

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 437 751**

51 Int. Cl.:

**C07D 401/04** (2006.01)

**C07D 209/46** (2006.01)

**C07D 209/48** (2006.01)

**C07D 405/04** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **01.06.2010 E 10782970 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.09.2013 EP 2438053**

54 Título: **Procedimientos para sintetizar 3-(dihidroisoindolinona-2-il sustituida)-2,6-dioxopiperidina e intermedios de la misma**

30 Prioridad:

**01.06.2009 CN 200910142160**

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

**14.01.2014**

73 Titular/es:

**NANJING CAVENDISH BIO-ENGINEERING  
TECHNOLOGY CO., LTD. (50.0%)  
No. 6 Maiyue Road Maigaoqiao Pioneering Park  
Qixia District Nanjing  
Jiangsu 210028, CN y  
YAN, RONG (50.0%)**

72 Inventor/es:

**YAN, RONG;  
YANG, HAO y  
XU, YONGXIANG**

74 Agente/Representante:

**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

ES 2 437 751 T3

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

## DESCRIPCIÓN

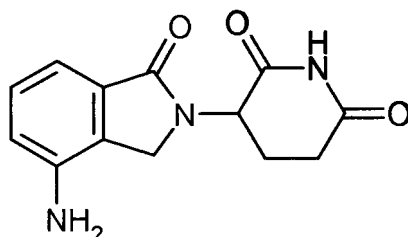
Procedimientos para sintetizar 3-(dihidroisoindolinona-2-il sustituida)-2,6-dioxopiperidina e intermedios de la misma

## Campo técnico

5 La presente invención está en el campo de la química farmacéutica y más específicamente se refiere a procedimientos para sintetizar 3-(dihidroisoindolinona-2-il sustituida)-2,6-dioxopiperidina e intermedios de la misma.

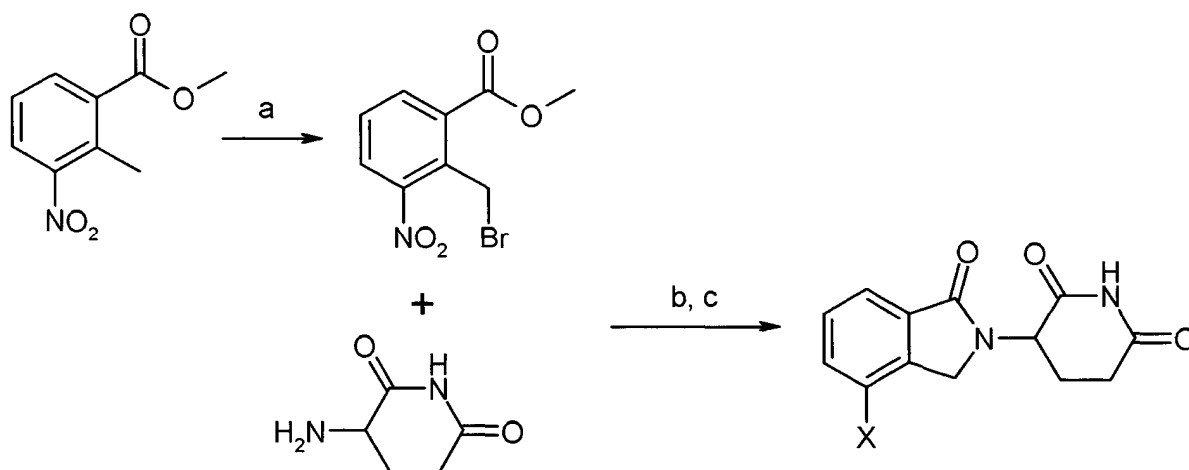
## Técnica anterior

Lenalidomida, un análogo de talidomida, es una clase de inmunomodulador con actividades anti-proliferación vascular y anti-tumoral; su nombre químico es 3-(4-amino-1-oxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)-2,6-dioxopiperidina y su estructura química es como sigue:



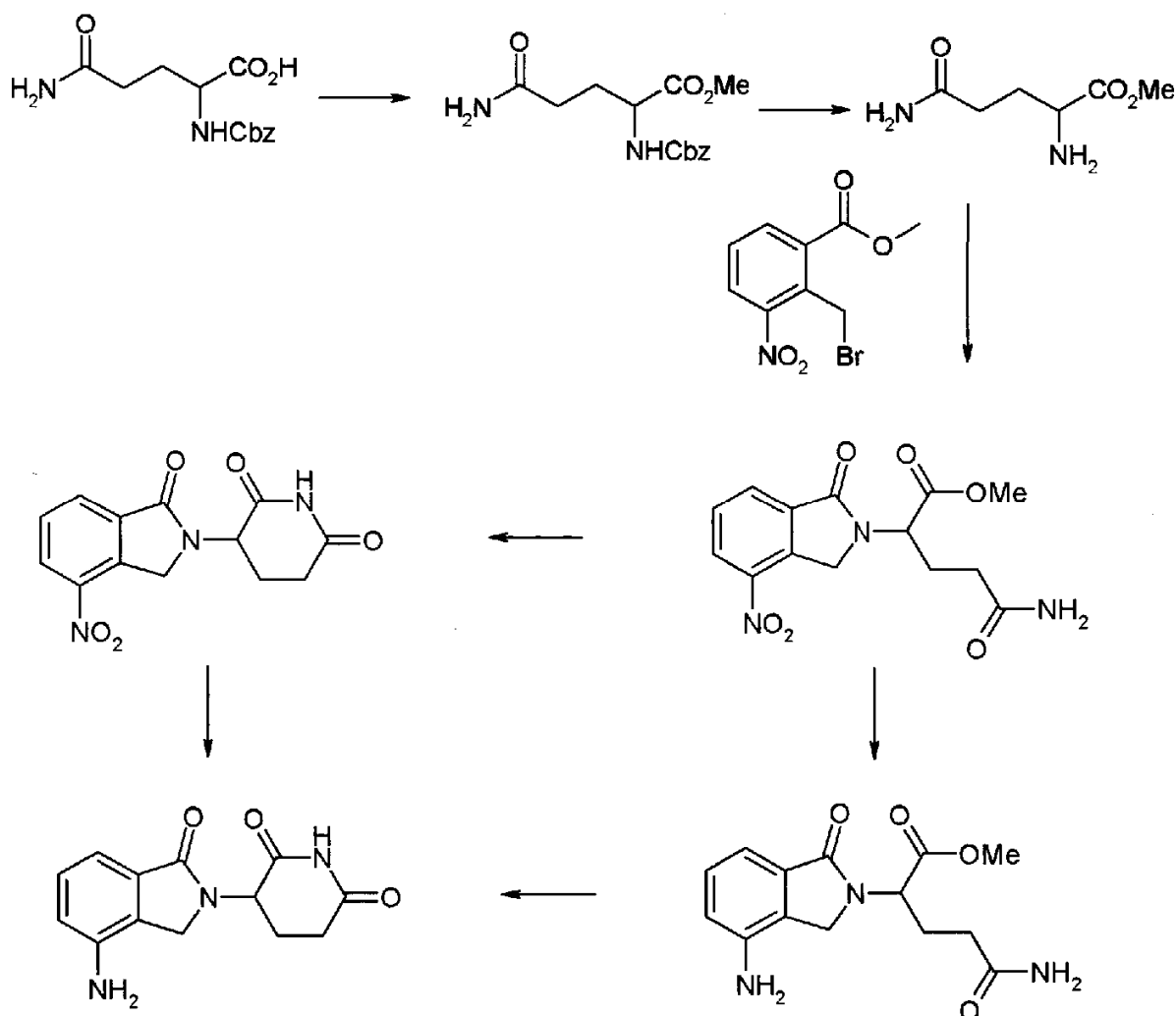
10 Lenalidomida tiene el residuo de dioxopiperidina y el residuo de dihidroisoindolina, así como un centro asimétrico en su estructura. En la actualidad la lenalidomida aprobada en el mercado son mezclas racémicas.

15 Como se manifiesta en el artículo "Amino-substituted thalidomide analogs: Potent inhibitors of TNF- $\alpha$  production" (Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, vol. 9, Tema 11, 7 de junio, 1999, páginas 1625-1630) y la Patente de China ZL97180299.8 por Muller, etc., el procedimiento de preparación de 3-(dihidroisoindolinona-2-il sustituida)-2,6-dioxopiperidina es como sigue: se hace reaccionar clorhidrato de  $\alpha$ -aminoglutarimida con 2-bromometil-3-nitrobenzoato, después se hidrogenó sobre Pd/C para proporcionar lenalidomida.



20 en la que, (a) en luz ultravioleta (lámpara de mercurio), NBS, CCl<sub>4</sub>, someter a reflujo; (b) Et<sub>3</sub>N, DMF, 80 °C; (c) H<sub>2</sub>, Pd/C al 10 %, MeOH. 7a X = 4-NO<sub>2</sub>, 8a X = 4-NH<sub>2</sub>. En lo que, la síntesis de clorhidrato de  $\alpha$ -aminoglutarimida comienza con N-benciloxi-carbonil-L-glutamina que reacciona con N,N'-carbonildiimidazolo (CDI) sometiéndose a reflujo en THF proporcionando N-benciloxicarbonil-aminoglutarimida; el material clave de la reacción es: 2-bromometil-3-nitrobenzoato de metilo, que se convierte a partir de 2-metil-3-nitrobenzoato por brominación catalítica en la condición de tetracloruro de carbono en luz ultravioleta. La reacción catalítica y de reflujo necesita un periodo de tiempo largo y su rendimiento es lento. Adicionalmente, la producción en masa no es fácil de realizar debido a la dificultad de la protección en el trabajo de los trabajadores contra radiación ultravioleta producida por lámpara de mercurio como fuente de luz catalítica.

25 En la la Solicitud de Patente de los EE.UU. US2006/0052609 AI, Muller etc. divulgan otro procedimiento de síntesis de 3-(dihidroisoindolinona-2-il sustituida)-2,6-dioxopiperidina:



En la solicitud de Patente de los EE.UU. US2006052609A1 y en la solicitud de Patente de China CN97180299.8, el producto de reacción se purificó por cromatografía en columna al menos dos veces o más, lo que hace la operación industrial complicada y la hace difícil para aumentar la escala de producción industrial.

- 5 En la solicitud de Patente de los EE.UU. US2006052609A1 y en la solicitud de Patente de China CN97180299.8, la hidrogenación presurizada se usó dos veces en ambas lo que fue de mucho más riesgo en operación industrial.

Además, cuando N-benciloxicarbonil-L-glutamina, como material inicial, reaccionó con N,N'-carbonildiimidazol en THF sometándose a reflujo durante 24 horas para proporcionar N-benciloxicarbonil-aminoglutarimida, la pureza baja del rendimiento debido a tiempo de reacción largo para someter a reflujo y temperatura alta hicieron difícil la extracción.

- 10 Por otro lado, el rendimiento total fue más bajo del 20 % y del 18 % comunicados respectivamente en la solicitud de Patente de los EE.UU. US2006052609A1 y en la solicitud de Patente de China. Además, en los dos documentos anteriores se comunicó que "tetracloruro de carbono letal" era el disolvente reactivo usado para reflujo. Tetracloruro de carbono, que se prohibió usar por la UNEP, tenía destrucción grave de la capa de ozono. Debido a la alta toxicidad de tetracloruro de carbono, fue difícil eliminar esta sustancia, que es dañina para el medio ambiente.
- 15 Otro procedimiento relacionado con la presente solicitud se divulgó en el documento WO2006/015060.

### Sumario de la invención

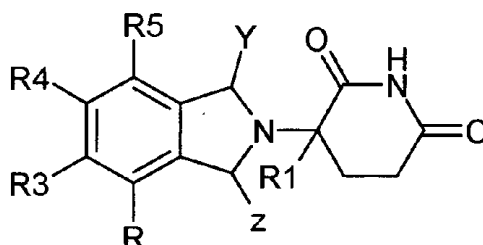
La presente invención proporciona un procedimiento novedoso para sintetizar 3-(dihidroisoindolinona-2-il sustituida)-2,6-dioxopiperidina y sus intermedios, que superó las desventajas mencionadas en la técnica anterior.

- 20 Un objetivo de la presente invención es proporcionar un procedimiento novedoso para sintetizar 3-(dihidroisoindolinona-2-il sustituida)-2,6-dioxopiperidina.

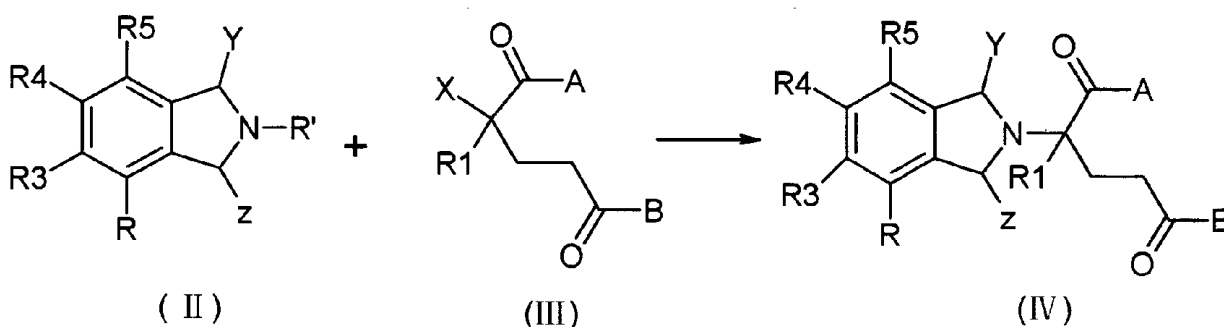
Otro objetivo de la presente invención es proporcionar los intermedios usados para sintetizar 3-(dihidroisoindolinona-2-il sustituida)-2,6-dioxopiperidina.

### Descripción detallada de la invención

5 En una realización de la presente invención se proporciona un procedimiento novedoso para sintetizar el compuesto de Fórmula (I).



( I )



( II )

( III )

( IV )

Incluir la reacción del compuesto de Fórmula (II) y el compuesto de Fórmula (III) para proporcionar el compuesto de Fórmula (IV); en la que:

10 Uno de R, R3, R4 y R5 es amino o amino protegido (carbamatos: tales como carbobenzilo, t-butiloxycarbonilo, fluorenilmetoxycarbonilo, etc.; acilamidas: tales como acetilo, fenilacetilo, ftalilo, etc.; azanos: tales como alilo, etc.; sulfonilos y sulfínulos: tales como fenilsulfonilo, p-toluenosulfonilo, fenilsulfínulo, O-nitrofenilsulfínulo, etc.; referidos a Greene T.W. y WuTs P.G.M. Protective Groups in Organic Synthesis: P494-; East China University Of Science And Technology Press, que se incorpora de este modo por referencia en su totalidad), nitro o halógeno (por ejemplo F, Cl, Br o I) y los otros son todos hidrógeno, preferentemente, R3, R4 y R5 son hidrógeno;

15 X es halógeno tal como: F, Cl, Br o I;

Y' es =O o S;

Z es =O o H;

con la condición de que Y y Z sean ambas =O; o uno de Y y Z es =O y el otro de Y y Z es H;

20 R' es ion metálico alcalino o hidrógeno (tal como: H, Li<sup>+</sup>, Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup> o Cs<sup>+</sup>), o grupo protector imina (tal como etoxicarbonilo, etc.; referidos a Greene T.W. y WuTs P.G.M. Protective Groups in Organic Synthesis: P494-, East China University Of Science And Technology Press y Chemical Research and Application: 2006, 18 (11): 1349- 1352), etc., preferentemente K<sup>+</sup> o Cs<sup>+</sup> y más preferentemente Cs<sup>+</sup>;

25 A y B son cada uno independientemente hidroxilo, alcoxi C<sub>1-10</sub>, arilo, arilalcoxi C<sub>1-4</sub> o NHR<sub>2</sub> y en el presente documento, R<sub>2</sub> es grupo protector de hidrógeno o amino (carbamatos: tales como carbobencilo, t-butiloxycarbonilo, fluorenilmetoxycarbonilo, etc.; acilamidas: tales como acetilo, fenilacetilo, ftalilo, etc.; azanos: tales como alilo, etc.; sulfonilos y sulfínulos: tales como fenilsulfonilo, p-toluenosulfonilo, fenilsulfínulo, O-nitrofenilsulfínulo, etc.; referidos a Protective Groups in Organic Synthesis: Greene T.W., WuTs P.G.M. East China University Of Science And Technology Press: P494-); preferentemente, A y B son cada uno independientemente hidroxilo, metoxilo, etoxilo, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, t-butoxi, pentiloxi, hexiloxi, heptiloxi, octiloxi, noniloxi, deciloxi; fenoxi o fenoxi sustituido; fenilalcoxi C<sub>1-4</sub>, tal como benciloxi, feniletoxi, fenilpropoxi, etc., o fenilalcoxi C<sub>1-4</sub> sustituido; en términos del fenoxi

30

sustituido o fenilalcoxi C<sub>1-4</sub> sustituido, el número de los grupos sustituidos es uno o más; los grupos sustituidos están seleccionados del grupo que consiste en alquilo C<sub>1-4</sub>, ciano halógeno y nitro y los grupos sustituidos pueden ser el mismo o diferentes, opcionalmente, los grupos están sustituidos en posición 2, 3, 4, 5 o 6 de anillo bencénico, por ejemplo 4-nitrobenciloxilo, 2-cloro-4-nitrobenciloxi; amino, o bencilamino;

- 5 R1 es alquilo C<sub>1-4</sub> o hidrógeno; el citado alquilo C<sub>1-4</sub> está seleccionado de metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, t-butilo; preferentemente, R1 es hidrógeno o metilo.

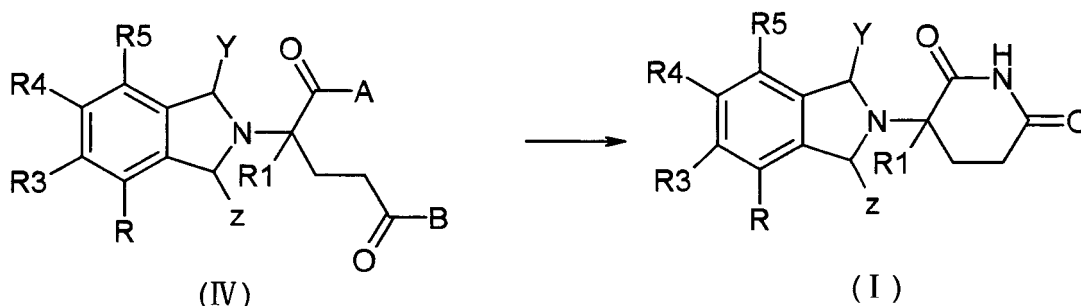
La presente invención proporciona el procedimiento de síntesis del compuesto de Fórmula (I) mencionado anteriormente, después proporcionar el compuesto de Fórmula (IV), incluyendo adicionalmente que si A y B son ambos NHR<sub>2</sub>, el compuesto de Fórmula (IV) se calienta y se cicla en presencia o no de formamida o ácido metanosulfónico proporcionando el compuesto de Fórmula (I); y con la condición de que cuando R<sub>2</sub> no sea hidrógeno, el compuesto de Fórmula (IV) sufre desprotección de grupos amino y después la ciclación mencionada anteriormente para proporcionar el compuesto de Fórmula (I);

cuando uno de A y B es NHR<sub>2</sub> y el otro es hidroxilo, el compuesto de Fórmula (IV) reacciona en presencia de agente de condensación (tal como cloruro de tionilo, dicitohexilcarbodiimida (DCC), oxiclورو de fósforo, carbonildiimidazol, etc.), proporcionando el compuesto de Fórmula (I); y con la condición de que cuando R<sub>2</sub> no sea hidrógeno, el compuesto de Fórmula (IV) sufre desprotección de grupos amino y después la ciclación mencionada anteriormente para proporcionar el compuesto de Fórmula (I); cuando uno de A y B es NHR<sub>2</sub> y el otro es alcoxi C<sub>1-10</sub>, ariloxi, o arilalcoxi C<sub>1-4</sub>, el compuesto de Fórmula (IV) se cicla en condición alcalina (tal como en presencia de base inorgánica, por ejemplo carbonato de potasio, carbonato de sodio, o base orgánica, por ejemplo terc-butóxido de potasio o metóxido de sodio, etc.), para proporcionar el compuesto de Fórmula (I); y con la condición de que cuando R<sub>2</sub> no sea hidrógeno, el compuesto de Fórmula (IV) sufre desprotección de grupos amino y después ciclación mencionada anteriormente proporcionando el compuesto de Fórmula (I);

cuando A y B son ambos hidroxilo, el compuesto de Fórmula (IV) se cicla en presencia de urea, o en presencia de trifluoroacetamida, 1-hidroxibenzotriazol (HOBT) y clorhidrato de N-etil-N'-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (EDCI), proporcionando el compuesto de Fórmula (I);

cuando A y B son ambos alcoxi C<sub>1-10</sub>, ariloxi o arilalcoxi C<sub>1-4</sub>, el compuesto de Fórmula (IV) se cicla en presencia de amida de metal alcalino (tal como amida de litio, amida de sodio, amida de potasio, amida de sodio preferida), para proporcionar el compuesto de Fórmula (I);

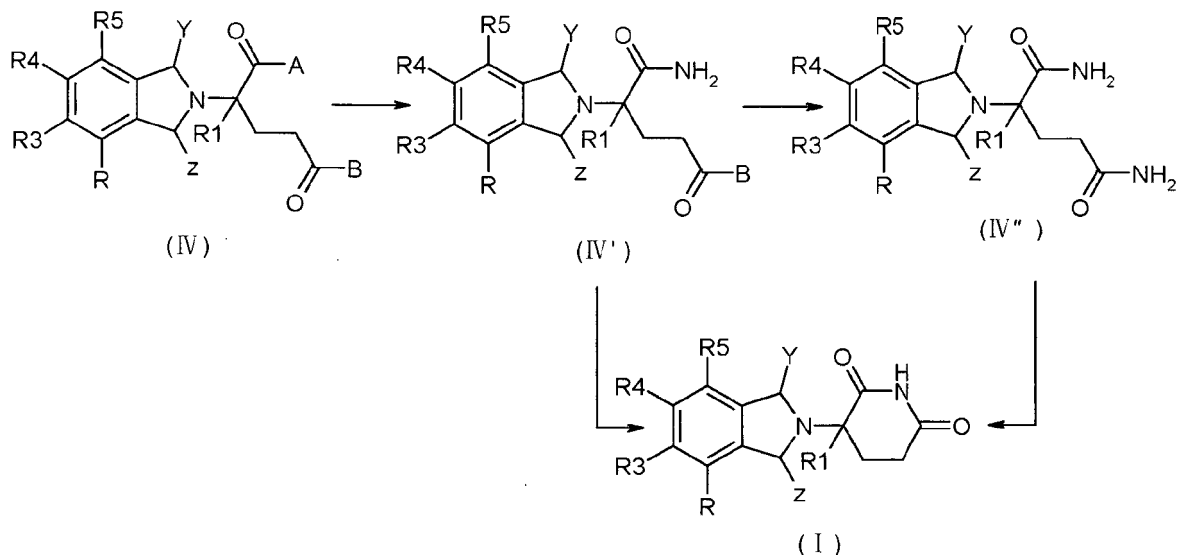
cuando uno de A y B es hidroxilo y el otro es alcoxi C<sub>1-10</sub>, ariloxi o arilalcoxi C<sub>1-4</sub>, el compuesto de Fórmula (IV) se esterifica primeramente y después se cicla en presencia de la amida de metal alcalino (tal como amida de litio, amida de sodio, amida de potasio, preferida amida de sodio), para proporcionar el compuesto de Fórmula (I); alternativamente, el compuesto de Fórmula (IV) se hidroliza por éster primeramente y después se cicla en presencia de urea, o en presencia de trifluoroacetamida, 1-hidroxibenzotriazol (HOBT) y clorhidrato de N-etil-N'-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (EDCI), para proporcionar el compuesto de Fórmula (I); alternativamente, el compuesto de Fórmula (IV) se amonoliza primeramente y después se hace reaccionar en presencia de agente de condensación (tal como cloruro de tionilo, dicitohexilcarbodiimida (DCC), oxiclورو de fósforo, carbonildiimidazol, etc.), para proporcionar el compuesto de Fórmula (I); y con la condición de que cuando R<sub>2</sub> no sea hidrógeno, el compuesto de Fórmula (IV) se acila primeramente, convirtiendo su hidroxilo a amino y después se cicla en condición alcalina (tal como en presencia de base inorgánica, por ejemplo carbonato de potasio, carbonato de sodio, etc., o base orgánica, por ejemplo terc-butóxido de potasio o metóxido de sodio, etc.), para proporcionar el compuesto de Fórmula (I);



en la que, cada grupo sustituido en Fórmula (IV) o (I) se define como anteriormente.

Opcionalmente, el procedimiento anteriormente mencionado para sintetizar el compuesto de Fórmula (I) proporcionado por la invención incluye que, después de proporcionar el compuesto de Fórmula (IV), cuando A y B son ambos alcoxi C<sub>1-10</sub>, ariloxi, o arilalcoxi C<sub>1-4</sub>, el compuesto de Fórmula (IV) se amonoliza para proporcionar el compuesto de monoamida de Fórmula (IV') y después el compuesto de monoamida Fórmula (IV') se cicla en condición alcalina (tal como en presencia de base inorgánica, por ejemplo carbonato de potasio, carbonato de sodio, etc., o base orgánica,

por ejemplo terc-butóxido de potasio o metóxido de sodio, etc.), para proporcionar el compuesto de Fórmula (I); el compuesto de monoamida de Fórmula (IV') puede continuar alternativamente amonolizándose para proporcionar eventualmente diamida de Fórmula (IV'') y después la diamida de Fórmula (IV'') se calienta para ciclarse en presencia o no de formamida o ácido metanosulfónico para proporcionar el compuesto de Fórmula (I);

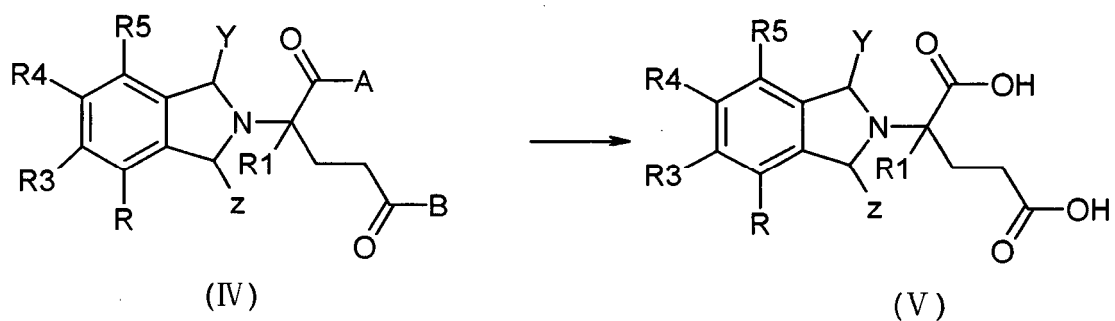


5

en la que, cada grupo sustituido en la Fórmula (IV), (IV'), (IV'') y (I) se define como anteriormente.

