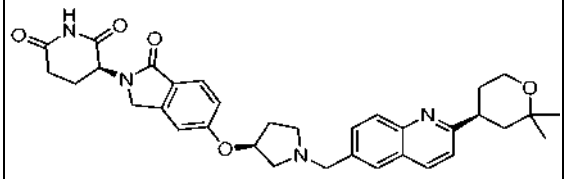
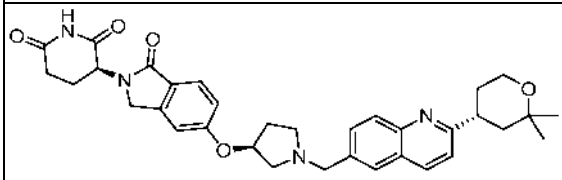
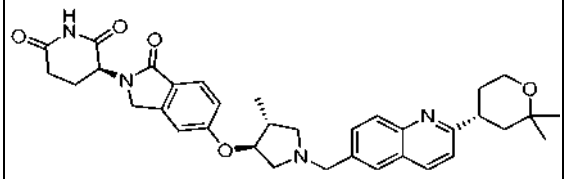
 (3S)-3-(5-{[(3S)-1-{[2-(4-acetilpiperazin-1-il)quinolin-6-il]metil}pirrolidin-3-il]oxi}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona	0,009935824	17,95495516	0,001687755	40,43999863
 (3S)-3-(5-{[(3S)-1-{[8-fluoro-2-(oxan-4-il)quinazolin-6-il]metil}pirrolidin-3-il]oxi}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona	0,013444674	9,240970437	0,027551053	33,60453796
 (3S)-3-(5-{[(3S)-1-{[2-(1-acetilpiperidin-4-il)quinolin-6-il]metil}pirrolidin-3-il]oxi}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona	0,011812484	10,38464725	0,010148603	36,61550522
 3-(5-{[(3S)-1-({2-[(1S,3S)-3-(metoximetil)ciclopentil]quinolin-6-il}metil)pirrolidin-3-il]oxi}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona	0,002523603	8,033355501	0,006804882	33,90356064

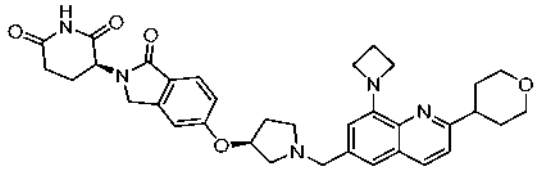
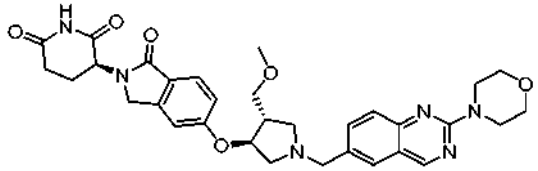
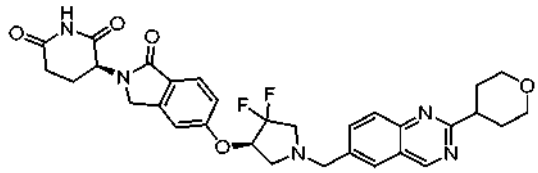
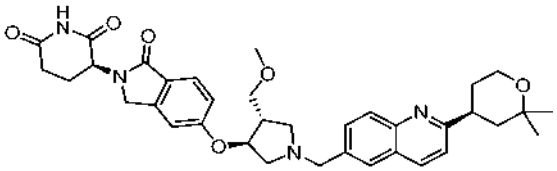
 (3S)-3-(5-{[(3S)-1-{[7-fluoro-2-(morfolin-4-il)quinazolin-6-il]metil}pirrolidin-3-il]oxi}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona	0,015210947	10,84341749	0,014739759	36,0160408
 3-(5-{[(3S)-1-({2-[(1S,3R)-3-(metoximetil)ciclopentil]quinolin-6-il}metil)pirrolidin-3-il]oxi}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona	0,002555648	8,786448578	0,00590246	32,36553955
 3-(5-{[(3S)-1-({2-[(1R,3S)-3-(metoximetil)ciclopentil]quinolin-6-il}metil)pirrolidin-3-il]oxi}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona	0,003087491	8,887746091	0,00312166	34,11127853
 (3S)-3-(5-{[(3S)-1-{[2-(1-acetilpiperidin-4-il)quinazolin-6-il]metil}pirrolidin-3-il]oxi}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona	0,013813886	9,034650985	0,03575711	36,08767319

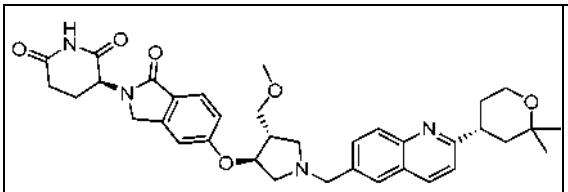
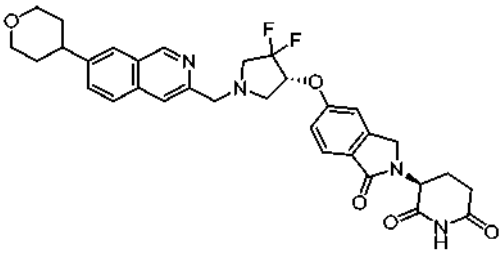
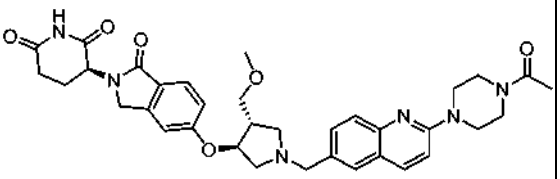
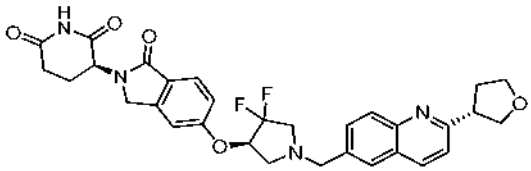
 (3S)-3-(5-{[(3S)-1-{[8-fluoro-2-(morfolin-4-il)quinolin-6-il]metil}pirrolidin-3-il]oxi}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona	0,007188397	12,70478101		
 3-(5-{[(3S)-1-({2-[(1S,2R)-2-metoxiciclopentil]quinolin-6-il}metil)pirrolidin-3-il]oxi}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona	0,01202283	13,62680271	0,003005554	37,17211533
 3-(5-{[(3S)-1-({2-[(1R,2S)-2-metoxiciclopentil]quinolin-6-il}metil)pirrolidin-3-il]oxi}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona	0,005540494	8,858177944	0,004344447	30,79247856
 3-(5-{[(3S)-1-({2-[(3R)-1-metilpirrolidin-3-il]quinazolin-6-il}metil)pirrolidin-3-il]oxi}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona	0,048367117	13,18706156	0,225112125	37,05465317