Opcionalmente, el procedimiento anteriormente mencionado para sintetizar el compuesto de Fórmula (I) proporcionado por la invención, después de proporcionar el compuesto de Fórmula (IV), cuando A y B son ambas alcoxi C<sub>1-10</sub>, ariloxi, o arilalcoxi C<sub>1-4</sub>, incluye adicionalmente que el compuesto de Fórmula (IV) se hidroliza para proporcionar el compuesto monoamida de Fórmula (V)

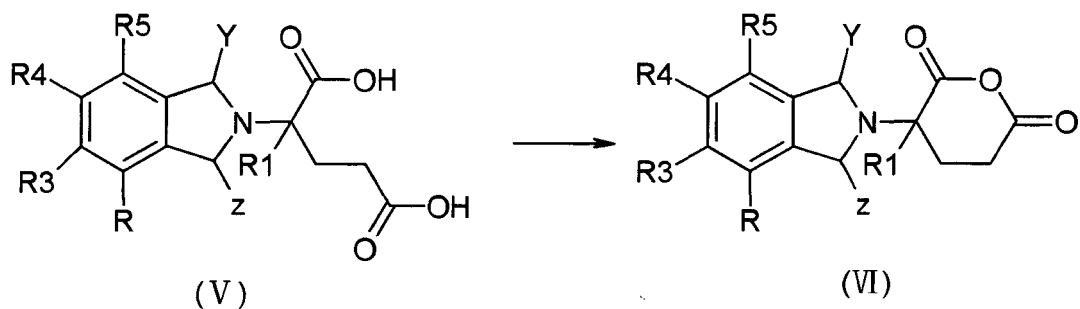
10



en la que, cada grupo sustituido en la Fórmula (IV) y (V) se define como anteriormente.

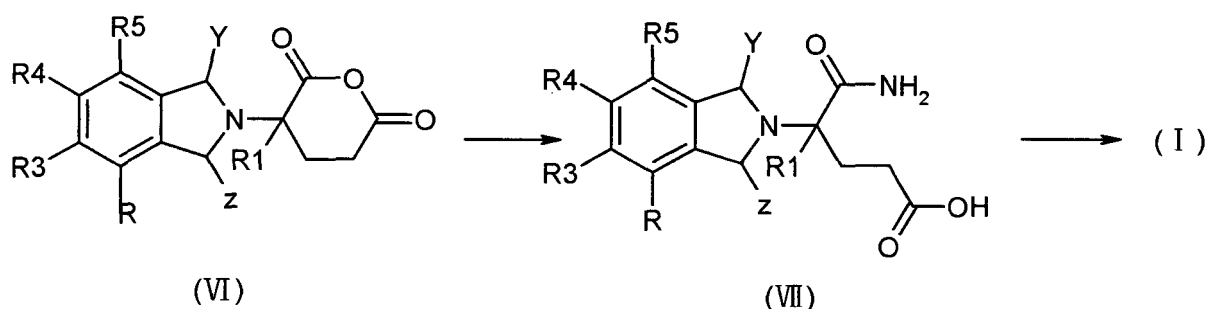
El procedimiento anteriormente mencionado para sintetizar el compuesto de Fórmula (I) proporcionado por la presente invención, después de proporcionar el compuesto de Fórmula (V), incluye adicionalmente que el compuesto de Fórmula (V) se cicla (tal como en la condición de anhídrido de ácido y calentamiento) para proporcionar el compuesto de Fórmula (VI);

15



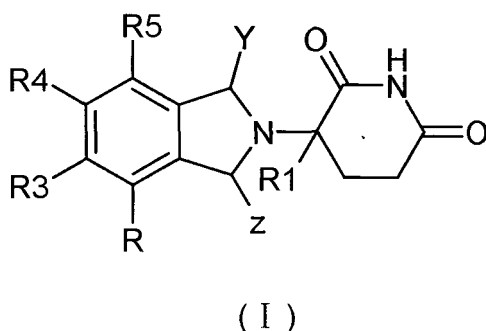
en la que, cada grupo sustituido en la Fórmula (V) y (VI) se define como anteriormente.

- 5 El procedimiento anteriormente mencionado para sintetizar el compuesto de Fórmula (I) proporcionado por la presente invención, después de proporcionar el compuesto de Fórmula (VI), incluye adicionalmente que el compuesto de Fórmula (VI) se amonoliza en apertura de anillo para proporcionar el compuesto de Fórmula (VII); después el compuesto de Fórmula (VII) reacciona en presencia de agente de condensación (tal como cloruro de tionilo, diciclohexilcarbodiimida (DCC), oxiclورو de fósforo, carbonildiimidazol, etc.), para proporcionar el compuesto de Fórmula (I):

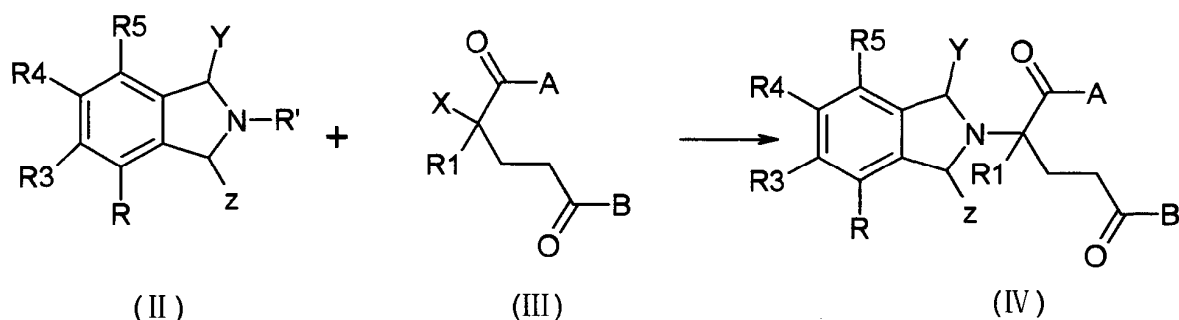


- 10 en la que, cada grupo sustituido en la Fórmula (VI) y (VII) se define como anteriormente.

La presente invención proporciona un procedimiento novedoso para sintetizar el compuesto de Fórmula (I), que incluye las siguientes etapas:



- 15 (1) el compuesto de Fórmula (II) reacciona con el compuesto de Fórmula (III) en la condición alcalina (tal como en presencia de base inorgánica, por ejemplo hidróxido de potasio, carbonato de potasio, hidróxido de sodio, carbonato de sodio, hidróxido de cesio o carbonato de cesio, etc., de otra manera base orgánica, por ejemplo terc-butóxido de potasio o metóxido de sodio, etc.), para proporcionar el compuesto de Fórmula (IV);



(2) cuando A y B son ambos  $\text{NHR}_2$ , el compuesto de Fórmula (IV) se calentó y cicló en presencia o no de formamida o de ácido metanosulfónico para proporcionar el compuesto de Fórmula (I); y con la condición de que cuando  $\text{R}_2$  no es hidrógeno, el compuesto de Fórmula (IV) sufre desprotección de grupos amino y después la ciclación mencionada anteriormente para proporcionar el compuesto de Fórmula (I);

cuando uno de A y B es  $\text{NHR}_2$  y el otro es hidroxilo, el compuesto de Fórmula (IV) reacciona en presencia de agente de condensación (tal como cloruro de tionilo, diciclohexilcarbodiimida (DCC), oxiclóruo de fósforo, carbonildiimidazol, etc.), para proporcionar el compuesto de Fórmula (I); y con la condición de que cuando  $\text{R}_2$  no es hidrógeno, el compuesto de Fórmula (IV) sufre desprotección de grupos amino y después la ciclación mencionada anteriormente para proporcionar el compuesto de Fórmula (I);

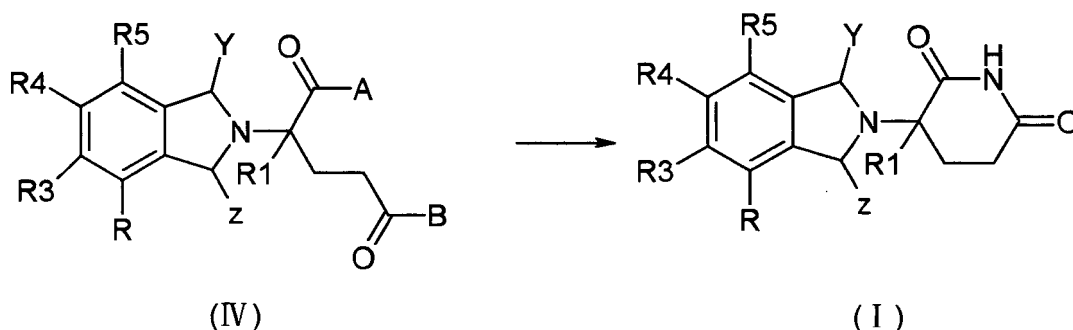
cuando uno de A y B es  $\text{NHR}_2$  y el otro es alcoxi  $\text{C}_{1-10}$ , ariloxi, o arilalcoxi  $\text{C}_{1-4}$ , el compuesto de Fórmula (IV) se cicla en condición alcalina (tal como en presencia de base inorgánica, como por ejemplo carbonato de potasio, carbonato de sodio, etc., o base orgánica, por ejemplo terc-butóxido de potasio o metóxido de sodio, etc.), para proporcionar el compuesto de Fórmula (I); y con la condición de que cuando  $\text{R}_2$  no es hidrógeno, el compuesto de Fórmula (IV) sufre desprotección de grupos amino y después la ciclación mencionada anteriormente para proporcionar el compuesto de Fórmula (I);

cuando A y B son ambos hidroxilo, el compuesto de Fórmula (IV) se cicla en presencia de urea, o en presencia de trifluoroacetamida, 1-hidroxibenzotriazol (HOBT) y clorhidrato de N-etil-N'-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (EDCI), proporcionando el compuesto de Fórmula (I);

cuando A y B son ambos alcoxi  $\text{C}_{1-10}$ , ariloxi o arilalcoxi  $\text{C}_{1-4}$ , el compuesto de Fórmula (IV) se cicla en presencia de amida de metal alcalino (tal como amida de litio, amida de sodio, amida de potasio, amida de sodio preferida), para proporcionar el compuesto de Fórmula (I);

cuando uno de A y B es hidroxilo y el otro es alcoxi  $\text{C}_{1-10}$ , ariloxi o arilalcoxi  $\text{C}_{1-4}$ , el compuesto de Fórmula (IV) se esterifica primeramente y después se cicla en presencia de amida de metal alcalino (tal como amida de litio, amida de sodio, amida de potasio, preferida amida de sodio), para proporcionar el compuesto de Fórmula (I); alternativamente, el compuesto de Fórmula (IV) se hidroliza en primer lugar por éster y después se cicla en presencia de urea, o en presencia de trifluoroacetamida, 1-hidroxibenzotriazol (HOBT) y clorhidrato de N-etil-N'-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (EDCI), para proporcionar el compuesto de Fórmula (I); alternativamente, el compuesto de Fórmula (IV) se amonoliza en primer lugar y después se hace reaccionar en presencia de agente de condensación (tal como cloruro de tionilo, diciclohexilcarbodiimida (DCC), oxiclóruo de fósforo, carbonildiimidazol, etc.), para proporcionar el compuesto de Fórmula (I); alternativamente, el compuesto de Fórmula (IV) se acila primeramente, convirtiendo hidroxilo a amino y después se cicla en condición alcalina (tal como en presencia de base inorgánica, por ejemplo carbonato de potasio, carbonato de sodio, etc., o base orgánica, por ejemplo terc-butóxido de potasio o metóxido de sodio, etc.), para proporcionar el compuesto de Fórmula (I);





en la que, cada grupo sustituido en los compuestos de Fórmulas desde (I) hasta (IV) mencionadas anteriormente se define como: uno de R, R3, R4 y R5 es amino o amino protegido (carbamatos: tales como carbobenciloxi, t-butiloxicarbonilo, fluorenilmetoxicarbonilo, etc.; acilamidas: tales como acetilo, fenilacetilo, ftalilo, etc.; azanos: tales como alilo, etc.; sulfonilo y sulfinilo: tales como fenilsulfonilo, p-toluenosulfonilo, fenilsulfinilo, O-nitrofenilsulfinilo, etc.; referidos a Greene T.W. y WuTs P.G.M. Protective Groups in Organic Synthesis: P494-; East China University Of Science And Technology Press), nitro o halógeno (por ejemplo F, Cl, Br o I) y los otros son hidrógeno, preferentemente, R3, R4 y R5 son hidrógeno;

X es halógeno, tal como: F, Cl, Br o I;

Y' es =O o S;

Z es =O o H;

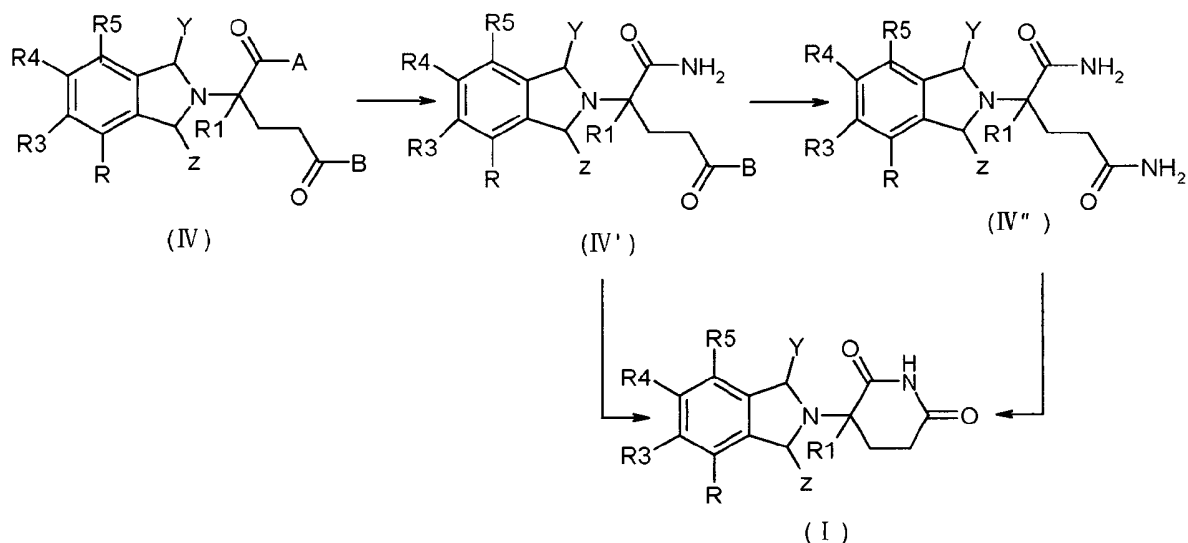
y con la condición de que Y y Z sean ambas =O; o uno de Y y Z es =O y el otro de Y y Z es H;

R' es ion metálico alcalino o hidrógeno, tal como: H; Li<sup>+</sup>; Na<sup>+</sup>; K<sup>+</sup>; Cs<sup>+</sup>; o grupo imina (tal como etoxicarbonilo, etc.; referidos a Greene T.W. y WuTs P.G.M. Protective Groups in Organic Synthesis: P494-, East China University Of Science And Technology Press y referidos a Chemical Research and Application: 2006, 18 (11): 1349-1352), etc. preferentemente K<sup>+</sup> o Cs<sup>+</sup> y más preferentemente Cs<sup>+</sup>;

A y B son cada uno independientemente hidroxilo, alcoxi C<sub>1-10</sub>, ariloxi, arilalcoxi C<sub>1-4</sub> o NHR<sub>2</sub> y en el que R<sub>2</sub> es grupo protector de hidrógeno o amino (carbamatos: tales como carbobenciloxi, t-butiloxicarbonilo, fluorenilmetoxicarbonilo, etc.; acilamidas: tales como acetilo, fenilacetilo, ftalilo, etc.; azanos: tales como alilo, etc.; sulfonilos y sulfinilos: tales como fenilsulfonilo, p-toluenosulfonilo, fenilsulfinilo, O-nitrofenilsulfinilo, etc.; referidos a Protective Groups in Organic Synthesis: Greene T.W., WuTs P.G.M. East China University Of Science And Technology Press: P494-); preferentemente, A y B son cada uno independientemente hidroxilo, metoxi, etoxilo, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, t-butoxi, pentiloxi, hexiloxi, heptiloxi, octiloxi, noniloxi, deciloxi; fenoxi o fenoxi sustituido; fenilalcoxi C<sub>1-4</sub>, tal como benciloxi, feniletexi, fenilpropoxi, etc., o fenilalcoxi C<sub>1-4</sub> sustituido; en términos del fenoxi sustituido o fenilalcoxi C<sub>1-4</sub> sustituido, los grupos sustituidos se seleccionan del grupo que consiste en alquilo C<sub>1-4</sub>, ciano halógeno y nitro y los grupos sustituidos son uno o más, que podrían ser el mismo o diferentes grupos; opcionalmente, los grupos están sustituidos en posición 2, 3, 4, 5 o 6 de anillo bencénico, por ejemplo 4-nitrobenciloxilo, 2-cloro-4-nitrobenciloxi; amino y bencilamino.

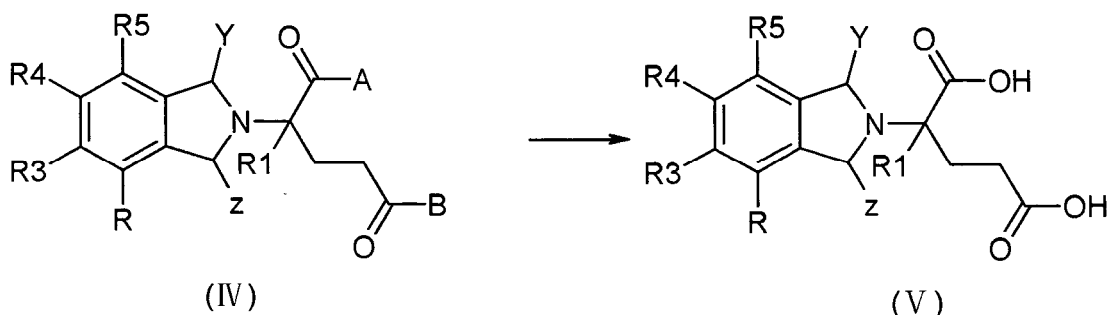
R1 es alquilo C<sub>1-4</sub> o hidrógeno; el alquilo C<sub>1-4</sub> descrito está seleccionado de metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo y t-butilo; preferentemente, R1 es hidrógeno o metilo.

Opcionalmente, en el procedimiento anteriormente mencionado para sintetizar el compuesto de Fórmula (I) proporcionado por la invención, la etapa (2) es: cuando A y B son ambos alcoxi C<sub>1-10</sub>, ariloxi, o arilalcoxi C<sub>1-4</sub>, el compuesto de Fórmula (IV) se amonoliza para proporcionar el compuesto monoamida de Fórmula (IV') y después el compuesto monoamida de Fórmula (IV') se cicla en condición alcalina (tal como en presencia de base inorgánica, por ejemplo carbonato de potasio, carbonato de sodio, etc., o base orgánica, por ejemplo terc-butóxido de potasio o metóxido de sodio, etc.), para proporcionar el compuesto de Fórmula (I); el compuesto monoamida de Fórmula (IV') puede continuar alternativamente amonolizándose para proporcionar eventualmente diamida de Fórmula (IV'') y después la diamida de Fórmula (IV'') se calienta para ciclarse en presencia o no de formamida o ácido metanosulfónico para proporcionar el compuesto de Fórmula (I);

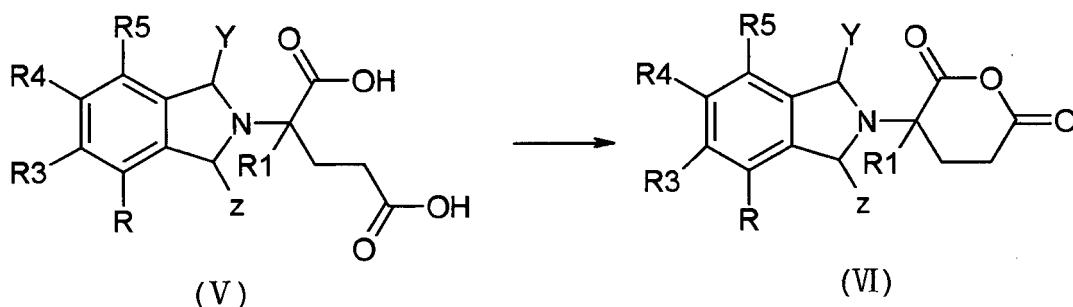


en la que, cada grupo distinto sustituido en la Fórmula (IV), (IV'), (IV'') y (I) se define como anteriormente.

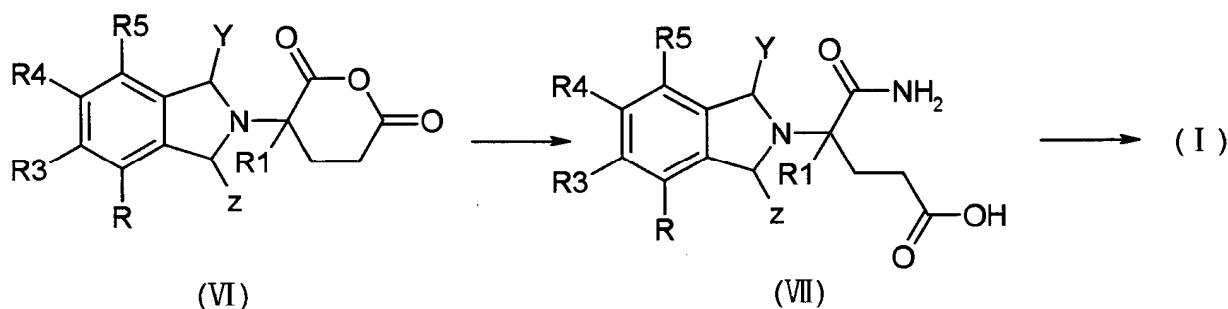
Opcionalmente, en el procedimiento anteriormente mencionado para sintetizar el compuesto de Fórmula (I) proporcionado por la invención, la etapa (2) es: cuando A y B son ambas alcoxi C<sub>1-10</sub>, ariloxi, o arilalcoxi C<sub>1-4</sub>, el compuesto de Fórmula (IV) se hidroliza para proporcionar el compuesto de monoamida de Fórmula (V);



después de proporcionar el compuesto de Fórmula (V), el compuesto de Fórmula (V) se cicla adicionalmente (tal como en la condición de anhídrido de ácido y calentamiento) proporcionando el compuesto de Fórmula (VI);

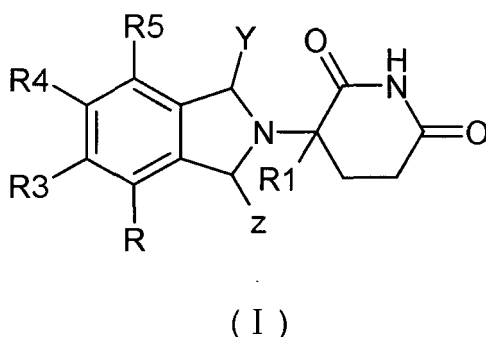


10 después de proporcionar el compuesto de Fórmula (VI), el compuesto de Fórmula (VI) se amonoliza en apertura de anillo para proporcionar el compuesto de Fórmula (VII); después el compuesto de Fórmula (VII) reacciona en presencia de agente de condensación (tal como cloruro de tionilo, dicitohexilcarbodiimida (DCC), oxicluro de fósforo, carbonildiimidazol, etc.), para proporcionar el compuesto de Fórmula (I):



en la que, cada uno de los otros grupos sustituidos en la Fórmula (IV), (V), (VI) y (VII) se define como anteriormente.

Más preferentemente, la presente invención proporciona un procedimiento para preparar 3-(dihidroisoindolinona-2-il sustituida)-2,6-dioxopiperidina, es decir el compuesto de Fórmula (I), incluyendo:



5

en la que: en la fórmula (I),

el grupo R sustituido es amino, nitro o halógeno (tal como F, Cl, Br o I); R3, R4 y R5 son todos hidrógeno;

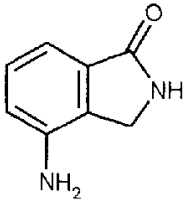
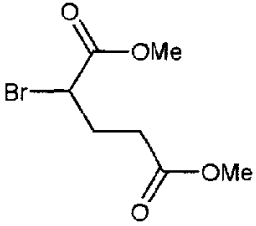
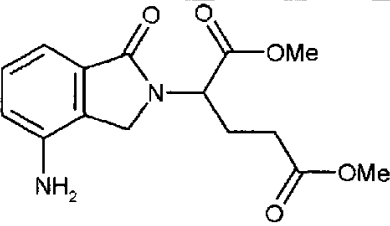
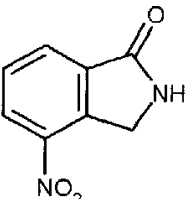
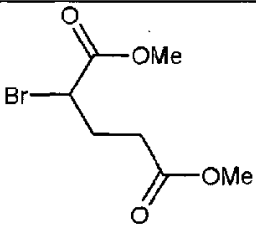
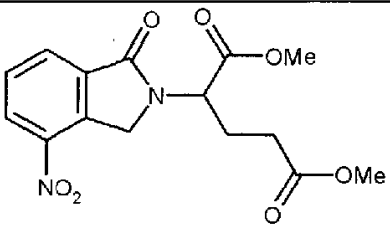
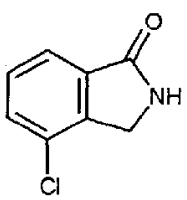
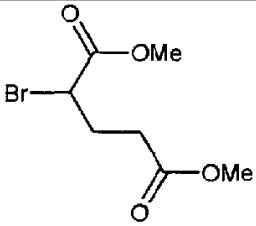
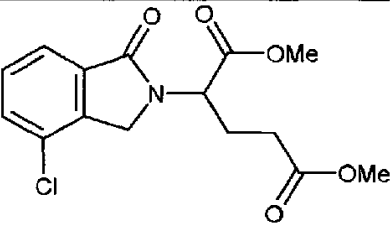
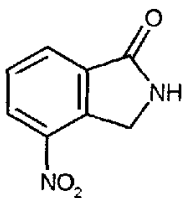
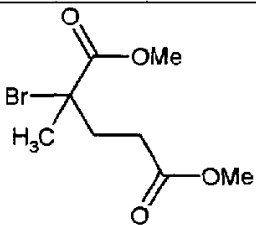
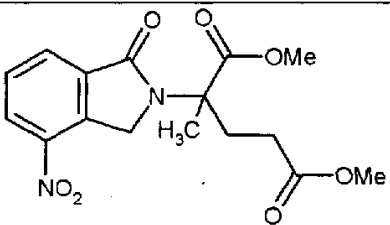
Y es =O; Z es H;

R1 es hidrógeno o metilo;

- 10 (1) el siguiente compuesto de Fórmula (II) se agita en presencia de hidróxido de potasio, carbonato de potasio, hidróxido de sodio, carbonato de sodio, hidróxido de cesio o carbonato de cesio durante 5 minutos~6 horas; preferentemente, en presencia de hidróxido de potasio, carbonato de potasio, hidróxido de cesio o carbonato de cesio y más preferentemente en presencia de hidróxido de cesio o carbonato de cesio; el tiempo de reacción es preferentemente 10 minutos~4 horas y más preferentemente 20 minutos~4 horas; después el compuesto correspondiente de Fórmula (III) se añade en el sistema de reacción para reaccionar con agitación, la temperatura de reacción es de -20 °C~80 °C; la temperatura de reacción es preferentemente de 0 °C~50°C y más preferentemente de 10 °C~30 °C; el tiempo de reacción es de 1 hora~72 horas, preferentemente de 8 horas~48 horas y más preferentemente de 12 horas~28 horas; el compuesto correspondiente de Fórmula (IV) se proporciona en la reacción;

en estas condiciones:

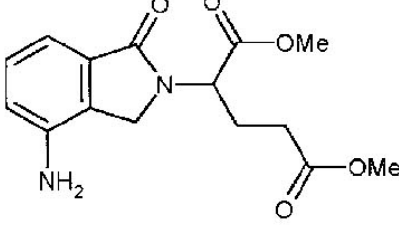
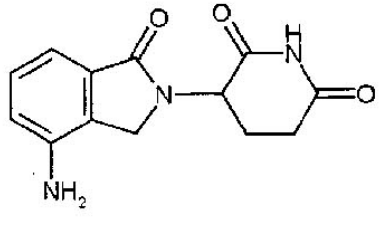
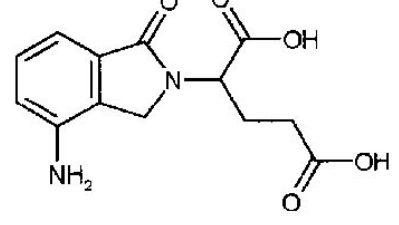
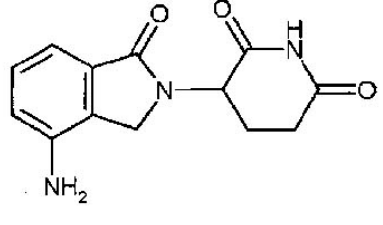
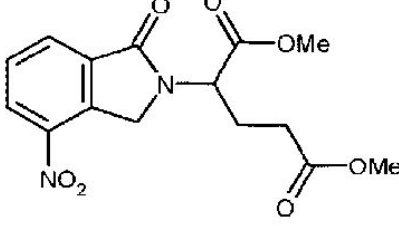
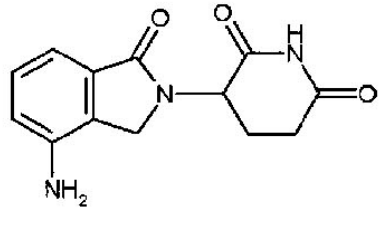
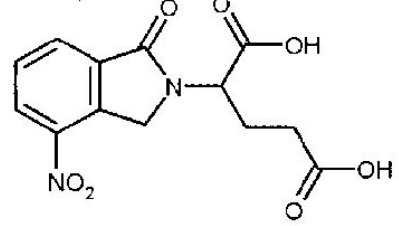
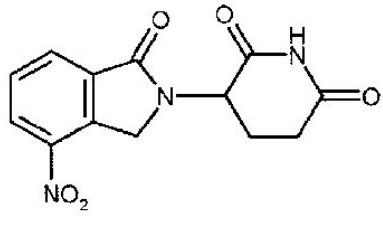
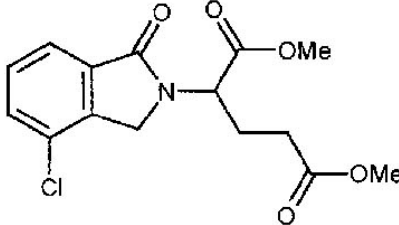
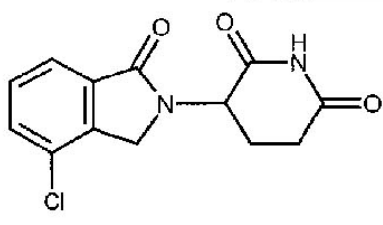
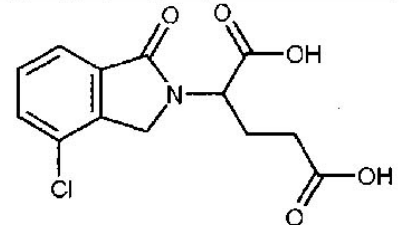
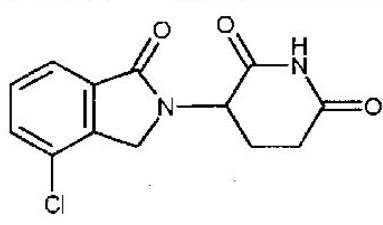
20

N.º de Secuencia	Fórmula Compuesto de Fórmula (II)	Compuesto de Fórmula (III)	Compuesto de Fórmula (IV)
1			
2			
3			
4			

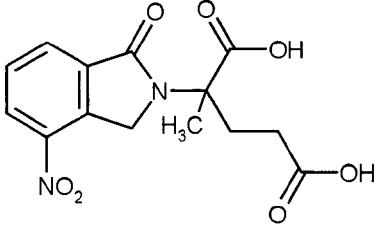
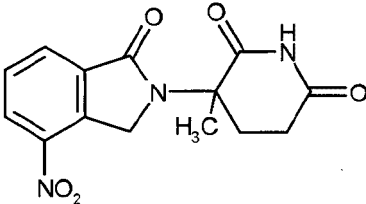
5 (2) el compuesto de Fórmula (IV) en la etapa (1) se cicla en presencia de amida de metal alcalino (tal como amida de litio, amida de sodio, amida de potasio, amida de sodio preferida); la temperatura de reacción es de -60 °C~80 °C, preferentemente de -40 °C~50 °C y más preferentemente de -30 °C~20 °C; el tiempo de reacción es de 30 minutos~24 horas, preferentemente de 1 hora~12 horas y más preferentemente de 2 horas~8 horas; los compuestos correspondientes de Fórmula (I) se proporcionan en la reacción;

10 alternativamente, el compuesto de Fórmula (IV) en la etapa (1) se cicla en presencia de urea; la temperatura de reacción es de 50~250 °C preferentemente de 100~200 °C y más preferentemente de 130~160 °C; el tiempo de reacción es de 30 minutos~24 horas, preferentemente de 1 hora~12 horas y más preferentemente de 2 horas~8 horas; los compuestos correspondientes de Fórmula (I) se proporcionan en la reacción;

en estas condiciones:

N.º de secuencia	Fórmula Compuesto de Fórmula (IV)	condiciones	Compuesto de Fórmula (1)
1		$\text{NaNH}_2$ O $\text{KNH}_2$	
2		$\text{NH}_2\text{CONH}_2$	
3		$\text{NaNH}_2$ O $\text{KNH}_2$	
4		$\text{NH}_2\text{CONH}_2$	
5		$\text{NaNH}_2$ O $\text{KNH}_2$	
6		$\text{NH}_2\text{CONH}_2$	

(continuación)

N.º de secuencia	Fórmula	Compuesto de Fórmula (IV)	condiciones	Compuesto de Fórmula (I)
7			NH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>	

alternativamente, el compuesto de Fórmula (IV) en la etapa (1) se amonoliza en condición alcalina para proporcionar los compuestos monoamida de Fórmula (IV'); después el compuesto de monoamida de Fórmula (IV') se cicla en la condición de base tal como terc-butóxido de potasio, carbonato de potasio etc. para proporcionar el compuesto de Fórmula (I); alternativamente el compuesto de monoamida de Fórmula (IV') continúa amonolizándose proporcionando compuesto de diamida de Fórmula (IV'') y después el compuesto de Fórmula (IV'') se calentó para ciclarse para proporcionar el compuesto de Fórmula (I); en particular, las condiciones de amonolisis preferida son: el compuesto de Fórmula (IV) se añade dentro de un disolvente orgánico individual o una mezcla de dos o más disolventes orgánicos que contienen amoniaco saturado tal como amoniaco/agua, amoniaco/metanol, amoniaco/tetrahidrofurano, amoniaco/dioxano o amoniaco/dimetilformamida; preferentemente amoniaco/metanol o amoniaco/tetrahidrofurano; la temperatura de reacción está entre -20 °C y la temperatura de reflujo, preferentemente de -10 °C~40 °C y más preferentemente de 0 °C~20 °C; el tiempo de reacción para preparar el compuesto de Fórmula (IV') es de 10 minutos~18 horas, preferentemente de 2 horas~12 horas, más preferentemente de 3 horas~8 horas; el tiempo de síntesis del compuesto de Fórmula (IV'') es de 6 horas~72 horas, preferentemente de 8 horas~32 horas, más preferentemente de 10 horas~24 horas;

condiciones de reacción opcionales de ciclación del compuesto compuesto de Fórmula (IV') son: en presencia de álcali, por ciclación se proporciona el compuesto de Fórmula (I). En particular, cuando se selecciona la base orgánica metálica tal como terc-butóxido de potasio o terc-butóxido de sodio, la temperatura de reacción está entre -20 °C y la temperatura de reflujo, preferentemente de -10 °C~50 °C y más preferentemente de 0 °C~20 °C; el tiempo de reacción es de 10 minutos~48 horas, preferentemente de 20 minutos~24 horas, más preferentemente de 30 minutos~6 horas. Cuando se selecciona la base inorgánica tal como carbonato de potasio o carbonato de sodio, el disolvente de reacción puede ser acetonitrilo o tetrahidrofurano y la temperatura de reacción puede estar entre 30 °C y la temperatura de reflujo;

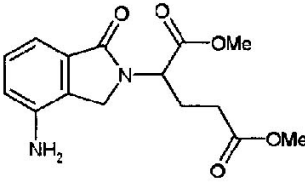
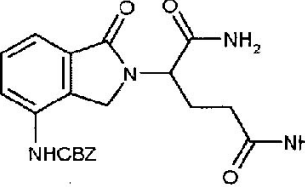
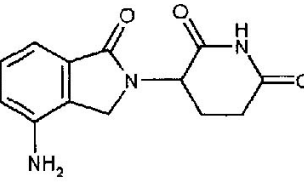
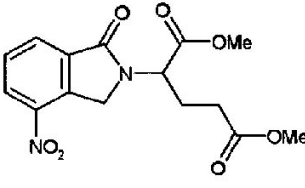
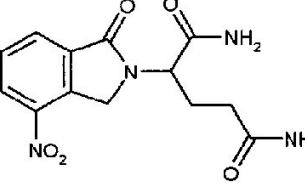
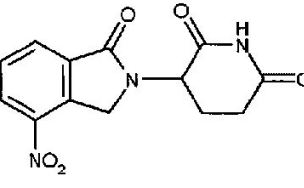
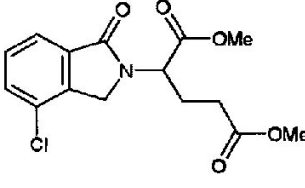
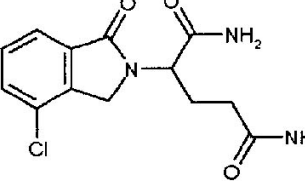
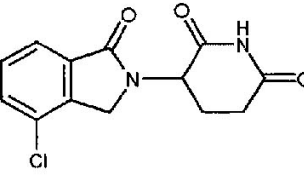
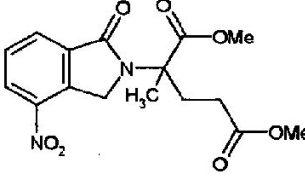
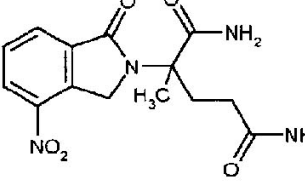
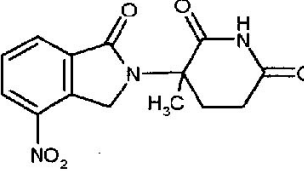
en esta condición:

25

N.º de secuencia \ Fórmula	Compuesto de Fórmula (IV)	Compuesto de Fórmula (IV')	Compuesto de Fórmula (I)
1			
2			
3			
4			

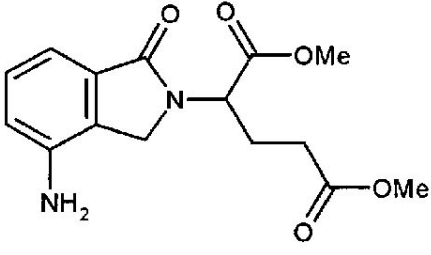
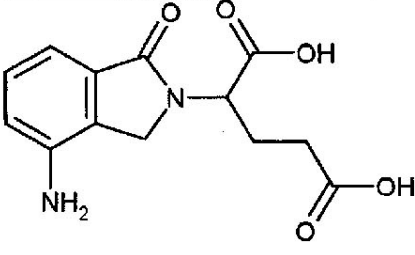
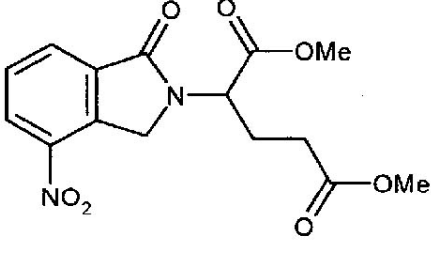
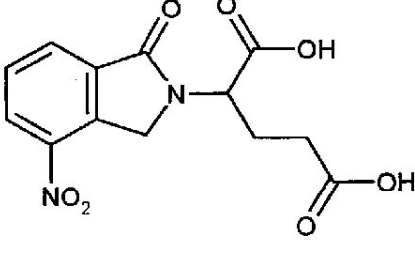
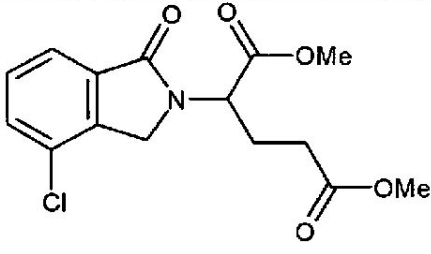
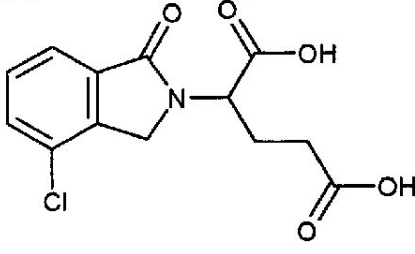
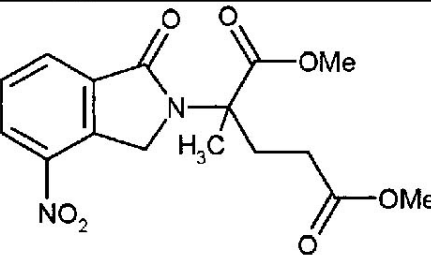
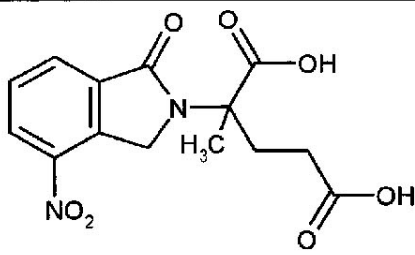
5 las condiciones opcionales de reacción de síntesis del compuesto de Fórmula (I) por ciclación del compuesto de Fórmula (IV'') son: en presencia o no de formamida o ácido metanosulfónico, por ciclación calentada se proporciona el compuesto de Fórmula (I). En particular, la temperatura opcional de reacción es de 0 °C~250 °C, preferentemente de 60 °C~200 °C y más preferentemente de 120 °C~180 °C; el tiempo de reacción es de 10 minutos~12 horas, preferentemente de 1 hora~10 horas, más preferentemente de 2 horas-8 horas;

en estas condiciones:

N.º de secuencia \ Fórmula	Compuesto de Fórmula (IV)	Compuesto de Fórmula (IV'')	Compuesto de Fórmula (I)
1			
2			
3			
4			

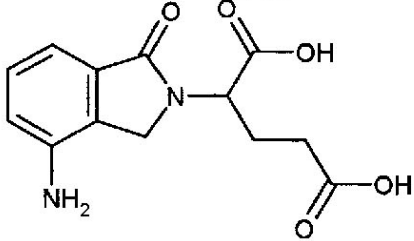
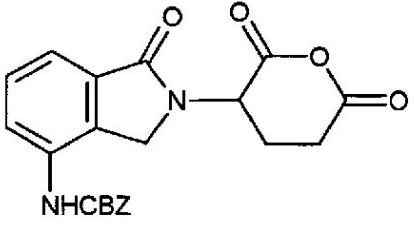
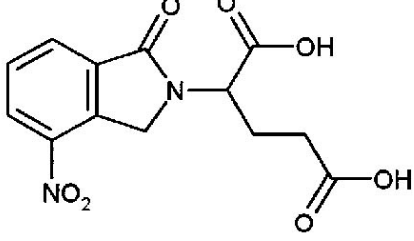
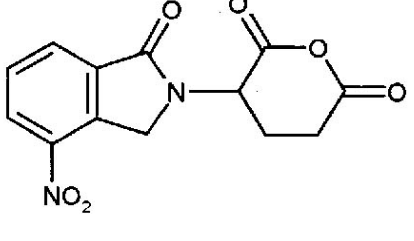
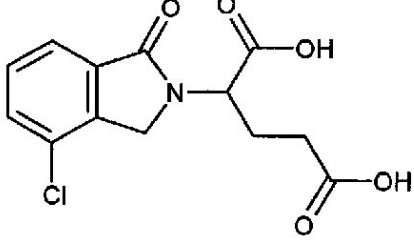
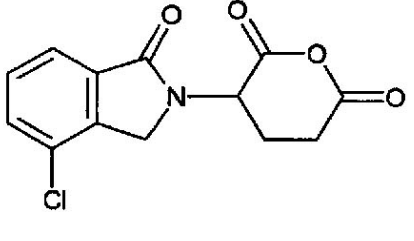
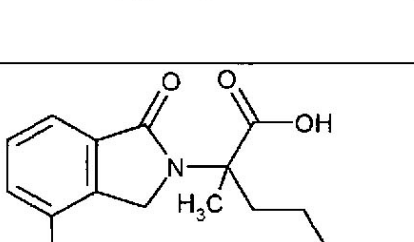
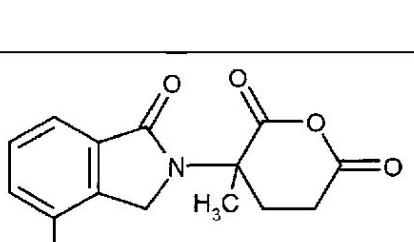
- alternativamente, el compuesto de Fórmula (IV) en la etapa (1) se hidroliza para proporcionar el compuesto de Fórmula (V) y las condiciones de reacción en particular son: el compuesto de Fórmula (IV) se plantea en un sistema de mezcla de disolvente orgánico (el disolvente está seleccionado de acetonitrilo, tetrahidrofurano, dioxano, éter metil-terc-butílico, diclorometano, etc., preferentemente, un disolvente individual o una mezcla de dos o más disolventes de acetonitrilo, tetrahidrofurano, dioxano) y agua en cualquier proporción opcional; en el sistema alcalino de carbonato de potasio, carbonato de sodio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio o hidróxido de litio, a cierta temperatura, por reacción agitada se proporciona el compuesto de Fórmula (V), en el que la condición alcalina es preferentemente hidróxido de litio, hidróxido de sodio, carbonato de sodio o carbonato de potasio y más preferentemente carbonato de potasio o carbonato de sodio. Para proporcionar el compuesto de Fórmula (V), la temperatura de reacción puede estar entre -20 °C y la temperatura de reflujo, preferentemente entre temperatura ambiente y la temperatura de reflujo y más preferentemente de 30 °C~50 °C; el tiempo de reacción es de 30 minutos~24 horas, preferentemente de 8 horas~24 horas, más preferentemente de 12 horas~18 horas;
- en estas condiciones:



N.º de secuencia	Fórmula Compuesto de Fórmula (IV)	Fórmula Compuesto de Fórmula (V)
1		
2		
3		
4		

5 después de eso, el compuesto obtenido de Fórmula (V) se cicla para proporcionar el compuesto de Fórmula (VI) y el procedimiento de reacción específica es: rodeando en seco una mezcla del compuesto de Fórmula (V), el anhídrido acético y la cantidad catalítica de piridina se agita calentando y después el reactivo se concentra hasta sequedad para proporcionar el compuesto de Fórmula (VI), en el que: para proporcionar el compuesto de Fórmula (VI), la temperatura de reacción está entre temperatura ambiente y 120 °C, preferentemente entre de 40 °C~100 °C y más preferentemente de 50 °C~80 °C; el tiempo de reacción, en particular, es de 1 minuto~12 horas, preferentemente de 10 minutos~6 horas, más preferentemente de 20 minutos~4 horas; en estas condiciones:

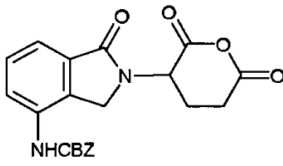
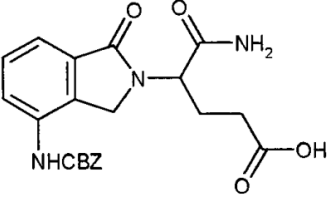
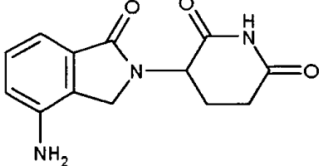
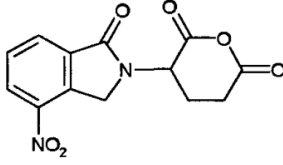
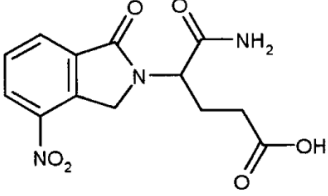
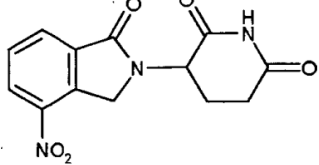
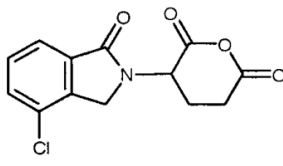
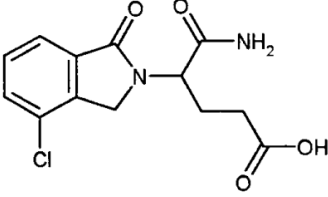
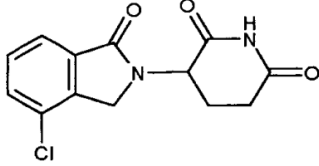
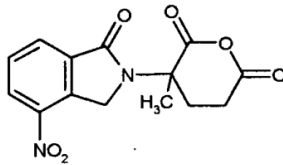
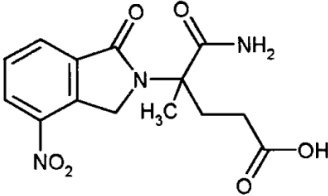
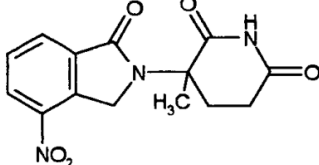
10

N.º de secuencia / Fórmula	Compuesto de Fórmula (V)	Compuesto de Fórmula (VI)
1		 <p>NHCBZ</p>
2		
3		
4		

5 subsiguientemente, el compuesto de Fórmula (VI) sufre amonólisis de apertura de anillo para proporcionar el compuesto de Fórmula (VII) que se cicla después en presencia de agente de condensación (tal como cloruro de tionilo, dicitohexilcarbodiimida (DCC), oxiclorigo de fósforo, carbonildiimidazol, etc.), para proporcionar el compuesto de Fórmula (I). En particular, el procedimiento de síntesis del compuesto de Fórmula (VII) del compuesto de Fórmula (VI) es: en los alrededores secos, el compuesto de Fórmula (IV) se añade en solución sobresaturada de amoniaco/metanol, amoniaco/tetrahidrofurano, amoniaco/dioxano o amoniaco/dimetilformamida; el sistema disolvente orgánico de amoniaco anterior puede ser un disolvente orgánico individual o una mezcla de dos o más disolventes orgánicos de metanol, tetrahidrofurano, dioxano o dimetilformamida. Para proporcionar el compuesto de Fórmula (VII), la temperatura de reacción agitada es de -40 °C~80 °C, preferentemente de -20 °C~50 °C y más preferentemente de -10 °C~30 °C; el tiempo de reacción es de 5 minutos~24 horas, preferentemente de 30 minutos-12 horas, más preferentemente de 1 horas-6 horas. En condición seca y en el sistema de reacción de dimetilformamida, dimetilacetamida e hidrocarburo halogenado, se añade gota a gota cloruro de tionilo en el compuesto de Fórmula (VII) para proporcionar el compuesto de Fórmula (I), en el que la temperatura de reacción es de -40 °C~80 °C, preferentemente de -30 °C~40 °C y preferentemente de -20 °C~20 °C; el tiempo de reacción es de 10 minutos~24

horas, preferentemente de 30 minutos~6 horas, más preferentemente de 30 minutos~3 horas;