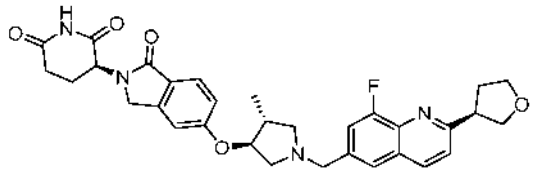
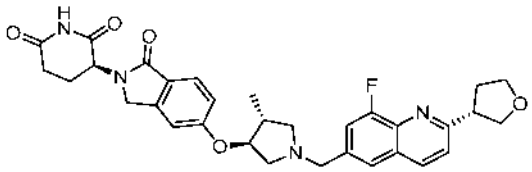
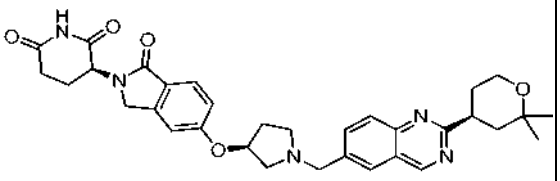
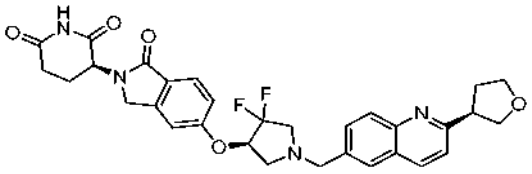
 3-(5-{[(3S)-1-({2-[(3S)-1-metilpirrolidin-3-il]quinazolin-6-il}metil)pirrolidin-3-il]oxi}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona	0,084109598	17,35139679	0,248011827	36,51951599
 (3S)-3-(5-{[(3S)-1-({8-fluoro-2-[(3S)-oxolan-3-il]quinolin-6-il}metil)pirrolidin-3-il]oxi}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona	0,001450507	9,273469093	0,001732123	34,19458771
 (3S)-3-(5-{[(3S)-1-({8-fluoro-2-[(3R)-oxolan-3-il]quinolin-6-il}metil)pirrolidin-3-il]oxi}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona	0,001021019	9,52822733	0,001338313	34,38580704
 (3S)-3-(5-{[(3S,4R)-1-{[8-fluoro-2-(oxan-4-il)quinolin-6-il]metil}-4-metilpirrolidin-3-il]oxi}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona	0,001415751	9,049897945	0,001052665	33,51815796

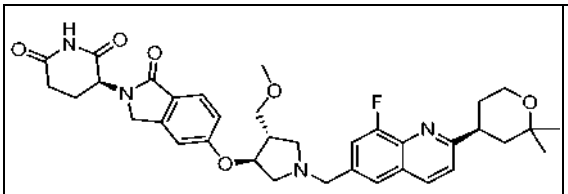
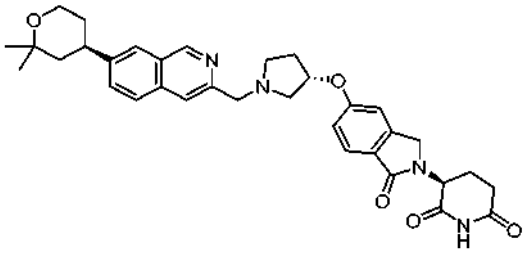
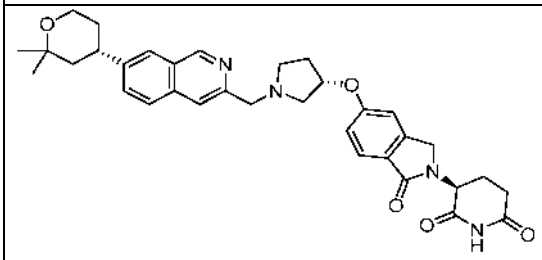
 (3S)-3-(5-{[(3R)-4,4-difluoro-1-{[2-(morfolin-4-il)quinazolin-6-il]metil}pirrolidin-3-il]oxi}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona	0,017813954	10,02986714		
 (3S)-3-(5-{[(3S,4S)-4-(metoximetil)-1-{[2-(oxan-4-il)quinolin-6-il]metil}pirrolidin-3-il]oxi}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona	0,000727532	9,194366315		
 (3S)-3-(5-{[(3S)-1-{[2-(oxan-4-il)-8-(oxetan-3-il)quinolin-6-il]metil}pirrolidin-3-il]oxi}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona	0,002936948	96,91038515	10	88,4276886
 (3S)-3-(5-{[(3S,4S)-4-(metoximetil)-1-{[2-(oxan-4-il)quinazolin-6-il]metil}pirrolidin-3-il]oxi}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona	0,004895082	8,81309556	0,017573541	23,10810852