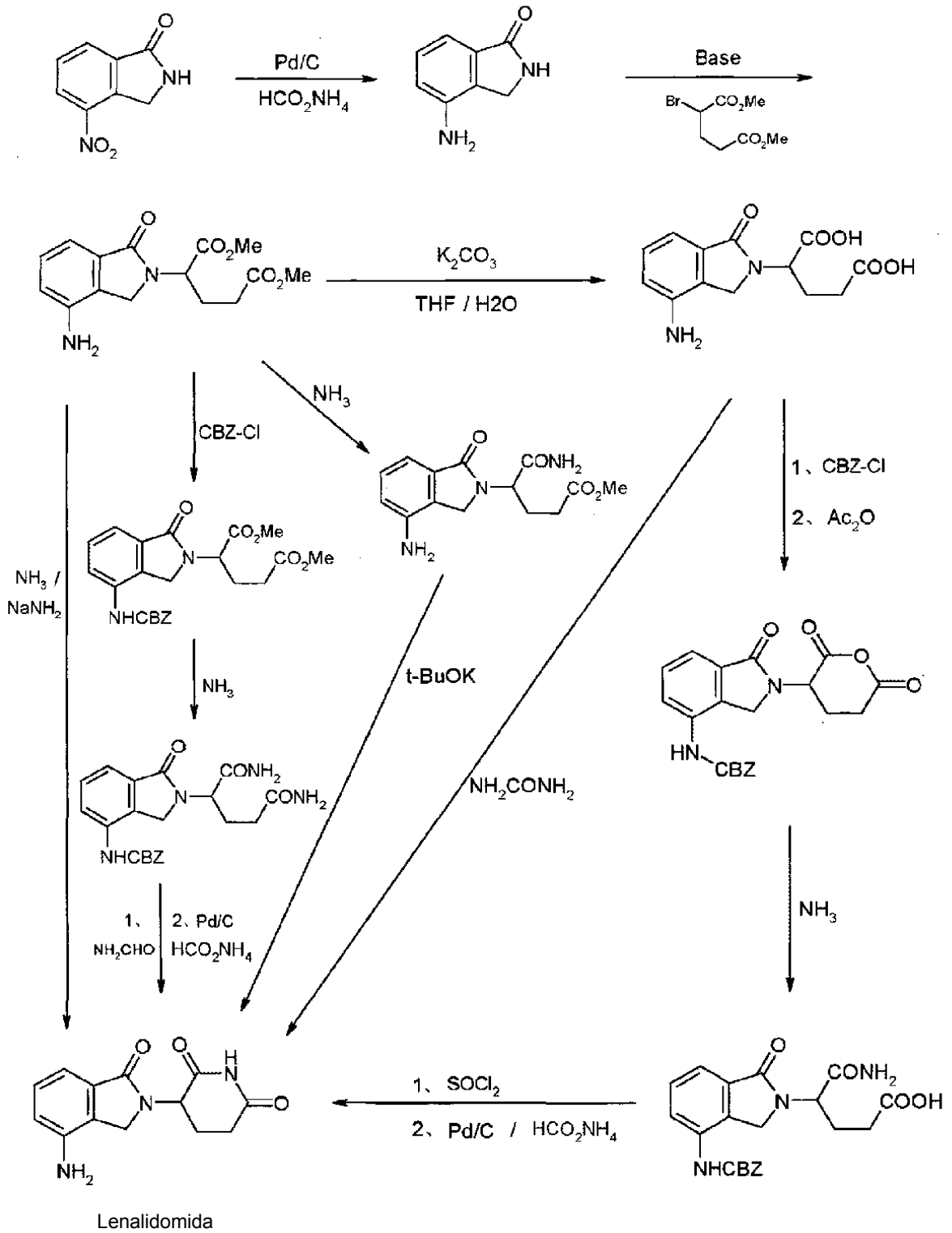
en estas condiciones:

N.º de secuencia	Fórmula Compuesto de Fórmula (VI)	Compuesto de Fórmul: (VII)	Compuesto de Fórmula (I)
1			
2			
3			
4			

5

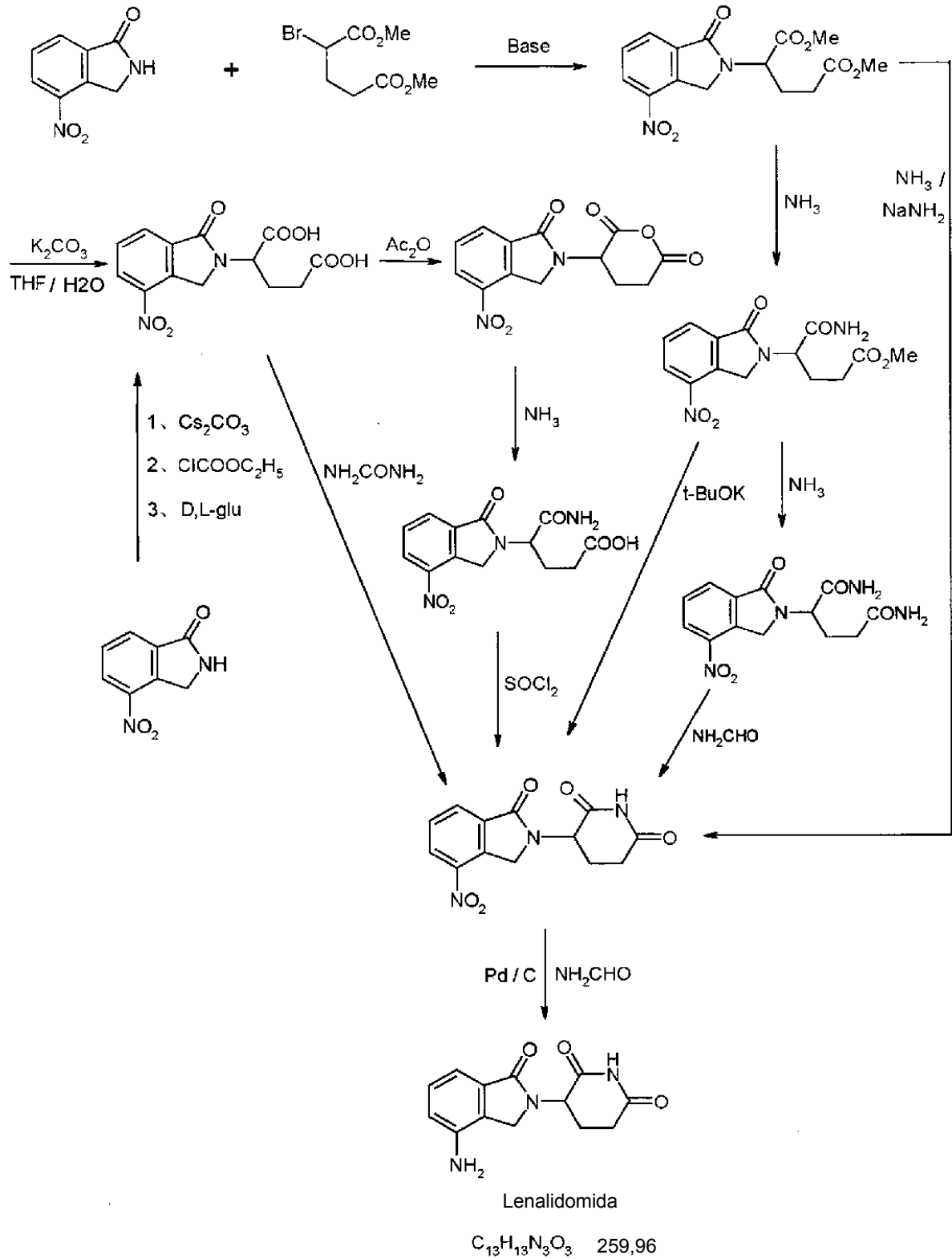
Las vías de reacción del procedimiento de reacción mencionadas anteriormente se describen en el diagrama A:

A:



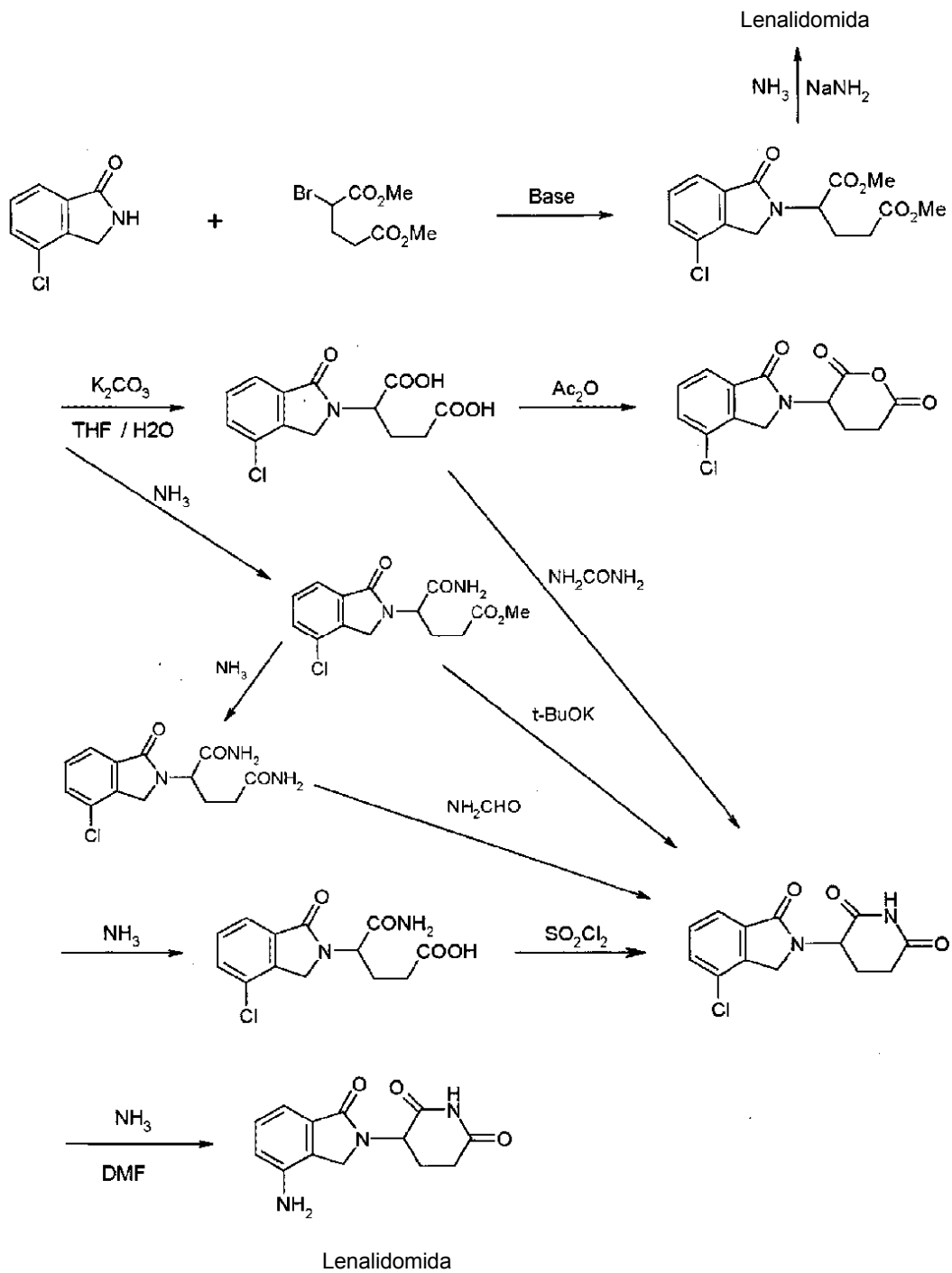
Las vías de reacción del procedimiento de reacción mencionadas anteriormente se describen en el diagrama B:

B:

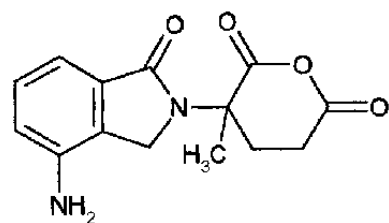
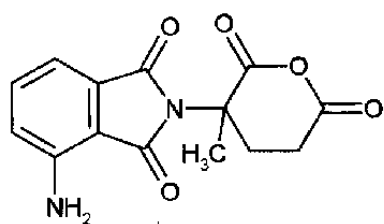
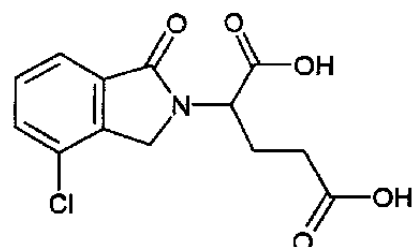
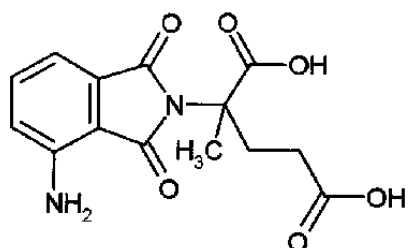
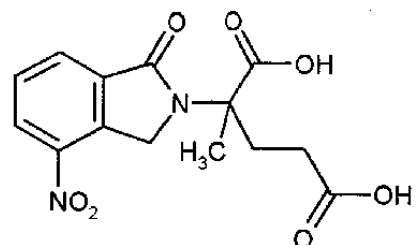
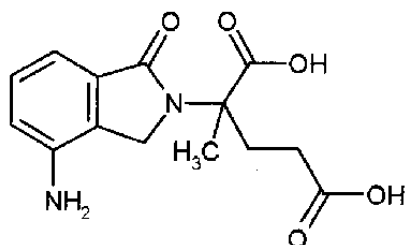
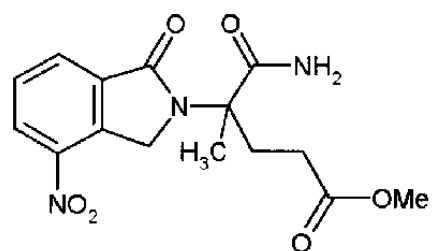
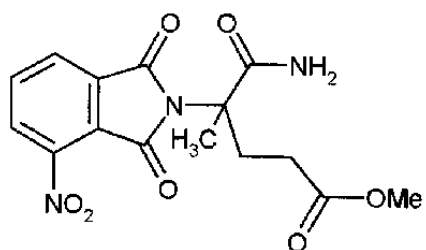
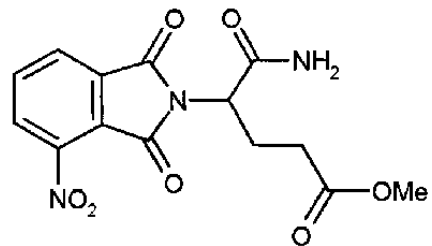
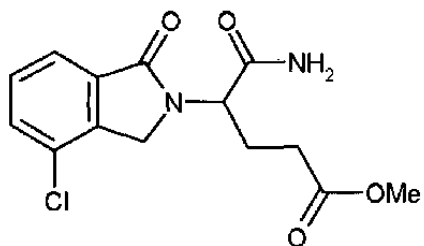
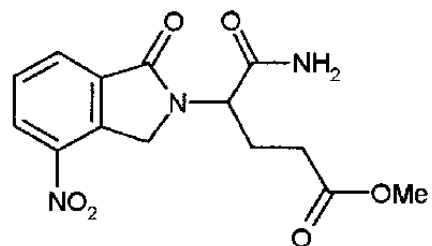
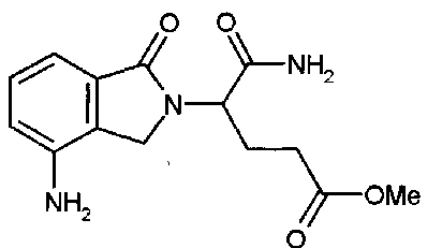


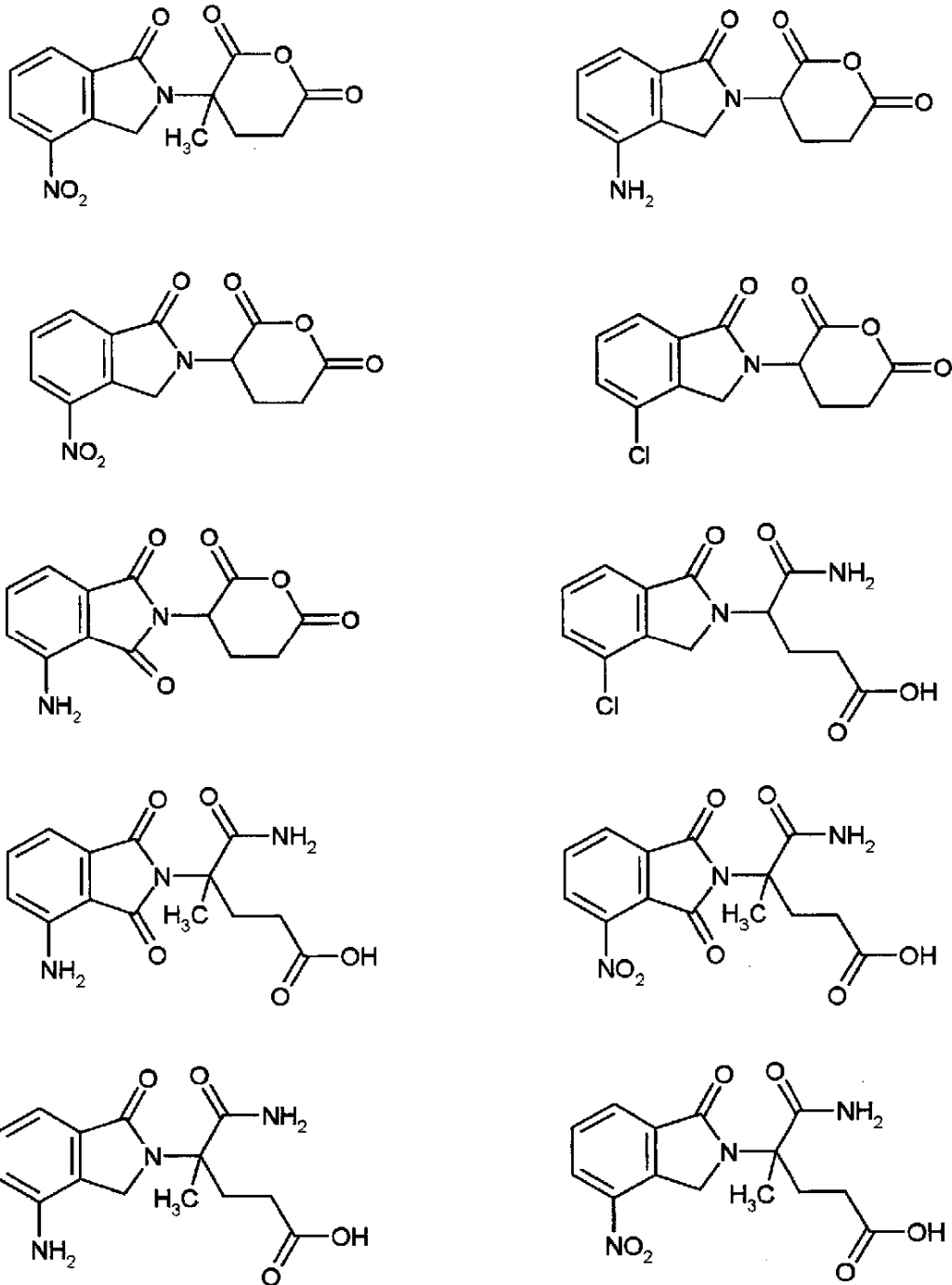
Las vías de reacción del procedimiento de reacción mencionadas anteriormente se describen en el diagrama C:

C:



Adicionalmente, la presente invención proporciona los compuestos de la siguiente fórmula:





Por comparación con las tres vías de síntesis existentes, la presente invención tiene las siguientes ventajas:

- 5 1. Las materias primas usadas en la presente invención son accesibles, mientras que las materias primas usadas en la vía de la R&D Corporation original están comercialmente no disponibles internamente:

Materiales iniciales: clorhidrato de  $\alpha$ -aminoglutarimida está comercialmente indisponible internamente. Se sintetiza a partir de N-benciloxicarbonil-L-glutamina, que se hace reaccionar con N,N'-carbonildiimidazol en THF sometiendo a reflujo para proporcionar N-benciloxicarbonil-aminoglutarimida. Después de eso se retiró el grupo de protección de amino y se proporcionó clorhidrato de  $\alpha$ -aminoglutarimida por hidrogenación a cierta presión catalizada por Pd/C.

- 10 Materiales clave en la reacción: 2-bromometil-3-nitrobenzoato de metilo se sintetiza a partir de 2-metil-3-nitrobenzoato, que se bromina sometiendo a reflujo sobre 24 horas en presencia de tetracloruro de carbono



letal y en la condición de fotocatalisis de luz ultravioleta sometida a lámpara de mercurio. La reacción fotocatalítica tiene producción baja y la dificultad en producción en masa, así como la dificultad en protección en el trabajo contra luz ultravioleta emitida por la fuente de luz catalítica-lámpara de mercurio.

5 2. Comparación de duración y grado de dificultad de reacción, pureza de rendimiento, así como grado de extracción y purificación:

Tanto en la solicitud de Patente de los EE.UU. US2006052609A1 como en la solicitud de Patente de China CN97180299.8, el producto de reacción se purificó por cromatografía en columna al menos dos veces o más, lo que hace la operación industrial complicada y la hace difícil para aumentar la escala de producción industrial.

10 Tanto en la solicitud de Patente de los EE.UU. US2006052609A1 como en la solicitud de Patente de China CN97180299.8, se usó dos veces hidrogenación presurizada. En la presente invención, solamente Pd/C y formiato de amonio se usan en reducción de desprotección, que es de seguridad alta y condiciones suaves. Por comparación con hidrogenación a cierta presión, la hidrogenación a presión atmosférica es de bajo riesgo, conduciendo a seguridad de producción aumentada.

15 Cuando N-benciloxicarbonil-L-glutamina, como material inicial, se hace reaccionar con N,N'-carbonildiimidazol en THF sometiendo a reflujo durante 24 horas proporcionando N-benciloxicarbonil-aminoglutarimida, la pureza baja de rendimiento resulta de tiempo de reacción largo y temperatura alta.

3. Comparación de rendimiento en cada procedimiento y rendimiento total:

El rendimiento total fue más bajo del 20 % y del 18 % comunicados respectivamente en la solicitud de Patente de los EE.UU. US2006052609A1 y en la solicitud de Patente de China.

20 En la presente invención, el rendimiento total de 3-(4-amino-1-oxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)-2,6-dioxopiperidina sintetizada a partir de la materia prima, 4-nitro-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona y glutarato de  $\alpha$ -bromodimetilo, promedia desde el 35 % hasta el 40 %, debido a las rutas de reacción cortas y a los procedimientos simples.

4. Toxicidad del disolvente y su influencia en el ambiente:

25 En la solicitud de Patente de los EE.UU. US2006052609A1 y la solicitud de Patente de China, se comunicó que el tetracloruro de carbono era el disolvente reactivo usado para reflujo, lo que hizo daño extremo al medio ambiente e hizo difícil el tratamiento inofensivo y la protección en el trabajo.

En la presente invención, los derivados de benceno o tetracloruro de carbono no están disponibles para ser el disolvente de reacción, que es relativamente ecológico.

#### Descripción de las realizaciones

30 Los siguientes ejemplos servirán para elaborar adicionalmente la presente invención viendo las rutas anteriores A, B y C, que no se entenderán como una limitación en el alcance de esta invención por la persona experta en la técnica. Cualquier modificación o realización basada en la instrucción bien conocida en la técnica estaría en el alcance de esta invención, sin alejarse del espíritu y alcance de la presente invención.

#### Ejemplo 1: la síntesis de 4-nitro-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona:

35 Una mezcla de 2-bromometil-3-nitrobenzoato de metilo (20 g) y metanol (200 ml) se agitó en gas de amonio durante 30 minutos a temperatura ambiente y se mantuvo en preservación del calor durante 2 horas. El cristal se desarrolló en un baño de hielo durante 2 horas y después se filtró y se secó dando 11,7 g de cristal amarillo claro. Rendimiento: 90 %. P.f.: 235,4~236,7 °C.

RMN de  $^1\text{H}$ : (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 4,78 (s, 2H), 7,79 (t, 1H), 8,10 (d, 1H), 8,41 (d, 1H), 8,90 (s, 1H).

40 RMN de  $^1\text{H}$ : (300 MHz, DMSO- $d_6$ /D $_2$ O)  $\delta$ : 4,76 (s, 2H), 7,77 (t, 1H), 8,08 (d, 1H), 8,39 (d, 1H).

FAB (M+1): 179

Análisis elemental:

datos teóricos: 53,94 % de C, 3,39 % de H, 15,72 % de N.

45 datos medidos: 54,08% de C, 3,49% de H, 15,81 % de N.

Condición de prueba de HPLC:

tipo y especificación de columna: phenomenex Luna 5u C18

250 mm x 4,6 mm; velocidad: 1,0 ml/minutos;  $\lambda = 230$  nm

fase móvil: acetonitrilo/fosfato al 0,1 % = 30/70 tiempo de aparición de producción objetivo: 5,810 minutos

pureza de producción objetivo: 99,59 %

#### 5 **Ejemplo 2: la síntesis de 4-amino-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona**

Una mezcla de 4-nitro-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona (20 g), formiato de amonio (35 g) y Pd al 7,5 %/C (0,6 g) en metanol (60 ml) se agitó durante 2 horas calentando a 35 °C. Se filtró Pd/C y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se recristalizó a partir de agua dando 15,3 g de sólido amarillo claro. Rendimiento: 92 %. P.f.: 195,6-197 °C

RMN de  $^1\text{H}$ : (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 4,31 (s, 2H), 6,76 (d, 1H), 7,14 (t, 1H), 6,86 (d, 1H), 5,30 (s, 2H), 8,26 (s, 1H).

10 RMN de  $^1\text{H}$ : (300 MHz, DMSO- $d_6$ /D $_2$ O)  $\delta$ : 4,14 (s, 2H), 6,79 (d, 1H), 6,93 (d, 1H), 7,16 (t, 1H).

FAB (M+1): 149

Análisis elemental:

datos teóricos: 64,85% de C, 5,44% de H, 18,91% de N.

15 datos medidos: 64,96% de C, 5,61% de H, 19,02% de N.

Condición de prueba de HPLC:

tipo y especificación de columna: phenomenex Luna 5u C 18

250 mm x 4,6 mm; velocidad: 1,0 ml/minutos;  $\lambda = 230$  nm

20 fase móvil: acetonitrilo/fosfato al 0,1 % = 15/85 o

acetonitrilo/acetato de amonio al 0,01 M = 10/90

tiempo de aparición de rendimiento objetivo: 3,580 minutos; 4,790 minutos

pureza de producción objetivo: 99,66 %

#### **Ejemplo 3: la síntesis de glutarato de $\alpha$ -bromodimetilo:**

25 En un matraz de reacción seco, se añadieron 36 ml de cloruro de tionilo en una mezcla agitada de ácido glutárico (30 g) y cloroformo (90 ml) a reflujo durante 2 horas y después se añadió bromo (36 g) a reflujo durante más de 16 horas. La mezcla de reacción se enfrió, dentro de lo que se añadió metanol (75ml) gota a gota en un baño de hielo y se agitó en preservación del calor durante 2 horas. La mezcla resultante se lavó con bisulfato de sodio al 5 % (150 ml), se saturó uno por uno con bicarbonato de sodio (150 ml) y con cloruro de sodio (150 ml). La fase orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro y después el sulfato de sodio se retiró por filtro. El filtrado se concentró hasta sequedad y se destiló a presión reducida, para recoger la fracción a 110-115 °C/5 mm de Hg. La producción objetivo es líquido incoloro. Peso: 41,3 g. Rendimiento: 76 %

30 FAB (M+1): 240

Condición de prueba de HPLC:

35 tipo y especificación de columna: phenomenex Luna 5u C18

250 mm x 4,6 mm; velocidad: 1,0 ml/minutos;  $\lambda = 230$  nm

fase móvil: acetonitrilo/fosfato al 0,1 % = 50/50

tiempo de aparición de rendimiento objetivo: 7,750 minutos

pureza de producción objetivo: 96,64%

#### 40 **Ejemplo 4: la síntesis de 3-(4-amino-1,3-dihidro-1-oxo-2H-isoindol-2-il)-glutarato**

Una mezcla de 4-amino-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona (5 g), N-metilpirrolidona (25 ml), carbonato de cesio (11 g) y

5 glutarato de  $\alpha$ -bromodimetilo (9,7 g) se agitó en nitrógeno a temperatura ambiente durante toda una noche. Después de añadir agua (75 ml) y cloruro de metileno (50 ml), retirar la fase acuosa y la fase orgánica se extrajo con 2 mol/l de ácido clorhídrico. La solución de ácido clorhídrico acuosa se mezcló con cloruro de metileno (100 ml) y las fases se separaron a pH 7 ajustado por adición de  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ . La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida dando una sustancia espesante amarilla (7,2 g) que podría usarse en la siguiente reacción sin purificación adicional. Rendimiento: 70%

RMN de  $^1\text{H}$ : (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 2,19 (m, 2H), 2,35 (t, 2H), 3,52 (s, 3H), 3,66 (s, 3H), 4,23 (s, 2H), 4,90 (m, 1H), 5,38 (s, 2H), 6,79 (d, 1H), 6,89 (d, 1H), 7,17 (t, 1H).

10 RMN de  $^1\text{H}$ : (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6/\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$ : 2,10 (m, 2H), 2,33 (t, 2H), 3,53 (s, 3H), 3,66 (s, 3H), 4,22 (s, 2H), 4,90 (m, 1H), 5,38 (s, 2H), 6,80 (d, 1H), 6,89 (d, 1H), 7,17 (t, 1H).

FAB (M+1): 307

pureza:

Análisis elemental:

datos teóricos: 58,82% de C, 5,92% de H, 9,15% de N.

15 datos medidos: 58,74% de C, 6,06% de H, 9,06% de N.

Condición de prueba de HPLC:

tipo y especificación de columna: phenomenex Luna 5u C18

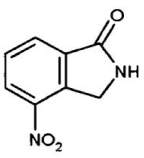
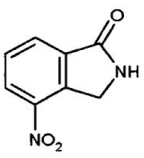
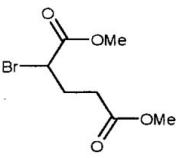
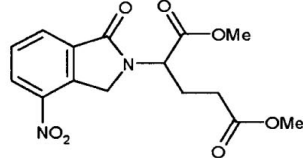
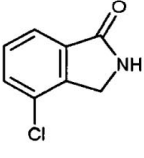
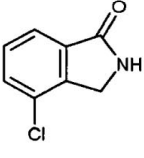
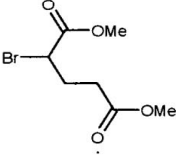
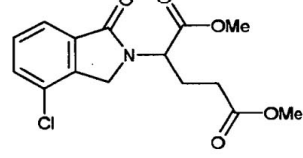
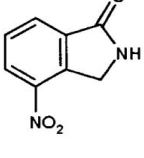
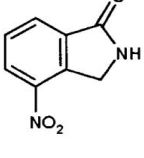
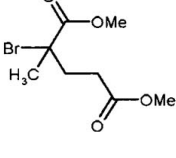
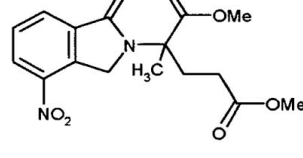
250 mm x 4,6 mm; velocidad: 1,0 ml/minutos;  $\lambda = 230$  nm

20 fase móvil: acetonitrilo/fosfato al 0,1 % = 30/70

tiempo de aparición de rendimiento objetivo: 7,620 minutos

pureza de producción objetivo: 92,1 %

Con los procedimientos similares, se obtienen los compuestos en la siguiente tabla:

N.º de secuencia	Fórmula	Materia prima original	material de partida	producción objetivo	rendimiento/pureza (HPLC por normalización)
1					rendimiento: 68,3% producción: 93,5% pureza:
2					rendimiento: 73,7% producción: 91,4% pureza:
3					rendimiento: 59,3% producción: 89,1% pureza:

**Ejemplo 5: la síntesis de 3-(4-amino-1-oxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)-2,6-dioxopiperidina**

En nitrógeno en matraz de reacción seca se añadió amida de sodio (30 mmol, 1,17 g) (obtenida añadiendo sodio metálico (690 mg) en amoniaco líquido (-40 °C, 300 ml) y añadiendo después cantidad catalítica de nitrato férrico). La solución de 3-(4-amino-1,3-dihidro-1-oxo-2H-isoindol-2-il)-glutarato de dimetilo (3 g, 10 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (100 ml) se añadió gota a gota con la temperatura manteniéndose a -40 °C y la mezcla se agitó en preservación del calor durante 3 horas. Se añadieron cloruro de amonio (5 g) (se permite excedente de amoniaco) y agua (300 ml) y la mezcla resultante se filtró. El producto en bruto se recristalizó a partir de isopropanol (15 ml) dando rendimiento objetivo (1,22 g). Rendimiento: 48 %. P.f.: 251,5 °C~252,5 °C.

10 RMN de <sup>1</sup>H: (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 2,02~2,04 (m, 1H), 2,27~2,34 (m, 1H), 2,60~2,63 (m, 1H), 2,88~2,95 (m, 1H), 4,16 (dd, 2H), 5,10 (dd, 2H), 6,80 (d, 1H), 6,92 (d, 1H), 7,19 (t, 1H), 10,19 (s, 1H).

FAB (M+1): 260

Análisis elemental:

15 datos teóricos: 60,22% de C, 5,05% de H, 16,21% de N.

datos medidos: 60,14 % de C, 5,16 % de H, 16,50 % de N.

Condición de prueba de HPLC:

tipo y especificación de columna: phenomenex Luna 5u C18

20 250 mm x 4,6 mm; velocidad: 1,0 ml/minutos; λ = 230 nm

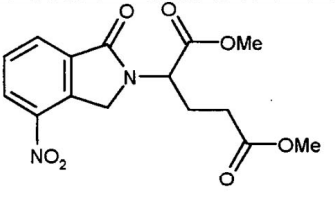
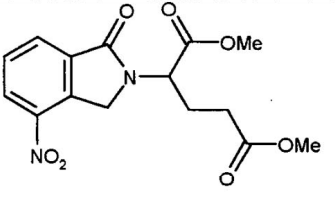
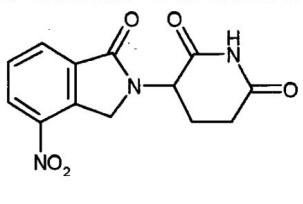
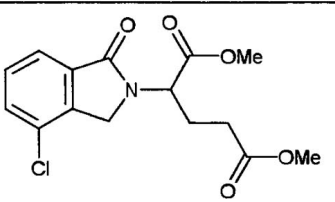
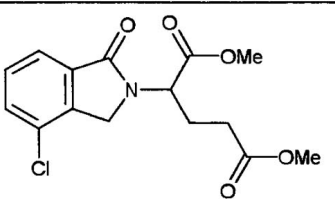
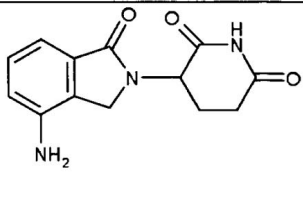
fase móvil: acetonitrilo/fosfato al 0,1 % = 10/90

tiempo de aparición de rendimiento objetivo: 11,81 minutos

pureza de producción objetivo: 99,29%

Con los procedimientos similares, se obtienen los compuestos en la siguiente tabla:

25

N.º de secuencia	Fórmula	material de partida	rendimiento objetivo	rendimiento/pureza (HPLC por normalización)
1				rendimiento: 53% pureza: 93,23%
2				rendimiento: 39,7% pureza: 94,77%

**Ejemplo 6: la síntesis de N-[4-amin-1-oxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il]-glutaminato de metilo**

Una mezcla de 3-(4-amino-1,3-dihidro-1-oxo-2H-isoindol-2-il)-glutarato (30,6 g), solución de dioxano saturado/amoniaco (150 ml) y lipasa (14 g) se agitó a 20 °C durante 3~5 horas. La mezcla de reacción se concentró por presión reducida a temperatura ambiente eliminando amoniaco y después se concentró a presión reducida hasta sequedad. El concentrado se agitó con éter metil-terc-butílico (100 ml) y después se hizo precipitar cristal blanco. Después de filtrar el residuo se secó al vacío a temperatura ambiente dando 21,4 g de rendimiento objetivo como un cristal blanco. Rendimiento: 73%. P.f.: 103-106 °C

RMN de <sup>1</sup>H: (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 4,17 (d, 1H), 4,40 (d, 1H), 5,43 (s, 2H), 6,76 (d, 1H), 7,17 (t, 1H), 6,87 (d, 1H), 4,73 (m, 1H), 1,91 (m, 2H), 2,18 (t, 2H), 3,51 (s, 3H), 7,13 (s, 1H), 7,55 (s, 1H).

RMN de <sup>1</sup>H: (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>/D<sub>2</sub>O) δ: 4,17 (d, 1H), 4,40 (d, 1H), 6,76 (d, 1H), 7,17 (t, 1H), 6,87 (d, 1H), 4,73 (m, 1H), 1,91 (m, 2H), 2,18 (t, 2H), 3,51 (s, 3H).

FAB (M+1): 292

Condición de prueba de HPLC:

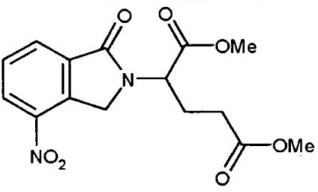
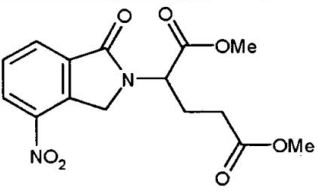
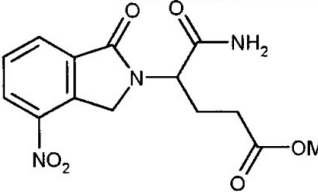
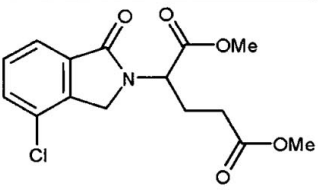
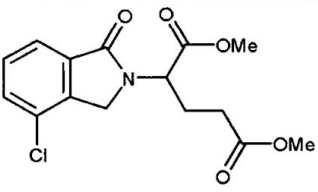
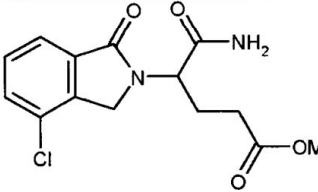
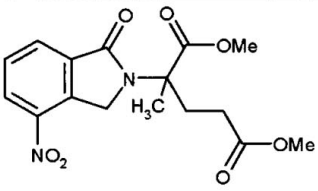
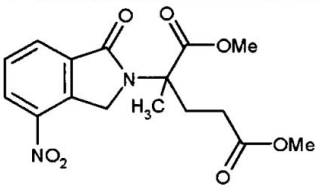
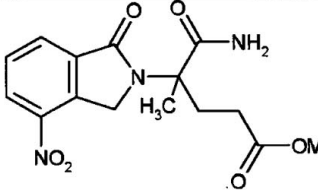
tipo y especificación de columna: phenomenex Luna 5u C18

250 mm x 4,6 mm; velocidad: 1,0 ml/minuto; λ = 230 nm fase móvil: acetonitrilo/fosfato al 0,1 % = 10/90

tiempo de aparición de rendimiento objetivo: 19,900

minutos 98,3%

Con los procedimientos similares, se obtienen los compuestos en la siguiente tabla:

N.º de secuencia	Fórmula	material de partida	rendimiento objetivo	rendimiento/pureza (HPLC por normalización)
1				rendimiento: 72% pureza: : 97,96%
2				rendimiento: 75,1% pureza: : 97,55%
3				rendimiento: 64,1% pureza: : 96,74%

**Ejemplo 7: la síntesis de 3-(4-amino-1,3-dihidro-1-oxo-2H-isoindol-2-il)-2,6- dioxopiperidina:**

5 Una mezcla de N-[4-amin-1-oxo-1,3-dihidro-2-hidro-isoindol-2-il]-glutaminato (20 g) en acetonitrilo (300 ml) se agitó con carbonato de potasio (9,4 g) a reflujo durante 5 horas. La mezcla de reacción se concentró eliminando acetonitrilo y se agitó con acetato de etilo (100 ml) y agua (50 ml). Después de filtrar, la recristalización a partir de isopropanol dio un sólido amarillo claro (14,9 g). Rendimiento: 84%. P.f.: 250,5-251,7 °C.

RMN de <sup>1</sup>H: (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 2,03~2,06 (m, 1H), 2,26-2,34 (m, 1H), 2,59-2,63 (m, 1H), 2,85-2,92 (m, 1H), 4,15 (dd, 2H), 5,09 (dd, 2H), 6,81 (d, 1H), 6,92 (d, 1H), 7,20 (t, 1H), 10,18 (s, 1H).

FAB (M+1): 260

## 10 Análisis elemental:

datos teóricos: 60,22% de C, 5,05% de H, 16,21% de N.

datos medidos: 60,12% de C, 5,17% de H, 16,29% de N.

Condición de prueba de HPLC:

## 15 tipo y especificación de columna: phenomenex Luna 5u C18

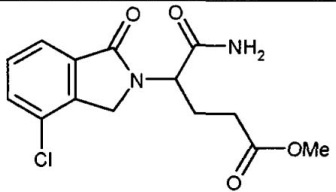
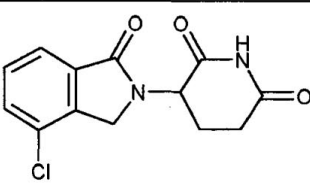
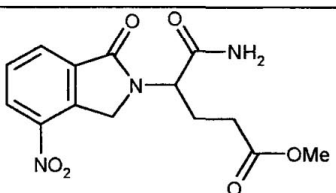
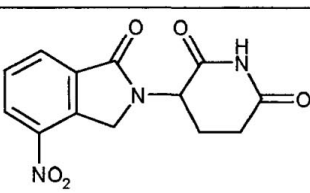
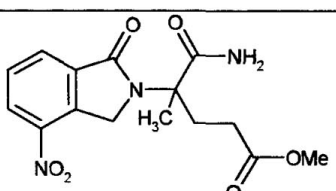
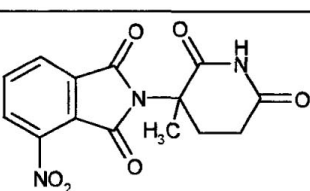
250 mm x 4,6 mm; velocidad: 1,0 ml/minuto; X = 230 nm

fase móvil: acetonitrilo/fosfato al 0,1 % = 10/90

tiempo de aparición de rendimiento objetivo: 11,73 minutos

pureza de producción objetivo: 99,61 %

## 20 Con los procedimientos similares, se obtienen los compuestos en la siguiente tabla:

N.º de secuencia	Fórmula material de partida	rendimiento objetivo	rendimiento/pureza (HPLC por normalización)
1			rendimiento: 81% pureza: : 98,61%
2			rendimiento: 86% pureza: : 99,21%
3			rendimiento: 71% pureza : 97,97%

**Ejemplo 8: la síntesis de 3-[4-(N-benciloxycarbonil)amino-1,3-dihidro,-1-oxo-2H-isoindol-2-il]-glutamida:**

Una mezcla de 3-(4-amino-1,3-dihidro-1-oxo-2H-isoindol-2-il)-glutarato (30,6 g), acetonitrilo anhidro (150 ml) y trietilamina (13,9 ml) se agitó con cloroforniato de metilo (17,1g) en cantidad catalítica de MAP a reflujo durante 4 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se mezcló con agua (500 ml). La mezcla resultante se extrajo después con diclorometano y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, después se concentró dando una sustancia pegajosa roja (66 g). La solución de residuo en metano sobresaturado-amoniaco (250 ml) se agitó a 25~30 °C durante más de 24 horas y se precipitó sólido blanco. El cristal se desarrolló en un baño de hielo durante 2 horas. Después de filtrar la torta se secó a presión reducida dando 44,4 g de cristal blanco. Rendimiento: 67%. P.f.: 190~192 °C.

10 RMN de  $^1\text{H}$ : (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 4,29 (d, 1H); 4,56 (d, 1H), 7,56 (s, 1H), 6,59 (d, 1H), 7,34 (t, 1H), 6,88 (d, 1H), 4,70 (m, 1H), 2,01 (m, 2H), 2,20 (m, 1H), 2,02 (m, 1H), 6,59 (s, 1H); 6,74 (s, 1H), 4,38 (s, 2H), 7,14~7,40 (m, 7H).

RMN de  $^1\text{H}$ : (300 MHz, DMSO- $d_6$ /D $_2$ O)  $\delta$ : 4,29 (d, 1H); 4,56 (d, 1H), 6,59 (d, 1H), 7,34 (t, 1H), 6,88 (d, 1H), 4,70 (m, 1H), 2,01 (m, 2H), 2,20 (m, 1H), 2,02 (m, 1H), 4,38 (s, 2H), 7,14~7,40 (m, 5H).

FAB (M+1): 443

15 Condición de prueba de HPLC:

tipo y especificación de columna: phenomenex Luna 5u C 18

250 mm x 4,6 mm; velocidad: 1,0 ml/minuto;  $\lambda$  = 230 nm

fase móvil: acetonitrilo/fosfato al 0,1 % = 40/60

tiempo de aparición de rendimiento objetivo: 6,980 minutos

20 pureza de producción objetivo: 98,67%

Con los procedimientos similares, se obtienen los compuestos en la siguiente tabla:

N.º de secuencia	Fórmula material de partida	rendimiento objetivo	rendimiento/pureza (HPLC por normalización)
1			rendimiento: 72% pureza: 97,96%
2			rendimiento: 75,1% pureza: 97,55%
3			rendimiento: 64,1% pureza: 96,74%

**Ejemplo 9: la síntesis de 3-(4-amino-1,3-dihidro-1-oxo-2H-isoindol-2-il)-2,6-dioxopiperidina**

Se agitó 3-[4-(N-benciloxycarbonil)amino-1,3-dihidro-1-oxo-2H-isoindol-2-il]-glutaramida (30 g) con formamida (150 ml) durante 3~4 horas por calentamiento lento hasta 160 °C. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y después se mezcló con agua (750 ml). Después de desarrollo cristalino durante 1 hora, la mezcla de reacción se filtró y se secó dando 21,6 g de sólido amarillo claro. La solución de este residuo en metanol (325 ml) se agitó con Pd al 5 %/C (0,3 g) y formamida (22 g) a 30 °C durante 2 horas. Pd/C se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida proporcionando un sólido amarillo. La recristalización y el lavado por isopropanol y carbón activo dio 12,75 g de sólido amarillo claro. Rendimiento: 72%. P.f.: 251,1~252,4 °C.

RMN de <sup>1</sup>H: (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 2,02 (m, 2H), 2,01- 2,06 (m, 1H), 2,25~2,39 (m, 1H), 2,59, 2,64 (m, 1H), 2,83-2,94 (m, 1H), 4,16 (dd, 2H), 5,08 (dd, 1H), 5,35 (s, 2H), 6,80 (d, 1H), 6,93 (d, 1H), 7,90 (t, 1H), 10,91 (s, 1H).

FAB (M+1): 260

Análisis elemental:

datos teóricos: 60,22% de C, 5,05% de H, 16,21% de N.

datos medidos: 60,27 % de C, 5,13 % de H, 16,26 % de N.

Condición de prueba de HPLC:

tipo y especificación de columna: phenomenex Luna 5u C18

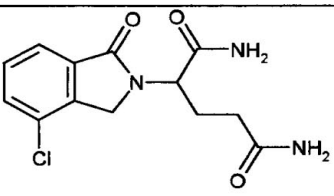
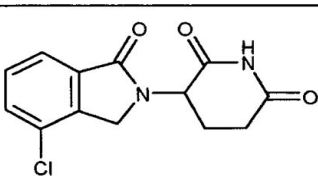
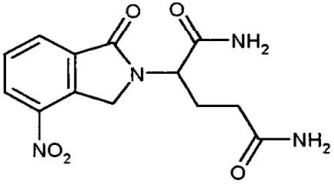
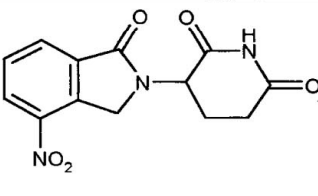
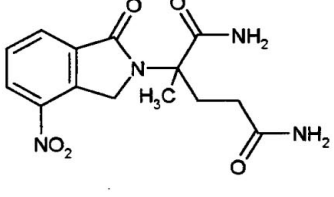
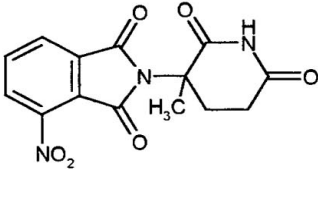
250 mm x 4,6 mm; velocidad: 1,0 ml/minuto; λ = 230 nm

fase móvil: acetonitrilo/fosfato al 0,1 % = 10/90

tiempo de aparición de rendimiento objetivo: 11,77 minutos

pureza de producción objetivo: 99,37%

Con los procedimientos similares, se obtienen los compuestos en la siguiente tabla:

Fórmula secuencia	material de partida	rendimiento objetivo	rendimiento/pureza (HPLC por normalización)
1			rendimiento: 83% pureza: : 98,97%
2			rendimiento: 81% pureza: 99,03%
3			rendimiento: 76% pureza: : 98,63%



**Ejemplo 10: la síntesis de ácido 3-(4-amino-1,3-dihidro-1-oxo-2H-isoindol-2-il)-glutárico**

Una mezcla de 3-(4-amino-1,3-dihidro-1-oxo-2H-isoindol-2-il)-glutarato (5 g) y tetrahidrofurano (14 ml) en solución de carbonato de potasio al 20 % (45 ml) se agitó durante 5 horas calentando hasta 50 °C. La fase acuosa se separó y concentró hasta sequedad a presión reducida. El concentrado se agitó con metanol (50 ml) durante 30 minutos. Después de filtrar, el filtrado se concentró y se mezcló con isopropanol (50 ml) para desarrollo cristalino durante 2 horas a temperatura ambiente. La mezcla resultante se filtró y se secó a presión reducida dando 3,7 g de rendimiento objetivo como un sólido blanco. Rendimiento: 81 %. La prueba del punto de fusión mostró que el producto comenzó a fundirse a 90 °C y el punto de fusión final no se observó aparentemente.

5 RMN de <sup>1</sup>H: (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 2,01 (m, 2H), 2,20 (m, 2H), 3,78 (m, 1H), 4,55 (s, 2H), 5,30 (s, 2H), 6,73 (d, 1H), 6,85 (d, 1H), 7,12 (t, 1H), 10,99 (a, 2H).

10 RMN de <sup>1</sup>H: (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>/D<sub>2</sub>O) δ: 1,88 (m, 2H), 2,09 (m, 2H), 3,71 (m, 1H), 4,49 (s, 2H), 6,76 (d, 1H), 6,90 (d, 1H), 7,15 (t, 1H). FAB (M+1): 279

Análisis elemental:

15 datos teóricos: 56,11% de C, 5,07% de H, 10,07% de N.

(continuación)

datos medidos: 56,20% de C, 5,21% de H, 10,18% de N.