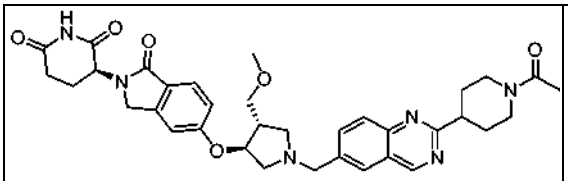
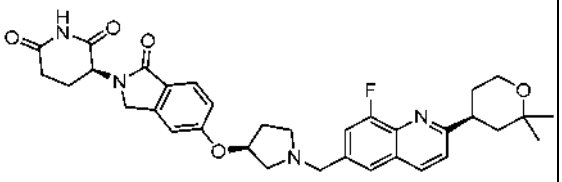
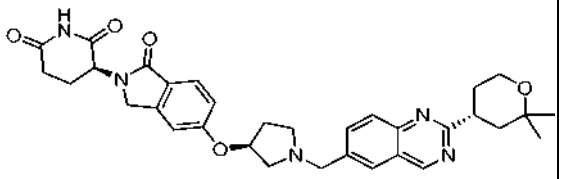
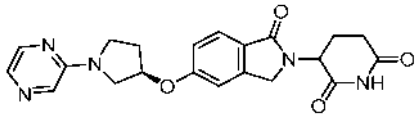
 (3S)-3-(5-{[(3S,4R)-1-({2-[(4S)-2,2-dimetiloxan-4-il]quinolin-6-il}metil)-4-metilpirrolidin-3-il]oxi}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona	0,001436807	9,434296524	0,003511775	24,62528038
 (3S)-3-(5-{[(3S)-1-({2-[(4S)-2,2-dimetiloxan-4-il]quinolin-6-il}metil)pirrolidin-3-il]oxi}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona	0,001344658	9,025420111	0,001771018	24,69387817
 (3S)-3-(5-{[(3S)-1-({2-[(4R)-2,2-dimetiloxan-4-il]quinolin-6-il}metil)pirrolidin-3-il]oxi}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona	0,001826877	11,18929106	0,001850614	26,67243767
 (3S)-3-(5-{[(3S,4R)-1-({2-[(4R)-2,2-dimetiloxan-4-il]quinolin-6-il}metil)-4-metilpirrolidin-3-il]oxi}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona	0,000423942	8,112950591	0,001149334	24,64075089

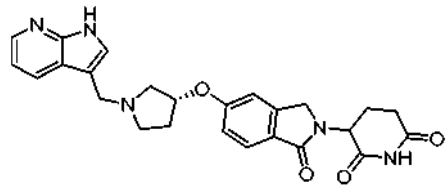
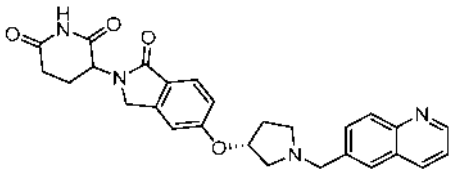
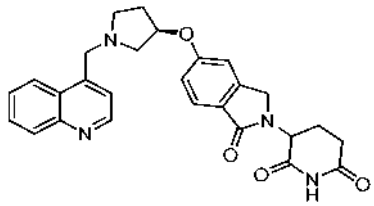
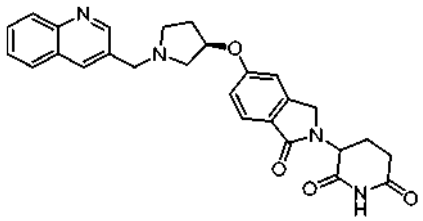
 (3S)-3-(5-{[(3S)-1-{[8-(azetidin-1-il)-2-(oxan-4-il)quinolin-6-il]metil}pirrolidin-3-il]oxi}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona	0,010781158	3,15488925	0,025985572	33,36193466
 (3S)-3-(5-{[(3S,4S)-4-(metoximetil)-1-{[2- (morfolin-4-il)quinazolin-6-il]metil}pirrolidin 3-il]oxi}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona	0,001642544	8,574151925	0,005401397	25,61192894
 (3S)-3-(5-{[(3R)-4,4-difluoro-1-{[2-(oxan-4-il)quinazolin-6-il]metil}pirrolidin-3-il]oxi}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona	0,045812193	10,36734584	0,104858041	22,61218452
 (3S)-3-(5-{[(3S,4S)-1-({2-[(4S)-2,2-dimetiloxan-4-il]quinolin-6-il}metil)-4-(metoximetil)pirrolidin-3-il]oxi}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona	0,000558201	8,284719238	0,001247579	25,45120716

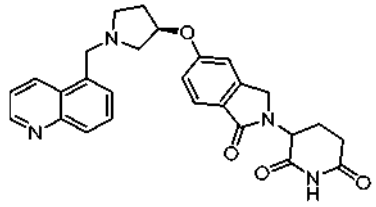
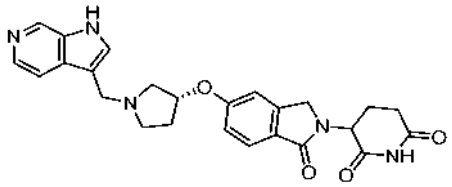
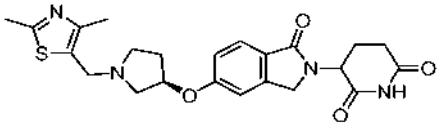
 (3S)-3-(5-{[(3S,4S)-1-({2-[(4R)-2,2-dimetiloxan-4-il]quinolin-6-il}metil)-4-(metoximetil)pirrolidin-3-il]oxi}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona	0,000246657	7,691883685	0,000726013	25,48431778
 (3S)-3-(5-{[(3R)-4,4-difluoro-1-{[7-(oxan-4-il)isoquinolin-3-il]metil}pirrolidin-3-il]oxi}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona	0,002168314	9,546008469	0,002757439	26,77254295
 (3S)-3-(5-{[(3S,4S)-1-{[2-(4-acetilpiperazin-1-il)quinolin-6-il]metil}-4-(metoximetil)pirrolidin-3-il]oxi}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona	0,001115159	8,784670371	0,001412528	27,26815224
 (3S)-3-(5-{[(3R)-4,4-difluoro-1-({2-[(3S)-oxolan-3-il]quinolin-6-il}metil)pirrolidin-3-il]oxi}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona	0,006362082	8,016677675	0,008724238	30,03457069

 (3S)-3-(5-{[(3S,4R)-1-({8-fluoro-2-[(3R)-oxolan-3-il]quinolin-6-il}metil)-4-metilpirrolidin-3-il]oxi}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona	0,000955326	7,865448515	0,000984508	26,61438751
 (3S)-3-(5-{[(3S,4R)-1-({8-fluoro-2-[(3S)-oxolan-3-il]quinolin-6-il}metil)-4-metilpirrolidin-3-il]oxi}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona	0,001130059	7,978783508	0,001410143	26,16897774
 (3S)-3-(5-{[(3S)-1-({2-[(4S)-2,2-dimetiloxan-4-il]quinazolin-6-il}metil)pirrolidin-3-il]oxi}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona	0,0077728	8,717712958	0,024865473	26,32917786
 (3S)-3-(5-{[(3R)-4,4-difluoro-1-({2-[(3R)-oxolan-3-il]quinolin-6-il}metil)pirrolidin-3-il]oxi}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona	0,007632826	8,318788487	0,011676797	28,36779976

 (3S)-3-(5-{[(3S,4S)-1-({2-[(4S)-2,2-dimetiloxan-4-il]-8-fluoroquinolin-6-il}metil)-4-(metoximetil)pirrolidin-3-il]oxi}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona	0,000637644	8,946846663	0,001195038	25,18751717
 (3S)-3-(5-{[(3S)-1-({7-[(4R)-2,2-dimetiloxan-4-il]isoquinolin-3-il}metil)pirrolidin-3-il]oxi}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona	0,000592575	9,481652534	0,001088075	24,44191742
 (3S)-3-(5-{[(3S)-1-({7-[(4S)-2,2-dimetiloxan-4-il]isoquinolin-3-il}metil)pirrolidin-3-il]oxi}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona	0,001114637	9,866378746	0,001187786	26,79358673

 (3S)-3-(5-{[(3S,4S)-1-{[2-(1-acetilpiperidin-4-il)quinazolin-6-il]metil}-4-(metoximetil)pirrolidin-3-il]oxi}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona	0,003540477	9,280308755	0,011888552	26,93017769
 (3S)-3-(5-{[(3S)-1-({2-[(4S)-2,2-dimetiloxan-4-il]-8-fluoroquinolin-6-il}metil)pirrolidin-3-il]oxi}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona	0,001642189	9,620776661	0,003804854	28,17049789
 (3S)-3-(5-{[(3S)-1-({2-[(4R)-2,2-dimetiloxan-4-il]quinazolin-6-il}metil)pirrolidin-3-il]oxi}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona	0,015540133	11,78685594	0,032314334	29,31269455
 3-(1-oxo-5-{[(3R)-1-(pirazin-2-il)pirrolidin-3-il]oxi}-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona			10	110

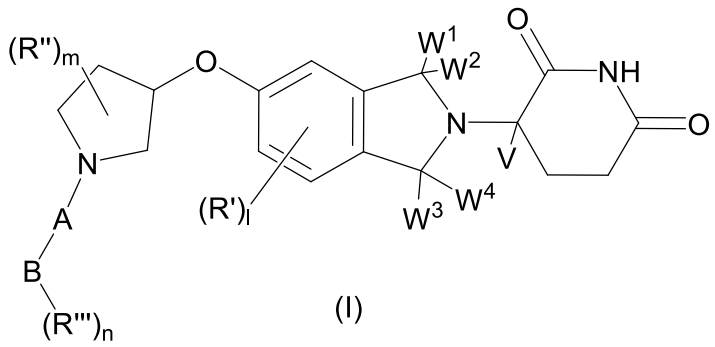
 3-(1-oxo-5-{[(3R)-1-({1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il}metil)pirrolidin-3-il]oxi}-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona			10	87,61
 3-(1-oxo-5-{[(3R)-1-[(quinolin-6-il)metil]pirrolidin-3-il]oxi}-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona			10	90,24
 3-(1-oxo-5-{[(3R)-1-[(quinolin-4-il)metil]pirrolidin-3-il]oxi}-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona			10	87,11
 3-(1-oxo-5-{[(3R)-1-[(quinolin-3-il)metil]pirrolidin-3-il]oxi}-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona			10	83,91

 3-(1-oxo-5-{[(3R)-1-[(quinolin-5-il)metil]pirrolidin-3-il]oxi}-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona			10	91,51
 3-(1-oxo-5-{[(3R)-1-({1H-pirrolo[2,3-c]piridin-3-il}metil)pirrolidin-3-il]oxi}-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona			10	93,39
 3-(5-{[(3R)-1-[(2,4-dimetil-1,3-tiazol-5-il)metil]pirrolidin-3-il]oxi}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona			10	94,2

[00870] Aunque la presente invención se ha descrito con cierto detalle a modo de ilustración y ejemplo con fines de claridad y comprensión, las descripciones y ejemplos no deben interpretarse como limitantes del alcance de la invención. Las descripciones de toda la literatura científica y de patentes citadas en este documento se incorporan expresamente en este documento en su totalidad como referencia.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto según la Fórmula (I)



(I)

o una de sus sales, tautómeros, isotopólogos o estereoisómeros farmacéuticamente aceptables, en donde

A es un enlace directo o un alquilo C_{1-5} opcionalmente sustituido;

B se selecciona opcionalmente de cicloalquilo C_{3-10} opcionalmente sustituido heterociclilo de 3-14 miembros, arilo C_{6-14} opcionalmente sustituido y heteroarilo de 5-14 miembros opcionalmente sustituido;

W^1 y W^2 se seleccionan cada uno independientemente de H y CH_3, o se juntan para formar un grupo oxo;

W^3 y W^4 son cada H o se juntan para formar un grupo oxo;

V se selecciona de H y CH_3;

R' es un átomo de halógeno;

R" se selecciona de un átomo de halógeno, alquilo C_{1-5} opcionalmente sustituido, y alcoxi C_{1-5} opcionalmente sustituido o dos R" pueden combinarse para formar un grupo oxo con el carbono al que están unidos;