Condición de prueba de HPLC:

20 tipo y especificación de columna: phenomenex Luna 5u C18

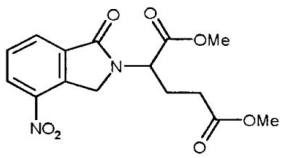
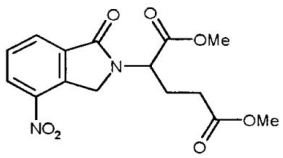
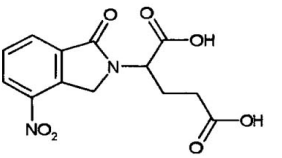
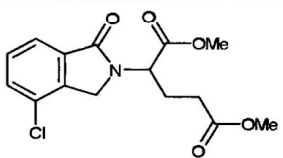
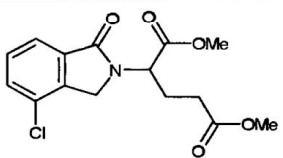
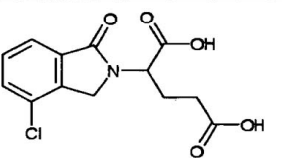
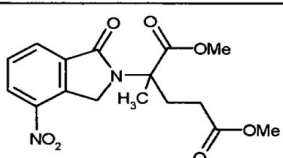
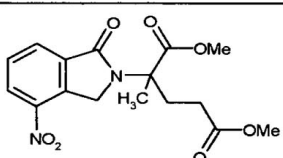
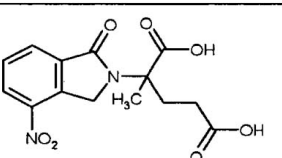
250 mm x 4,6 mm; velocidad: 1,0 ml/minuto; λ = 230 nm

fase móvil: acetonitrilo/fosfato al 0,1 % = 15/85

tiempo de aparición de rendimiento objetivo: 5,260 minutos

pureza de producción objetivo: 98,7%

25 Con los procedimientos similares, se obtienen los compuestos en la siguiente tabla:

N.º de secuencia	Fórmula	material de partida	materia prima	rendimiento objetivo	rendimiento/pureza (HPLC por normalización)
1			K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> /H 2O CH <sub>3</sub> OH		rendimiento: 84% pureza: 97,9%
2			K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> /H 2O EtOH		rendimiento: 77% pureza: 96,7%
3			K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> /H 2O EtOH		rendimiento: 68% pureza: 93,3%

**Ejemplo 11: la síntesis 3-(4-amino-1-oxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)-2,6-dioxopiperidina:**

Una mezcla de ácido 3-(4-amino-1,3-dihidro-1-oxo-2H-isoindol-2-il)-glutárico (5 g) y urea (1,08 g) en N,N-dimetilformamida (25 ml) se agitó y calentó a reflujo durante 3~4 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida a 60 °C y después se añadió en agua helada agitándose rápidamente. Después de filtrar, la torta se lavó con isopropanol. El producto en bruto se recristalizó a partir de isopropanol y carbón activo dando 1,4 g de compuesto objetivo blanquecino. Rendimiento: 30 %. P.f.: 252,1~254,3 °C

RMN de <sup>1</sup>H: (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 2,03 (m, 2H), 2,01-2,07 (m, 1H), 2,26~2,37 (m, 1H), 2,61-2,65 (m, 1H), 2,87-2,96 (m, 1H), 4,17 (dd, 2H), 5,09 (dd, 1H), 5,36 (s, 2H), 6,81 (d, 1H), 6,92 (d, 1H), 7,91 (t, 1H), 10,93 (s, 1H).

RMN de <sup>1</sup>H: (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>/D<sub>2</sub>O) δ: 2,02~2,05 (m, 1H), 2,32-2,36 (m, 1H), 2,60~2,65 (m, 1H), 2,83-2,88 (m, 1H), 4,17 (dd, 2H), 5,04 (dd, 1H), 6,82 (d, 1H), 6,94 (d, 1H), 7,20 (t, 1H).

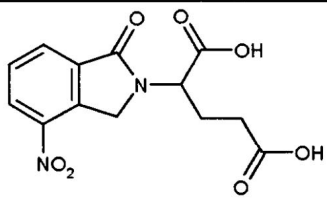
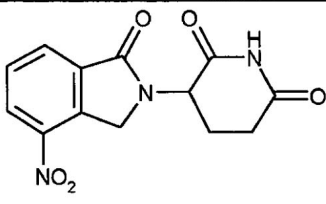
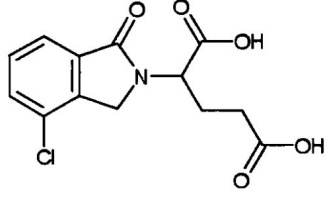
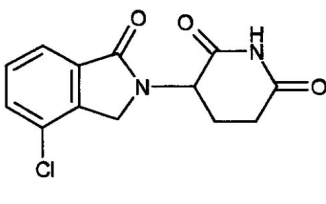
FAB (M+1): 260

Análisis elemental:

datos teóricos: 60,22% de C, 5,05% de H, 16,21% de N.

datos medidos: 60,30 % de C, 5,20 % de H, 16,18 % de N.

Con los procedimientos similares, se obtienen los compuestos en la siguiente tabla:

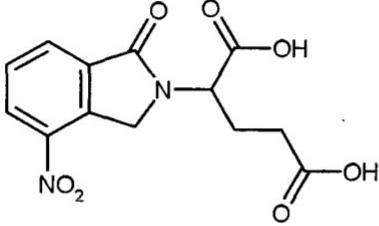
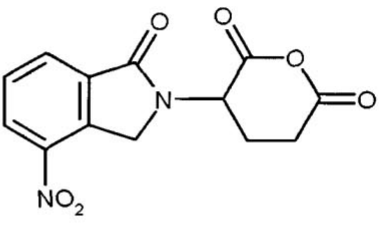
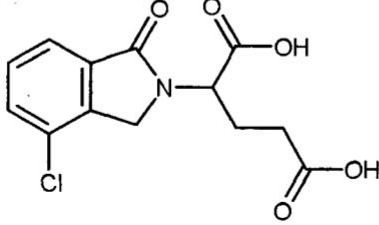
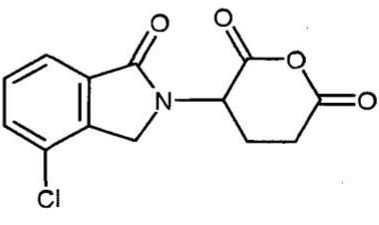
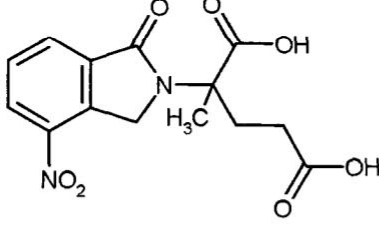
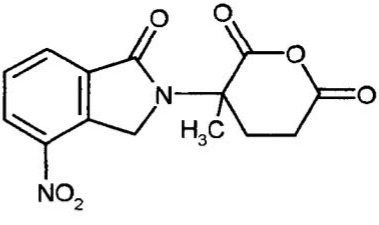
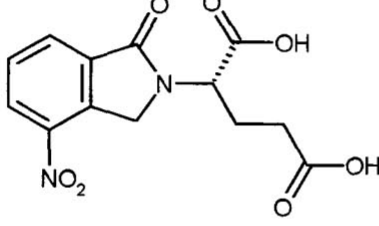
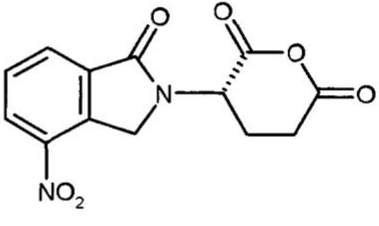
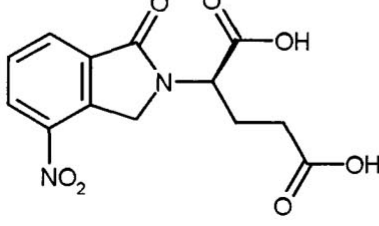
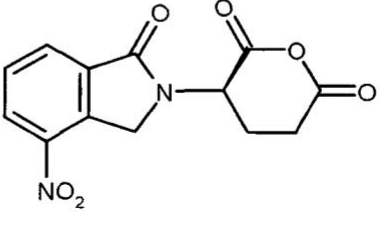
N.º de secuencia	Fórmula materia prima	rendimiento objetivo	rendimiento/pureza (HPLC por normalización)
1			rendimiento: 33% pureza: 99,37%
2			rendimiento: 31% pureza: 98,55%

**Ejemplo 12: la síntesis de anhídrido 3-[4-(N-benciloxycarbonil)amino-1,3-dihidro-1-oxo-2H-isoindol-2-il]-glutárico:**

A una mezcla agitada de ácido 3-(4-amino-1,3-dihidro-1-oxo-2H-isoindol-2-il)-glutárico (30,6 g) y trietilamina (13,9 ml) en acetonitrilo anhídrido (150 ml) se añadió cloroformiato de bencilo (17,1g) y cantidad catalítica de DMAP a reflujo durante 4 horas. Se enfrió la mezcla resultante a temperatura ambiente y después se añadió en agua (500 ml). La mezcla se extrajo con diclorometano y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. La mezcla resultante se concentró a presión reducida dando 66 g de sustancia pegajosa roja. Después la sustancia se añadió en anhídrido acético (250 ml) y se secó a 50 °C, después se añadió pirimidina y se hizo reaccionar a 70 °C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se secó por presión reducida y se añadió éter metil-terc-butílico anhidro. El refinamiento dio 30 g de producción objetivo blanca. Rendimiento: 76%.

FAB (M+1): 395

Con los procedimientos similares, se obtienen los compuestos en la siguiente tabla:

N.º de secuencia	Fórmula material de partida	rendimiento objetivo	rendimiento
1			rendimiento: 91%
2			rendimiento: 87%
3			rendimiento: 85%
4			rendimiento: 90%
5			rendimiento: 93,3%

5

**Ejemplo 13: la síntesis de 3-[4-(N-bencioxycarbonil)amino-1,3-dihidro-1-oxo-2H-isoindol-2-il]-isoglutamina:**

Una mezcla de anhídrido 3-[4-(N-bencioxycarbonil)amino-1,3-dihidro-1-oxo-2H-isoindol-2-il]-glutárico (30 g) en tetrahidrofurano seco (300 ml) se agitó a 0 °C en amonio sobresaturado durante 2 horas. Después de filtrar, la torta se

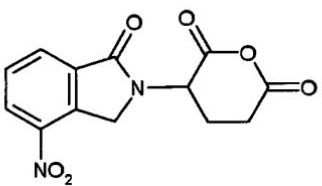
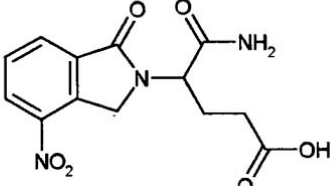
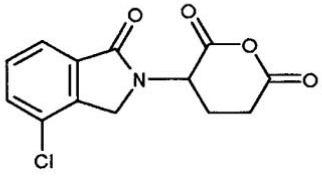
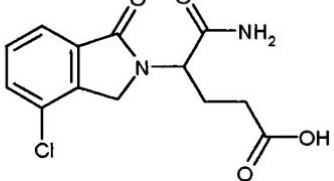
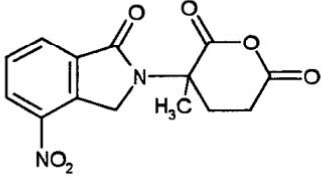
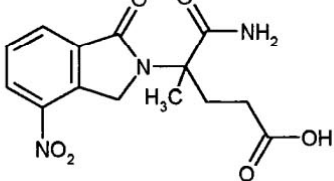
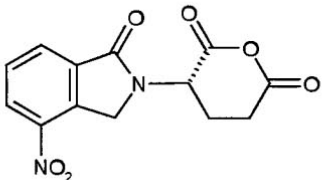
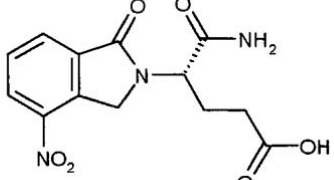
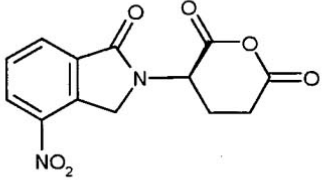
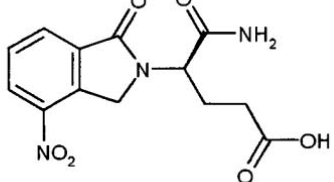
lavó con éter y se secó a presión reducida a temperatura ambiente dando 27,3 g de sólido blanco.

Rendimiento: 84 %. Pureza: 95,61%.

FAB (M+1): 428

Con los procedimientos similares, se obtienen los compuestos en la siguiente tabla:

5

N.º de secuencia	Fórmula materia prima	rendimiento objetivo	rendimiento/pureza (HPLC por normalización)
1			rendimiento: 80% pureza: 96,1%
2			rendimiento: 78% pureza: 94,3%
3			rendimiento: 75% pureza: 93,1%
4			rendimiento: 75% pureza: 95,3%
5			rendimiento: 79% pureza: 94,7%

**Ejemplo 14: la síntesis de 3-(4-amino-1-oxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)-2,6-dioxopiperidina**

A una mezcla agitada de 3-[4-(N-benciloxicarbonil)amino-1,3-dihidro-1-oxo-2H-isoindol-2-il]-isoglutamina (10 g) en DMF (30 ml) se añadió cloruro de tionilo (5 g) gota a gota a -20 °C para reacción en preservación de calor durante 2~3 horas. La mezcla resultante se mezcló en agua helada agitada rápidamente. Después la mezcla se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml) y se secó sobre sulfato de sodio anhidrido. El sulfato de sodio se filtró y el filtrado se concentró hasta sequedad a presión reducida. El concentrado se mezcló en metanol (100 ml) y se agitó con Pd al 5 %/C (1 g) y formiato de amonio (7 g) a 30 °C durante 2 horas. Pd/C se filtró y el filtrado se concentró hasta sequedad. El concentrado se recristalizó a partir de isopropanol y se aclaró con agua. El secado por descompresión dio 3,76 g de rendimiento objetivo como un sólido amarillo claro. Rendimiento:

5  
10 62%. P.f.: 250,8~252,7°C.

RMN de <sup>1</sup>H: (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>/D<sub>2</sub>O) δ: 2,04~2,10 (m, 1H), 2,34~2,39 (m, 1H), 2,61~2,67 (m, 1H), 2,87~2,91 (m, 1H), 4,18 (dd, 2H), 5,08 (dd, 2H), 6,84 (d, 1H), 6,96 (d, 1H), 7,23 (t, 1H).

FAB (M+1): 260

15 Análisis elemental:

datos teóricos: 60,22% de C, 5,05% de H, 16,21% de N.

datos medidos: 60,04% de C, 5,31% de H, 16,33% de N.

Condición de prueba de HPLC:

20 tipo y especificación de columna: phenomenex Luna 5u C 18

250 mm x 4,6 mm; velocidad: 1,0 ml/minuto; λ = 230 nm

fase móvil: acetonitrilo/fosfato al 0,1 % = 10/90

tiempo de aparición de rendimiento objetivo: 11,767 minutos

pureza de producción objetivo: 99,69%.

25 **Ejemplo 15: la síntesis de 3-(4-nitro-1-oxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)-2,6-dioxopiperidina**

A una mezcla de 3-(4-nitro-1,3-dihidro-1-oxo-2H-isoindol-2-il)-isoglutamina (9 g) en N,N-dimetilformamida (80 ml), se añadió cloruro de tionilo (6,6 g) gota a gota por debajo de 0 °C para reacción agitada en preservación del calor durante 2-3 horas. La solución resultante se añadió gota a gota en mezcla de hielo y agua y el valor de pH se ajustó a 7-8 con carbonato de sodio. La mezcla se agitó durante 30 minutos y se filtró dando producto en bruto amarillo claro. Refinamiento con metanol dio 6,6 g de rendimiento objetivo como un sólido amarillo claro. Rendimiento: 78%.

30

FAB (M+1): 290

Análisis elemental:

datos teóricos: 53,98% de C, 3,83% de H, 14,53% de N.

35 datos medidos: 54,06% de C, 3,95% de H, 14,61% de N.

Con los procedimientos similares, se obtienen los compuestos en la siguiente tabla:

N.º de secuencia	Fórmula	materia prima	rendimiento objetivo	rendimiento/pureza (HPLC por normalización)
1				rendimiento: 83% pureza: 93,4%
2				rendimiento: 87% pureza: 91%
3				rendimiento: 77% pureza: 93,1%
4				rendimiento: 81% pureza: 92,2%

**Ejemplo 16: la síntesis de 3-(4-amino-1-oxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)-2,6-dioxopiperidina:**

- 5 Una mezcla de 3-(4-nitro-1,3-dihidro-1-oxo-2H-isoindol-2-il)-2,6-dioxopiperidina (7 g), Pd al 5 %/C (1,4 g) y formiato de metilo (2,1 g) en metanol (35 ml) se agitó completamente a temperatura ambiente durante 2 horas. Se filtró Pd/C y el filtrado se concentró en seco a presión reducida. La recristalización a partir de isopropanol calentado y el lavado con agua dio 5,6 g de cristal amarillo. 89%. P.f.: 252,3-254,0 °C

10 RMN de <sup>1</sup>H: (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 2,00-2,08 (m, 1H), 2,27-2,32 (m, 1H), 2,58~2,64 (m, 1H), 2,86-2,96 (m, 1H), 4,15 (dd, 2H), 5,11 (dd, 2H), 6,80 (d, 1H), 6,91 (d, 1H), 7,19 (t, 1H), 11,00 (s, 1H). FAB (M+1): 260

Análisis elemental:

datos teóricos: 60,22% de C, 5,05% de H, 16,21% de N.

datos medidos: 60,17% de C, 5,21% de H, 16,26% de N.

15

Preparación con el mismo procedimiento:

(R)-3-(4-amino-1-oxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)-2,6-dioxopiperidina;

Rendimiento: 93 %; pureza: 99,41 %.

Preparación con el mismo procedimiento:

(S)-3-(4-amino-1-oxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)-2,6-dioxopiperidina;

5 Rendimiento: 91 %; pureza: 99,73%.

**Ejemplo 17: la síntesis de 3-(4-amino-1-oxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)-2,6-dioxopiperidina:**

Una mezcla de 3-(4-cloro-1-oxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)-2,6-dioxopiperidina (5 g) en formiato de amonio (30 ml) se agitó calentando lentamente a reflujo y después haciendo reaccionar amoniaco durante 6-8 horas. La mezcla de reacción se concentró a sequedad a presión reducida. La recristalización de isopropanol calentado dio 3,96 g de rendimiento objetivo. Rendimiento: 85%. Pureza: 99,17%. P.f.: 251,6~253,9 °C.

10 RMN de <sup>1</sup>H: (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 2,05~2,11 (m, 1H), 2,25-2,34 (m, 1H), 2,60~2,65 (m, 1H), 2,85-2,97 (m, 1H), 4,16 (dd, 2H), 5,12 (dd, 2H), 6,82 (d, 1H), 6,90 (d, 1H), 7,19 (t, 1H), 10,97 (s, 1H).

FAB (M+1): 260

15 Análisis elemental:

datos teóricos: 60,22% de C, 5,05% de H, 16,21% de N.

datos medidos: 60,29% de C, 5,16% de H, 16,27% de N.

**Ejemplo 18: la síntesis de ácido 3-(4-nitro-1,3-dihidro-1-oxo-2H-isoindol-2-il)-glutámico:**

20 Una mezcla de 4-nitro-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona (80 g) y carbonato de cesio (219 g) en trietilamina (100 ml) se agitó durante más de media hora. En nitrógeno se añadió cloroforniato de etilo (68 ml) gota a gota por debajo de 0 °C y se hizo reaccionar agitando a temperatura ambiente durante 3~5 horas. La mezcla resultante se añadió en agua helada (1.000 ml) y después se precipitó sólido amarillo claro. Después de filtrar, la torta se lavó con agua helada. La fase acuosa se extrajo con diclorometano dos veces y los extractos combinados se secaron con sulfato de sodio anhidro. Después de filtrado, el filtrado se concentró a sequedad a presión reducida. El concentrado se diluyó con n-hexano (120 ml) y se agitó precipitando en cristal. Filtrar y secar a presión reducida dio sólido amarillo claro.

30 Una mezcla de ácido D,L-glutámico (66,7 g) en tetrahidrofurano (330 ml) se agitó con los intermedios preparados anteriormente en lotes a temperatura bajo cero. Se añadió trietilamina (6,5 ml) en la mezcla haciéndola reaccionar durante 20 minutos y después durante 16~24 horas a reflujo. La mezcla de reacción se enfrió y filtró. El filtrado se concentró después a sequedad sometido a presión reducida. El concentrado se disolvió en diclorometano (60 ml) y se extrajo con solución de bicarbonato de sodio saturada. Cuando el pH de la de la mezcla resultante se ajustó a 2 por ácido clorhídrico 2 N, se precipitó un número de sólidos amarillo claro, se extrajeron subsiguientemente con diclorometano y se lavaron con agua destilada, se secaron sobre filtrado de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida, finalmente se desarrolló cristal reposando, se filtró y se secó dando 94,2 gramos de producto del título como sólido amarillo claro, rendimiento: 79%. Pureza: 95,81 %.

35 FAB (M+1): 309.

Análisis elemental:

datos teóricos: 50,65 % de C, 5,92 % de H, 9,09 % de N.

40 datos medidos: 50,54% de C, 4,01% de H, 9,04% de N.

**Aplicabilidad industrial**

Los procedimientos presentes tienen las siguientes ventajas:

45 i. El procedimiento preparando sustrato clave en la síntesis es simple y con coste bajo; lo que es adecuado para procedimiento comercial;

ii. Cada etapa para la presente invención está sometida a condiciones de reacción suaves sin reflujo de larga duración severo.

5 iii. Los productos proporcionados en cada etapa para la presente invención son de alta pureza, lo que simplifica el procedimiento de extracción y purificación sin cromatografía en columna u otras condiciones de extracción complicadas.

iv. Hay rendimiento alto en cada reacción. Cuando 3-(4-amino-1-oxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)-2,6-dioxopiperidina se sintetiza a partir de la materia prima original, 4-nitro-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona y glutarato de bromodimetilo, el rendimiento total promedia desde el 35 % hasta el 40 %. Así los procedimientos de preparación son simples con costes bajos.

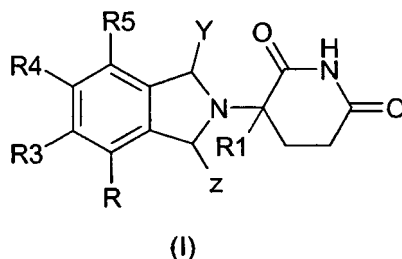
10 v. Solamente por tres o cuatro procedimientos se puede proporcionar el producto clave, lo que conduce a vías de síntesis cortas y a procedimientos simples.

vi. Los disolventes usados en cada procedimiento de preparación son fáciles de eliminarse para protección medioambiental, lo que es relativamente ecológico.

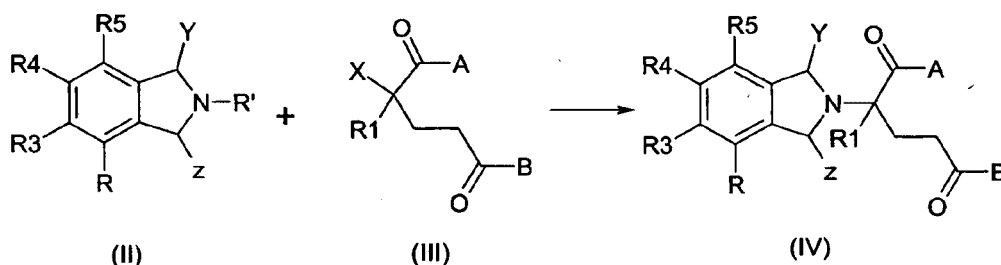


## REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para sintetizar un compuesto de Fórmula (I):



5 que comprende hacer reaccionar un compuesto de Fórmula (II) con un compuesto de Fórmula (III) para proporcionar un compuesto de Fórmula (IV):



en las que:

uno de R, R3, R4 y R5 es amino o amino protegido, nitro o halógeno y los otros son todos hidrógeno;

X es halógeno;

10 Y es: =O o H;

Z es: =O o H;

y con la condición de que Y y Z sean ambos =O; o uno de Y y Z es =O y el otro es H;

R' es un ion metálico alcalino o hidrógeno o grupo protector imina;

15 A y B son cada uno independientemente hidroxilo, alcoxi C<sub>1-10</sub>, ariloxi, arilalcoxi C<sub>1-4</sub> o NHR<sub>2</sub> y en los que, R<sub>2</sub> es hidrógeno o grupo protector amino;

R1 es alquilo C<sub>1-4</sub> o hidrógeno.

2. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que en los compuestos de Fórmula de (I) hasta (IV):

uno de Y y Z es =O y el otro es H;

X es F, Cl, Br o I;

20 R' es H, Li<sup>+</sup>, Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup> Cs<sup>+</sup>, o etoxicarbonilo;

A y B son cada uno independientemente hidroxilo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, t-butoxi, pentiloxi, hexiloxi, heptiloxi, octiloxi, noniloxi o deciloxi; amino o bencilamino; fenoxi o fenoxi sustituido; fenilalcoxi C<sub>1-4</sub> o fenilalcoxi C<sub>1-4</sub> sustituido; en los que, los grupos sustituidos del fenoxi sustituido o fenilalcoxi C<sub>1-4</sub> sustituido están seleccionados del grupo que consiste en alquilo C<sub>1-4</sub>, halógeno, ciano y nitro, que pueden ser uno o más de los grupos sustituidos y pueden ser el mismo o diferente, opcionalmente en posición 2, 3, 4, 5 o 6 del anillo bencénico;

25

R1 es hidrógeno o metilo.