R"' se selecciona de un átomo de halógeno, -CN, -OH, amino opcionalmente sustituido, amido opcionalmente sustituido, alquilo C_{1-5} opcionalmente sustituido, alcoxi C_{1-5} opcionalmente sustituido, cicloalquil-oxi C_{3-6} opcionalmente sustituido, heterociclil-oxi de 5-10 miembros opcionalmente sustituido, heteroaril-oxi de 5-10 miembros opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente sustituido, heterociclilo de 3-10 miembros opcionalmente sustituido, arilo de 5-10 miembros opcionalmente sustituido y heteroarilo de 5-10 miembros opcionalmente sustituido;

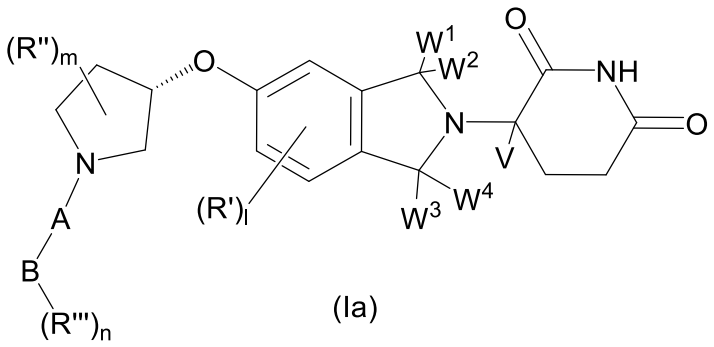
l es un número entero de 0 a 3;

m es un número entero de 0 a 3;

n es un número entero de 0 a 7; y

donde al menos uno de W^1 y W^2 o W^3 y W^4 se juntan para formar un grupo oxo.

2. El compuesto según la reivindicación 1, en el que el compuesto es un compuesto de la Fórmula (Ia)



(Ia)

3. El compuesto según la reivindicación 1 o 2, en el que W^3 y W^4 se juntan para formar un grupo oxo.

4. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que A es un enlace directo.

5. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que A es un alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido

6. El compuesto según la reivindicación 5, en el que A es $-CH_2-$.

7. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en el que B es monocíclico.

8. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en el que B es bicíclico.

9. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en el que B se selecciona de arilo C_{6-14} opcionalmente sustituido y heteroarilo de 5-14 miembros opcionalmente sustituido.

10. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en el que B se selecciona de cicloalquilo C_{3-10} opcionalmente sustituido y heterociclilo de 3-14 miembros opcionalmente sustituido.

11. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-10, en el que W^1 y W^2 ambos son H

12. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-10, en el que W^1 y W^2 se juntan para formar un grupo oxo.

13. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-12, en el que V es H.

14. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-13, en el que R' se selecciona de F y Cl.

15. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-14, en el que R" se selecciona de F, Cl, alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido, y alcoxi C_{1-3} opcionalmente sustituido.

16. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-15, en el que R"' se selecciona de F, Cl, -CN, -OH, amino opcionalmente sustituido, alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido, alcoxi C_{1-3} opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente sustituido, heterociclilo de

3-10 miembros opcionalmente sustituido y heteroarilo de 5-10 miembros opcionalmente sustituido.

17. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-16, en el que l es 0 o 1.

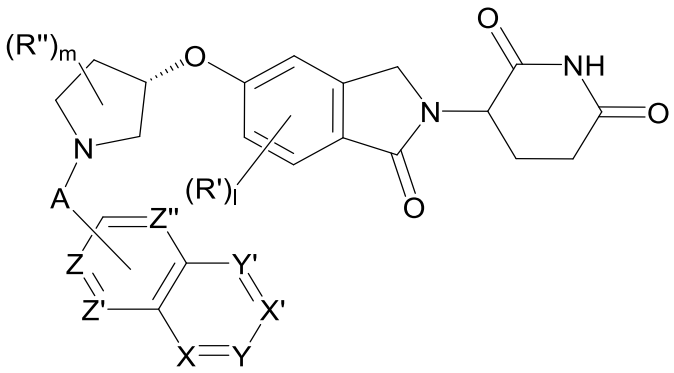
18. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-17, en el que l es 0.

19. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-18, en el que m es 0 o 1.

20. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-19, en el que m es 0.

21. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-20, en el que n es 0 o 1.

22. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en el que el compuesto es un compuesto según la Fórmula (II):



(II)

en donde

A es un enlace directo o un alquilo C_{1-5} opcionalmente sustituido;

R' es un átomo de halógeno;

R" se selecciona de un átomo de halógeno, alquilo C_{1-5} opcionalmente sustituido, y alcoxi C_{1-5} opcionalmente sustituido o dos R" pueden combinarse para formar un grupo oxo con el carbono al que están unidos;

Z, Z' y Z" se seleccionan cada uno independientemente de N y CR^1;

X, Y, X' e Y' se seleccionan cada uno independientemente de N y CR^2;

cada R^1 se selecciona independientemente de H, átomo de halógeno, -CN, alquilo C_{1-5} opcionalmente sustituido, alcoxi C_{1-5} opcionalmente sustituido, heteroaril-oxi de 5-10 miembros opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente sustituido y heterociclilo de 3-6 miembros opcionalmente sustituido;

cada R^2 se selecciona independientemente de H, átomo de halógeno, -CN, -OH, oxo, amino opcionalmente sustituido, amido opcionalmente sustituido, alquilo C_{1-5} opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente sustituido, heterociclilo de 3-10 miembros opcionalmente sustituido y heteroarilo de 5-10 miembros opcionalmente sustituido;

l es un número entero de 0 a 2; y

m es un número entero de 0 a 2.

23. El compuesto según la reivindicación 22, en el que A es un enlace directo.

24. El compuesto según la reivindicación 22, en el que A es un alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido.

25. El compuesto según la reivindicación 24, en el que A es -CH_2-.

26. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 22-25, en el que R' se selecciona de F y Cl.

27. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 22-26, en el que R" se selecciona de F, Cl, alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido, y alcoxi C_{1-3} opcionalmente sustituido.

28. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 22-27, en el que Z, Z' y Z" son todos CR^1.

29. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 22-27, en el que Z es N y Z' y Z" son ambos CR^1.

30. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 22-29, en el que X es N e Y, X' e Y' son CR^2.

31. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 22-29, en el que X y X' son ambos N e Y e Y' son ambos CR^2.

32. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 22-30, en el que X, Y, X' e Y' son todos CR^2.

33. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 22-32, en el que cada R^1 se selecciona independientemente de H, F Cl, -CN, alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido, alcoxi C_{1-3} opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente sustituido y heterociclilo de 3-6 miembros opcionalmente sustituido.

34. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 22-32, en el que cada R^2 se selecciona independientemente de H, F, Cl, -CN, -OH, oxo, amino opcionalmente sustituido, amido opcionalmente sustituido, alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente sustituido y heterociclilo de 4-8 miembros opcionalmente sustituido.

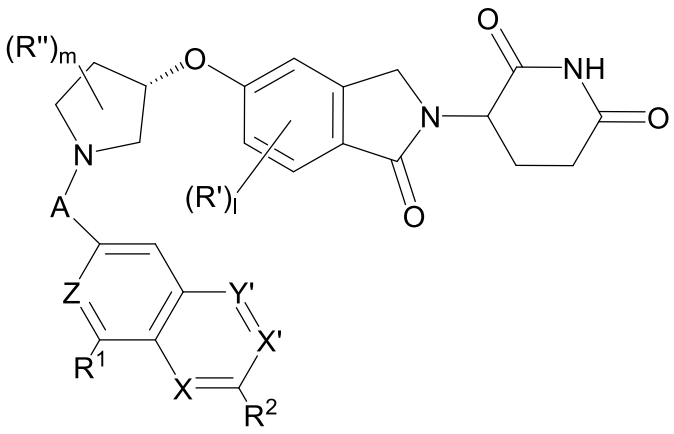
35. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 22-34, en el que l es 0 o 1.

36. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 22-35, en el que l es 0.

37. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 22-36, en el que m es 0 o 1.

38. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 22-37, en el que m es 0.

39. El compuesto según la reivindicación 22, en el que el compuesto es un compuesto según la Fórmula (IIa):



(IIa)

en donde

A es un enlace directo o un alquilo C_{1-5} opcionalmente sustituido;

R' es un átomo de halógeno;

R" se selecciona de un átomo de halógeno, alquilo C_{1-5} opcionalmente sustituido, y alcoxi C_{1-5} opcionalmente sustituido o dos R" pueden combinarse para formar un grupo oxo con el carbono al que están unidos;

Z se selecciona de N y CR^3;

X, X' e Y' se seleccionan cada uno independientemente de N y CR^4;

R^1 y R^3 cada uno se selecciona independientemente de H, átomo de halógeno, -CN, alquilo C_{1-5} opcionalmente sustituido, alcoxi C_{1-5} opcionalmente sustituido$_{1-5}$, heteroaril-oxi de 5-10 miembros opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente sustituido y heterociclilo de 3-6 miembros opcionalmente sustituido;

R^2 y R^4 cada uno se selecciona independientemente de H, átomo de halógeno, -CN, -OH, oxo, amino opcionalmente sustituido, amido opcionalmente sustituido, alquilo C_{1-5} opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente sustituido, heterociclilo de 3-10 miembros opcionalmente sustituido y heteroarilo de 5-10 miembros opcionalmente sustituido;

l es un número entero de 0 a 1; y

m es un número entero de 0 a 1.

40. El compuesto según la reivindicación 39, en el que A es un enlace directo.

41. El compuesto según la reivindicación 39, en el que A es un alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido.

42. El compuesto según la reivindicación 41, en el que A es -CH_2-.

43. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 39-42, en el que R' se selecciona de F y Cl.

44. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 39-43, en el que R" se selecciona de F, Cl, alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido, y alcoxi C_{1-3} opcionalmente sustituido.

45. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 39-44, en el que Z es N.

46. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 39-44, en el que Z es CR^1.

47. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 39-46, en el que X es N y X' e Y' son ambos CR^2.

48. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 39-46, en el que X y X' son ambos N e Y' es CR^2.

49. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 39-46, en el que X, X' e Y' son todos CR^2.

50. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 39-49, en el que R^1 y R^3 se seleccionan cada uno independientemente de H, F Cl, -CN, alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido, alcoxi C_{1-3} opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente sustituido y heterociclilo de 3-6 miembros opcionalmente sustituido.

51. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 39-50, en el que R^1 se selecciona independientemente de H y F.

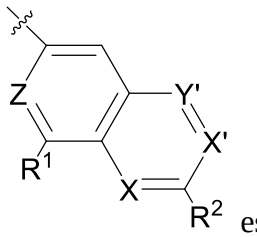
52. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 39-51, en el que R^3 es H.

53. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 39-52, en el que R^2 y R^4 cada uno se selecciona independientemente de H, F, Cl, -CN, -OH, oxo, amino opcionalmente sustituido, amido opcionalmente sustituido, alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente sustituido, heterociclilo de 3-10 miembros opcionalmente sustituido y heteroarilo de 5-10 miembros opcionalmente sustituido.

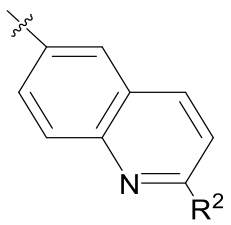
54. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 39-53, en el que R^2 se selecciona independientemente de alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido y heterociclilo de 3-10 miembros opcionalmente sustituido.

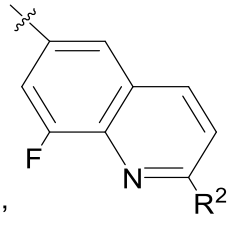
55. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 39-54, en el que R^4 es H.

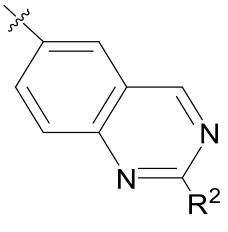
56. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 39-55, en el que:

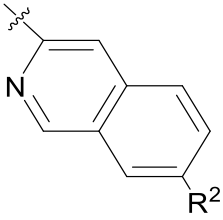


es



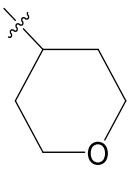
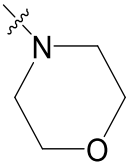
,


,


, or


.

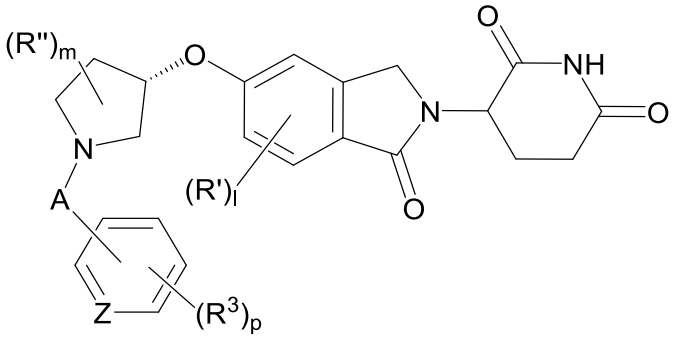
57. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 39-56, en el que:

R^2 es  ,  ,  ,  , or  .

58. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 39-57, en el que l es 0.

59. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 39-58, en el que m es 0.

60. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en el que el compuesto es un compuesto según la Fórmula (III):



(III)

en donde

A es un enlace directo o un alquilo C_{1-5} opcionalmente sustituido;

R' es un átomo de halógeno;

R" se selecciona de un átomo de halógeno, alquilo C_{1-5} opcionalmente sustituido, y alcoxi C_{1-5} opcionalmente sustituido o dos R" pueden combinarse para formar un grupo oxo con el carbono al que están unidos;

Z se selecciona de N, CH y CR^3;

cada R^3 se selecciona independientemente de -CN, alquilo C_{1-5} opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente sustituido, heterociclilo de 3-6 miembros opcionalmente sustituido, arilo de 5-10 miembros opcionalmente sustituido y heteroarilo de 5-10 miembros opcionalmente sustituido;

l es un número entero de 0 a 2;

m es un número entero de 0 a 2; y

p es un número entero de 0 a 3.

61. El compuesto según la reivindicación 60, en el que A es un enlace directo.

62. El compuesto según la reivindicación 60, en el que A es un alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido.

63. El compuesto según la reivindicación 62, en el que A es $-CH_2-$.

64. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 60-63, en el que R' se selecciona de F y Cl.

65. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 60-64, en el que R" se selecciona de F, Cl, alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido, y alcoxi C_{1-3} opcionalmente sustituido.

66. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 60-65, en el que Z es N.

67. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 60-65, en el que Z es CH.

68. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 60-67, en el que cada R^3 se selecciona independientemente de -CN, alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido, heterociclilo de 3-6 miembros opcionalmente sustituido y heteroarilo de 5-10 miembros opcionalmente sustituido.

69. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 60-68, en el que l es 0 o 1.

70. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 60-69, en el que l es 0.

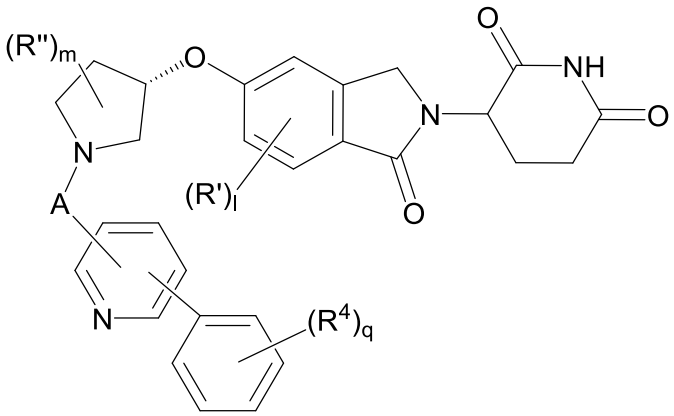
71. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 60-70, en el que m es 0 o 1.

72. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 60-71, en el que m es 0.

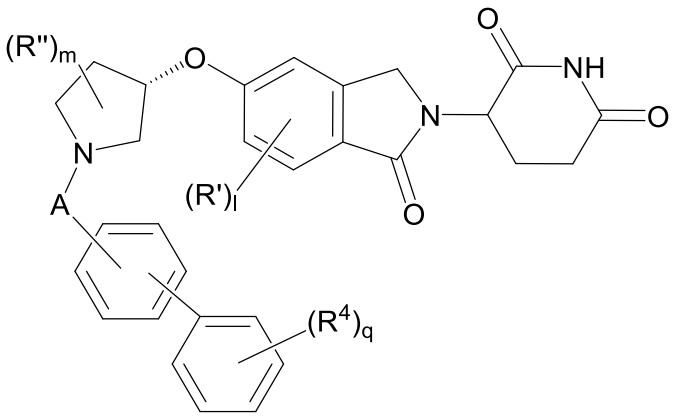
73. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 60-72, en el que p es un número entero de 0 a 2.

74. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 60-73, en el que p es 0 o 1.

75. El compuesto según la reivindicación 60, en el que el compuesto es un compuesto según la Fórmula (IIIa) o (IIIb):



(IIIa)



(IIIb)

en donde

A es un enlace directo o un alquilo C_{1-5} opcionalmente sustituido;

R' es un átomo de halógeno;

R" se selecciona de un átomo de halógeno, alquilo C_{1-5} opcionalmente sustituido, y alcoxi C_{1-5} opcionalmente sustituido o dos R" pueden combinarse para formar un grupo oxo con el carbono al que están unidos;

R^4 es un heterociclilo de 3-6 miembros opcionalmente sustituido;

l es 0 o 1;

m es 0 o 1; y

q es 0 o 2.

76. El compuesto según la reivindicación 75, en el que A es un enlace directo.

77. El compuesto según la reivindicación 75, en el que A es un alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido.