3. El procedimiento de la reivindicación 1 o de la reivindicación 2, en el que, después de que se proporciona el compuesto de Fórmula (IV), el procedimiento comprende adicionalmente:

cuando A y B son ambos NHR<sub>2</sub>, calentar y ciclar el compuesto de Fórmula (IV) en presencia o no de formamida o de

ácido metanosulfónico para proporcionar un compuesto de Fórmula (I); y con la condición de que cuando  $R_2$  no es hidrógeno, el compuesto de Fórmula (IV) sufre desprotección de grupos amino y después la ciclación mencionada anteriormente para proporcionar el compuesto de Fórmula (I);

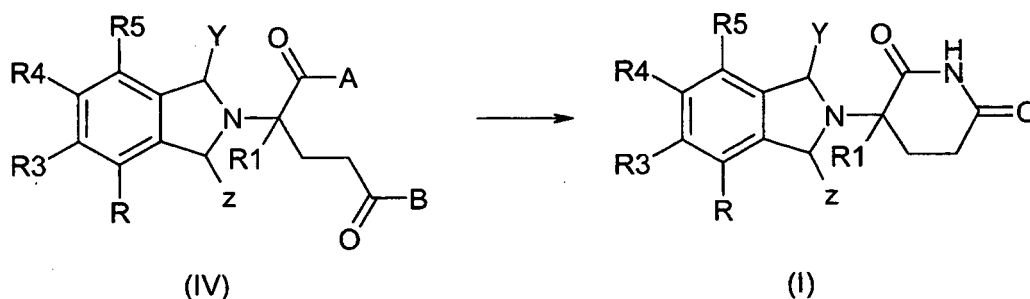
5 cuando uno de A y B es  $NHR_2$  y el otro es hidroxilo, hacer reaccionar el compuesto de Fórmula (IV) en presencia de agente de condensación para proporcionar el compuesto de Fórmula (I); y con la condición de que cuando  $R_2$  no es hidrógeno, el compuesto de Fórmula (IV) sufre desprotección de grupos amino y después sufre la ciclación mencionada anteriormente para proporcionar el compuesto de Fórmula (I);

10 cuando uno de A y B es  $NHR_2$  y el otro es alcoxi  $C_{1-10}$ , ariloxi o arilalcoxi  $C_{1-4}$ , ciclar el compuesto de Fórmula (IV) en condición alcalina para proporcionar el compuesto de Fórmula (I); y con la condición de que cuando  $R_2$  no es hidrógeno, el compuesto de Fórmula (IV) sufre desprotección de grupos amino y después sufre ciclación mencionada anteriormente para proporcionar el compuesto de Fórmula (I);

cuando A y B son ambos hidroxilo, ciclar el compuesto de Fórmula (IV) en presencia de urea, o en presencia de trifluoroacetamida, 1-hidroxibenzotriazol y clorhidrato de N-etil-N'-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida, para proporcionar el compuesto de Fórmula (I);

15 cuando A y B son ambos alcoxi  $C_{1-10}$ , ariloxi o arilalcoxi  $C_{1-4}$ , ciclar el compuesto de Fórmula (IV) en presencia de amida de metal alcalino para proporcionar el compuesto de Fórmula (I);

20 cuando uno de A y B es hidroxilo y la otra es alcoxi  $C_{1-10}$ , ariloxi o arilalcoxi  $C_{1-4}$ , esterificar en primer lugar el compuesto de Fórmula (IV) y después ciclar en presencia de amida de metal alcalino para proporcionar el compuesto de Fórmula (I); alternativamente, en primer lugar realizar hidrólisis de éster del compuesto de Fórmula (IV) y después ciclar en presencia de urea, o en presencia de trifluoroacetamida, 1-hidroxibenzotriazol y clorhidrato de N-etil-N'-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida, para proporcionar el compuesto de Fórmula (I); alternativamente, amonolizar en primer lugar el compuesto de Fórmula (IV) y después hacer reaccionar en presencia de un agente de condensación, para proporcionar el compuesto de Fórmula (I); alternativamente, acilar en primer lugar el compuesto de Fórmula (IV), para convertir hidroxilo a amino y después ciclar en condición alcalina para proporcionar el compuesto de Fórmula (I);



en la que, cada uno de los otros grupos sustituidos en la Fórmula (IV) o (I) es según se define en la reivindicación 1 o 2.

30 **4.** El procedimiento de la reivindicación 3, en el que, el agente de condensación se selecciona del grupo que consiste en cloruro de tionilo, dicitclohexilcarbodiimida, oxiclóruo de fósforo y carbonildiimidazol.

**5.** El procedimiento de la reivindicación 3, en el que, dicha condición alcalina es la presencia de base inorgánica o de base orgánica.

35 **6.** El procedimiento de la reivindicación 5, en el que, dicha base inorgánica es carbonato de potasio o carbonato de sodio y la base orgánica es terc-butóxido de potasio o metóxido de sodio.

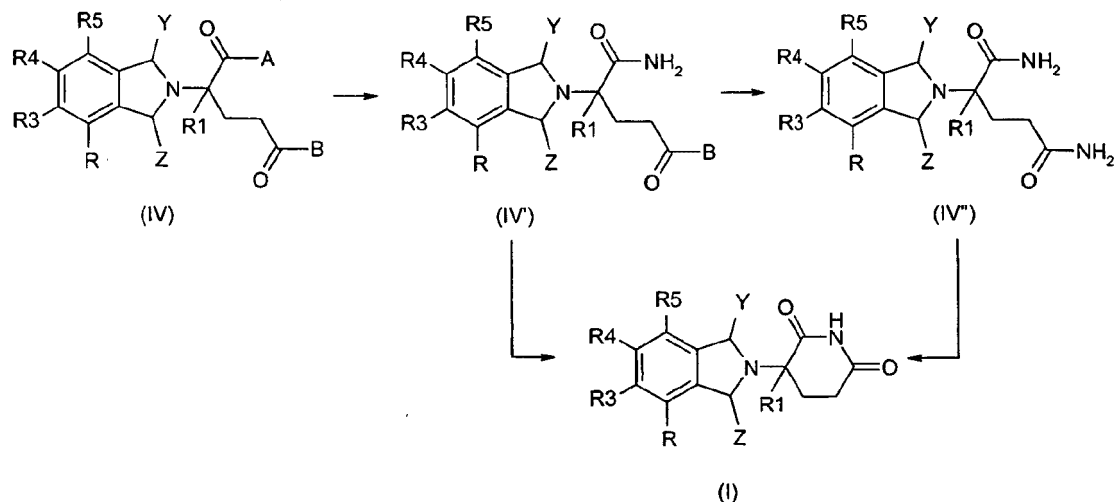
**7.** El procedimiento de la reivindicación 3, en el que, dicha amida de metal alcalino se selecciona de amida de litio, amida de sodio o amida de potasio.

**8.** El procedimiento de la reivindicación 1 o de la reivindicación 2, en el que, después de que se proporciona el compuesto de Fórmula (IV), el procedimiento comprende adicionalmente:

40 cuando A y B son ambos alcoxi  $C_{1-10}$ , ariloxi, o arilalcoxi  $C_{1-4}$ , amonolizar el compuesto de Fórmula (IV) para proporcionar un compuesto de Fórmula (IV') y después

ciclar el compuesto de Fórmula (IV') en condición alcalina, para proporcionar el compuesto de Fórmula (I);

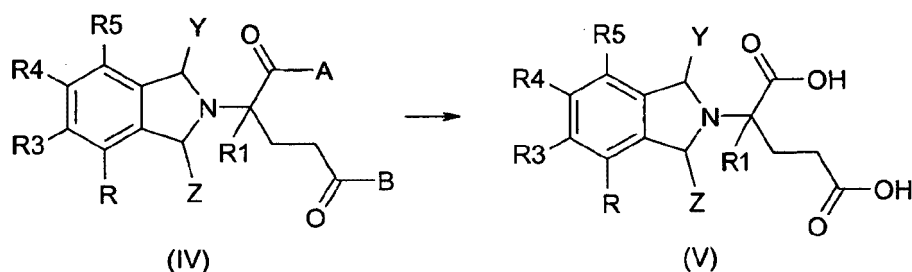
alternativamente, continuar para amonolizar el compuesto de Fórmula (IV') para proporcionar eventualmente un compuesto de Fórmula (IV'') y después calentar el compuesto de Fórmula (IV'') para ciclarse en presencia o no de formamida o ácido metanosulfónico para proporcionar el compuesto de Fórmula (I);



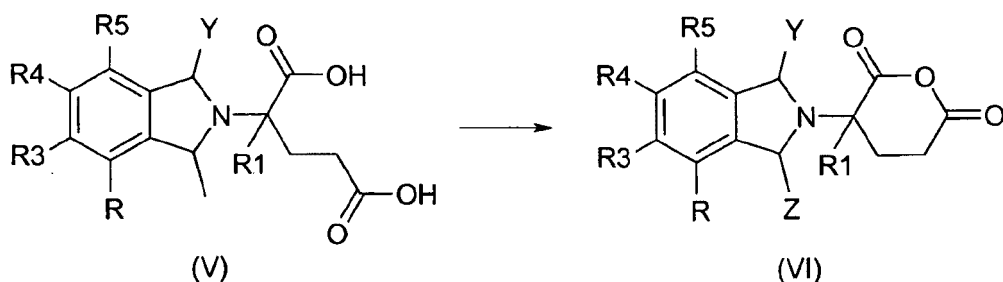
5 en las que, cada uno de los otros grupos sustituidos en las Fórmulas (IV), (IV'), (IV'') y (I) es según se define en la reivindicación 1 o en la reivindicación 2.

9. El procedimiento de la reivindicación 1 o de la reivindicación 2, en el que, después de que se proporciona el compuesto de Fórmula (IV), el procedimiento comprende adicionalmente:

10 cuando A y B son ambos alcoxi C<sub>1-10</sub>, ariloxi o arilalcoxi C<sub>1-4</sub>, hidrolizar el compuesto de Fórmula (IV) para proporcionar un compuesto de Fórmula (V);

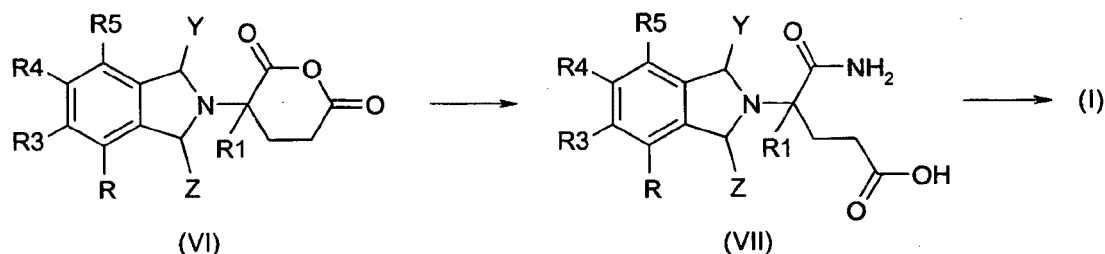


después de que se proporciona el compuesto de Fórmula (V), ciclar adicionalmente el compuesto de Fórmula (V) para proporcionar un compuesto de Fórmula (VI);



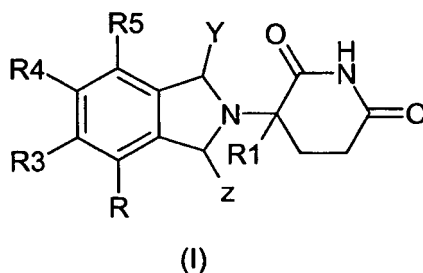
15 después de que se proporciona el compuesto de Fórmula (VI) por ciclación, producir apertura de anillo adicionalmente amonolizando el compuesto de Fórmula (VI) para proporcionar un compuesto de Fórmula (VII); después hacer reaccionar el compuesto de Fórmula (VII) en presencia de un agente de condensación para proporcionar el compuesto

de Fórmula (I):



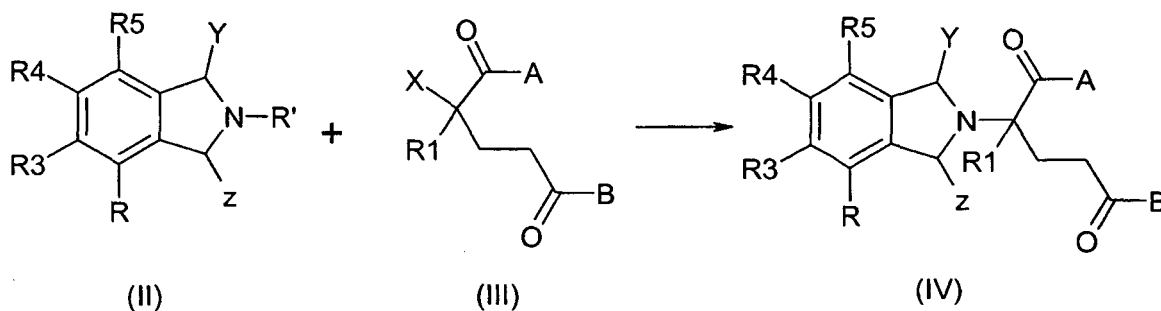
5 en el que, cada uno de los otros grupos sustituidos en la Fórmula (IV), (V), (VI) y (VII) es según se define en la reivindicación 1 o en la reivindicación 2.

10. Un procedimiento para sintetizar un compuesto de Fórmula (I):



que comprende las siguientes etapas:

10 (1) hacer reaccionar un compuesto de Fórmula (II) con un compuesto de Fórmula (III) en una condición alcalina para proporcionar un compuesto de Fórmula (IV);



15 (2) cuando A y B son ambos  $\text{NHR}_2$ , calentar el compuesto de Fórmula (IV) y ciclarlo en presencia o no de formamida o de ácido metanosulfónico para proporcionar un compuesto de Fórmula (I); y con la condición de que cuando  $\text{R}_2$  no es hidrógeno, el compuesto de Fórmula (IV) sufre desprotección de grupos amino y después la ciclación mencionada anteriormente para proporcionar un compuesto de Fórmula (I);

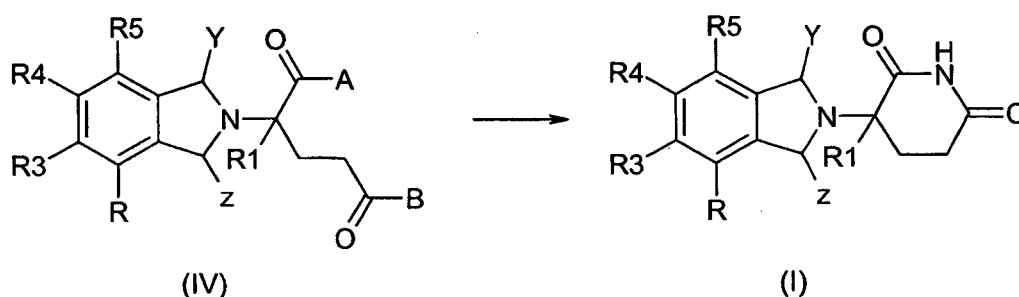
cuando uno de A y B es  $\text{NHR}_2$  y el otro es hidroxilo, hacer reaccionar el compuesto de Fórmula (IV) en presencia de un agente de condensación para proporcionar un compuesto de Fórmula (I); y con la condición de que cuando  $\text{R}_2$  no es hidrógeno, el compuesto de Fórmula (IV) sufre desprotección de grupos amino y después sufre la ciclación mencionada anteriormente para proporcionar un compuesto de Fórmula (I);

20 cuando uno de A y B es  $\text{NHR}_2$  y el otro es alcoxi  $\text{C}_{1-10}$ , ariloxi o arilalcoxi  $\text{C}_{1-4}$ , ciclar el compuesto de Fórmula (IV) en condición alcalina para proporcionar un compuesto de Fórmula (I); y con la condición de que cuando  $\text{R}_2$  no es hidrógeno, el compuesto de Fórmula (IV) sufre desprotección de grupos amino y después sufre la ciclación mencionada anteriormente para proporcionar el compuesto de Fórmula (I);

cuando A y B son ambos hidroxilo, ciclar el compuesto de Fórmula (IV) en presencia de urea, o en presencia de trifluoroacetamida, 1-hidroxibenzotriazol y clorhidrato de N-etil-N'-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida, para proporcionar un compuesto de Fórmula (I);

5 cuando A y B son ambos alcoxi C<sub>1-10</sub>, ariloxi o arilalcoxi C<sub>1-4</sub>, ciclar el compuesto de Fórmula (IV) en presencia de amida de metal alcalino para proporcionar un compuesto de Fórmula (I);

cuando uno de A y B es hidroxilo y el otro es alcoxi C<sub>1-10</sub>, ariloxi o arilalcoxi C<sub>1-4</sub>, esterificar en primer lugar el compuesto de Fórmula (IV) y después ciclar en presencia de amida de metal alcalino para proporcionar un compuesto de Fórmula (I); alternativamente, en primer lugar realizar hidrólisis de éster del compuesto de Fórmula (IV) y después ciclar en presencia de urea, o en presencia de trifluoroacetamida, 1-hidroxibenzotriazol y clorhidrato de N-etil-N'-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida, para proporcionar un compuesto de Fórmula (I); alternativamente, amonolizar en primer lugar el compuesto de Fórmula (IV) y después hacer reaccionar en presencia de un agente de condensación, para proporcionar un compuesto de Fórmula (I); alternativamente, acilar en primer lugar el compuesto de Fórmula (IV), para convertir hidroxilo a amino y después ciclar en condición alcalina, para proporcionar el compuesto de Fórmula (I);



15 en la que, cada grupo sustituido en los compuestos de Fórmula de (I) hasta (IV) mencionado anteriormente se define como:

uno de R, R3, R4 y R5 es amino o amino protegido, nitro o halógeno y los otros son todos hidrógeno;

X es F, Cl, Br o I,

20 Y es =O o H;

Z es =O o H;

y con la condición de que Y y Z sean ambas =O; o uno de Y y Z es =O y el otro es H;

R' es ion metálico alcalino, hidrógeno o grupo protector imina;

25 A y B son cada uno independientemente hidroxilo, alcoxi C<sub>1-10</sub>, ariloxi, arilalcoxi C<sub>1-4</sub> o NHR<sub>2</sub> en los que, R<sub>2</sub> es hidrógeno o grupo protector amino;

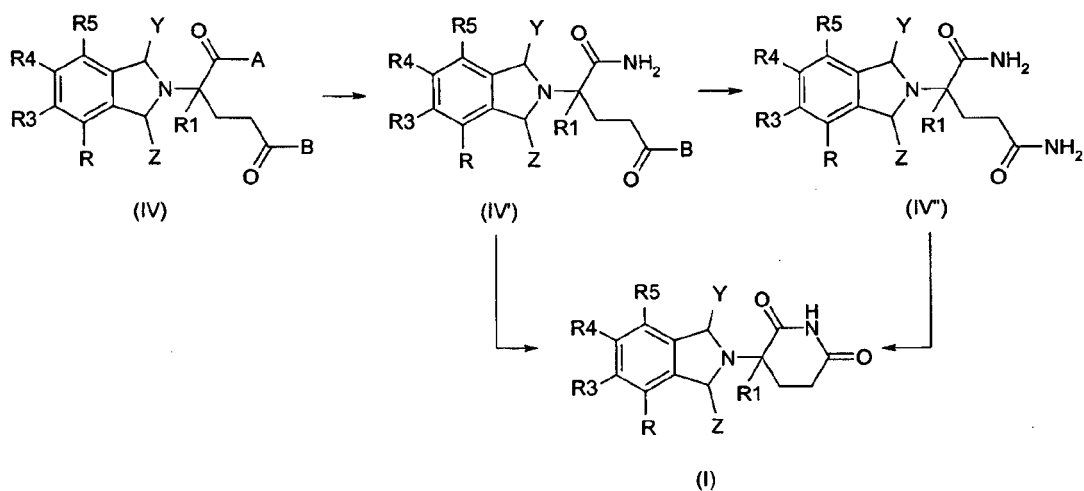
R1 es alquilo C<sub>1-4</sub> o hidrógeno.

30 **11.** El procedimiento de la reivindicación 10, en el que, dicha condición alcalina en la etapa (1) quiere decir la presencia de una base inorgánica o base orgánica, dicha base inorgánica está seleccionada de hidróxido de potasio, carbonato de potasio, hidróxido de sodio, carbonato de sodio, hidróxido de cesio y carbonato de cesio y dicha base orgánica es terc-butóxido de potasio o metóxido de sodio.

**12.** El procedimiento de la reivindicación 11, en el que dicha condición alcalina se refiere a la presencia de hidróxido de cesio o carbonato de cesio.

35 **13.** El procedimiento de una de las reivindicaciones 10 a 12, en el que, la etapa (2) es: cuando A y B son ambos alcoxi C<sub>1-10</sub>, ariloxi o arilalcoxi C<sub>1-4</sub>, amonolizar el compuesto de Fórmula (IV) para proporcionar el compuesto de Fórmula (IV') y después ciclar el compuesto de Fórmula (IV') en una condición alcalina para proporcionar el compuesto de Fórmula (I);

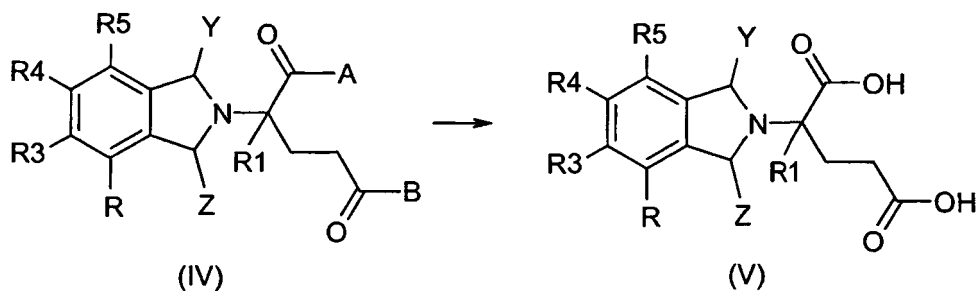
alternativamente, continuar amonolizando el compuesto de Fórmula (IV') para proporcionar eventualmente el compuesto de Fórmula (IV'') y después calentar el compuesto de Fórmula (IV'') para ciclarse en presencia o no de formamida o ácido metanosulfónico, para proporcionar el compuesto de Fórmula (I);



en la que, cada uno de los otros grupos sustituidos en la Fórmula (IV), (IV'), (IV'') y (I) es según se define en las reivindicaciones correspondientes.

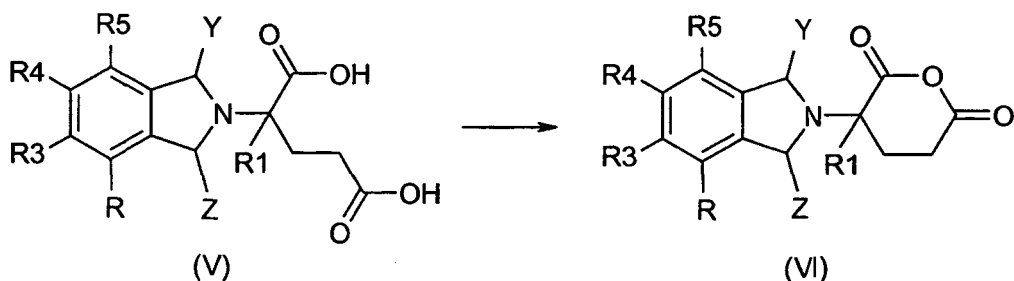
- 5 14. El procedimiento de una de las reivindicaciones 10 a 12, en el que, la etapa (2) es: después de que se proporciona el compuesto de Fórmula (IV), cuando A y B son ambos alcoxi C<sub>1-10</sub> alcoxi, ariloxi o arilalcoxi C<sub>1-4</sub>, comprendiendo adicionalmente:

hidrolizar el compuesto de Fórmula (IV) para proporcionar un compuesto de Fórmula (V);



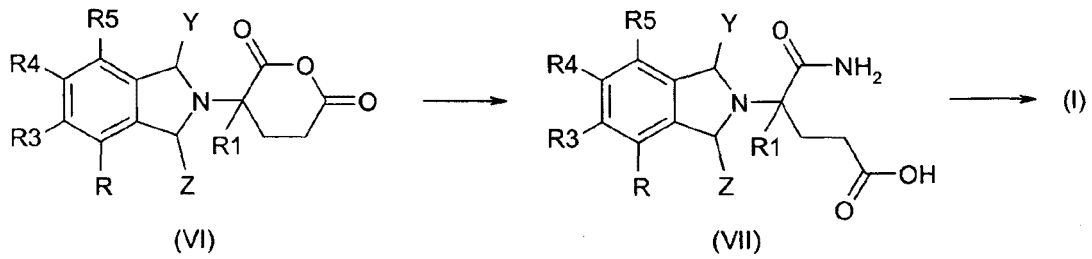
después se proporciona el compuesto de Fórmula (V), comprendiendo adicionalmente:

- 10 ciclar el compuesto de Fórmula (V) para proporcionar un compuesto de Fórmula (VI);



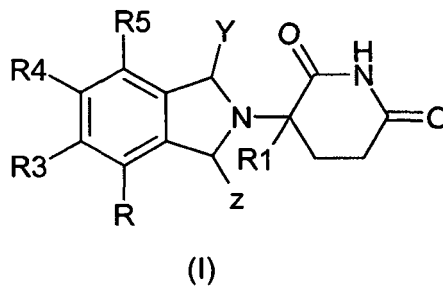
después se proporciona el compuesto de Fórmula (VI), que comprende adicionalmente:

- 15 apertura de anillo amonolizando el compuesto de Fórmula (VI) para proporcionar un compuesto de Fórmula (VII); después hacer reaccionar el compuesto de Fórmula (VII) en presencia de un agente de condensación para proporcionar el compuesto de Fórmula (I);



en la que, cada uno de los otros grupos sustituidos en la Fórmula (IV), (V), (VI) y (VII) es según se define en la reivindicación 1 o la reivindicación 2.