78. El compuesto según la reivindicación 77, en el que A es $-CH_2-$.

79. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 75-78, en el que R' se selecciona de F y Cl.

80. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 75-79, en el que R" se selecciona de F, Cl, alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido, y alcoxi C_{1-3} opcionalmente sustituido.

81. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 75-80, en el que R^4 es un heterociclilo de 6 miembros opcionalmente sustituido.

82. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 75-81, en el que l es 0.

83. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 75-82, en el que m es 0.

84. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 75-83, en el que q es 0 o 1.

85. Un compuesto seleccionado de:

- 3-(1-oxo-5-(((S)-1-((2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)quinolin-6-il)metil)pirrolidin-3-il)oxi)isoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
- 3-(5-(((S)-1-((2-morfolinoquinazolin-6-il)metil)pirrolidin-3-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
- 3-(5-(((S)-1-((2-morfolinoquinolin-6-il)metil)pirrolidin-3-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
- 3-(1-oxo-5-(((S)-1-((2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)quinazolin-6-il)metil)pirrolidin-3-il)oxi)isoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
- 3-(1-oxo-5-(((S)-1-((7-(tetrahidro-2H-piran-4-il)isoquinolin-3-il)metil)pirrolidin-3-il)oxi)isoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
- 3-(5-(((S)-1-((2-(2-hidroxipropan-2-il)quinolin-6-il)metil)pirrolidin-3-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;

- 3-(1-oxo-5-(((S)-1-((2-((R)-tetrahidrofuran-3-il)quinazolin-6-il)metil)pirrolidin-3-il)oxi)isoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
- 3-(1-oxo-5-(((S)-1-((2-((R)-tetrahidrofuran-3-il)quinolin-6-il)metil)pirrolidin-3-il)oxi)isoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
- 3-(1-oxo-5-(((S)-1-((2-(2-oxopirrolidin-1-il)quinolin-6-il)metil)pirrolidin-3-il)oxi)isoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
- (S)-3-(5-(((S)-1-((8-fluoro-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)quinolin-6-il)metil)pirrolidin-3-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
- (S)-3-(1-oxo-5-(((S)-1-((2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)quinolin-6-il)metil)pirrolidin-3-il)oxi)isoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona;
- (S)-3-(5-(((S)-1-((2-morfolinoquinazolin-6-il)metil)pirrolidin-3-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
- (S)-3-(5-(((S)-1-((2-morfolinoquinolin-6-il)metil) pirrolidin-3-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
- (S)-3-(1-oxo-5-(((S)-1-((2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)quinazolin-6-il)metil)pirrolidin-3-il) oxi)isoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona;
- (S)-3-(1-oxo-5-(((S)-1-((7-(tetrahidro-2H-piran-4-il)isoquinolin-3-il)metil) pirrolidin-3-il)oxi)isoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona; y
- (S)-3-(5-(((S)-1-((2-(2-hidroxipropan-2-il)quinolin-6-il)metil)pirrolidin-3-il)oxi)-1-oxoisoindolina-2-il)piperidina-2,6-diona;

o una de sus sales, tautómeros, isotopólogos o estereoisómeros farmacéuticamente aceptables.

86. Un compuesto seleccionado de los compuestos de la Tabla 2, o una de sus sales, tautómeros, isotopólogos o estereoisómeros farmacéuticamente aceptables.

87. Un método para reducir los niveles de proteína quinasa WEE1, el método que comprende poner en contacto una célula con una cantidad eficaz de un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-86 o una de sus sales, tautómeros, isotopólogos o estereoisómeros farmacéuticamente aceptables.

88. El método de la reivindicación 87, en el que la célula está en un sujeto.

89. Un método para prevenir o tratar el cáncer en un sujeto que comprende administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad eficaz de un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-86 o una de sus sales, tautómeros, isotopólogos o estereoisómeros farmacéuticamente aceptables.

90. El método según la reivindicación 89, en el que el cáncer se selecciona entre cáncer gástrico, cáncer de pulmón, cáncer de páncreas, cáncer de ovario, cáncer de mama, cáncer de piel, cáncer de colon, neuroblastoma, osteosarcoma, cáncer uterino, cáncer rectal, y cáncer renal.

91. El método según la reivindicación 90, en el que el cáncer se selecciona de adenocarcinoma ductal pancreático (PDAC), cáncer de pulmón de células pequeñas, cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC), cáncer de ovario seroso de alto grado, cáncer de mama triple negativo, carcinoma seroso uterino, Sarcoma de Ewing, melanoma, cáncer de colon y carcinoma renal de células claras (ccRCC).

92. El uso de un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-86 o una de sus sales, tautómeros, isotopólogos o estereoisómeros farmacéuticamente aceptables, en la fabricación de un medicamento para reducir los niveles de la proteína quinasa WEE1.

93. El uso de un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-86 o una de sus sales, tautómeros, isotopólogos o estereoisómeros farmacéuticamente aceptables, en la fabricación de un medicamento para la prevención o el tratamiento del cáncer.

94. El uso según la reivindicación 93, en el que el cáncer se selecciona entre cáncer gástrico, cáncer de pulmón, cáncer de páncreas, cáncer de ovario, cáncer de mama, cáncer de piel, cáncer de colon, neuroblastoma, osteosarcoma, cáncer uterino, cáncer rectal, y cáncer renal.

95. El uso según la reivindicación 94, en el que el cáncer se selecciona de adenocarcinoma ductal pancreático (PDAC), cáncer de pulmón de células pequeñas, cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC), cáncer de ovario seroso de alto grado, cáncer de mama triple negativo, carcinoma seroso uterino, Sarcoma de Ewing, melanoma, cáncer de colon y carcinoma renal de células claras (ccRCC).

RESUMEN

En el presente documento se proporcionan compuestos y composiciones de los mismos que reducen los niveles de proteína quinasa WEE1. En algunas modalidades, los compuestos y las composiciones se proporcionan para el tratamiento de enfermedades asociadas con WEE1, como el cáncer.