15. Un procedimiento para sintetizar un compuesto de fórmula (I), comprendiendo:



5

en el que; en la Fórmula (I),

el grupo R sustituido es amino, nitro o halógeno y R3, R4 y R5 son todos hidrógeno;

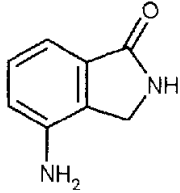
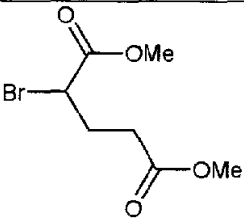
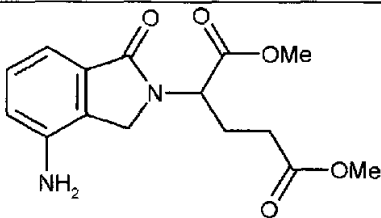
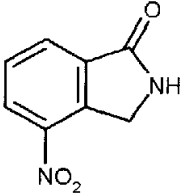
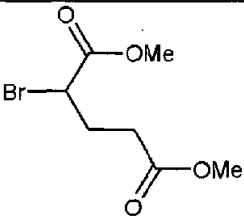
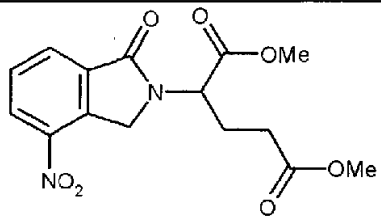
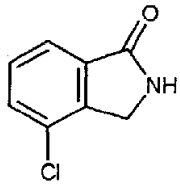
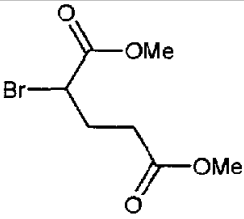
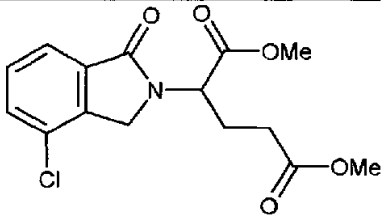
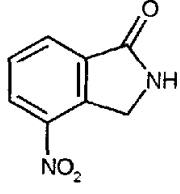
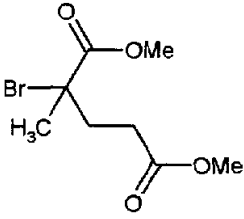
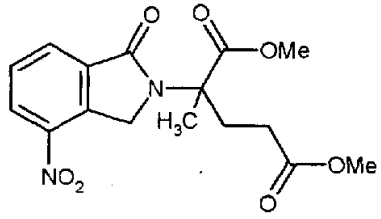
Y es: =O;

Z es: H;

10 R1 es hidrógeno o metilo;

(1) agitar el siguiente compuesto de Fórmula (II) en presencia de hidróxido de potasio, carbonato de potasio, hidróxido de sodio, carbonato de sodio, hidróxido de cesio o carbonato de cesio durante 5 minutos a 6 horas; añadir el compuesto correspondiente de Fórmula (III) en un sistema de reacción para reacción agitada y una temperatura de reacción es de -20 °C a 80 °C; el tiempo de reacción es 1 hora a 72 horas; para proporcionar el compuesto correspondiente de Fórmula (IV) en la reacción; en estas condiciones:

15

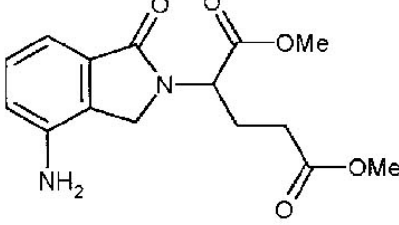
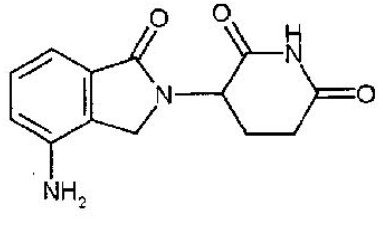
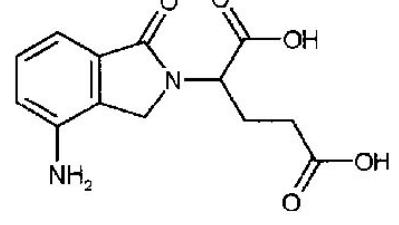
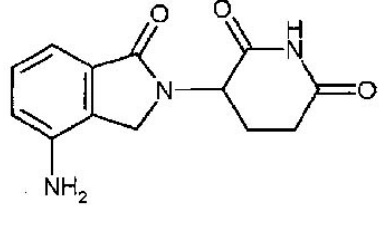
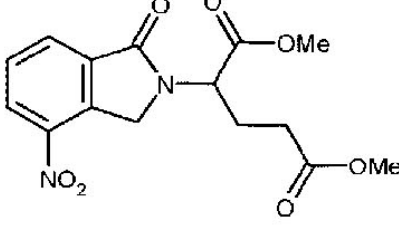
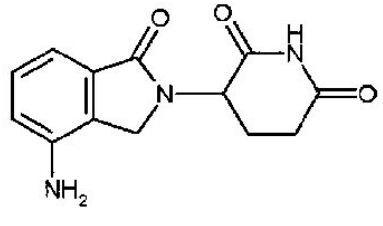
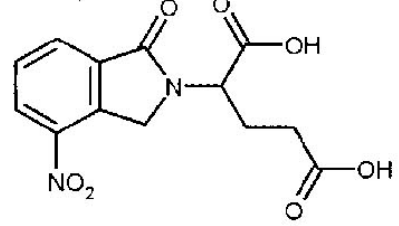
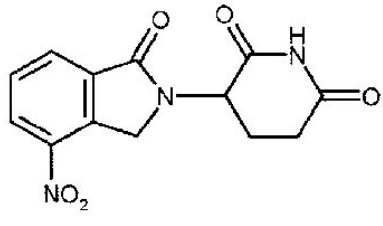
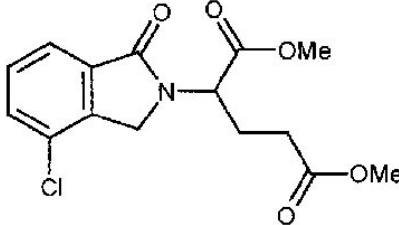
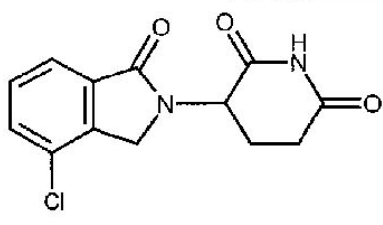
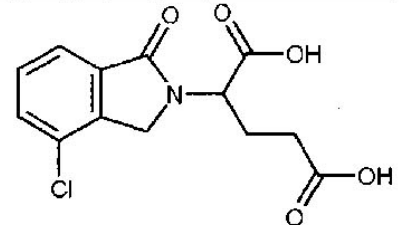
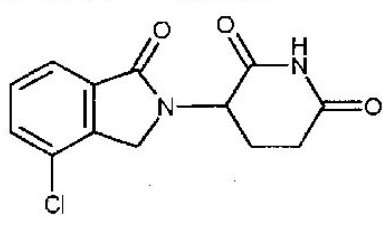
N.º de Secuencia \ Fórmula	Compuesto de Fórmula (II)	Compuesto de Fórmula (III)	Compuesto de Fórmula (IV)
1			
2			
3			
4			

5 (2) ciclar el compuesto de Fórmula (IV) de la etapa (1) en presencia de amida de litio o amida de sodio o amida de potasio; la temperatura de reacción es de -60 °C a 80 °C; el tiempo de reacción es de 30 minutos a 24 horas; para proporcionar los compuestos correspondientes de Fórmula (I) en la reacción;

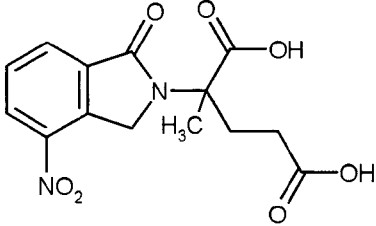
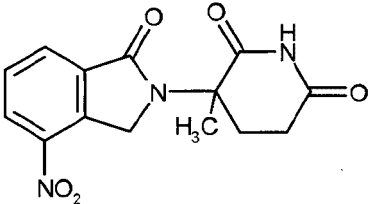
alternativamente, ciclar el compuesto de Fórmula (IV) de la etapa (1) en presencia de urea; la temperatura de reacción es de 50 a 250 °C; el tiempo de reacción es de 30 minutos a 24 horas; para proporcionar los compuestos correspondientes de Fórmula (I) en la reacción;

10 en estas condiciones:



N.º de secuencia / Fórmula	Compuesto de Fórmula (IV)	condiciones	Compuesto de Fórmula (I)
1		$\text{NaNH}_2$ O $\text{KNH}_2$	
2		$\text{NH}_2\text{CONH}_2$	
3		$\text{NaNH}_2$ O $\text{KNH}_2$	
4		$\text{NH}_2\text{CONH}_2$	
5		$\text{NaNH}_2$ O $\text{KNH}_2$	
6		$\text{NH}_2\text{CONH}_2$	

(continuación)

N.º de secuencia	Fórmula	Compuesto de Fórmula (IV)	condiciones	Compuesto de Fórmula (I)
7			NH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>	

alternativamente, amonolizar el compuesto de Fórmula (IV) de la etapa (1) en una condición alcalina para proporcionar el compuesto monoamida de Fórmula (IV'); después ciclar el compuesto monoamida de Fórmula (IV') en presencia de terc-butóxido de potasio o de carbonato de potasio para proporcionar el compuesto de Fórmula (I); alternativamente

5 continuar amonolizando el compuesto monoamida de Fórmula (IV') para proporcionar compuesto diamida de Fórmula (IV'') y después calentar el compuesto de Fórmula (IV'') para ciclarse para proporcionar el compuesto de Fórmula (I);

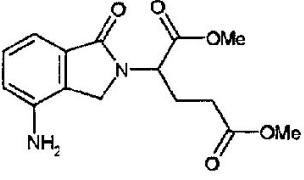
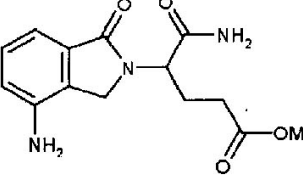
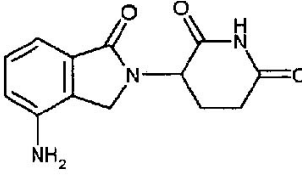
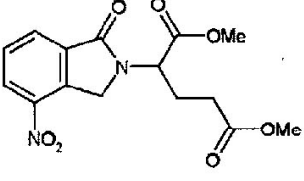
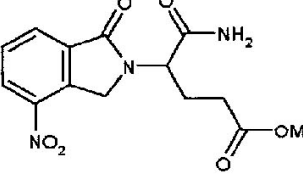
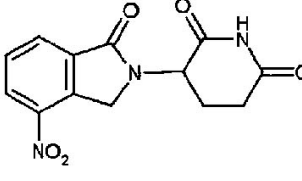
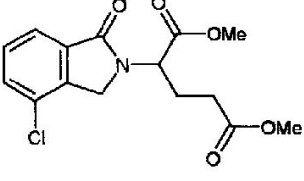
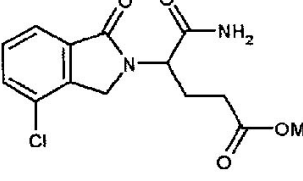
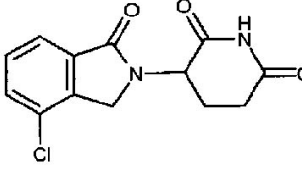
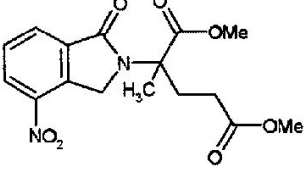
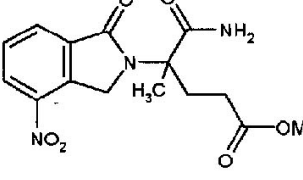
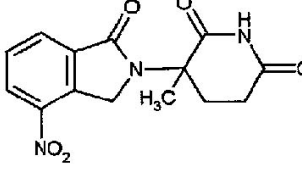
dichas condiciones de amonolización están: en presencia de un disolvente orgánico individual o mezcla de dos o más disolventes orgánicos seleccionados de amoniac/agua, amoniac/metanol, amoniac/tetrahidrofurano, amoniac/dioxano o amoniac/dimetilformamida; la temperatura de reacción está entre -20 °C y la temperatura de

10 reflujo; el tiempo de reacción para preparar el compuesto de Fórmula (IV') es de 10 minutos a 18 horas; el tiempo de reacción para producir el compuesto de Fórmula (IV'') es de 6 horas a 72 horas;

condiciones de reacción opcionales para ciclar los compuestos de Fórmula (IV') son: en presencia de álcali, se proporcionan por ciclación los compuestos de Fórmula (I); cuando dicho álcali es base orgánica metálica, la temperatura de reacción está entre -20 °C y temperatura de reflujo y el tiempo de reacción es de 10 minutos a 48

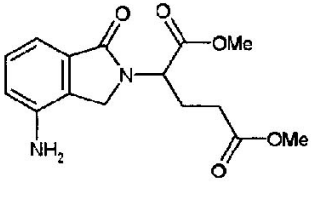
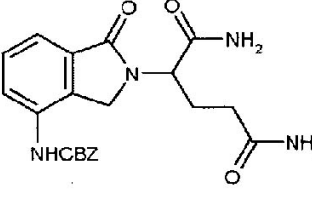
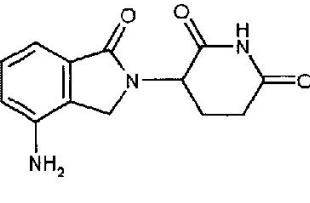
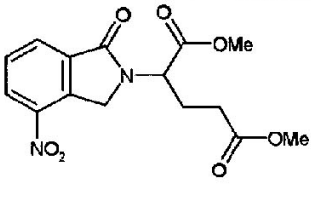
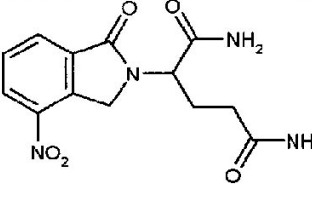
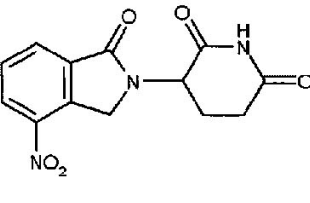
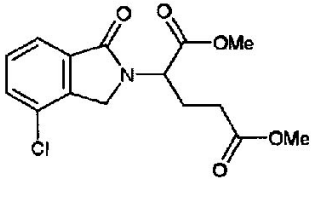
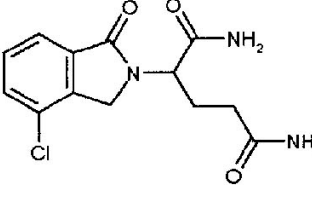
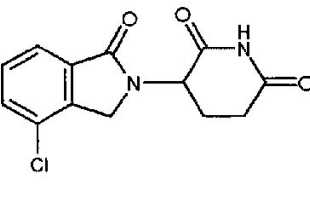
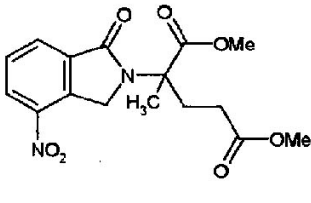
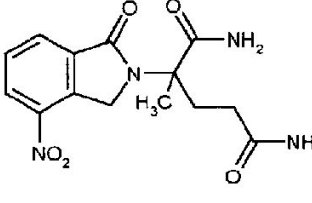
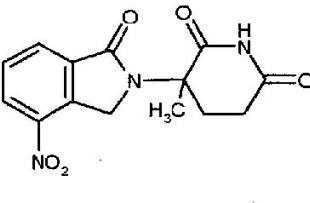
15 horas; cuando dicho álcali es base inorgánica, el disolvente de reacción se selecciona de acetónitrilo y tetrahidrofurano y la temperatura de reacción está entre 30 °C y temperatura de reflujo;

en estas condiciones:

N.º de secuencia \ Fórmula	Compuesto de Fórmula (IV)	Compuesto de Fórmula (IV')	Compuesto de Fórmula (I)
1			
2			
3			
4			

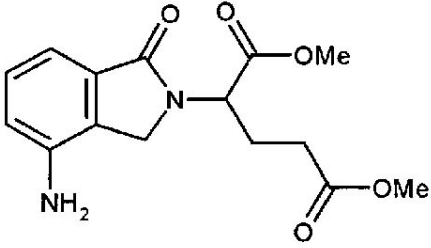
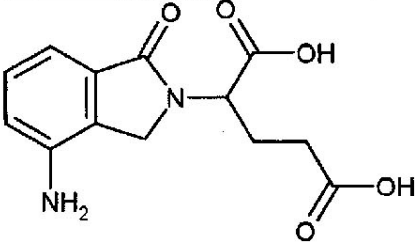
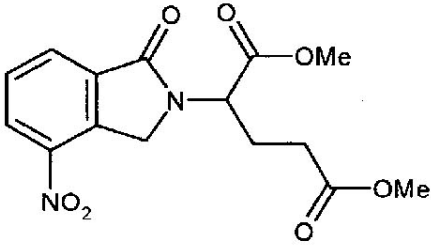
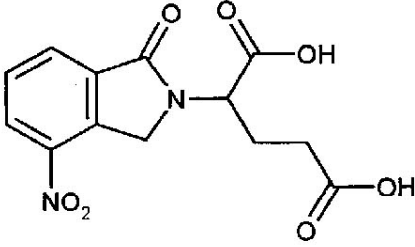
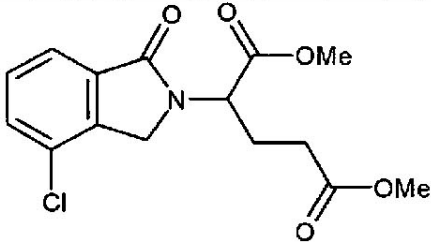
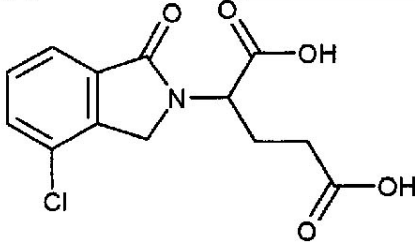
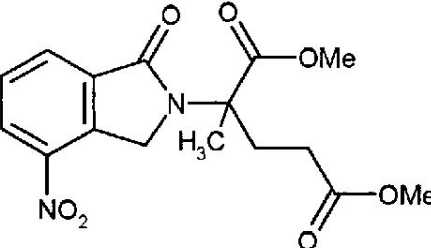
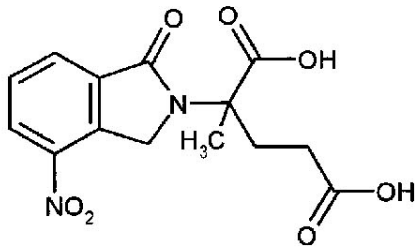
5 las condiciones de reacción opcionales de síntesis del compuesto de fórmula (I) por ciclación del compuesto de Fórmula (IV'') son: en presencia o no de formamida o ácido metanosulfónico, se proporciona por ciclación calentada el compuesto de Fórmula (I); la temperatura de reacción opcional es de 0 °C a 250 °C; el tiempo de reacción es de 10 minutos a 12 horas;

en estas condiciones:

N.º de secuencia \ Fórmula	Compuesto de Fórmula (IV)	Compuesto de Fórmula (IV'')	Compuesto de Fórmula (I)
1			
2			
3			
4			

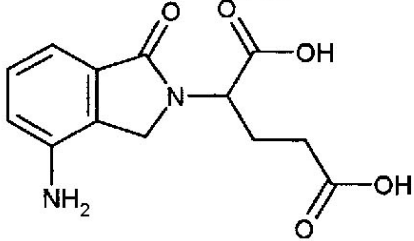
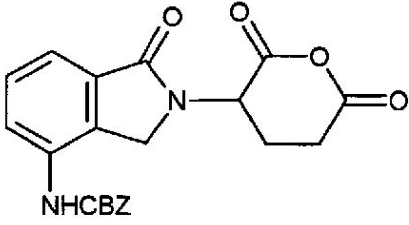
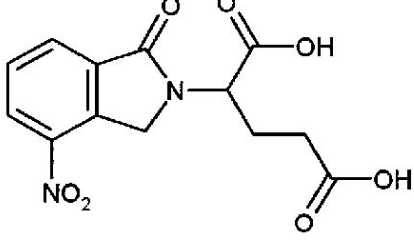
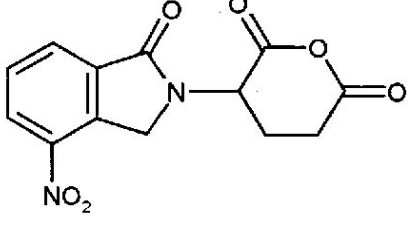
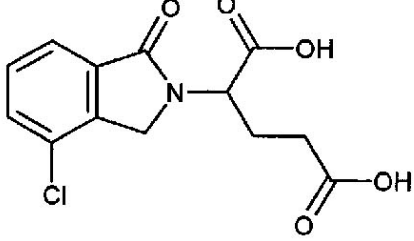
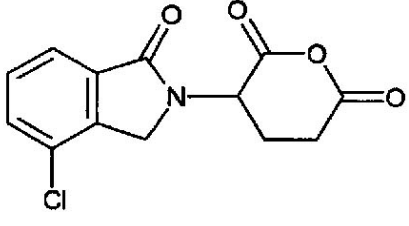
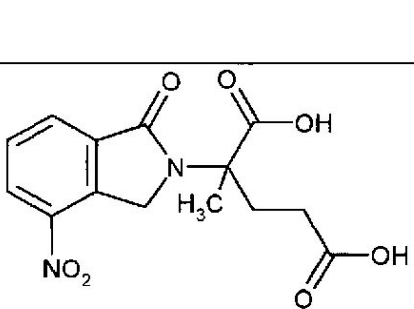
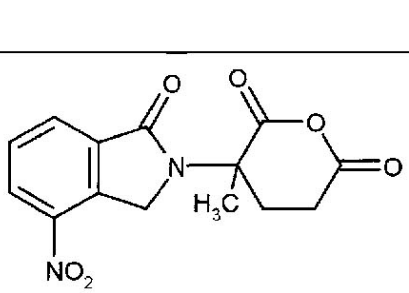
- alternativamente, hidrolizar el compuesto de Fórmula (IV) de la etapa (1) para producir un compuesto de Fórmula (V), con las condiciones de reacción donde el compuesto de Fórmula (IV) se sitúa en un sistema de mezclas de un disolvente orgánico y agua en proporción opcional y en el sistema alcalino a una temperatura, por reacción agitada se proporciona el compuesto de Fórmula (V), en el que dicha condición alcalina se selecciona de hidróxido de litio, hidróxido de sodio, carbonato de sodio y carbonato de potasio; dicha temperatura de reacción está entre -20 °C y la temperatura de reflujo; el tiempo de reacción es de 30 minutos a 24 horas:

en estas condiciones:

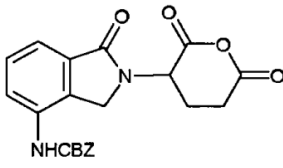
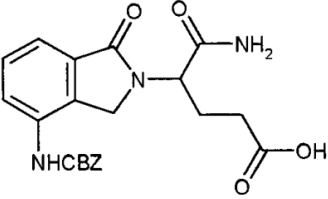
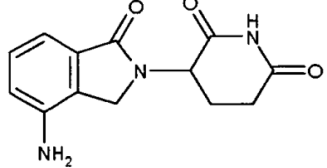
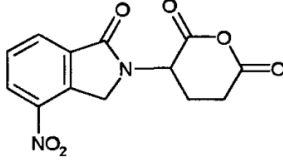
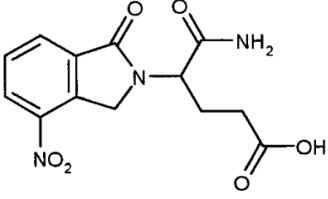
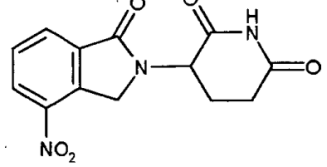
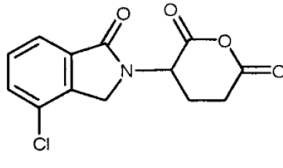
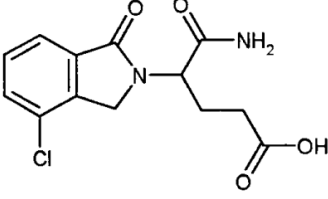
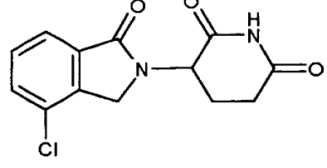
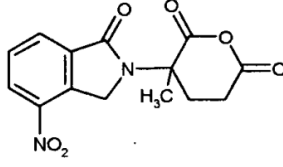
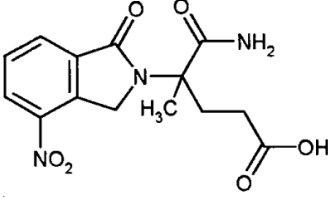
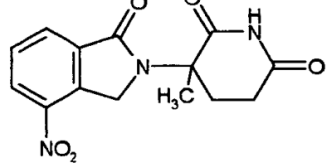
N.º de secuencia	Fórmula Compuesto de Fórmula (IV)	Fórmula Compuesto de Fórmula (V)
1		
2		
3		
4		

5 después de eso, ciclar el compuesto obtenido de Fórmula (V) para proporcionar un compuesto de Fórmula (VI) y con el procedimiento de reacción que rodea en seco una mezcla del compuesto de Fórmula (V), se agitan anhídrido acético y cantidad catalítica de piridina calentando con agitación y después el reactivo se concentra hasta sequedad para proporcionar el compuesto de Fórmula (VI), en el que la temperatura de reacción está entre temperatura ambiente y 120 °C y el tiempo de reacción es de 1 minuto a 12 horas;

en estas condiciones:

N.º de secuencia \ Fórmula	Compuesto de Fórmula (V)	Compuesto de Fórmula (VI)
1		
2		
3		
4		

- posteriormente, abrir anillo amonolizando el compuesto de Fórmula (VI) para proporcionar un compuesto de Fórmula (VII), y después ciclar el compuesto de Fórmula (VII) en presencia de un agente de condensación para proporcionar el compuesto de Fórmula (I);
- 5 en estas condiciones:

N.º de Secuencia	Fórmula Compuesto de Fórmula (VI)	Compuesto de Fórmula (VII)	Compuesto de Fórmula (I)
1			
2			
3			
4			

5 16. Un compuesto de Fórmula (IV) o de Fórmula (VI), que se selecciona a partir de los siguientes compuestos:

