(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 535 290**

(51) Int. Cl.:

C07D 401/04 (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01)
C07D 405/14 (2006.01)
C07D 409/14 (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01)
A61K 31/4525 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.05.2009** **E 09755262 (4)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.03.2015** **EP 2291365**

(54) Título: **Compuestos de isoindolina sustituidos en posición 5**

(30) Prioridad:

30.05.2008 US 130445

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
08.05.2015

(73) Titular/es:

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

(72) Inventor/es:

MULLER, GEORGE W.;
CHEN, ROGER S. C.;
RUCHELMAN, ALEXANDER L.;
ZHANG, WEIHONG;
MAN, HON-WAH y
KHALIL, EHAB M.

(74) Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 535 290 T3

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

DESCRIPCIÓN

Compuestos de isoindolina sustituidos en posición 5

1. Campo de la invención

La presente invención se refiere a un compuesto de isoindol 5-sustituido como se define en la reivindicación y una composición farmacéutica que comprende el compuesto y dicho compuesto para su uso en un procedimiento para tratar, prevenir y controlar varios trastornos como se define en las reivindicaciones.

2. Antecedentes de la invención

2.1 Patobiología de cáncer y otras enfermedades

El cáncer se caracteriza principalmente por un aumento en el número de células anormales derivadas de un tejido normal dado, invasión de tejidos adyacentes por estas células anormales, propagación linfática o transmitida por la sangre de células malignas a ganglios linfáticos regionales y a sitios distantes (metástasis). Datos clínicos y estudios biológicos moleculares indican que el cáncer es un proceso de múltiples etapas que comienza con cambios preneoplásicos menores, que puede avanzar a neoplasia en ciertas condiciones. La lesión neoplásica puede evolucionar clonalmente y desarrollar una capacidad creciente de invasión, crecimiento, metástasis, y heterogeneidad, especialmente en condiciones en las que las células neoplásicas escapan de la vigilancia inmune del huésped. Roitt, I., Brostoff, J y Kale, D., Immunology, 17,1-17,12 (3rd ed., Mosby, St. Louis, Mo., 1993).

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

Muchos tipos de cáncer están asociados con la formación de vasos sanguíneos nuevos, un proceso conocido como angiogénesis. Se han aclarado varios de los mecanismos implicados en angiogénesis inducida por tumor. El más directo de estos mecanismos es la secreción por células tumorales de citoquinas con propiedades angiogénica. Los ejemplos de estas citocinas incluyen el factor de crecimiento fibroblástico básico y ácido (a, b-FGF), angiogenina, factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y TNF-α. Por otra parte, las células tumorales pueden liberar péptidos angiogénicos a través de la producción de proteasas y la posterior ruptura de la matriz extracelular donde están almacenadas algunas citoquinas (por ejemplo, b-FGF). La angiogénesis también puede ser inducida indirectamente a través de la contratación de células inflamatorias (particularmente macrófagos) y su posterior liberación de citoquinas angiogénicas (por ejemplo, TNF-α, bFGF).

Una variedad de otras enfermedades y trastornos también están asociados con, o caracterizados por angiogénesis no deseada. Por ejemplo, la angiogénesis mejorada o no regulada ha estado implicada en una serie de enfermedades y afecciones médicas incluyendo, sin limitarse a, enfermedades neovasculares oculares, enfermedades neovasculares coroidales, enfermedades neovasculares de retina, rubeosis (neovascularización del ángulo), enfermedades virales, enfermedades genéticas, enfermedades inflamatorias, enfermedades alérgicas y enfermedades autoinmunes. Los ejemplos de tales enfermedades y afecciones incluyen, pero no se limitan a: retinopatía diabética; retinopatía del prematuro; rechazo al injerto de córnea; glaucoma neovascular; fibroplasia retrolenticular; artritis y vitreorretinopatía proliferativa.

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

2.2 Procedimientos de tratamiento de cáncer

La terapia actual de cáncer puede implicar cirugía, quimioterapia, terapia hormonal y/o tratamiento de radiación para erradicar las células neoplásicas en un paciente (véase, por ejemplo, Stockdale, 1998, Medicine, vol. 3, Rubenstein y Federman, eds., capítulo 12, sección IV). Recientemente, la terapia contra el cáncer también podría implicar terapia biológica o inmunoterapia. Todos estos enfoques presentan inconvenientes importantes para el paciente. La cirugía, por ejemplo, puede estar contraindicada debido a la salud de un paciente o puede ser inaceptable para el paciente. Además, la cirugía no puede eliminar completamente el tejido neoplásico. La terapia de radiación sólo es efectiva cuando el tejido neoplásico exhibe una mayor sensibilidad a la radiación que el tejido normal. La terapia de radiación también a menudo puede provocar efectos secundarios. La terapia hormonal rara vez se administra como un solo agente. Aunque la terapia hormonal puede ser eficaz, a menudo se utiliza para impedir o retrasar la recurrencia de cáncer después de que otros tratamientos han eliminado la mayoría de las células cancerosas. Las inmunoterapias y terapias biológicas están limitadas en número y pueden producir efectos secundarios como erupciones o

hinchazones, síntomas similares a la gripe, incluyendo fiebre, escalofríos y fatiga, problemas del aparato digestivo o reacciones alérgicas.

Con respecto a la quimioterapia, hay una variedad de agentes quimioterapéuticos disponibles para el tratamiento del cáncer. Una mayoría de agentes quimioterapéuticos contra el cáncer actúan inhibiendo la síntesis de ADN, ya sea directa o indirectamente inhibiendo la biosíntesis de precursores de trifosfato de desoxirribonucleótidos, para evitar la replicación del ADN y la división concomitante celular. Gilman et al., Goodman y Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics, Décima edición. (McGraw Hill, Nueva York).

A pesar de la disponibilidad de una variedad de agentes quimioterapéuticos, la quimioterapia tiene muchos inconvenientes. Stockdale, Medicine, vol. 3, Rubenstein y Federman, eds., capítulo 12, sección 10, 1998. Casi todos los agentes quimioterapéuticos son tóxicos y la quimioterapia causa efectos secundarios importantes y a menudo peligrosos, incluyendo náusea severa depresión de la médula ósea e inmunosupresión. Además, incluso con la administración de combinaciones de agentes quimioterapéuticos, muchas de las células tumorales son resistentes o desarrollan resistencia a los agentes quimioterapéuticos. De hecho, esas células resistentes a los agentes quimioterapéuticos particulares utilizados en el protocolo de tratamiento a menudo resultan resistentes a otros fármacos, incluso si aquellos agentes actúan por un mecanismo diferente de aquellos de los fármacos utilizados en el tratamiento específico. Este fenómeno se conoce como resistencia a múltiples fármacos o fármacos pleiotrópicos. Debido a la resistencia a fármacos, muchos cánceres demuestran ser o se vuelven refractarios a protocolos de tratamiento quimioterapéuticos estándar.

Otras enfermedades o afecciones asociadas a, o caracterizadas por, angiogénesis no deseada también son difíciles de tratar. Sin embargo, se han propuesto algunos compuestos tal como protamina, hepaina y esteroides por ser útiles en el tratamiento de ciertas enfermedades específicas. Taylor et al., Nature 297:307 (1982); Folkman et al., Science 221:719 (1983); y Patentes Estadounidenses No. 5.001.116 y 4.994.443.

Aún así, hay una importante necesidad de procedimientos eficaces de tratamiento, prevención y control de cáncer y otras enfermedades y afecciones, especialmente para las enfermedades que son refractarias a tratamientos estándar, tales como la cirugía, radioterapia, quimioterapia y terapia hormonal, reduciendo o evitando al mismo tiempo toxicidades y efectos secundarios asociados con las terapias convencionales.

3. Compendio de la invención

La presente invención se refiere a un compuesto de la reivindicación 1 y una composición farmacéutica del mismo. La presente invención también se refiere al compuesto de la reivindicación 1 para su uso en un procedimiento para tratar, controlar o prevenir varias enfermedades y trastornos como se define en las reivindicaciones. La presente invención también se refiere al compuesto de la reivindicación 1 para su uso en el procedimiento para tratar, controlar o prevenir varias enfermedades y trastornos como se define en las reivindicaciones, en el que el procedimiento además comprende la administración de uno o más agentes activos adicionales. La presente invención además se refiere al compuesto de la reivindicación 1 para su uso en el procedimiento para tratar, controlar o prevenir varias enfermedades y trastornos como se define en las reivindicaciones, en el que el compuesto es administrado por vía oral o parenteral. La presente invención además se refiere a una forma de dosificación unitaria simple que comprende un compuesto de la reivindicación 1. La presente invención también se refiere a la forma de dosificación unitaria simple que comprende un compuesto de la reivindicación 1 que es apropiado para la administración oral o parenteral.

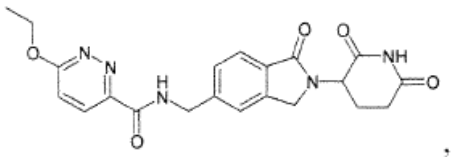
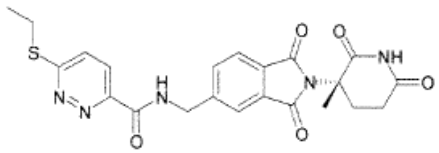
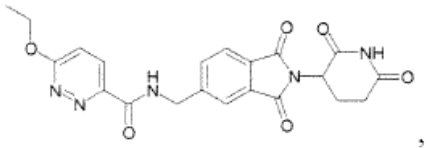
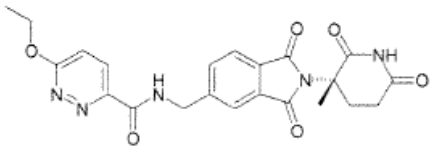
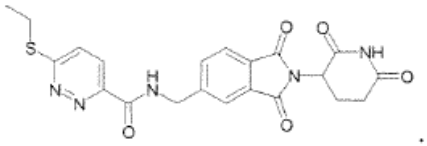
4. Descripción detallada de la invención

En realizaciones particulares, un compuesto de la presente invención, es administrado en combinación con otro medicamento ("segundo agente activo") o tratamiento. Los segundos agentes activos incluyen moléculas pequeñas y moléculas grandes (por ejemplo, proteínas y anticuerpos), ejemplos de los cuales se proporcionan en el presente documento, así como células madre. Los procedimientos, o terapias, que se pueden utilizar en combinación con la administración de los compuestos de la presente invención incluyen, pero no se limitan a, cirugía, transfusiones de sangre, inmunoterapia, terapia biológica, terapia de radiación, y otras terapias no basadas en fármacos utilizadas actualmente para tratar, prevenir o controlar diversos trastornos descritos en el presente documento.

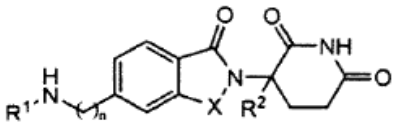
La presente invención también contempla composiciones farmacéuticas (por ejemplo, formas de dosificación unitarias simples) que se pueden utilizar en los procedimientos descritos en este documento. Las composiciones farmacéuticas particulares comprenden un compuesto de la presente invención, o una sal aceptable para uso farmacéutico, solvato, estereoisómero o profármaco del mismo, y opcionalmente un segundo agente activo.

4.1 Compuestos

La presente invención se refiere a un compuesto, que se selecciona de:


,

,

,

y

.

Como se divulga en la presente memoria son compuestos de fórmula (I):



(I)

y sales aceptables para uso farmacéutico, solvatos y estereoisómeros de los mismos, en el que:

n es 0 o 1;

X es CH_2, C=O, o C=S;

R^1 es

a) $-(CH_2)_mR^3$ o $-CO(CH_2)_mR^3$, en el que

m es 0, 1, 2, o 3; y

R^3 es heteroarilo o arilo de 5-10 miembros, opcionalmente sustituido con uno o más halógeno;

b) $-C=YR^4$, en el que

Y es O o S; y

R^4 es:

Alquilo (C_1-C_{10}); alcoxi (C_1-C_{10});

Alquilo (C0-C10)-(heteroarilo o heterociclo de 5 a 10 miembros), dicho heteroarilo o heterociclo opcionalmente sustituido con uno o más de alquilo (C_1-C_6), halógeno, oxo, alcoxi (C_1-C_6), o -Z-alquilo(C_1-C_6), en el que Z es S o SO_2, y en donde dicho alquilo (C_1-C_6) puede estar opcionalmente sustituido con uno o más halógeno;

Alquilo (C0-C10)-(arilo de 5 a 10 miembros), dicho arilo opcionalmente sustituido con uno o más de: halógeno; alcoxi (C_1-C_6), el mismo opcionalmente sustituido con uno o más halógeno; alquilo (C_1-C_6), el mismo opcionalmente sustituido con uno o más halógeno; o -Z-alquilo (C_1-C_6), en el que Z es S o SO_2, y en donde dicho alquilo (C_1-C_6) puede estar opcionalmente sustituido con uno o más halógeno; o alquilo (C_1-C_6)-CO-O-R^{12}, en el que R^{12} es H o alquilo (C_1-C_6); o

c) -C=ZNHR^6, en el que

Z es O o S; y

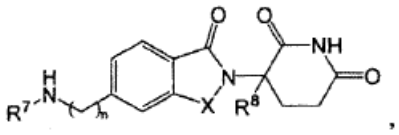
R^6 es:

Alquilo (C_1-C_{10}); alcoxi (C_1-C_{10});

Heteroarilo o arilo de 5 a 10 miembros, opcionalmente sustituido con uno o más de: halógeno; ciano; alquilenodioxi (C_1-C_6); alcoxi (C_1-C_6), el mismo opcionalmente sustituido con uno o más halógeno; alquilo (C_1-C_6), el mismo opcionalmente sustituido con uno o más halógeno; o alquiltio (C_1-C_6), el mismo opcionalmente sustituido con uno o más halógeno; y

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

Como se divulga en la presente memoria son compuestos de fórmula (II):



(II)

y sales aceptables para uso farmacéutico, solvatos y estereoisómeros de los mismos, en el que:

n es 0 o 1;

X es CH_2, o C=O;

R^2 es -$(CH_2)_m$R^9, en el que m es 0, 1, 2, o 3, y R^9 es heteroarilo o arilo de 5-10 miembros, opcionalmente sustituido con uno o más halógeno; y

R^8 es H o alquilo (C_1-C_6).

Opcionalmente, X es C=O. Opcionalmente, X es CH_2.

Opcionalmente, n es 0 Opcionalmente, n es1.

Opcionalmente, m es 0. Opcionalmente, m es 1

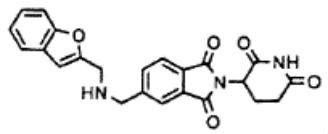
Opcionalmente, m es 2. Opcionalmente m es 3.

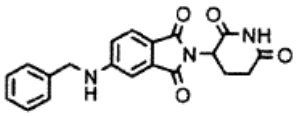
Opcionalmente R^9 es arilo de 5-10 miembros. Opcionalmente, R^9 es fenilo, opcionalmente sustituido con uno o más halógeno.

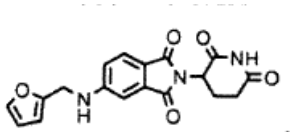
Opcionalmente, R^9 es heteroarilo de 5-10 miembros. Opcionalmente, R^9 es furilo o benzofurilo.

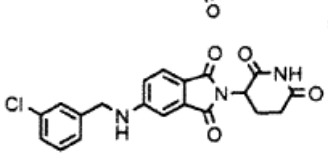
Opcionalmente, R^8 es H. Opcionalmente R^8 es alquilo (C_1-C_6). Opcionalmente, R^8 es metilo.

Los ejemplos de referencia incluyen, pero no se limitan a, aquellos que se detallan más abajo, o una sal aceptable para uso farmacéutico, solvato (por ejemplo, hidrato), o estereoisómero del mismo:

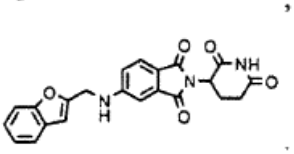




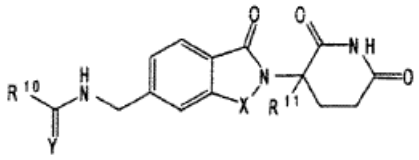




o



Como se divulga en la presente memoria compuestos de fórmula (III)



(III)

y sales aceptables para uso farmacéutico, solvatos y estereoisómeros de los mismos, en el que:

X es CH_2 o C=O;

Y es O o S;

R^{10} es:

Alquilo (C_1-C_{10}); alcoxi (C_1-C_{10});

Alquilo (C0-C10)-(heteroarilo o heterociclo de 5 a 10 miembros), dicho heteroarilo o heterociclo opcionalmente sustituido con uno o más de alquilo (C_1-C_6), el mismo sustituido con uno o más halógeno; halógeno; oxo; alcoxi (C_1-C_6), el mismo sustituido con uno o más halógeno; o -Z-alquilo(C_1-C_6), en el que Z es S o SO_2, y en donde dicho alquilo (C_1-C_6) puede estar opcionalmente sustituido con uno o más halógeno;

Alquilo (C0-C_{10})-(arilo de 5 a 10 miembros), dicho arilo opcionalmente sustituido con uno o más de: halógeno; alcoxi (C_1-C_6), el mismo opcionalmente sustituido con uno o más halógeno; alquilo (C_1-C_6), el mismo opcionalmente sustituido con uno o más halógeno; o -Z-alquilo (C_1-C_6), en el que Z es S o SO_2, y en donde dicho alquilo (C_1-C_6) puede estar opcionalmente sustituido con uno o más halógeno; o

alquilo (C_1-C_6)-CO-O-R^{12}, en el que R^{12} es H o alquilo (C_1-C_6); y

R^{11} es H o alquilo (C_1-C_6).

Opcionalmente, X es CH_2. Opcionalmente, X es C=O.

Opcionalmente, Y es O. Opcionalmente, Y es S.

Opcionalmente, R^{10} es alquilo (C_1-C_{10}). Opcionalmente, R^{10} es alquilo (C_5-C_{10}). Opcionalmente, R^{10} es pentilo o hexilo.

Opcionalmente, R^{10} es alcoxi (C_1-C_{10}). Opcionalmente, R^{10} es alcoxi (C_5-C_{10}). Opcionalmente, R^{10} es pentiloxi o hexiloxi.

Opcionalmente, R^{10} es heteroarilo de 5 a 10 miembros. Opcionalmente, R^{10} es tiofenoilo o furilo.

Opcionalmente, R^{10} es arilo de 5 a 10 miembros, opcionalmente sustituido con uno o más halógeno. Opcionalmente, R^{10} es fenilo, opcionalmente sustituido con uno o más halógeno.

Opcionalmente, R^{10} es arilo o heteroarilo de 5 a 10 miembros, opcionalmente sustituido con alquilo (C_1-C_6) o alcoxi (C_1-C_6), los mismos opcionalmente sustituidos con uno o más halógeno. Opcionalmente, R^{10} es fenilo sustituido con alquilo (C_1-C_3) o alcoxi (C1-C3) sustituido con uno o más halógeno. Opcionalmente, R^{10} es fenilo sustituido con metilo o metoxi, sustituido con 1, 2, o 3 halógenos.

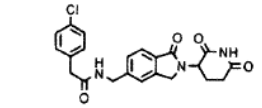
Opcionalmente, R^{10} es arilo o heteroarilo sustituido con -S-alquilo (C_1-C_6), en donde dicho mismo alquilo opcionalmente sustituido con uno o más halógeno. Opcionalmente, R^{10} es arilo o heteroarilo sustituido con -SO_2-alquilo (C_1-C_6), en donde dicho mismo alquilo opcionalmente sustituido con uno o más halógeno.

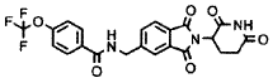
Opcionalmente, R^{10} es alquilo (C_1-C_6)-CO-O-R^{12}, y R^{12} es alquilo (C_1-C_6). Opcionalmente, R^{10} es butil-CO-O-tBu.

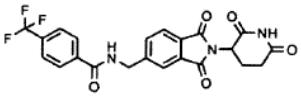
Opcionalmente, R^{10} es alquilo (C_1-C_6)-CO-O-R^{12}, y R^{12} es H. Opcionalmente, R^{10} es butil-COOH.

Opcionalmente, R^{11} es H. Opcionalmente, R^{11} es alquilo (C_1-C_6). Opcionalmente, R^{11} es metilo.

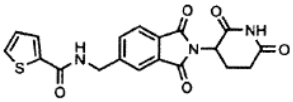
Los ejemplos de referencia incluyen, pero no se limitan a, aquellos que se detallan más abajo, o a sal aceptable para uso farmacéutico, solvato (por ejemplo, hidrato), o estereoisómero del mismo:



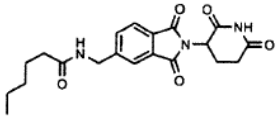




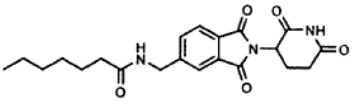
,



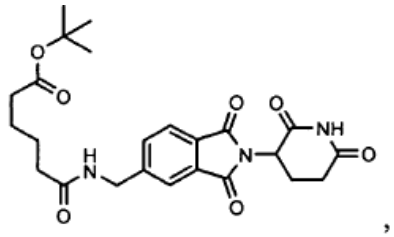
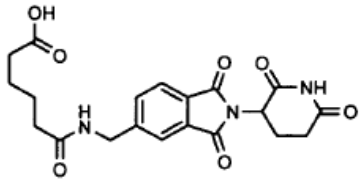
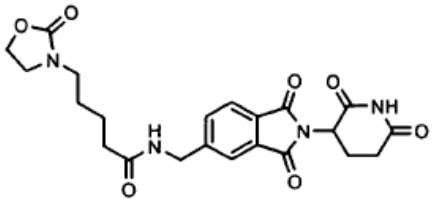
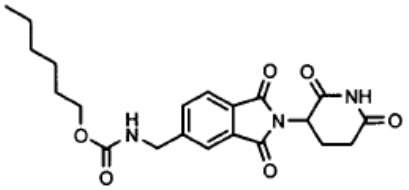
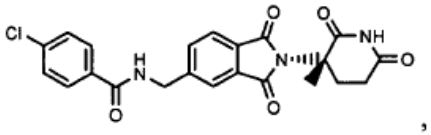
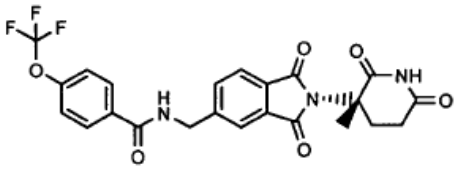
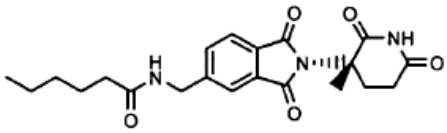
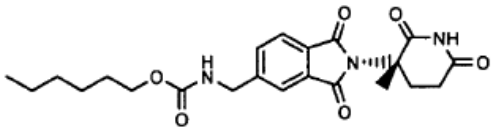
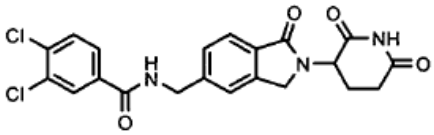
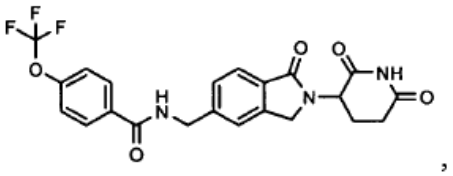
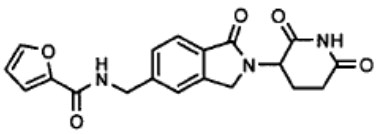
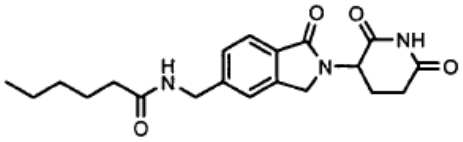
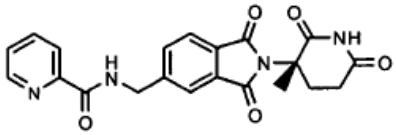
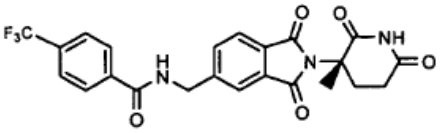
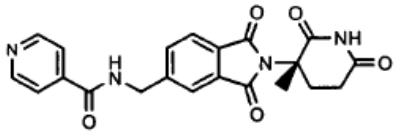
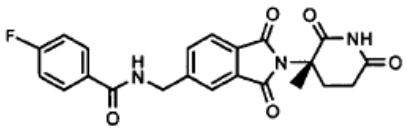
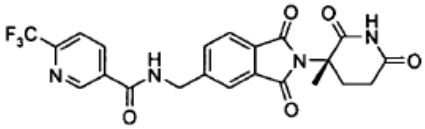
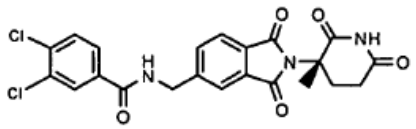
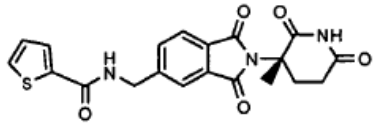
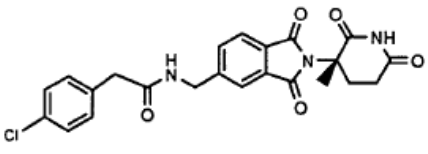
,

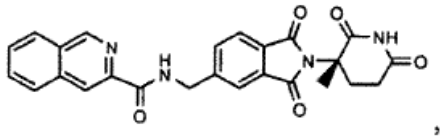


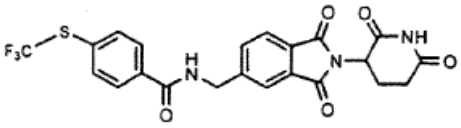
,

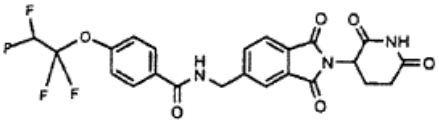


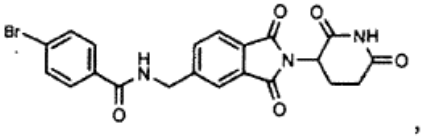
,

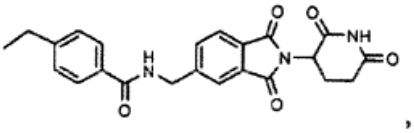

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

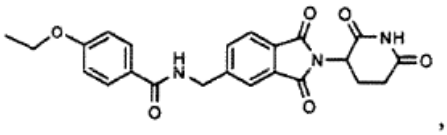

,

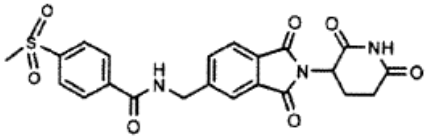

,

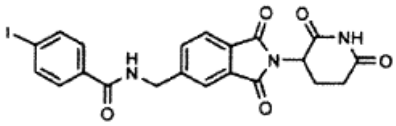

,

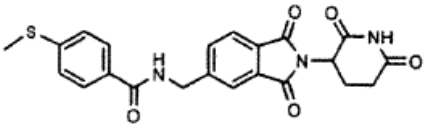

,

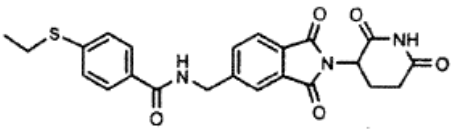

,

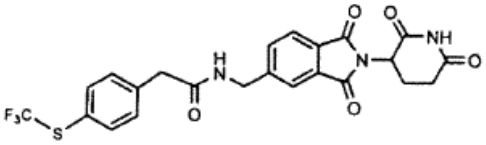

,

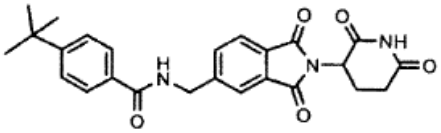

,

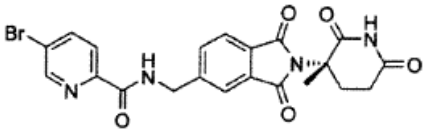

,

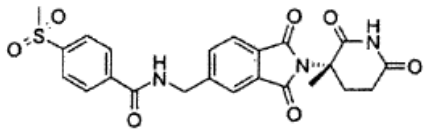

,

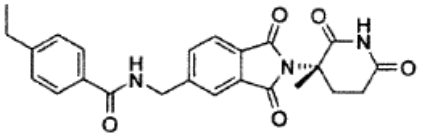

,

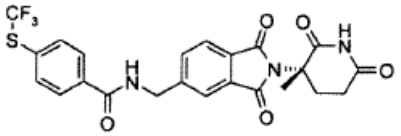

,

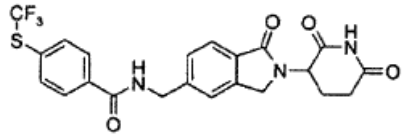

,

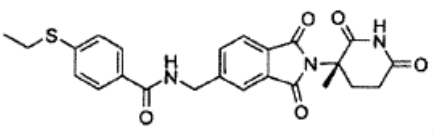

,

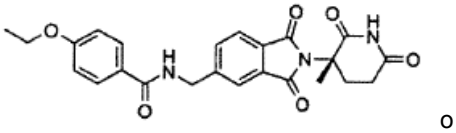

,

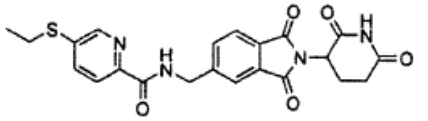

,


,

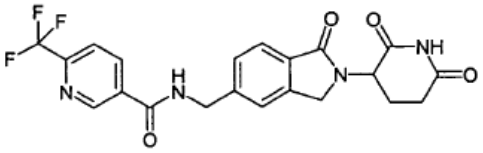
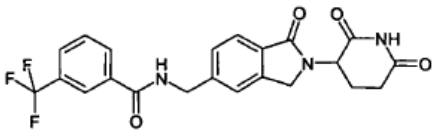
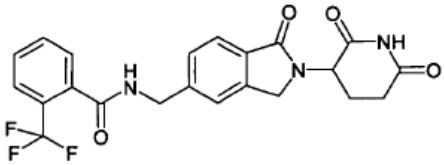
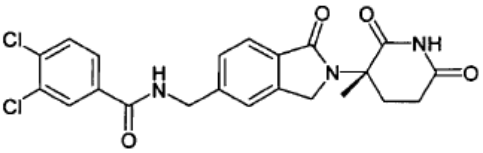
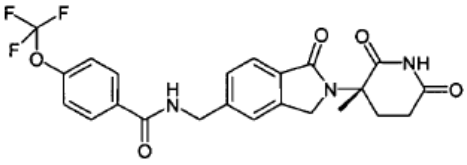
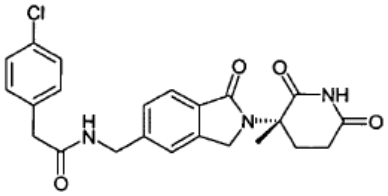
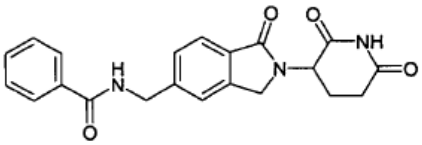
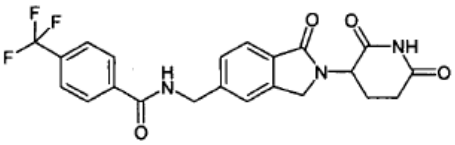
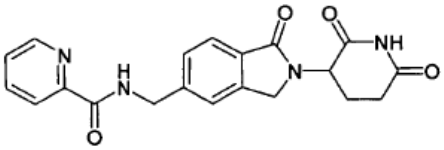
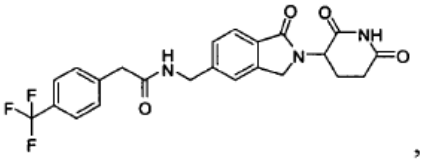
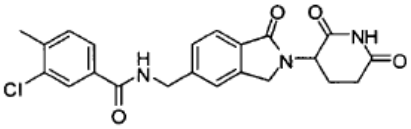
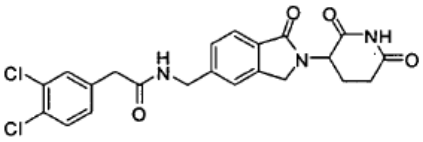
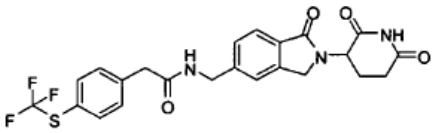
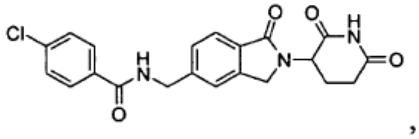
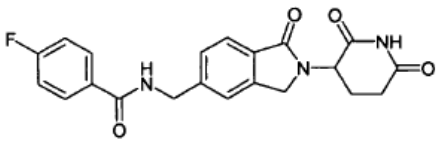
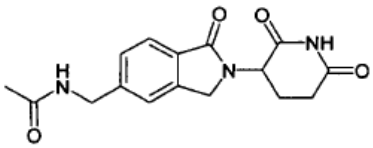
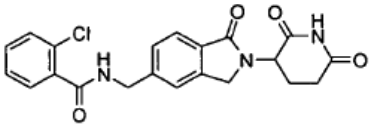
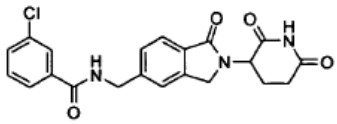
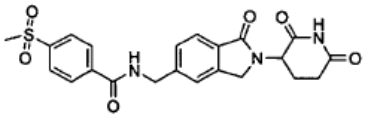
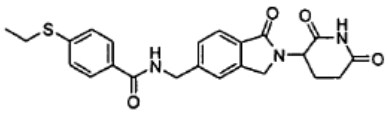

,

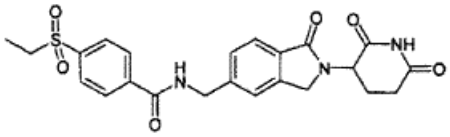

,

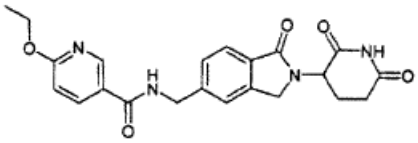

o

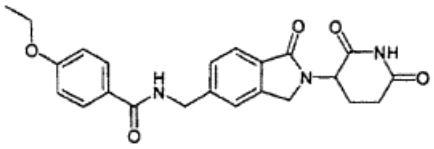

.

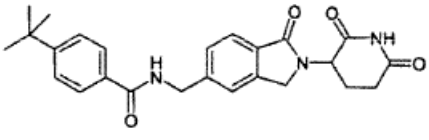
Otros ejemplos de referencia incluyen, pero no se limitan a, aquellos que se detallan más abajo, o a sal aceptable para uso farmacéutico, solvato (por ejemplo, hidrato), o estereoisómero del mismo:

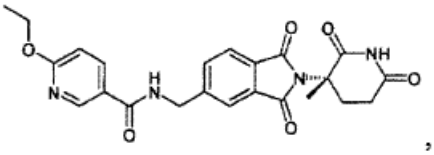

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

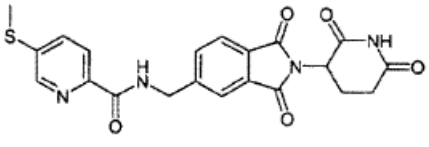

,

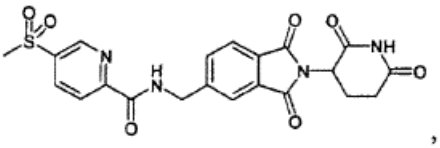

,

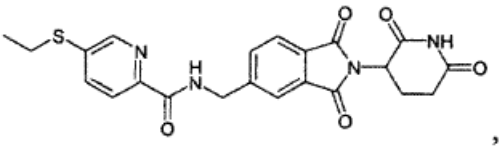

,

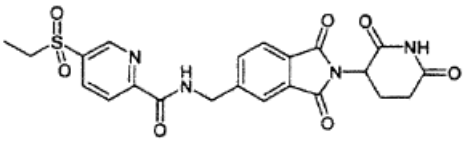

,

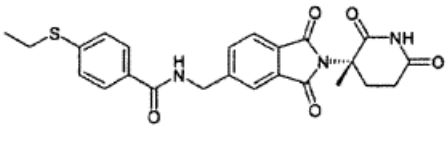

,

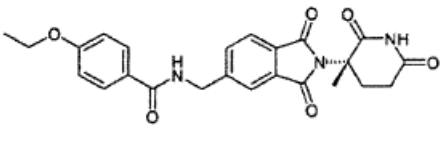

,

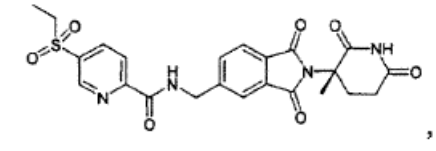

,

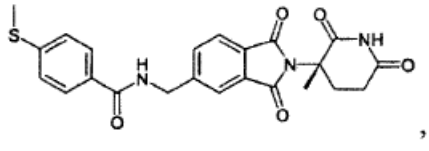

,

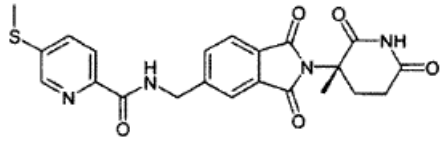

,

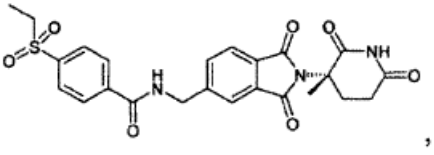

,

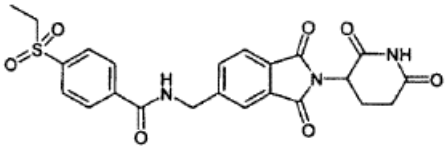

,

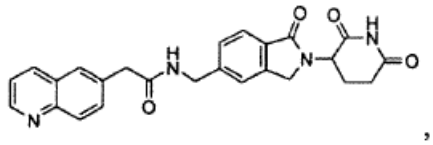

,

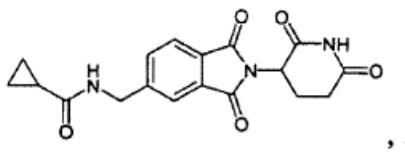

,

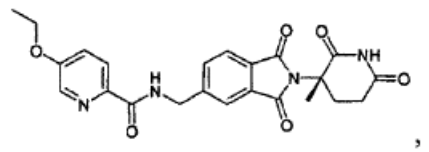

,

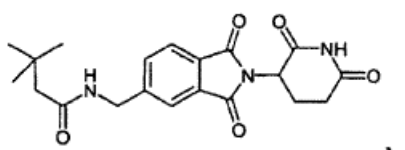

,

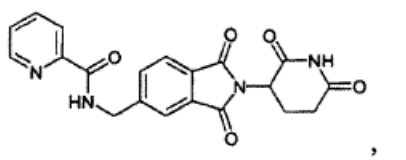

,

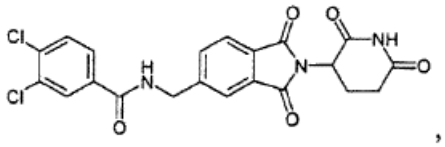

,

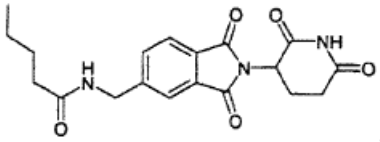

,

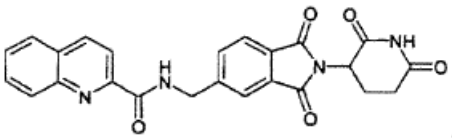

,

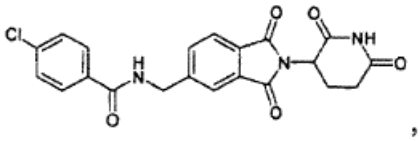

,

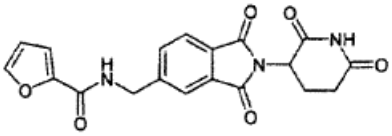

,

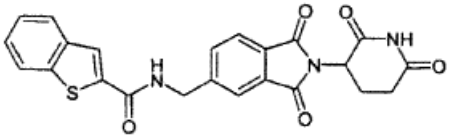

,

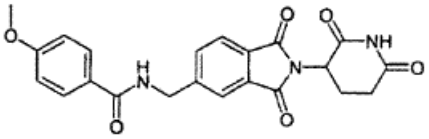

,

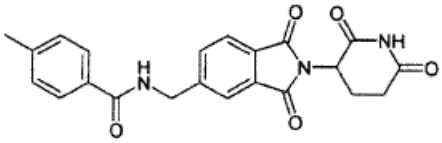

,

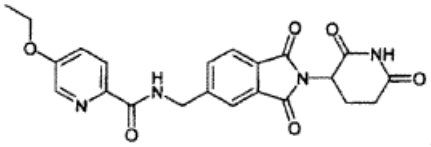

,

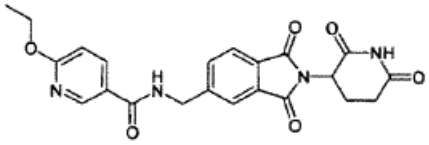

,

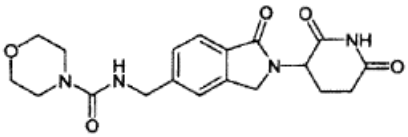

,

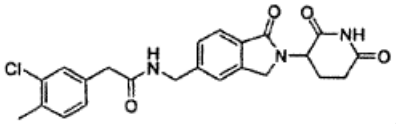

,

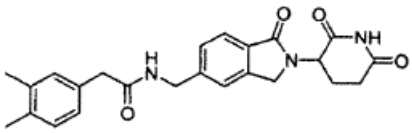

,

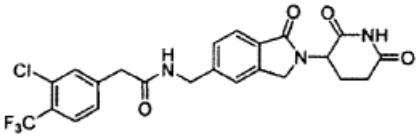

,

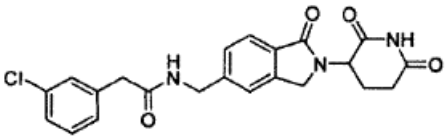

,

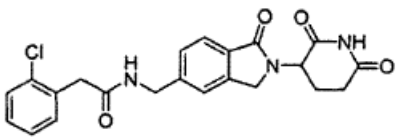

,

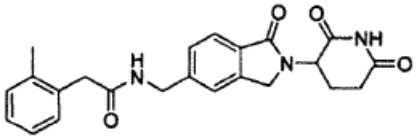

,

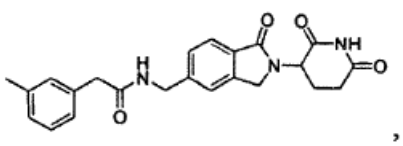

,

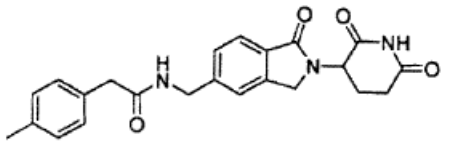

,

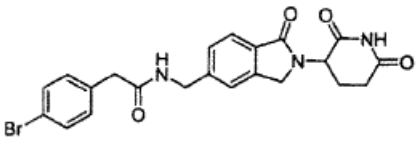

,

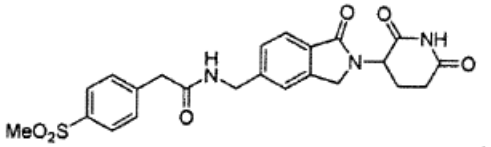

,

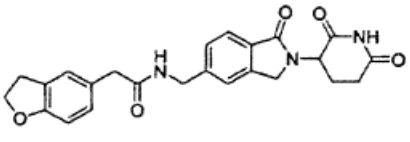

,

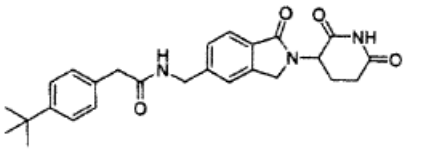

,

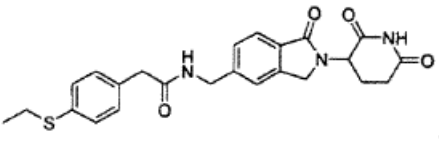


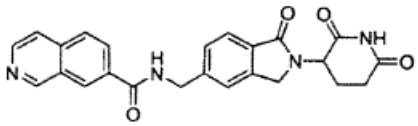


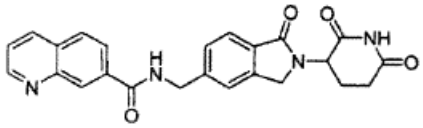


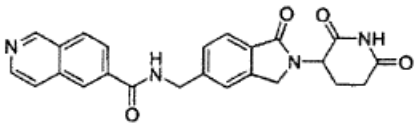


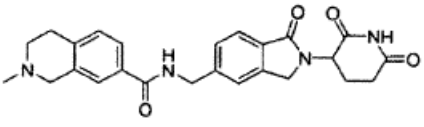


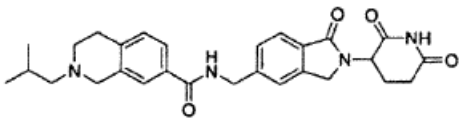


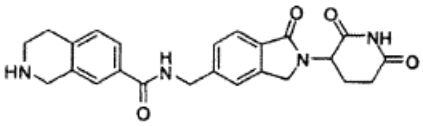


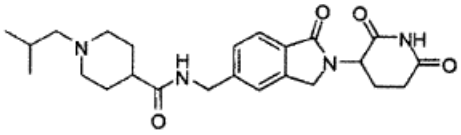


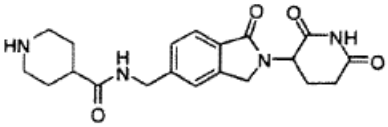


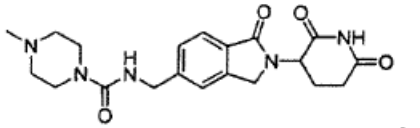




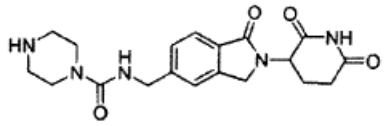




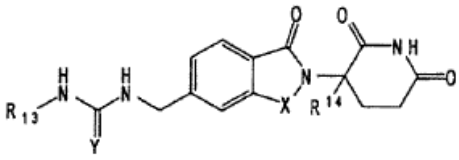




o



Como se divulga en la presente memoria son compuestos de fórmula (IV):



(IV)

y sales aceptables para uso farmacéutico, solvatos y estereoisómeros de los mismos, en el que:

X es CH_2 o C=O;

Y es O o S;

R^{13} es:

Alquilo (C_1-C_{10}); alcoxi (C_1-C_{10});

Heteroarilo o arilo de 5 a 10 miembros, opcionalmente sustituido con uno o más de: halógeno; ciano; alquilenodioxi (C_1-C_6); alcoxi (C_1-C_6), el mismo opcionalmente sustituido con uno o más halógeno; alquilo (C_1-C_6), el mismo opcionalmente sustituido con uno o más halógeno; o alquiltio (C_1-C_6), el mismo opcionalmente sustituido con uno o más halógeno; y

R^{14} es H o alquilo (C_1-C_6).

Opcionalmente, X es CH_2. Opcionalmente, X es C=O.

Opcionalmente, Y es O. Opcionalmente, Y es S.

Opcionalmente, R^{13} es alquilo (C_1-C_{10}). Opcionalmente, R^{13} es alquilo (C5-C6). Opcionalmente, R^{13} es propilo, butilo, pentilo o hexilo.

Opcionalmente, R^{13} es alcoxi (C_1-C_{10}).

Opcionalmente, R^{13} es heteroarilo o arilo de 5 a 10 miembros, opcionalmente sustituido con ciano.

Opcionalmente, R^{13} es heteroarilo o arilo de 5 a 10 miembros, opcionalmente sustituido con alquilenodioxi (C_1-C_6). Opcionalmente, R^{13} es fenilo, opcionalmente sustituido metilenodioxi.

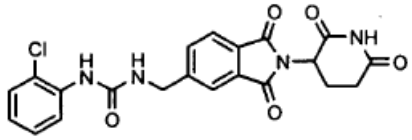
Opcionalmente, R^{13} es heteroarilo o arilo de 5 a 10 miembros, opcionalmente sustituido con uno o más halógeno. Opcionalmente, R^{13} es fenilo, opcionalmente sustituido con uno o más halógeno.

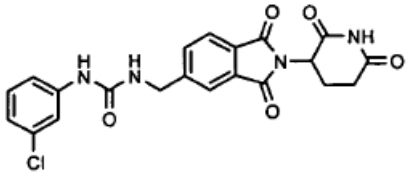
Opcionalmente, R^{13} es heteroarilo o arilo de 5 a 10 miembros, opcionalmente sustituido con alquilo (C_1-C_6) o alcoxi (C_1-C_6), los mismos opcionalmente sustituidos con uno o más halógenos. Opcionalmente, R^{13} es fenilo, opcionalmente sustituido con metilo o metoxi, los mismos opcionalmente sustituidos con 1, 2, o 3 halógenos.

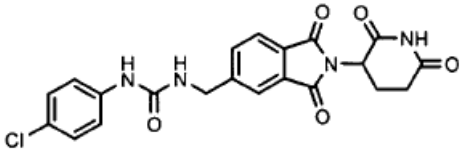
Opcionalmente, R^{13} es heteroarilo o arilo de 5 a 10 miembros, opcionalmente sustituido con alquiltio (C_1-C_6), los mismos opcionalmente sustituidos con uno o más halógenos.

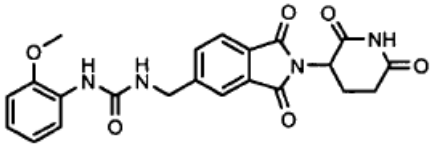
Opcionalmente, R^{14} es H. En otra realización , R^{14} es alquilo C_1-C_6). Opcionalmente, R^{14} es metilo

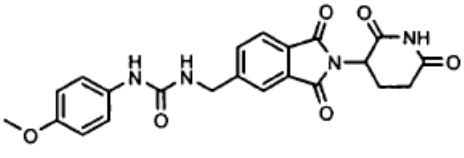
Los ejemplos de referencia incluyen, pero no se limitan a, aquellos que se detallan más abajo, o una sal aceptable para uso farmacéutico, solvato (por ejemplo, hidrato), o estereoisómero del mismo:

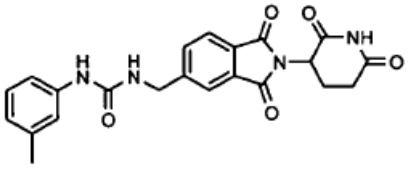

,

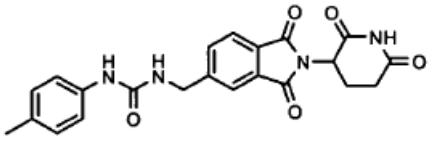

,

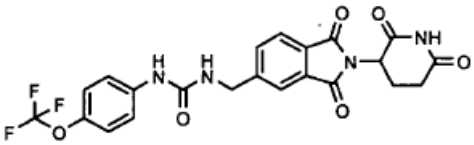

,

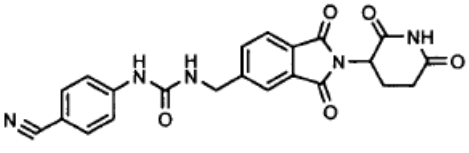

,

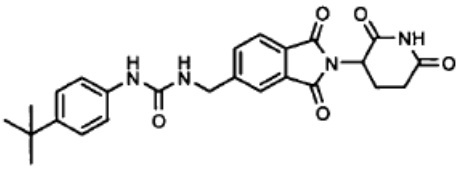

,

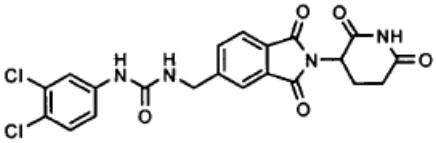

,

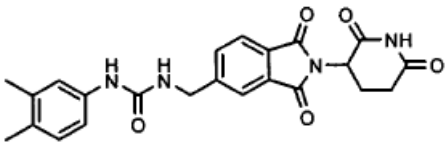

,

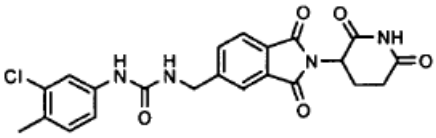

,

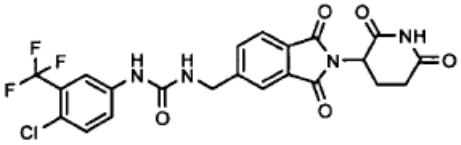

,

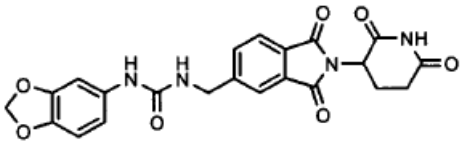

,

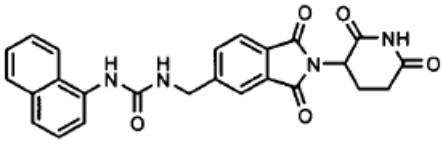

,

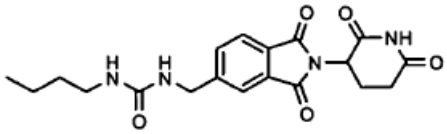

,

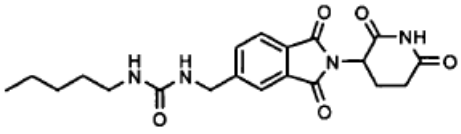

,

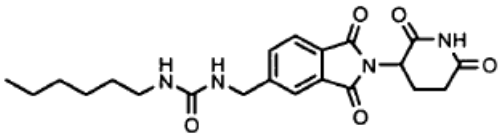

,

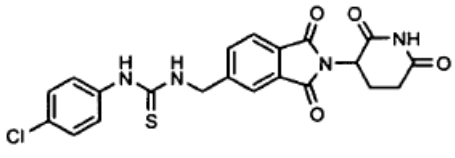

,

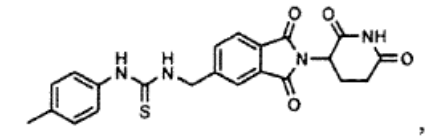
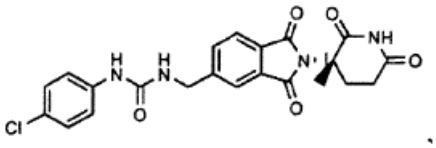
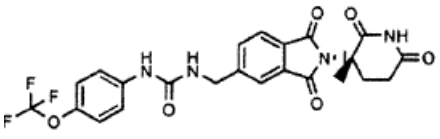
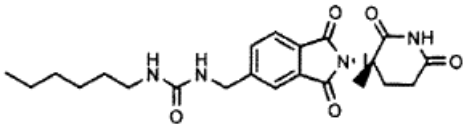
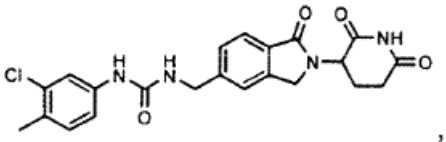
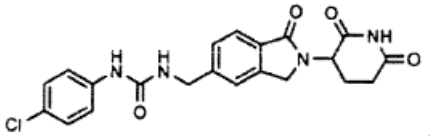
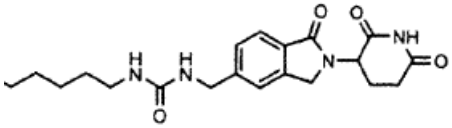
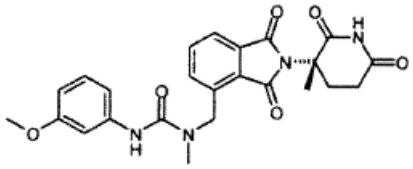

,


,

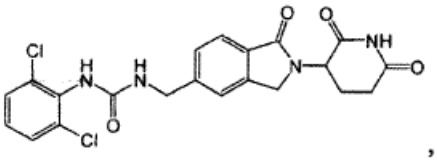
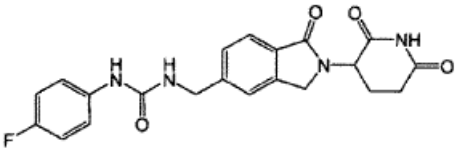
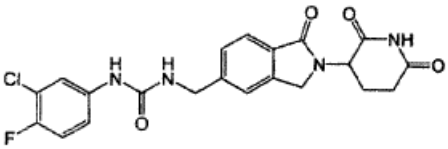
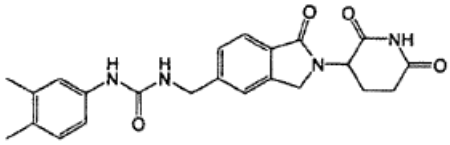
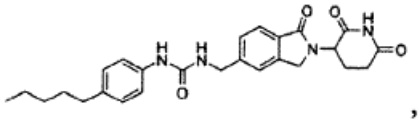
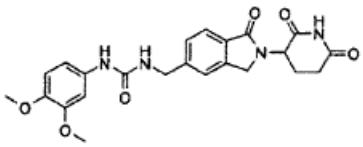
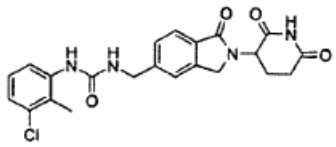
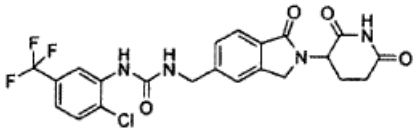
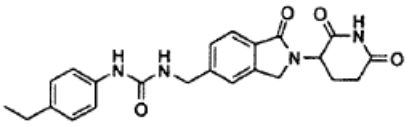
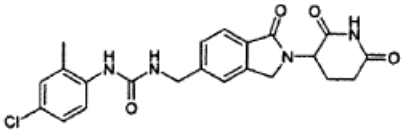

,

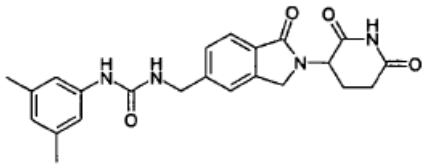

,

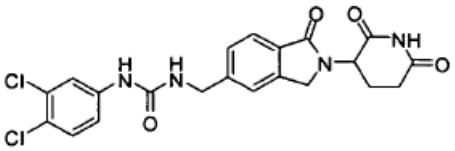

,

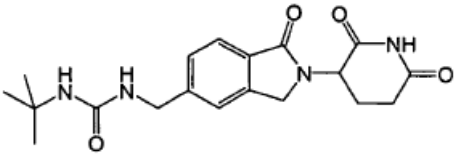

,

,

,

,

,

,

o


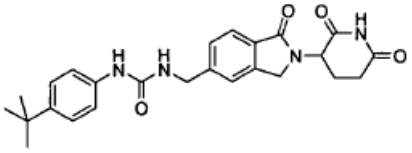
Otros ejemplos de referencia incluyen, pero no se limitan a, aquellos que se detallan más abajo, o una sal aceptable para uso farmacéutico, solvato (por ejemplo, hidrato), o estereoisómero del mismo:

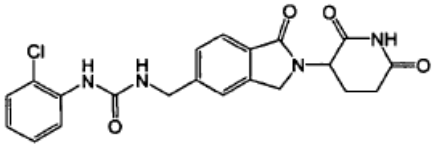

,

,



,


.

.

,

,

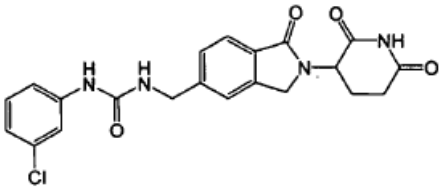

,

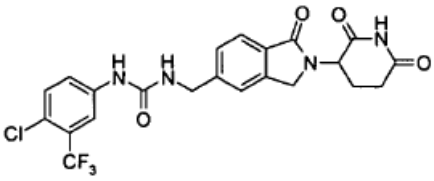

,

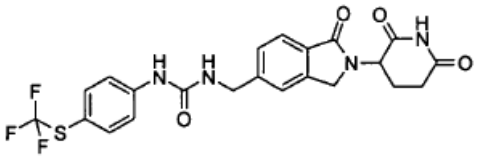

,

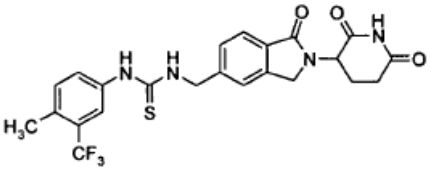

,

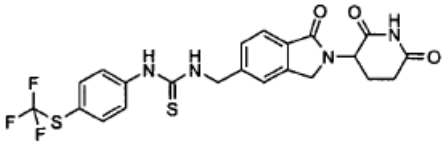

,

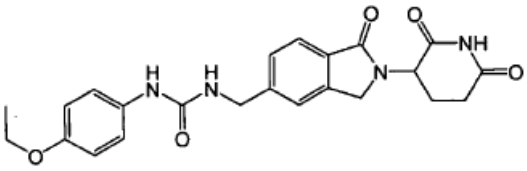

,

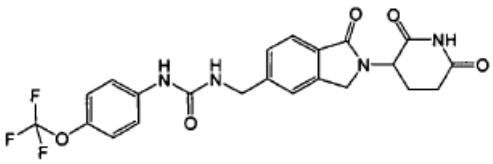

,

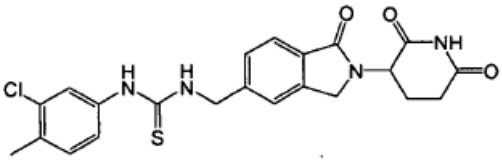

,

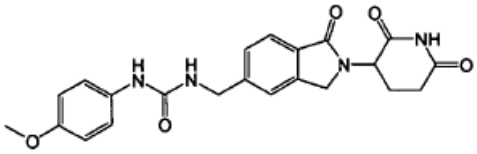

,

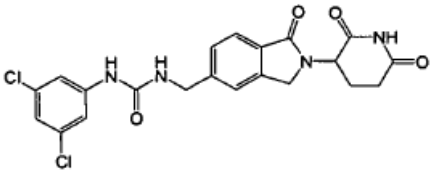

,

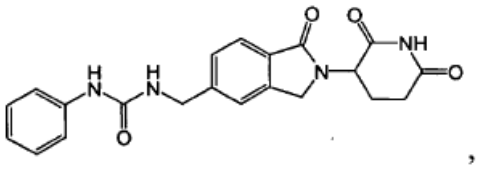

,

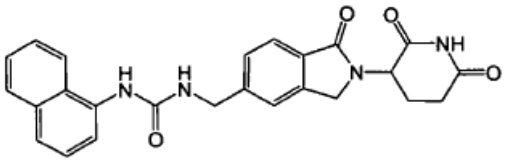

,

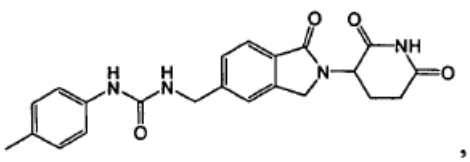

,

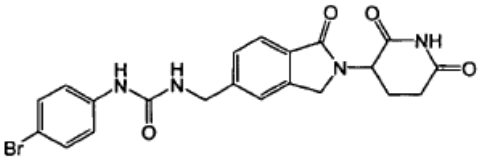

,

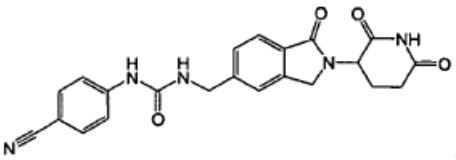

,

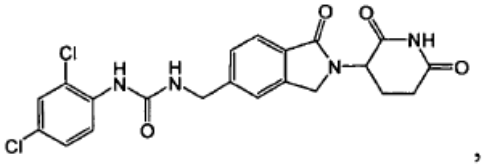

,

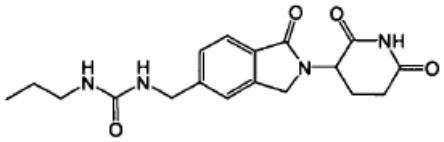

,

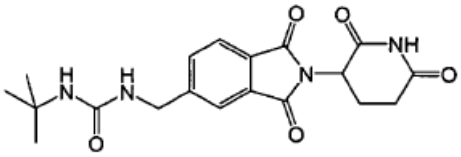

,

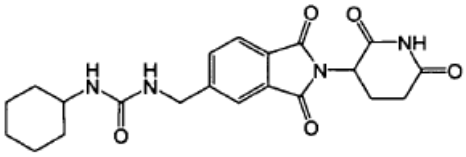

,

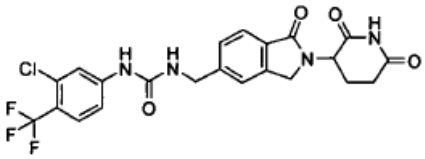

,

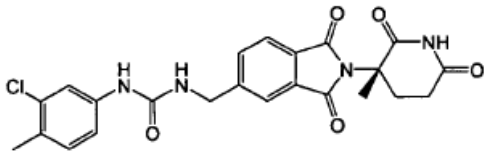

,

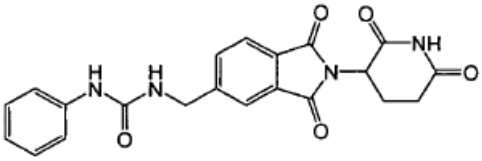

,

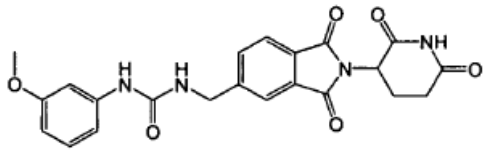

,

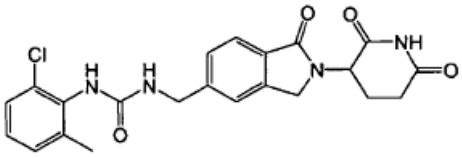

,

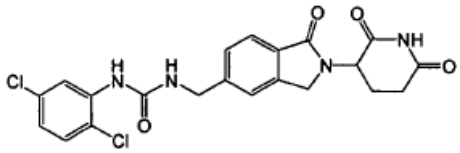

,

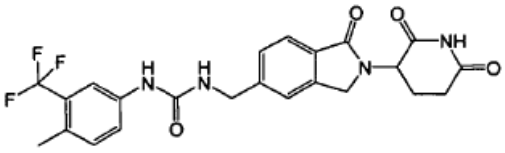

,

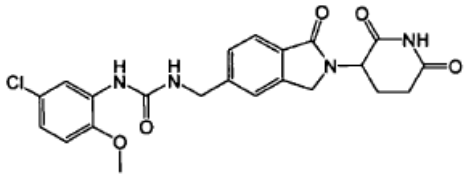

,

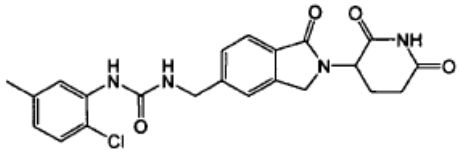

,

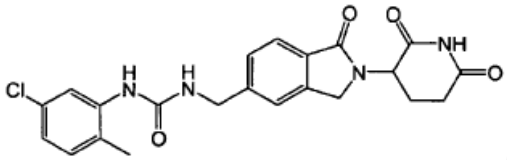

,

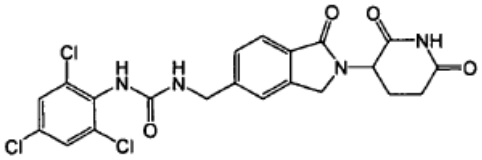

,

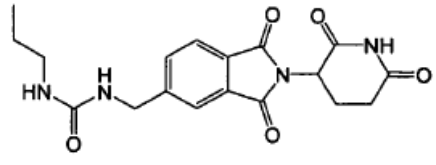

,

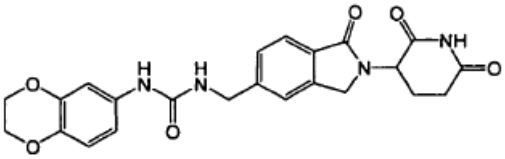

,

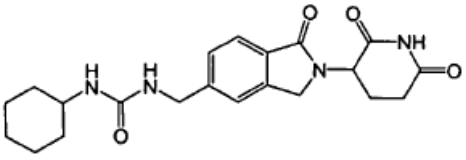

,

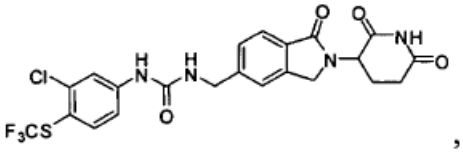
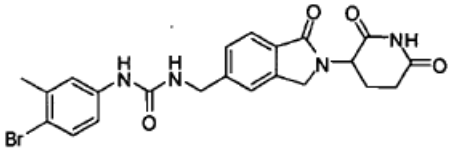
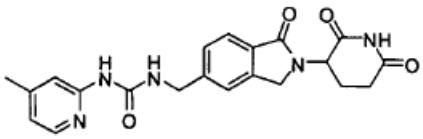
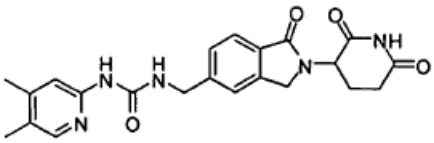
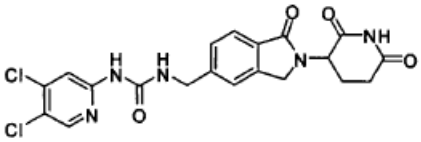
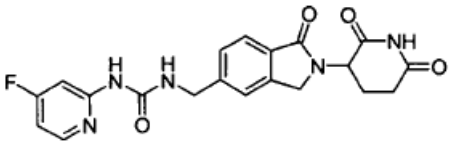
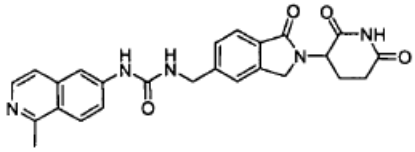
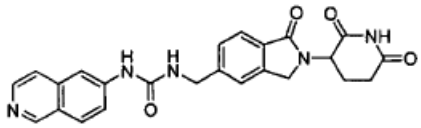
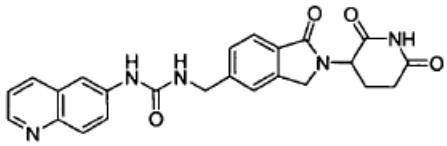
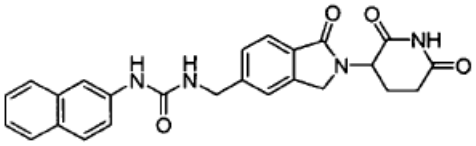
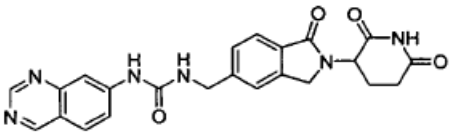
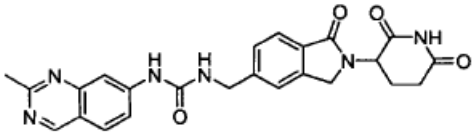
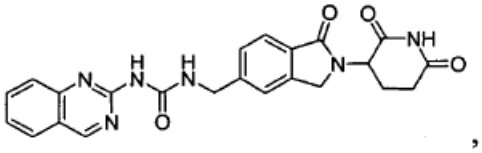
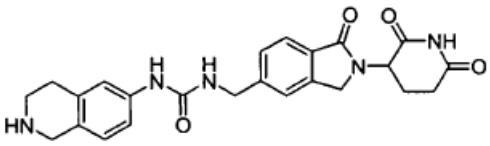

,


,


,


,


,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,
o

.

Como se utiliza en la presente memoria, y a menos que se especifique lo contrario, el término "sal aceptable para uso farmacéutico" se refiere a sales preparadas a partir de ácidos no tóxicos aceptables para uso farmacéutico, incluyendo ácidos inorgánicos y ácidos orgánicos. Los ácidos no tóxicos apropiados incluyen ácidos orgánicos e inorgánicas tal como, pero no limitado a, ácidos acético, algínico, antranílico, bencenosulfónico, benzoico, canforsulfónico, cítrico, etanosulfónico, fórmico, fumárico, furoico, glucónico, glutámico, glucorénico, galacturónico, glicıdico, bromhídrico, clorhídrico, isetiónico, láctico, maleico, málico, mandélico, metanosulfónico, múcico, nítrico, pamoico, pantoténico, fenilacético, propiónico, fosfórico, salicílico, esteárico, succínico, sulfanílico, sulfúrico, tartárico, p-toluenosulfónico y similares. Son adecuados ácidos clorhídrico, bromhídrico, fosfórico y sulfúrico.

Como se utiliza en la presente memoria, y a menos que se especifique lo contrario, el término "solvato" significa un compuesto de la presente invención o una sal del mismo, que incluye además una o cantidad estequiométrica o no estequiométrica de disolvente unido por fuerzas intermoleculares no covalentes. Cuando el disolvente es agua, el solvato es un hidrato.

Como se utilización en la memoria de presente, y a menos que se especifique lo contrario, los términos "carbamato

biohidrolizable", "carbonato biohidrolizable", "ureído biohidrolizable" y "fosfato biohidrolizable" significa un carbamato, carbonato, ureido y fosfato, respectivamente, de un compuesto que, o bien: 1) no interfiere con la actividad biológica del compuesto pero puede conferir propiedades ventajosas in vivo a ese compuesto, tal como captación, duración de acción, o aparición de acción; o 2) es biológicamente inactivo pero se convierte in vivo en el compuesto biológicamente activo. Los ejemplos de carbamatos biohidrolizables incluyen, pero no se limitan a, alquilaminas inferiores, etilenediaminas sustituidas, aminoácidos, hidroxialquilaminas, aminas heteroaromáticas y heterocíclicas, y aminas de poliéter.

Como se utiliza en la presente memoria, y a menos que se especifique lo contrario, el término "estereoisómero" abarca todos los compuestos enantioméricamente / estereoméricamente puros y enantioméricamente / estereoméricamente enriquecidos de la presente invención.

Como se utiliza en la presente memoria y a menos que se indique lo contrario, el término "estereoméricamente puro" significa una composición que comprende un estereoisómero de un compuesto y está sustancialmente libre de otros estereoisómeros de ese compuesto. Por ejemplo, una composición estereoméricamente pura de un compuesto que tiene un centro quiral estará sustancialmente libre del enantiómero opuesto del compuesto. Una composición estereoméricamente pura de un compuesto que tiene dos centros quirales será sustancialmente libre de otros diastereómeros del compuesto. Un compuesto estereoméricamente puro típico comprende más que aproximadamente 80% en peso de un estereoisómero del compuesto y menos que aproximadamente 20% en peso de otros estereoisómeros del compuesto, más preferentemente más que aproximadamente 90% en peso de un estereoisómero del compuesto y menos que aproximadamente 10% en peso de los otros estereoisómeros del compuesto, aún más preferentemente más que aproximadamente 95% en peso de un estereoisómero del compuesto y menos que aproximadamente 5% en peso de los otros estereoisómeros del compuesto, y mucho más preferentemente más que aproximadamente 97% en peso de un estereoisómero del compuesto y menos que aproximadamente 3% en peso de los otros estereoisómeros del compuesto.

Como se utiliza en la presente memoria y a menos que se indique lo contrario, el término "estereoméricamente enriquecido" significa una composición que comprende más que aproximadamente 55% en peso de un estereoisómero de un compuesto, más que aproximadamente 60% en peso de un estereoisómero de un compuesto, preferentemente más que aproximadamente 70% en peso, más preferentemente más que aproximadamente 80% en peso de un estereoisómero de un compuesto.

Como se utiliza en la presente memoria, y a menos que se indique lo contrario, el término "enantioméricamente puro" significa una composición estereoméricamente pura de un compuesto que tiene un centro quiral. En forma similar, el término "enantioméricamente enriquecido" significa una composición estereoméricamente enriquecida de un compuesto que tiene un centro quiral.

Como se utiliza en la presente memoria, y a menos que se indique lo contrario, el término "alquilo" se refiere a un hidrocarburo ramificado o de cadena lineal saturados que tiene el número de átomos de carbono como se especifica en este documento. Los alquilos de cadena lineal saturada representativos incluyen -metilo, -etilo, n-propilo, -n-butilo, -n-pentilo, y -n-hexilo, mientras que los alquilos ramificados saturados incluyen -isopropilo, -sec-butilo, -isobutilo, -terc-butilo, -isopentilo, 2-metilbutilo, 3-metilbutilo, 2-metilpentilo, 3-metilpentilo, 4-metilpentilo, 2-metilhexilo, 3-metilhexilo, 4-metilhexilo, 5-metilhexilo, 2,3-dimetilbutilo, y similares. El término "alquilo" también contempla cicloalquilo.

Como se utiliza en la presente memoria, y a menos que se especifique lo contrario, el término "cicloalquilo" significa una especie de alquilo que contiene de 3 a 15 átomos de carbono, sin enlaces dobles alternantes o resonantes entre los átomos de carbono. El mismo puede contener de 1 a 4 anillos. Los ejemplos de cicloalquilos sustituidos incluyen, pero no se limitan a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, y adamantilo. Un cicloalquilo puede estar sustituido con uno o más de los sustituyentes como se define a continuación.

Como se utiliza en la presente memoria, y a menos que se especifique lo contrario, el término "alcoxi" se refiere a O-(alquilo), en el que alquilo se define en la presente memoria. Los ejemplos de alcoxi incluyen, pero no se limitan a, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-O(CH_2)_2CH_3$, $-O(CH_2)_3CH_3$, $-O(CH_2)_4CH_3$, y $O(CH_2)_5CH_3$.

Como se utiliza en la presente memoria, el término "arilo" significa un anillo aromático carbocíclico que contiene de 5 a 14 átomos anulares. Los átomos anulares de un grupo arilo carbocíclico son todos átomos de carbono. Las estructuras anulares de arilo incluyen compuestos que tienen una o más estructuras anulares tales como compuestos mono-, bi-, o tricíclico, así como restos carbocíclicos benzo-condensados tal como 5,6,7,8-tetrahidronaftilo y similares. Los grupos arilo representativos incluyen fenilo, antracenilo, fluorenilo, indenilo, azulenilo, fenantrenilo y naftilo.

Como se utiliza en la presente memoria, y a menos que se especifique lo contrario, el término "heteroarilo" significa un anillo aromático que contiene de 5 a 14 átomos anulares, de los cuales al menos uno (por ejemplo, uno, dos, o tres) es un heteroátomo (por ejemplo, nitrógeno, oxígeno, o azufre). Las estructuras anulares de heteroarilo incluyen compuestos que tienen una o más estructuras anulares tales como compuestos mono-, bi-, o tricíclico, así como restos heterocíclicos fusionados. Los ejemplos de heteroarilos incluyen, pero no se limitan a, triazolilo, tetrazolilo,

oxadiazolilo, piridilo, furilo, benzofuranilo, tiofenilo, tiazolilo, benzotiofenilo, benzoisoxazolilo, benzoisotiazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, pirrolilo, indolilo, oxazolilo, benzoxazolilo, imidazolilo, bencimidazolilo, tiazolilo, benzotiazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, isotiazolilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazinilo, cinolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, benzoquinazolinilo, quinoxalinilo, acridinilo, pirimidilo, oxazolilo, benzo [1,3] dioxol y 2,3-dihidro-benzo [1, 4] dioxina.

Como se utiliza en la presente memoria, y a menos que se indique lo contrario, el término "heterociclo" significa un anillo monocíclico o policíclico que comprende átomos de carbono e hidrógeno y, opcionalmente con 1 o 2 enlaces múltiples, y los átomos anulares contienen al menos un heteroátomo, específicamente 1 a 3 heteroátomos, seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno, y azufre. Las estructuras anulares de heterociclo incluyen, pero no se limitan a, compuestos mono, bi, y tricíclicos. Los heterociclos específicos son monocíclicos o bicíclicos. Los heterociclos representativos incluyen morfolinilo, pirrolidinonilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, hidantoinilo, valerolactamilo, oxiranilo, oxetanilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, tetrahidropiridina, tetrahidroprimidinilo, tetrahidrotiofenilo y tetrahidropiranilo. Un anillo heterocíclico puede estar no sustituido o sustituido.

Como se utiliza en la presente memoria, y a menos que se especifique lo contrario, el término "heterocicloalquilo" se refiere a un grupo cicloalquilo en el que al menos uno de los átomos de carbono en el anillo se sustituye por un heteroátomo (por ejemplo, O, S o N).

Cabe señalar que si hay una discrepancia entre una estructura representada y un nombre dado a esa estructura, la estructura representada es a la que se debe conceder más peso. Además, si la estereoquímica de una estructura o parte de una estructura no está indicada con, por ejemplo, negrita o líneas discontinuas, la estructura o parte de la estructura debe interpretarse como que abarca todos los estereoisómeros de la misma.

4.2 Procedimientos de tratamiento, prevención y control

La presente invención contempla un compuesto como se define en la reivindicación 1 para su uso en un procedimiento para tratar, prevenir y/o controlar varias enfermedades o trastornos como se define en las reivindicaciones

Los ejemplos de enfermedades o trastornos incluyen, pero no se limitan a, cáncer, trastornos asociados con la angiogénesis, dolor, incluyendo el Síndrome de Dolor Regional Complejo ("CRPS"), degeneración macular ("MD") y síndromes relacionados, enfermedades de la piel, trastornos pulmonares, trastornos relacionados con asbestos, enfermedades parasitarias, trastornos de inmunodeficiencia, trastornos del SNC, lesión del SNC, aterosclerosis y trastornos relacionados, disfuncionales trastornos del sueño y relacionados, hemoglobinopatía Y relacionadas con trastornos (por ejemplo, anemia), trastornos relacionados TNF-α, y otras varias enfermedades y trastornos.

Como se utiliza en la presente memoria, y a menos que se especifique lo contrario, los términos "tratar", “tratando” y “tratamiento” se refieren a la erradicación o mejora de un trastorno o enfermedad, de uno o más síntomas asociados con la enfermedad o trastorno. En ciertas realizaciones, los términos se refieren a minimizar la propagación o el empeoramiento de la enfermedad o trastorno resultante de la administración de uno o más agentes profilácticos o terapéuticos a un sujeto con una enfermedad o trastorno tal.

Como se utilización en la memoria de presente, y a menos que se especifique lo contrario, los términos "prevenir", “previniendo” y "prevención " se refieren a la prevención de la aparición, recurrencia o propagación de una enfermedad o trastorno, o de uno o más síntomas de los mismos.

Como se utiliza en la presente memoria, y a menos que se especifique lo contrario, los términos "controlar", “controlando” y "control" se refieren a la prevención o retardo del avance, propagación o empeoramiento de una enfermedad o trastorno, o síntomas de uno o más de los mismos. A menudo, los efectos beneficiosos que un sujeto obtiene de una agente profiláctico o terapéutico no da como resultado una cura de la enfermedad o trastorno.

Como se utiliza en la presente memoria, y a menos que se especifique lo contrario, una "cantidad terapéuticamente eficaz" de un compuesto es una cantidad suficiente para proporcionar un beneficio terapéutico en el tratamiento o control de un trastorno o enfermedad, o para retrasar o minimizar uno o más síntomas asociados con la enfermedad o trastorno. Una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto significa una cantidad de agente terapéutico, solo o en combinación con otras terapias, que proporciona un beneficio terapéutico en el tratamiento o control de la enfermedad o trastorno. El término "cantidad terapéuticamente eficaz" puede abarcar una cantidad que mejora la terapia global, reduce o evita síntomas o causas del trastorno o enfermedad, o aumenta la eficacia terapéutica de otro agente terapéutico.

Como se utiliza en la presente memoria, y a menos que se especifique lo contrario, una "cantidad profilácticamente eficaz" de un compuesto es una cantidad suficiente para prevenir un trastorno o enfermedad o, o prevenir su recurrencia. Una cantidad profilácticamente eficaz de un compuesto significa una cantidad de agente terapéutico, solo o en combinación con otros agentes, que proporciona un beneficio profiláctico en la prevención de la enfermedad. El término "cantidad profilácticamente eficaz" puede abarcar una cantidad que mejora la profilaxis en general o mejora la eficacia profiláctica de otro agente profiláctico.

En una realización, un compuesto de la reivindicación 1 es para su uso en un procedimiento de tratamiento, prevención y/o control de cáncer o afección cancerosa como se define en las reivindicaciones. Como se dispone de otra manera, y sin estar limitados por una teoría particular, se encontró que ciertos compuestos proporcionados en este documento presentan efectos anti-proliferativos en varias células cancerosas como se determina por los procedimientos descritos aquí, así como los conocidos en la técnica. Los ejemplos de células de cáncer incluyen, pero no se limitan a, Namalwa, HN 5q (carcinoma oral), HT-1080 (fibrosarcoma), SK-MES-1 (5q; pulmón), U87MG (glioblastoma; astrocitoma), T98G (mutante p53; glioblastoma), SH-SY5Y (neuroblastoma), SK-N-MC (neuroblastoma), PC-3(próstata), MCF-7 (mama),T-47D (mama), SF-268 (CNS), HCT-116 (colon), 786-O (riñón), A498 (riñón), SN 12C (riñón), TK-10 (riñón), CCRF-CEM (leucemia), HL-60 (leucemia), K0562 (leucemia), A549 (pulmón), Hip 92 (pulmón), NCI-H1650 (pulmón), NCI-H522 (pulmón), GRANTA-519 (linfoma de células del manto), REC-1 (linfoma de células del manto), Malme-3M (melanoma), MDA-MB-435 (melanoma), SK-MEL-28 (melanoma), M14 (melanoma), SK-MEL-2 (melanoma), U266B1 (mieloma múltiple), KARPAS-1106P (linfoma no Hodgkins), KARPAS 422 (linfoma no Hodgkins), OCI-LY-19 (linfoma no Hodgkins) y WSU-DLCL2 (linfoma no Hodgkins)

Los ejemplos de cáncer y afecciones precancerosas incluyen, pero no se limitan a, aquellas que se describen en las Patentes Estadounidenses No. 6,281,230 y 5,635,517 de Muller et al., en varias Publicaciones de Patentes Estadounidenses de Zeldis, incluyendo las publicaciones No. 2004/0220144A1, publicada el 4 de noviembre de 2004 (Treatment of Myelodysplastic Syndrome); 2004/0029832A1, publicada el 12 de febrero de 2004 (Treatment of Various Types of Cancer); y 2004/0087546, publicada el 6 de mayo de 2004 (Treatment of Myeloproliferative Diseases). Los ejemplos también incluyen aquellos que se describen en PCT/US04/14004, presentada el 5 de mayo de 2004.

Los ejemplos específicos de cáncer incluyen, pero no se limitan a, cánceres de la piel, tales como melanoma; ganglio linfático; mama; cuello uterino; útero; tracto gastrointestinal; pulmón; ovario; próstata; colon; recto; boca; cerebro; cabeza y cuello; garganta; testículos; riñón; páncreas; hueso; bazo; hígado; vejiga; laringe; fosas nasales y cánceres relacionados con el SIDA. Los compuestos son particularmente útiles para tratar cánceres de sangre y médula ósea, tales como mieloma múltiple y leucemias agudas y crónicas, por ejemplo, leucemias linfoblásticas, mielógenas, linfocíticas y mielocíticas. La invención también se refiere a un compuesto de la reivindicación 1 para su uso en un procedimiento para tratar, prevenir o controlar tumores primarios o metastásicos.

Otros cánceres específicos incluyen, pero no se limitan a, malignidad avanzada, amiloidosis, neuroblastoma, meningioma, hemangiopericitoma, matástasis cerebral múltiples, multiformas de glioblastoma, glioblastoma, glioma del tronco encefálico, tumor cerebral maligno de poco pronóstico, glioma maligno, glioma maligno recurrente, astrocitoma anaplásico, oligodendroglioma anaplásico, tumor neuroendocrino, adenocarcinoma rectal, cáncer colorrectal de Dukes C & D, carcinoma colorrectal inoperable, carcinoma hepatocelular metastásico, sarcoma de Kaposi, leucemia miloblastica aguda de carotipo, leucemia linfocítica crónica (CLL), linfoma de Hodgkin, linfoma no Hodgkin, linfoma cutáneo de células T, linfoma cutáneo de células B, linfoma de células B grandes difuso, Linfoma folicular de bajo grado, melanoma metastásico (melanoma localizado, incluyendo, pero sin limitarse a, melanoma ocular), mesotelioma maligno, síndrome de mesotelioma de derrame pleural maligno, carcinoma peritoneal, carcinoma seroso papilar, sarcoma ginecológico, sarcoma de tejidos blandos, escelroderma, vasculitis cutánea, histiocitosis de células de Langerhans, leiomiosarcoma, fibrodisplasia osificante progresiva, cáncer de próstata hormono-refractario, sarcoma de tejido blando de alto riesgo resecado, carcinoma hepatocelular no rescecable, macroglobulinemia de Waldenstrom, mieloma latente, mieloma indolente, cáncer de trompas de Falopio, cáncer de próstata independiente de andrógenos, cáncer de próstata no metastásico de dependientes de andrógenos en estadio IV, cáncer de próstata insensible a hormonas, cáncer de próstata insensible a quimioterapia, carcinoma papilar tiroideo, carcinoma folicular de tiroides, carcinoma medular de tiroides y Leiomioma. En una realización específica, el cáncer es metastásico. En otra realización, el cáncer es refractario o con resistencia a la quimioterapia o radiación.

En una realización específica, esta invención se refiere a un compuesto de la reivindicación 1 para su uso en un procedimiento de tratamiento, prevención o control de diversas formas de leucemias tales como leucemia linfocítica crónica, leucemia mielocítica crónica, leucemia linfoblástica aguda, leucemia mielógena aguda y leucemia mieloblástica aguda, incluyendo leucemias que son reincidente, refractarias o resistentes, como se describe en la publicación estadounidense No. 2006/0030594, publicada el 9 de febrero, 2006.

El término "leucemia" se refiere a neoplasias malignas de los tejidos que forman la sangre. La leucemia incluye, pero no se limita a, leucemia linfocítica crónica, leucemia mielocítica crónica, leucemia linfoblástica aguda, leucemia mielógena aguda y leucemia mieloblástica aguda. La leucemia puede ser de reincidencia, refractaria o resistente al tratamiento convencional. El término "reincidente" se refiere a una situación donde los pacientes que han tenido una remisión de leucemia después de la terapia tienen un retorno de las células leucémicas en la médula ósea y una disminución de las células sanguíneas normales. El término "refractaria o resistente" se refiere a una circunstancia en la que los pacientes, incluso después de un tratamiento intensivo, tienen células de leucemia residuales en su médula.

En otra realización específica, la presente invención se refiere a un compuesto de la reivindicación 1 para su uso en un procedimiento de tratamiento, prevención o control de diversos tipos de linfomas, incluyendo linfoma no Hodgkin (NHL). El término "linfoma" se refiere a un grupo heterogéneo de neoplasias que surgen en los sistemas linfáticos y

reticuloendotelial. "NHL" se refiere a la proliferación monoclonal maligna de células linfoides en sitios del sistema inmunitario, incluyendo ganglios linfáticos, médula ósea, bazo, hígado y tracto gastrointestinal. Los ejemplos de NHL incluyen, pero no se limitan a, linfoma de células del manto, MCL, linfoma linfocítico de diferenciación intermedia, linfoma linfocítico intermedio, ILL, linfoma linfocítica pobremente diferenciado difuso, PDL, linfoma centrocítico, d linfoma de células escindidas pequeñas difusas, DSCCL, folicular linfoma, y cualquier tipo de linfomas de células del manto que se pueden ver bajo el microscopio (linfoma nodular, difuso, blástico y de la zona de manto).

Los ejemplos de enfermedades y trastornos asociados con, o que se caracterizan por, la angiogénesis no deseada incluyen, pero no se limitan a, enfermedades inflamatorias, enfermedades autoinmunes, enfermedades virales, enfermedades genéticas, enfermedades alérgicas, enfermedades bacterianas, enfermedades neovasculares oculares, enfermedades neovasculares coroideas, enfermedades neovasculares de retina, y rubeosis (neovascularización del ángulo). Los ejemplos específicos de las enfermedades y trastornos asociados con, o que se caracterizan por, la angiogénesis no deseada incluyen, pero no se limitan a, endometriosis, enfermedad de Crohn, insuficiencia cardíaca, insuficiencia cardíaca avanzada, insuficiencia renal, endotoxemia, síndrome de shock tóxico, osteoartritis, replicación de retrovirus, atrofia, meningitis, fibrosis inducida por sílice, fibrosis inducida por asbesto, trastorno veterinario, hipercalcemia maligna asociada, derrame cerebral, shock circulatorio, periodontitis, gingivitis, anemia macrocítica, anemia refractaria, síndrome de 5q-eliminación.

Los ejemplos de dolor incluyen, pero no se limitan a los descritos en la publicación de patente No. 2005/0203142, publicada el 15 de septiembre de 2005. Los tipos específicos de dolor incluyen, pero no se limitan a, dolor nociceptivo, dolor neuropático, dolor nociceptivo y dolor neuropático mixto, dolor visceral, migraña, dolor de cabeza y dolor post-operatorio.

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

Los ejemplos de dolor neuropático incluyen, pero no se limitan a, CRPS tipo I, CRPD tipo II, distrofia simpática refleja (RSD), distrofia neurovascular refleja, distrofia refleja, síndrome de dolor mantenido por el simpático, causalgia, atrofia de hueso de Sudeck, algoneurodistrofia, síndrome de mano-hombro, distrofia post-traumática, neuralgia del trigémino, neuralgia post herpética, dolor relacionado con cáncer, dolor del miembro fantasma, fibromialgia, síndrome de fatiga crónica, dolor de lesión de la médula espinal, dolor central posterior a accidente cerebrovascular, radiculopatía, neuropatía diabética, dolor posterior al accidente cerebrovascular, neuropatía luetica, y otras afecciones neuropáticas dolorosas, tales como las inducidas por fármacos tal como vincristina y velcade.

Como se utiliza en la presente memoria, los términos "síndrome de dolor regional complejo", "CRPS" y " CRPS y síndromes relacionados" significan un trastorno de dolor crónico que se caracteriza por uno o más los siguientes: dolor, ya sea espontáneo o evocado, incluyendo alodinia (respuesta dolorosa a un estímulo que no es normalmente doloroso) e hiperalgesia (respuesta exagerada a un estímulo que normalmente es sólo levemente doloroso); dolor que es desproporcionado en relación con el evento desencadenante (por ejemplo, años de dolor severo después de un esguince de tobillo): dolor regional que no se limita a una distribución del nervio periférico simple; y desregulación autonómica (por ejemplo, edema, alteraciones en el flujo sanguíneo e hiperhidrosis) asociado con cambios tróficos de la piel (anomalías en el crecimiento del cabello y uñas y ulceración cutánea)

Los ejemplos de degeneración macular (MD) y síndromes relacionados incluyen, pero no se limitan a, los descritos en la publicación de patente estadounidense No. 2004/0091455, publicada el 13 de mayo de 2004. Los ejemplos específicos incluyen, pero no se limitan a, MD atrófica (seca), MD exudativa (húmeda), maculopatía relacionada con la edad (ARM), neovscularización coroidal (CNVM), desprendimiento de epitelio pigmentario de retina (PED), y atrofia del epitelio pigmentario de la retina (RPE).

Los ejemplos de enfermedades de la piel incluyen, pero no se limitan a, los descritos en la publicación No. 2005/0214328A1, publicada el 29 de septiembre de 2005. Los ejemplos específicos incluyen, pero no se limitan a, queratosis y síntomas relacionados, enfermedades de la piel o trastornos caracterizados con sobrecrecimientos de la epidermis, acné, arrugas.

Como se utiliza en la presente memoria, el término "queratosis" se refiere a cualquier lesión en la epidermis marcada por la presencia de crecimientos de la capa córnea, incluyendo, pero no limitado a queratosis actínica, queratosis seborreica, queratoacantoma, queratosis folicular (Enfermedad de Darier), queratosis folicular invertida, queratoderma palmoplantar (PPK, queratosis palmaris et plantaris), queratosis pilaris, y queratosis estuco. El término "queratosis actínica" también se refiere a queratosis senil, queratosis senil, verruga senil, plana senilis, queratosis solar, queratodermia o queratoma. El término "queratosis seborreica" también refiere a una verruga seborreica, verruga senil, o papiloma de células basales. La queratosis se caracteriza por uno o mas de los siguientes síntomas: aparición áspera, escamosa, pápulas eritematosas, placas, espículas o nódulos en superficies expuestas (por ejemplo, cara, manos, orejas, cuello, piernas y tórax), excrecencias de la queratina que se refiere como cuernos cutáneos, hiperqueratosis, telangiectasias, elastosis, lentigos pigmentadas, acantosis, paraqueratosis, disqueratosis, papilomatosis, hiperpigmentación de las células basales, atipia celular, mitosis, adhesión célula-célula anormal, infiltraciones inflamatorias densas y pequeña prevalencia de carcinomas de células escamosas.

Los ejemplos de enfermedades o trastornos de la piel caracterizados con sobrecrecimientos de la epidermis incluyen, pero no se limitan a, cualquier afección, enfermedad o trastorno marcado por la presencia de sobrecrecimientos de la epidermis, incluyendo, pero sin limitarse a, infecciones asociadas con el virus del papiloma, queratosis arsenical, signo de Leser-Trelat, disqueratoma verrugosa (WD), trichostasis espinulosa (TS), eritroqueratodermia variabilis (EKV), ictiosis fetal (ictiosis arlequín), almohadillas en los nudillos, melanoacantoma cutánea, poroqueratosis, psoriasis, carcinoma de células escamosas, papilomatosis confluente y reticulada y (CRP), acrocordones, cuerno cutáneo, enfermedad de Cowden (síndrome de hamartoma múltiple), dermatosis papulosa nigra (DPN), síndrome del nevio epidérmico (ENS), ictiosis vulgaris, molusco contagioso, prurigo nodular, acantosis nigricans y (AN).

Los ejemplos de trastornos pulmonares incluyen, pero no se limitan a, los descritos en la publicación estadounidense No. 2005/0239842A1, publicada el 27 de octubre de 2005. Los ejemplos específicos incluyen hipertensión pulmonar y trastornos relacionados. Los ejemplos de hipertensión pulmonar y trastornos relacionados incluyen, pero no se limitan a: hipertensión pulmonar primaria (PPH); hipertensión pulmonar secundaria (SPH); PPH familiar; PPH esporádica; hipertensión pulmonar precapilar, hipertensión arterial pulmonar (PAH); hipertensión arterial pulmonar; hipertensión pulmonar idiopática; arteriopatía pulmonar trombótica (TPA); arteriopatía pulmonar plexogénica; hipertensión pulmonar clases I a IV funcionales; y hipertensión pulmonar asociada a, relacionada con, o secundaria a disfunción ventricular izquierda, enfermedad valvular mitral, pericarditis constrictiva, estenosis aórtica, miocardiopatía, fibrosis mediastínica, drenaje venoso pulmonar anómalo, enfermedad oclusiva venosa pulmonar, enfermedad vasular por colágeno, cardiopatías congénitas, infección por el virus VIH, drogas y toxinas tal como fenfluramina, cardiopatía congénita, hipertensión venosa pulmonar, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad pulmonar intersticial, trastornos respiratorios del sueño, trastorno de hipoventilación alveolar, exposición crónica a gran altitud, enfermedad pulmonar neonatal, displasia alveolar-capilar, enfermedad de células falciformes, otro trastorno de la coagulación, tromboembolia crónica, enfermedad del tejido conectivo, lupus incluyendo lupus sistémico y cutáneo, esquistosomiasis, sarcoidosis o hemangiomatosis capilar pulmonar.

Los ejemplos de trastornos relacionados con asbestos incluyen, pero no se limitan a, los descritos en la publicación estadounidense No. 2005/0100529, publicada el 12 de mayo de 2005. Los ejemplos específicos incluyen, pero no se limitan a, mesotelioma, asbestosis, derrame pleural maligno, derrame exudativa benigna, placas pleurales, calcificación pleural, engrosamiento pleural difuso, atelectasia redonda masas fibróticas, y cáncer de pulmón.

Los ejemplos de enfermedades parasitarias incluyen, pero no se limitan a, los descritos en la solicitud estadounidense No. 11/271.963, presentada el 14 de noviembre de 2005. Las enfermedades parasitarias incluyen enfermedades y trastornos causados por parásitos intracelulares humanos tales como, pero sin limitarse a, P. fakifarium, P. ovale, P. vivax, P. malariae, L. donovari, L . infantum, L. aetiopica, L. major, L. tropica, L. mexicana, L. braziliensis, T. gondii, B. microti, B. divergens, B. coli, C. parvum, C. cayetanensis, E. histolytica , I. belli, S. mansonii, S. haematobium, Trypanosoma ssp., Toxoplasma spp., y O. volvulus. También están contempladas otras enfermedades y trastornos causados por parásitos intracelulares no humanos tales como, pero sin limitarse a, Babesia bovis, Babesia canis, Banesia gibsoni, Besnoitia darlingi, Cytauxzoon felis, Eimeria ssp., Hammondia ssp., y Theileria ssp. Los ejemplos específicos incluyen, pero no se limitan a, malaria, babesiosis, tripanosomiasis, leishmaniasis, toxoplasmosis, meningoencefalitis, queratitis, amibiasis, giardiasis, criptosporidiosis, isosporiasis, ciclosporiasis, microsporidiosis, ascariasis, tricuriasis, anquilostomiasis, estrongiloidiasis, toxocariasis, triquinosis, filariasis linfática, oncocercosis, filariasis, esquistosomiasis y dermatitis causada por esquistosomas animales.

Los ejemplos de trastornos de inmunodeficiencia incluyen, pero no se limitan a, los descritos en la solicitud estadounidense No. 11/289.723, presentada el 30 de noviembre de 2005. Los ejemplos específicos incluyen, pero no se limitan a, deficiencia de adenosina desaminasa, deficiencia de anticuerpos con Igs normal o elevado, ataxia-telangiectasia, síndrome de linfocito desnudo, inmunodeficiencia variable común, deficiencia de Ig con hiper-IgM, Ig supresiones de cadena pesada de Ig, deficiencia de IgA, inmunodeficiencia con timoma, disgenesia reticular, síndrome de Nezelof, deficiencia de subclases de IgG selectiva, hipogammaglobulinemia transitoria de la infancia, síndrome de Wistcott-Aldrich, agammaglobulinemia ligada a X, inmunodeficiencia combinada severa ligada a X

Los ejemplos de trastornos del SNC incluyen, pero no se limitan a, los descritos en la publicación estadounidense No. 2005/0143344A1, publicada el 30 de junio de 2005. Los ejemplos específicos incluyen, pero no se limitan a esclerosis lateral amiotrófica, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, esclerosis múltiple otros trastornos neuroinmunológicos como el Síndrome de Tourette, delirio, o alteraciones de la conciencia que se producen en un corto período de tiempo, y trastorno amnésico , o alteraciones de la memoria discreta que ocurren en la ausencia de otras alteraciones del sistema nervioso central.

Los ejemplos de lesiones del SNC y síndromes relacionados incluyen, pero no se limitan a, los descritos en la solicitud estadounidense No. 11/284/403, presentada el 18 noviembre de 2005. Los ejemplos específicos incluyen, pero no se limitan a, lesiones/ daños del SNC y síndromes relacionados, incluyen, pero no se limitan a, lesión cerebral primaria, lesión cerebral secundaria, lesión cerebral traumática, lesión focal cerebral, lesión axonal difusa, lesión en la cabeza, conmoción cerebral, síndrome post-conmoción cerebral, contusión cerebral y laceración, hematoma subdural, hematoma epidérmico, epilepsia postraumática, estado vegetativo crónico, SCI completa, SCI incompleta, SCI aguda, SCI subaguda, SCI crónica, síndrome de médula central, síndrome de Brown-Séquard, síndrome medular anterior, síndrome medular conal, síndrome de la cola de caballo, shock neurogénico, shock

medular, alteración del nivel de conciencia, dolor de cabeza, náuseas, vómitos, pérdida de memoria, mareos, diplopía, visión borrosa, labilidad emocional, trastornos del sueño, irritabilidad, incapacidad para concentrarse, nerviosismo, alteraciones del comportamiento, déficit cognitivo, convulsiones.

Otros trastornos o enfermedades incluyen, pero no se limitan a, enfermedades víricas, genéticas, alérgicas y autoinmunes. Los ejemplos específicos incluyen, pero no se limitan a, VIH, hepatitis, síndrome de distrés respiratorio del adulto, enfermedades de resorción ósea, enfermedades inflamatorias pulmonares crónicas, dermatitis, fibrosis quística, shock séptico, sepsis, choque endotóxico, choque hemodinámico, síndrome de sepsis, lesión por reperfusión postisquémica , meningitis, psoriasis, enfermedad fibrótica, caquexia, enfermedad injerto contra huésped, rechazo de injertos, enfermedad auto-inmune, espondilitis reumatoide, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, enfermedad inflamatoria del intestino, esclerosis múltiple, lupus eritematoso sistémico, ENL en la lepra, daño por radiación, cáncer, asma, o lesión alveolar hiperóxica.

Los ejemplos de aterosclerosis y afecciones relacionadas incluyen, pero no se limitan a, los que se analizan en la publicación estadounidense No. 2002/0054899, publicada el 9 de mayo de 2002. Los ejemplos específicos incluyen, pero no se limitan a, todas las formas de las afecciones que implican aterosclerosis, incluyendo restenosis después de intervención vascular, como la angioplastia, inhalación, aterectomía e injerto. Todas las formas de intervención vascular están contempladas por la invención, incluyendo enfermedades del sistema renal y cardiovascular, tales como, pero no limitadas a, angioplastia renal, intervención coronaria percutánea (ICP), angioplastia coronaria transluminal percutánea (PICA), angioplastia transluminal percutánea de carótida (TA), injerto de bypass coronario, angioplastia con implantación de stent, intervención transluminal percutánea periférica de las arterias ilíaca, femoral o poplítea, y intervención quirúrgica utilizando injertos artificiales impregnados. La siguiente tabla proporciona una lista de las principales arterias sistémicas que pueden necesitar tratamiento, todas las cuales están contempladas por la invención:

Arteria	Áreas corporales suministradas
Axilar	Hombro y axila
Braquial	Brazo superior
Braquiocefálica	Cabeza, cuello y brazo
Celíaca	Se divide en las arterias gástricas, esplénica y hepática
Carótida común	Cuello
Ilíaca común	Se divide en arterias ilíacas externa e interna
Coronaria	Corazón
Femoral profunda	Muslo
Digital	Dedos
Dorsal del pie	Pie
Carótida externa	Cuello y regiones externas de la cabeza
Ilíaca externa	Arteria femoral
Femoral	Muslo
Gástrica	Estómago
Hepática	Hígado, vesícula biliar, páncreas y duodeno
Mesentérica inferior	Colon descendente, recto y pared pélvica
Carótida interna	Cuello y regiones internas de la cabeza
Ilíaca interna	Recto, vejiga urinaria, genitales externos, glúteos, útero y vagina
Gástrica izquierda	Esófago y estómago
Sacral media	Sacro
Ovárica	Ovarios
Arco palmar	Mano
Peroneal	Pantorrilla
Popliteal	Rodilla
Tibial posterior	Pantorrilla
Pulmonar	Pulmones
Radial	Antebrazo
Renal	Riñón
Esplénica	Estómago, páncreas, y bazo

Subclavia	Hombro
Mesentérica superior	Páncreas, intestino delgado, colon ascendente y transverso
Testicular	Testículos
Ulnar	Antebrazo

Los ejemplos de sueño disfuncional y síndromes relacionados incluyen, pero no se limitan a, los descritos en la publicación Estadounidense No. 2005/0222209A1, publicada el 6 de octubre de 2005. Los ejemplos específicos incluyen, pero no se limitan a, ronquidos, apnea del sueño, insomnio, narcolepsia, síndrome de piernas inquietas, terrores nocturnos, trastorno de alimentación relacionado con el sonambulismo, y sueño disfuncional asociado con afecciones inflamatorias o neurológicas crónicas . Las afecciones inflamatorias o neurológica crónicas, incluyen, pero no se limitan a, síndrome de dolor regional complejo, dolor crónico de espalda, dolor musculoesquelético, artritis, radiculopatía, dolor asociado con el cáncer, fibromialgia, síndrome de fatiga crónica, dolor visceral, dolor en la vejiga, pancreatitis crónica , neuropatías (diabética, post-herpética, traumática o inflamatoria), y trastornos neurodegenerativos tal como enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, esclerosis lateral amiotrófica, esclerosis múltiple, enfermedad de Huntington, bradicinesia; rigidez muscular; temblor parkinsoniano; marcha parkinsoniana; congelación de movimiento; depresión; memoria a largo plazo defectuosa, síndrome de Rubinstein-Taybi (RTS); demencia; inestabilidad postural; trastornos hipocinéticos; trastornos por sinucleína; atrofia sistémica múltiple; degeneración estriatonigral; atrofia olivopontocerebelosa; síndrome de Shy-Drager; enfermedad de la motoneurona con características parkinsonianas; demencia de cuerpos de Lewy; trastornos de patología tau; parálisis supranuclear progresiva; degeneración corticobasal; demencia frontotemporal; trastornos de patología amiloide; deterioro cognitivo leve; enfermedad de Alzheimer con parkinsonismo; enfermedad de Wilson; enfermedad Hallervorden-Spatz; enfermedad de Chediak-Hagashi; ataxia espinocerebelosa SCA-3; parkinsonismo-distonía ligado a X; enfermedad priónica; trastornos hipercinéticos; corea; balismo; temblores por distonía; esclerosis Lateral Amiotrófica (ALS); trauma del SNC y mioclonías.

Los ejemplos de hemoglobinopatía y trastornos relacionados incluyen, pero no se limitan a, los descritos en la publicación estadounidense No. 2005/0143420A1, publicada el 30 de junio de 2005. Los ejemplos específicos incluyen, pero no se limitan a, hemoglobinopatía, anemia de células falciformes, y cualesquiera otros trastornos relacionados con la diferenciación de células CD34 +.

Los ejemplos de trastornos relacionados con TNF-α incluyen, pero no se limitan a, los descritos en el documento WO 98/03502 y WO 98/54171. Los ejemplos específicos incluyen, pero no se limitan a: endotoxemia o síndrome de shock tóxico; caquexia; síndrome de dificultad respiratoria en el adulto; enfermedades de resorción ósea tal como la artritis; hipercalcemia; reacción de injerto contra huésped; malaria cerebral; inflamación; crecimiento tumoral; enfermedades inflamatorias pulmonares crónicas; lesión por reperfusión; infarto de miocardio; accidente cerebrovascular; accidente circulatorio; artritis reumatoide; enfermedad de Crohn; infección por VIH y SIDA; otros trastornos tales como artritis reumatoide, espondilitis reumatoide, osteoartritis y otras afecciones artríticas, shock séptico, sepsis, shock endotóxico, enfermedad injerto contra huésped, atrofia, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, esclerosis múltiple, lupus eritematoso sistémico, ENL en lepra, VIH, SIDA, e infecciones oportunistas en el SIDA; trastornos relacionados AMPc tales como shock séptico, sepsis, shock endotóxico, síndrome de sepsis y choque hemodinámico, lesión por reperfusión postisquémica, malaria, infección micobacteriana, meningitis, psoriasis, insuficiencia cardíaca congestiva, enfermedad fibrótica, caquexia, rechazo de injerto, afecciones oncogénicas o cancerosas, asma, enfermedad autoinmune, daño por radiación, y lesión alveolar hiperóxica; infecciones virales, tales como las causadas por los virus del herpes; conjuntivitis viral; o dermatitis atópica.

En otras realizaciones, un compuesto de la reivindicación 1 es para su uso en diversas aplicaciones inmunológicas, en particular, como adyuvantes de vacunas, en particular los adyuvantes de vacunas contra el cáncer, como se describe en la solicitud provisional estadounidense No. 60/712.823, presentada el 1 de septiembre de 2005. Este aspecto de la invención también se refiere a un compuesto de la reivindicación 1 en combinación con la vacuna para su uso en un procedimiento de tratamiento o prevención del cáncer o de enfermedades infecciosas como se define en las reivindicaciones. Otros diversos usos de los compuestos inmunomoduladores tal como la reducción o desensibilización de reacciones alérgicas son Como se divulga en la presente memoria

Las dosis de un compuesto de la presente invención, o una sal aceptable para uso farmacéutico, solvato, estereoisómero o profármaco del mismo, variará dependiendo de factores tales como: indicación específica a tratar, prevenir, o controlar; edad y afección de un paciente; y cantidad de segundo agente activo utilizado, en su caso. Generalmente, un compuesto de la presente invención, una sal aceptable para uso farmacéutico, solvato, estereoisómero o profármaco del mismo, puede utilizarse en una cantidad de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 500 mg por día, y se puede ajustar de una manera convencional (por ejemplo, la misma cantidad administrada cada día del período de tratamiento, prevención o control), en ciclos (por ejemplo, una semana sí, una semana no), o en una cantidad que aumenta o disminuye a lo largo del curso del tratamiento, prevención o control.

En otras realizaciones, la dosis puede ser de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 300 mg, de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 150 mg, de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 200 mg, de

aproximadamente 10 mg a aproximadamente 100 mg, de aproximadamente 0, 1 mg a aproximadamente 50 mg, de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 50 mg, de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 50 mg, de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 25 mg, de aproximadamente 20 mg a aproximadamente 30 mg, o de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 20 mg.

4.3 Segundos agentes activos

Un compuesto de la presente invención, o una sal aceptable para uso farmacéutico, solvato, estereoisómero o profármaco del mismo, se puede combinar con otros compuestos farmacológicamente activos ("segundos agentes activos") en los procedimientos y composiciones de la invención. Se cree que ciertas combinaciones pueden trabajar de forma sinérgica en el tratamiento de determinados tipos de enfermedades o trastornos, y afecciones y síntomas asociados con tales enfermedades o trastornos. Un compuesto de la presente invención, o una sal aceptable para uso farmacéutico, solvato, estereoisómero o profármaco del mismo, también puede funcionar para aliviar efectos adversos asociados con ciertos segundos agentes activos, y viceversa.

Uno o más segundos agentes o ingredientes activos se pueden utilizar en composiciones de la invención. Los segundos agentes activos pueden ser moléculas grandes (por ejemplo, proteínas) o pequeñas moléculas (por ejemplo, inorgánicos sintéticos, organometálicos, o moléculas orgánicas).

Los ejemplos de grandes agentes activos de moléculas incluyen, pero no se limitan a, factores de crecimiento hematopoyéticos, citoquinas, anticuerpos policlonales y monoclonales. Los ejemplos específicos de agentes activos son anticuerpos monoclonales anti-CD40 (como, por ejemplo, SGN-40); inhibidores de histona desacetilasa (tales como, por ejemplo, SAHA y LAQ 824); inhibidores de la proteína de choque térmico-90 (tal como, por ejemplo, 17-AAG); inhibidores del receptor quinasa del factor de crecimiento-1 similar a la insulina; inhibidores del receptor quinasa del factor de crecimiento vascular endotelial (tales como, por ejemplo, PTK787); inhibidores del receptor del factor de crecimiento de insulina; inhibidores de aciltransferasa de ácido lisofosfatıdico; inhibidores de quinasa IkB; inhibidores de p38MAPK; inhibidores de EGFR (tales como, por ejemplo, gefitinib y erlotinib HCL); anticuerpos HER-2 (tales como, por ejemplo, trastuzumab (Herceptin®) y pertuzumab (Omnitarg™)); anticuerpos VEGFR (tal como, por ejemplo, bevacizumab (Avastin™)); inhibidores de VEGFR (tal como, por ejemplo, inhibidores de quinasa específicos de flk-1, SU5416 y ptk787/zk222584); inhibidores de P13K (tal como, por ejemplo, wortmanina); inhibidores de C-Met (tal como, por ejemplo, PHA-665752); monoclonal antibodies (s tal como, por ejemplo, rituximab (Rituxan®), tositumomab (Bexxar®), edrecolomab (Panorex®) y G250); y anticuepos anti-TNF-α. Los ejemplos de agentes activos de moléculas pequeñas incluyen, pero no se limitan a, agentes anticáncer de pequeñas moléculas y antibióticos (por ejemplo, claritromicina).

Los segundos compuestos activos específicos que se pueden combinar con los compuestos de la presente invención varían dependiendo de la indicación específica que debe tratarse, prevenirse o controlarse.

Por ejemplo, para el tratamiento, prevención o control de cáncer, los segundos agentes activos incluyen, pero no se limitan a: semaxanib; ciclosporina; etanercept; doxiciclina; bortezomib; acivicina; aclarubicina; hidrocloruro de acodazol; acronina; adozelesina; aldesleuquina; altretamina; ambomicina; acetato de ametantrona; amsacrina; anastrozol; antramicina; asparaginasa; asperlina; azacitidina; azetepa; azotomicina; batimastat; benzodepa; bicalutamida; hidrocloruro de bisantreno; dimesilato de bisnafida; bizelesina; sulfato de bleomicina; brequinar sódico; bropirimina; busulfán; cactinomicina; calusterona; caracemida; carbetímero; carboplatino; carmustina; hidrocloruro de carubicina; carzelesina; cedefingol; celecoxib; clorambucilo; cirolemicina; cisplatino; cladribina; mesilato de crisnatol; ciclofosfamida; citarabina; dacarbazina; dactinomicina; hidrocloruro de daunorrubicina; decitabina; dexormaplatino; dezaguanina; mesilato de dezaguanina; diaziquona; docetaxel; doxorubicina; hidrocloruro de doxorrubicina; droloxifeno; citrato de droloxifeno; propionato de dromostanolona; duazomicina; edatrexato; hidrocloruro de eflornitina; elsamitrucina; enloplatino; enpromato; epipropidina; hidrocloruro de epirubicina; erbulozol; hidrocloruro de esorubicina; estramustina; fosfato sódico de estramustina; etanidazol; etopósido; fosfato de etopósido; etoprina; hidrocloruro de fadrozol; fazarabina; fenretinida; floxiridina; fosfato de fludarabina; fluorouracilo; flurocitabina; fosquidona; fostriecina de sodio; gemcitabina; hidrocloruro de gemcitabina; hidroxiurea; hidrocloruro de idarubicina; ifosfamida; ilmofosina; iproplatino; irinotecán; hidrocloruro de irinotecán; acetato de lanreotida; letrozol; acetato de leuprolida; hidrocloruro liarozol; lometrexol sodio; lomustina; hidrocloruro de losoxantrona; masoprocol; maitansina; mechlorethamina hidrocloruro; acetato de megestrol; acetato de melengestrol; melfalán; menogaril; mercaptopurina; metotrexato; metotrexato de sodio; metoprina; meturedepa; mitindomida; mitocarcina; mitocromina; mitogilina; mitomalcina; mitomicina; mitosper; mitotano; hidrocloruro de mitoxantrona; ácido micofenólico; nocodazol; nogalamicina; ormaplatino; oxisuran; paclitaxel; pegaspargasa; peliomicina; pentamustina; sulfato de peplomicina; perfosfamida; pipobromano; piposulfan; hidrocloruro de piroxantrona; plicamicina; plomestano; porfímero sódico; porfiromicina; prednimustina; hidrocloruro de procarbazina; puromicina; hidrocloruro de puromicina; pirazofurina; riboprina; safingol; hidrocloruro de safingol; semustina; simtrazeno; esparfosato de sodio; esparsomicina; hidrocloruro de espirogermanio; espiromustina; espiroplatino; estreptonigrina; estreptozocina; sulofenur; talisomicina; tecogalán de sodio; Taxotere; tegafur; hidrocloruro de teloxantrona; temoporfina; teniposida; teroxirona; testolcatona; tiamiprina; tioguanina; tiotepa; tiazofurina; tirapazamina; citrato de toremifeno; acetato trestolona; fosfato de triciribina; trimetrexato; trimetrexato glucuronato; triptorelina; hidrocloruro tubulozol; mostaza de uracilo; uredepa; vapreotida; verteporfina; sulfato de vinblastina; sulfato de vincristina; vindesina; sulfato de vindesina; sulfato de vinepidina; sulfato de vinglicinato; sulfato de vinleurosina; tartrato de vinorelbina; sulfato de vinrosidina; sulfato de

vinzolidina; vorozol; zeniplatino; zinostatina; y hidrocloruro de zorubicina.

Otros segundos agentes incluyen, pero no se limitan a: 20-epi-1,25 dihidroxivitamina D3; 5-etiniluracilo; abiraterona; aclarubicina; acilfulveno; adecipenol; adozelesina; aldesleuquina; antagonistas de ALL-TK; altretamina; ambamustina; amidox; amifostina; ácido aminolevulínico; amrubicina; amsacrina; anagrelida; anastrozol; andrografolida; inhibidores de angiogénesis; antagonista D; antagonista G; antarelix; proteína-1 morfogenética antidorsalizante; antiandrógeno; carcinoma prostático; antiestrógeno; antineoplastón; oligonucleótidos antisentido; glicinato de afidicolina; moduladores de genes de la apoptosis; reguladores de la apoptosis; ácido apurínico; ara-CDP-DL-PTBA; arginina desaminasa; asulacrina; atamestano; atrimustina; axinastatina 1; axinastatina 2; axinastatina 3; azasetrón; azatoxina; azatirosina; derivados de bacatina III; balanol; batimastat; agonistas de BCR/ABL; benzoclorinas; benzoilestaurosporina; derivados de beta lactama; beta-aletina; betaclamicina B; ácido betulínico; inhibidor de bFGF; bicalutamida; bisantreno; bisaziridinilespermina; bisnafida; bistrateno A; bizelesina; breflato; bropirimina; budotitano; butionina sulfoximina; calcipotriol; calfostina C; derivados de camptotecina; capecitabina; carboxamida-amino-triazol; carboxiamidotriazol; CaRest M3; CARN 700; inhibidor derivado de cartílago; carzelesina; inhibidores de caseína quinasa (ICOS) ; castanospermina; cecropina B; cetrorelix; clorinas; cloroquinoxalina sulfonamida; cicaprost; cis-porfirina; cladribina; análogos de clomifeno; clotrimazol; colismicina A; colismicina B; combretastatina A4; análogo de combretastatina; conagenina; crambescidina 816; crisnatol; criptoficina 8; derivados de criptoficina A; curacina A; ciclopentantraquinonas; cicloplatarn; cipetnicina; ocfosfato de citarabina; factor citolítico; citostatina; dacliximab; decitabina; deshidrodidemnina B; deslorelina; dexametasona; desixifosfamida; dexrazoxano; dexverapamilo; diazicuona; didemina B; didox; dietilnorespermina; dihidro-5azacitidina; dihidrotaxol, 9-; dioxamicina; difenil espiromustina; docetaxel; docosanol; dolasetrón; doxifluridina; doxorubicina; droloxifeno; dronabinol; duocarmicina SA; ebseleno; ecomustina; edelfosina; edrecolomab; eflornitina; elemene; emitefur; epirubicina; epristerida; análogo de estramustina; agonistas de estrógeno; antagonistas de estrógeno; etanidazol; fosfato de etopósido; exemestano; fadrozol; fazarabina; fenretinida; filgrastim; finasterida; flavopiridol; flezelastina; fluasterona; fludarabina; hidrocloruro de fluorodaunorunicina; forfenimex; formestano; fostriecina; fotemustina; texafirina de gadolinio; nitrato de galio; galocitabina; ganirelix; inhibidores de gelatinasa; gemcitabina; inhibidores de glutatión; hepsulfam; heregulina; hexametileno bisacetamida; hipericina; ácido ibandrónico; idarubicina; idoxifeno; idramantona; ilmofosina; ilomastat; imatinib (Gleevec®), imiquimod; péptidos inmunoestimulantes; inhibidor del receptor del factor 1 de crecimiento similar a insulina; agonistas de interferones, interferones; interleucinas; iobenguano; yododoxorubicina; 4-ipomeanol; iroplact; irsogladina; isobengazol; isohomohalicondrina B; itasetrón; jasplaquinolida; cahalalida F; triacetato lamelarina-N; lanreotida; leinamicina; lenograstim; sulfato de lentinano; leptolestatina; letrozol; factor inhibidor de leucemia; alfa interferón de leucocitos; leuprolida+estrógeno+progesterona; leuprorelina; levamisol; liarozol; análogo de poliamina lineal; péptido disacárido lipófilo; compuestos de platino lipófilos; lisoclinamida 7; lobaplatino; lombricina; lometrexol; lonidamina; losoxantrona; loxoribina; lurtotecan; texafirin lutetio; lisofilina; péptidos líticos; maitansina; manostatina A; marimastat; masoprocol; maspin; inhibidores de matrilisina; inhibidores de metaloproteinasas de la matriz; menogaril; merbarona; meterelin; metioninasa; metoclopramida; inhibidor de MIF; mifepristona; miltefosina; mirimostim; mitoguazona; mitolactol; análogos de mitomicina; mitonafida; saporina-factor del crecimiento del fibroblasto mitotoxina; mitoxantrona: mofaroteno; molgramostim; Erbitux, gonadotropina coriónica humana; monofosforil lípido A+pared celular de miobacterias sk; mopidamol; agente anticáncer de mostaza; micaperóxido B; extracto de la pared celular de Mycobacteria; miriaporona; N-acetildinalina; benzamidas N-sustituidas; nafarelina; nagrestip; naloxona+pentazocina; napavina; nafterpina; nartograstim; nedaplatino; nemorubicina; ácido neridrónico; nilutamida; nisamicina; moduladores de óxido nítrico; antioxidante nitróxido; nitrulina; oblimersen (Genasense®) ;O6-bencilguanina; octreotida; ocicenona; oligonucleótidos; onapristona; ondansetrón; oracín; inductor oral de citosina oral; ormaplatino; osaterona; oxaliplatino; oxaunomicina; paclitaxel; análogos de paclitaxel, derivados de paclitaxel; palauamina; palmitoilrizoxina; ácido pamidrónico; panaxitriol; panomifeno; parabactina; pazeliptina; pegaspargaso; peldesina; polisulfato pentosan sódico; pentostatina; pentrozol; perflubrón; perfosfamida; alcohol de perililo; fenazinomicina; fenilacetato; inhibidores de fosfatasa; picibanil; hidrodloruro de pilocarpina; pirarubicina; piritrexim; placetin A; placetin B; inhibidor del activador de plasminógeno; complejo de platino; compuestos de platino; complejo de platino triamina; porfimer sódico; porfiromicina; prednisona; propil bis-acridona; prostaglandina J2; inhibidores de proteosoma; modulador inmune basado en la proteína A, inhibidores de la proteína quinasa C, microalgas; inhibidores de la proteína tirosina fosfatasa; inhibidores de purina nucleósido fosforilasa; purpurinas; pirazoloacridina; conjugado de polioxietileno y hemoglobina piridoxilada; antagonistas de la raf; raltitrexed; ramosetrón; inhibidores de la proteína farmesil transferasa en los ras; inhibidores de ras; inhibidor de ras-GAP; reteliptina desmetilada; etidronato de renio Re 186; rhizoxina; ribozimas; retinamida R11; rohituquina; romurtida; roquinimex; rubiginona B1; ruboxil; safingol; saintopín; SarCNU; sarcofitol A; sargramostim; miméticos de Sdi 1; semustina; inhibidor 1 derivado de la senescencia; oligonucleótidos sentido; inhibidores de la transducción de señales; sizofirán; sobuzoxano; borocaptato sódico; fenilacetato sódico; solverol; proteína de unión a somatomedina; sonermina; ácido esparfósico; espicamicina D; espiromustina; esplenopentina; espongistatina 1; escualamina; estipiamida; inhibidores de estromelisina; sulfinosina; antagonistas superactivos de péptidos intestinales vasoactivos; suradista; suramina; swainsonina; talimustina; tamoxifen metiodida; tauromustina; tazaroteno; tecogalán sódico; tegafur; telurapirilio; inhibidores de telomerasa; temoporflna; tenipósido; tetraclorodecaóxido; tetrazomina; taliblastina; tiocoralina; trombopoyetina; mimético de la trombopoyetina; timalfasina; antagonista del receptor de la timopoyetina; timotrinano; hormona estimulante del tiroides; etiopurpurina de etilo de estaño; tirapazamina; bicloruro titanoceno; topsentina; toremifeno; inhibidores de la traducción; tretinoina; triacetiluridina; triciribina; trimetrexato; triptorelina; tropisetrón; turosterida; inhibidores de tirosina quinasa; tirfostinas;

inhibidores de la UBC; ubenimex; factor inhibidor del crecimiento derivado del seno urogenital; antagonistas del receptor de uroquinasa; vapreotida; variolin B; velaresol; veramina; verdinas; verteporfina; vinorelbina; vinxaltina; vitaxina; vorozol; zanoterona; zeniplatino; cilascorbo y zinostatina estimalámero.

Los segundos agentes activos específicos incluyen, pero sin limitación 2-metoxiestradiol, telomestatina, inductores de la apoptosis en células de mieloma múltiple (tales como, por ejemplo, TRAIL), estatinas, semaxanib, ciclosporina, etanercept, doxicyclina, bortezomib, oblimersen (Genasense®), remicade, docetaxel, celecoxib, melfalán, dexametasona (Decadron®), esteroides, gemcitabina, cisplatino, temozolomida, etopósido, ciclofosfamida, temodar, carboplatino, procarbazina, gliadel, tamoxifeno, topotecan, Tykerb® (lapatinib), metotrexato, Arisa®, taxol, taxotere, fluorouracilo, leucovorina, irinotecan, xeloda, CPT-11, interferón alfa, interferón alfa pegilado (por ejemplo, PEG inTRON-A), capecitabina, cisplatino, tiotepa, fludarabina, carboplatino, daunorubicina liposómica, citarabina, doxetaxol, pacilitaxel, vinblastina, IL-2, GM-CSF, dacarbazina, vinorelbina, ácido zoledrónico, palmitronato, biaxin, busulfán, prednisona, bisfosfonato, trióxido arsénico, vincristina, doxorubicina (Doxil®), paclitaxel, ganciclovir, adriamicina, fosfato sódico de estramustina (Emcyt®), sulindac y etopósido.

Del mismo modo, los ejemplos de segundos agentes específicos de acuerdo con las indicaciones a tratar, prevenir, o controlar pueden encontrarse en las siguientes referencias, las patentes Estadounicenses No. 6.281.230 y 5.635.517; Solicitudes Estadounicenses No. 10/411.649, 10/483.213, 10/411.656, 10/693.794, 10/699.154, y 10/981.189; Solicitud Provisional Estadounicense No. 60/554.923, 60/565.172, 60/626.975, 60/630.599, 60/631.870, y 60/533.862.

Los ejemplos de segundos agentes activos que pueden usarse para el tratamiento, prevención y/o control del dolor incluyen, pero sin limitación, agentes terapéuticos convencionales usados para tratar o prevenir dolor, tales como antidepresivos, anticonvulsivos, antihipetensivos, ansiolíticos, bloqueadores de canales de calcio, relajantes musculares, analgésicos no narcóticos, analgésicos opioides, antiinflamatorios, inhibidores de cox-2, agentes inmunomoduladores, agonistas o antagonistas de receptores alfa-adrenérgicos, agentes inmunosupresores, corticoesteroides, oxígeno hiperbárico, ketamina, otros agentes anestésicos, antagonistas de NMDA y otros agentes terapéuticos encontrados, por ejemplo, en Physician's Desk Reference 2003. Los ejemplos específicos incluyen, pero sin limitación, ácido acetil salicílico (Aspirina®), celecoxib (Celebrex®), Enbrel®, ketamina, gabapentina (Neurontin®), fenitoina (Dilantin®), carbamazepina (Tregretol®), oxcarbazepina (Trileptal®), ácido valproico (Depakene®), sulfato de morfina, hidromorfona, prednisona, griseofulvina, pentonio, alendronato, difenhidramida, guanetidina, ketorolac (Acular®), tirocalcitonina, dimetilsulfóxido (DMSO), clonidina (Catapres®), bretilio, ketanserina, reserpina, droperidol, atropina, fentolamina, bupivacaína, lidocaína, acetaminofeno, nortriptileno (Pamclor®), amitriptilina (Elavil®), imipramina (Tofranil®), doxepin (Sinequan®), clomipramina (Anafranil®), fluoxetina (Prozac®), sertralina (Zoloft®), nefazodona (Serzone®), venlafaxina (Effexor®), trazodona (Desyrel®), bupropión (Wellbutrin®), mexiletin, nifedipina, propranolol, tramadol, lamotrigina, ziconotida, ketamina, dextrometorfán, benzodiacepinas, baclofeno, tizanidina y fenoxibenzamina.

Los ejemplos de segundos agentes activos que pueden usarse para el tratamiento, prevención y/o control de la MD y síndromes relacionados incluyen, pero sin limitación, un esteroide, un fotosensibilizador, una integrina, un antioxidante, un interferón, un derivado de xantina, una hormona del crecimiento, un factor neurotrófico, un regulador de la neovascularización, un anticuerpo anti-VEGF, una prostaglandina, un antibiótico, un fitoestrógeno, un compuesto antiinflamatorio o un compuesto antiangiogénico, o una de sus combinaciones. Los ejemplos específicos incluyen, pero sin limitación, verteporfina, purlitina, un esteroide angiostático, rhuFab, interferón-2a, pentoxifillina, etipurpurina de estaño, motexaflna, lucentis, lutecio, 9-fluoro-11,21-dihidroxi-16, 17-1metiletilidinbis (oxi) pregna-1, 4-dieno-3, 20-diona, latanoprost (véase la Patente Estadounidense No. 6.225.348), tetraciclina y sus derivados, rifamicina y sus derivados, macrólidos, metronidazol (Patente Estadounidense No. 6.218.369 y 6.015.803), genisteína, genistina, 6'-O-Mal genistina, 6'-O-Ac genistina, daidzeína, daidzina, 6'-O-Mal daidzina, 6'-O-Ac daidzina, gliciteína, glicitina, 6'-O-Mal glicitina, biochanina A, formononetina (Patente Estadounidense No. 6.001.368), acetómido de triamcinolona, dexametasona (Patente Estadounidense No. 5.770.589), talidomida, glutationa (Patente Estadounidense No. 5.632.984), factor de crecimiento fibroblástico básico (bFGF), factor de crecimiento transformante b (TGF-b), factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF), factor activador de plasminógeno de tipo 2 (PAI-2), EYE101 (Eyetech Pharmaceuticals), LY333531 (Eli Lilly), Miravant y el implante RETISERT (Bausch & Lomb) . Todas las referencias citadas más arriba se incorporan en la presente memoria por referencia en su totalidad.

Los ejemplos de segundos agentes activos que pueden usarse para el tratamiento o prevención y/o control de enfermedades de la piel incluyen pero sin limitación, queratolíticos, retinoides, a-hidroxi ácidos, antibióticos, colágeno, toxina botulínica, interferón, esteroides y agentes inmunomoduladores. Los ejemplos específicos incluyen, pero sin limitación, 5-fluorouracilo, masoprocol, ácido tricloroacético, ácido salicílico, ácido láctico, lactato amónico, urea, tretinoína, isotretinoína, antibióticos, colágeno, toxina botulínica, interferón, corticoesteroides, ácido transretinoico y colágenos tales como colágeno placentario humano, colágeno placentario animal, Dermalogen, AlloDerm, Fascia, Cymetra, Autologen, Zyderm, Zyplast, Resoplast e Isolagen.

Los ejemplos de segundos agentes activos que pueden usarse para el tratamiento, prevención y/o control de hipertensión pulmonar y trastornos relacionados incluyen, pero sin limitación, anticoagulantes, diuréticos, glucósidos cardíacos, bloqueadores de canales de calcio, vasodilatadores, análogos de prostaciclina, antagonistas de

endotelina, inhibidores de fosfodiesterasa (por ejemplo, inhibidores de PDE V), inhibidores de endopeptidasa, agentes reductores de lípidoss, inhibidores de tromboxano y otros agentes terapéuticos que se sabe que reducen la presión de la arteria pulmonar. Los ejemplos específicos incluyen, pero sin limitación, warfarina (Coumadin®), un diurético, un glucósido cardíaco, digoxina-oxígeno, diltiazem, nifedipina, un vasodilatador, tal como prostaciclina (por ejemplo prostaglandina 12 (PG12), epoprostenol (EPO, Floran®), treprostinilo (Remodulin®), óxido nítrico (NO), bosentano (Tracleer®), amlodipina, epoprostenol (Floran®), treprostinilo (Remodulin®), prostaciclina, tadalafilo (Cialis®), simvastatina (Zocor®), omapatrilat (Vanlev®), irbesartan (Avapro®), pravastatina (Pravachol®), digoxina, L-arginina, iloprost, betaprost y sildenafilo (Viagra®) .

Los ejemplos de segundos agentes activos que puede usarse para el tratamiento, prevención y/o control de trastornos relacionados con el asbestos incluyen, pero sin limitación, antraciclina, platino, un agente alquilante, oblimerseno (Genasense®), cisplatino, ciclofosfamida, temodar, carboplatino, procarbazina, gliadel, tamoxifeno, topotecan, metotrexato, taxotere, irinotecan, capecitabina, cisplatino, tiotepa, fludarabina, carboplatino, daunorrubicina liposómica, citarabina, doxetaxol, pacilitaxel, vinblastina, IL-2, CM-CSF, dacarbazina, vinorrelbina, ácido zoledrónico, palmitronato, biaxina, busulfáno, prednisona, bisfosfonato, trióxido arsénico, vincristina, doxorrubicina (Doxil®), paclitaxel, ganciclovir, adriamicina, bleomicina, hialuronidasa, mitomicina C, mepacrina, tiotepa, tetraciclina y gemcitabina.

Los ejemplos de segundos agentes activos que pueden usarse para el tratamiento, prevención y/o control de enfermedades parasitarias incluyen, pero sin limitación, cloroquina, quinina, quinidina, pirimetamina, sulfadiazina, doxiciclina, clindamicina, mefloquina, halofantrina, primaquina, hidroxicloroquina, proguanilo, atovacuona, azitromicina, suramina, pentamidina, melarsoprol, nifurtimox, benznidazol, amfotericina B, compuestos de antimonio pentavalentes (por ejemplo, estiboglucuronato sódico), interferón gamma, itraconazol, una combinación de promastigotos muertos y BCG, leucovorina, corticosteroides, sulfonamida, espiramicina, IgG (serológica), trimetoprim y sulfametoxazol.

Los ejemplos de segundos agentes activos que pueden usarse para el tratamiento, prevención y/o control de trastornos de inmunodeficiencia incluyen, pero sin limitación: antibióticos (terapéuticos o profilácticos) tales como, pero sin limitación, ampicilina, claritromicina, tetraciclina, penicilina, cefalosporinas, estreptomicina, kanamicina y eritromicina; antivirales tales como, pero sin limitación, amantadina, rimantadina, aciclovir y ribavirina; inmunoglobulina; pasma; fármacos potenciadores inmunológicos tales como, pero sin limitación, levamisol e isoprinosina; agentes biológicos tales como, pero sin limitación, gammaglobulina, factor de transferencia, interleucinas e interferones; hormonas tales como, pero sin limitación, tímicas; y otros agentes inmunológicos tales como, pero sin limitación, estimulantes de células B (por ejemplo, BAFF/BlyS), citocinas (por ejemplo, IL-2, IL-4 e IL-5), factores de crecimiento (por ejemplo, TGF-α), anticuerpos (por ejemplo, anti-CD40 e IgM), oligonucleótidos que contienen motivos CpG no metilados y vacunas (por ejemplo vacunas peptídicas tumorales y virales).

Los ejemplos de segundos agentes activos que pueden usarse para el tratamiento, prevención y/o control de trastornos del SNC incluyen, pero sin limitación: opioides, un agonista o antagonista de dopamina, tal como, pero sin limitación, levodopa, L-DOPA, cocaína, a-metil-tirosina, reserpina, tetrabenazina, benzotropina, pargilina, mesilato de fenodolpam, cabergolina, dihidrocloururo de pramipexol, ropinorol, hidrocloruro de amantadina, hidrocloruro de selegilina, carbidopa, mesilato de pergolida, Sinemet CR y Symmetrel; un inhibidor de MAO, tal como, pero sin limitación, iproniazida, clorgilina, fenelzina e isocarboxazida; un inhibidor de COMT, tal como, pero sin limitación, tolcapona y entacapona; un inhibidor de colinesterasa, tal como, pero sin limitación, salicilato de fisoestigmina, sulfato de fisoestigmina, bromuro de fisoestigmina, bromuro de meoestigmina, metilsulfato de neoestigmina, cloruro de ambenonim, cloruro de edrofonio, tacrina, cloruro de pralidoxima, cloruro de obidoxima, bromuro de trimedoxima, diacetilmonoxima, endrofonio, piridoestigmina y demecario; un agente antiinflamatorio, tal como, pero sin limitación, naproxeno sódico, diclofenac sódico, diclofenac potásico, celecoxib, sulindac, oxaprozina, diflunisal, etodolac, meloxicam, ibuprofeno, ketoprofeno, nabumetona, refecoxib, metotrexato, leflunomida, sulfasalazina, sales de oro, inmunoglobulina Rho-D, micofenilato de mofetilo, ciclosporina, azatioprina, tacrolimus, basiliximab, daclizumab, ácido salicílico, ácido acetilsalicílico, salicilato de metilo, diflunisal, salsalato, olsalazina, sulfasalazina, acetaminofeno, indometacina, sulindac, ácido mefenamico, meclofenamato sódico, tolmetina, ketorolac, diclofenac, flurbinprofeno, oxaprozina, piroxicam, meloxicam, ampiroxicam, droxicam, pivoxicam, tenoxicam, fenilbutazona, oxifenbutazona, antipirina, aminopirina, apazona, zileuton, aurotioglucosa, tiomalato sódico de oro, auranofina, metotrexato, colchicina, alopurinol, probenecid, sulfinpirazona y benzbromarona o betametasona y otros glucocorticoides; y agentes antieméticos tales como, pero sin limitación, metoclopromida, domperidona, proclorperazina, prometazina, clorpromazina, trimetobenzamida, ondansetron, granisetron, hidroxizina, acetileucina monoetanolamina, alizaprida, azasetron, benzquinamida, bietanautina, bromoprida, buclizina, cleboprida, ciclizina, dimenhidrinata, difenidol, dolasetron, meclizina, metalatal, metopimazina, nabilona, oxipemdil, pipamazina, escopolamina, sulpirida, tetrahidrocannabinol, tietilperacina, tioproperazina, tropisetrona y una de sus mezclas..

Los ejemplos de segundos agentes activos que pueden usarse para el tratamiento, prevención y/o control de lesiones del SNC y síndromes relacionados incluyen, pero sin limitación, agentes inmunomoduladores, agentes inmunosupresores, antihipertensivos, anticonvulsivos, agentes fribinolíticos, agentes antiplaquetarios, antipsicóticos, antidepresivos, benzodiazepinas, buspirona, amantadina y otros agentes conocidos o convencionales usados en pacientes con lesión/daño del SNC y síndromes relacionados. Los ejemplos específicos incluyen, pero sin limitación: esteroides (por ejemplo, glucocorticoides, tales como, pero sin limitación, metilprednisolona, dexametasona y

betametasona) ; un agente antiinflamatorio, incluyendo, pero sin limitación, naproxeno sódico, diclofenaco sódico, diclofenac potásico, celecoxib, sulindac, oxaprozin, diflunisal, etodolac, meloxicam, ibuprofeno, ketoprofeno, nabumetona, refecoxib, metotrexato, leflunomida, sulfasalazina, sales de oro, inmunoglobulina RHo-D, micofenilato de mofetilo, ciclosporina, azatioprina, tacrolimus, basiliximab, daclizumab, ácido salicílico, ácido acetilsalicílico, salicilato de metilo, diflunisal, salsalato, olsalazina, sulfasalazina, acetaminofeno, indometacina, sulindac, ácido mefenámico, meclofenamato sódico, tolmetina, ketorolac, diclofenaco, flurbinprofeno, oxaprozina, piroxicam, meloxicam, ampiroxicam, droxicam, pivoxicam, tenoxicam, fenilbutazona, oxifenbutazona, antipirina, aminopirina, apazona, zileuton, aurotioglucosa, tiomalato sódico de oro, auranofina, metotrexato, colchicina, alopurinol, probenecid, sulfinpirazona y benzbromarona; un análogo de AMPc incluyendo, pero sin limitación, AMPcbicatenario; un agente que comprende un fármaco de metilfenidato que comprende, 1-treo-metilfenidato, d-treometilfenidato, dl-treo-metilfenidato, l-eritro-metilfenidato, d-eritro-metilfenidato, dl-eritro-metilfenidato y una de sus mezclas; y un agente diurético tal como, pero sin limitación, manitol, furosemida, glicerol y urea.

Ejemplos de segundo agente activo que pueden usarse para el tratamiento, prevención y/o control del sueño disfuncional y síndromes relacionados incluyen, pero sin limitación, un agente antidepresivo tricíclico, un inhibidor selectivo de la reabsorción de serotonina, un agente antiepiléptico (gabapentina, pregabalina, carbamazepina, oxcarbazepina, levitiracetam, topiramato) un agente antiarrítmico, un agente bloqueador de canales de sodio, un inhibidor mediador inflamatorio selectivo, un agente opioide, un segundo compuesto inmunomodulador, un agente de combinación y otros agentes convencionales o conocidos usados en la terapia del sueño. Los ejemplos específicos incluyen, pero sin limitación, neurontin, oxicontin, morfina, topiramato, amitriptilina, nortriptilina, carbamazepina, Levodopa, L-DOPA, cocaína, a-metil-tirosina, reserpina, tetrabenazina, benzotropina, pargilina, mesilato de fenodolpam, cabergolina, diclorhidrato de pramipexol, ropinorola, clorhidrato de amantadina, clorhidrato de selegilina, carbidopa, mesilato de pergolida, Sinemet CR, Symmetrel, iproniazid, clorgilina, fenelzina, isocarboxazida, tolcapona, entacapona, saliclato de fisoestigmina, sulfato de fisoestigmina, bromuro de fisoestigmina, bromuro de meoestigmina, metilsulfato de neoestigmina, cloruro de ambenonim, cloruro de edrofonio, tacrina, cloruro de pralidoxima, cloruro de obidoxima, bromuro de trimedoxima, monoxim diacetilo, endrofonio, piridostigmina, demecario, naproxeno sódico, diclofenaco sódico, diclofenaco potásico, celecoxib, sulindac, oxaprozin, diflunisal, etodolac, meloxicam, ibuprofeno, ketoprofeno, nabumetona, refecoxib, metotrexato, leflunomida, sulfasalazina, sales de oro, inmunoglobulina RHo-D, micofenilato de mofetilo, ciclosporina, azatioprina, tacrolimus, basiliximab, daclizumab, ácido salicílico, ácido acetilsalicílico, metil salicilato, diflunisal, salsalato, olsalazina, sulfasalazina, acetaminofeno, indometacina, sulindac, ácido mefenámico, meclofenamato sódico, tolmetina, ketorolac, diclofenaco, flurbinprofeno, oxaprozina, piroxicam, meloxicam, ampiroxicam, droxicam, pivoxicam, tenoxicam, fenilbutazona, oxifenbutazona, antipirina, aminopirine, apazona, zileuton, aurotioglucosa, tiomalato sódico de oro, auranofina, metotrexato, colchicina, alopurinol, probenecid, sulfinpirazona, benzbromarona, betametasona y otros glucocorticoides, metoclopromida, domperidona, proclorperazina, prometazina, clorpromazina, trimetobenzamida, ondansetron, granisetron, hidroxizina, acetileucina monoetanolamina, alizaprida, azasetron, benzquinamida, bietanautina, bromoprida, buclizina, cleboprida, ciclizina, dimenhidrinato, difenidol, dolasetron, meclizina, metalatal, metopimazina, nabilona, oxipernidil, pipamazina, escopolamina, sulpirida, tetrahidrocannabinol, tietilperazina, tioproperazina, tropisetron y una de sus mezclas.

Los ejemplos de segundos agentes activos que pueden usarse para el tratamiento, prevención y / o control de hemoglobinopatía y trastornos relacionados incluyen, pero no se limitan a: interleucinas, tal como IL-2 (incluyendo e IL-II recombinant ("rIL2") y canarypox IL-2), IL-10, IL-12 e IL-18; interferones, tales como interferón alfa-2a, interferón alfa-2b, interferón alfa-n1, interferón alfa-n3, interferón beta-Ia, e interferón gamma-Ib; y G-CSF; hidroxiurea; butiratos o derivados de butirato; óxido nitroso; HEMOXin™ (NIPRISAN™; ver Patente Estadounidense No. 5.800.819); Antagonistas de los canales Gardos tal como derivados de clotrimazol y metano triaril; deferoxamina; proteína C; y transfusiones de sangre, o de un sustituto de sangre tal como Hemospan™ o Hemospan™ PS (Sangart).

La administración de un compuesto de la presente invención, o una sal aceptable para uso farmacéutico, solvato, estereoisómero o profármaco del mismo, y los segundos agentes activos a un paciente pueden ocurrir simultáneamente o secuencialmente por la misma o diferentes vías de administración. La idoneidad de una vía de administración particular empleada para un agente activo particular dependerá del propio agente activo (por ejemplo, si se puede administrar por vía oral sin descomponerse antes de entrar en la corriente sanguínea) y la enfermedad a tratar. Una vía de administración preferida para los compuestos de la presente invención es oral. Las vías preferidas de administración para los segundos agentes o principios activos de la invención son conocidas por los expertos en la técnica. Véase, por ejemplo, Physicians ' Desk Reference, 1755-1760 (56° edición,2002).

En una realización de la invención, el segundo agente activo es administrado por vía intravenosa o subcutánea y una vez o dos veces al día en una cantidad de aproximadamente 1 a aproximadamente 1000 mg, de aproximadamente 5 a aproximadamente 500 mg, de aproximadamente 10 a aproximadamente 350 mg, o de aproximadamente 50 a aproximadamente 200 mg. La cantidad específica del segundo agente activo dependerá del agente específico utilizado, el tipo de enfermedad que está siendo tratada o controlada, la gravedad y etapa de la enfermedad, y la cantidad de los compuestos de la invención y cualquier agente activo opcional adicional simultáneamente administrado al paciente.

Como se debatió en otra parte en el presente documento, la invención abarca un compuesto de la reivindicación 1 para su uso en el procedimiento para reducir, tratar y / o prevenir efectos adversos o no deseados asociados con la

terapia convencional, incluyendo, pero sin limitarse a, cirugía, quimioterapia, radioterapia, hormonal terapia, terapia biológica e inmunoterapia. Los compuestos de la invención y otros principios activos se pueden administrar a un paciente antes de, durante, o después de la aparición del efecto adverso asociado con la terapia convencional.

4.4 Terapia Cíclica

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

En consecuencia, en una realización específica de la invención, un compuesto de la invención es administrado a diario en una dosis única o dividida en un ciclo de cuatro a seis semanas con un período de descanso de aproximadamente una semana o dos semanas. La invención además permite que se incrementen la frecuencia, número, y longitud de los ciclos de dosificación. Por lo tanto, otra realización específica de la invención abarca la administración de un compuesto de la invención durante más ciclos que son típicos cuando el mismo es administrado solo. En aún otra realización específica de la invención, un compuesto de la invención es administrado durante un mayor número de ciclos lo que normalmente provocaría toxicidad limitante de la dosis en un paciente a quien también se le está administrando un segundo principio activo.

En una realización, un compuesto de la invención es administrado a diario y de forma continua durante tres o cuatro semanas en una dosis de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 500 mg por día, seguido por un descanso de una o dos semanas. En otras realizaciones, la dosis puede ser de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 300 mg, de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 150 mg, de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 200 mg, de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 100 mg, de aproximadamente 0, 1 mg a aproximadamente 50 mg, de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 50 mg, de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 50 mg, de aproximadamente 20 mg a aproximadamente 30 mg, o de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 20 mg, seguido por un descanso.

En una realización de la invención, un compuesto de la invención y un segundo principio activo se administran por vía oral, con la administración del compuesto de la invención produciéndose de 30 a 60 minutos antes del segundo principio activo, durante un ciclo de cuatro a seis semanas. En otra realización de la invención, la combinación de un compuesto de la invención y un segundo principio activo es administrada por infusión intravenosa durante aproximadamente 90 minutos cada ciclo.

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

4.5 Composiciones Farmacéuticas Y Formas De Dosificación

Las composiciones farmacéuticas se pueden utilizar en la preparación de formas de dosificación unitarias simples individuales. Las composiciones farmacéuticas y formas de dosificación de la invención comprenden un compuesto de la invención, una sal aceptable para uso farmacéutico, solvato, estereoisómero, o profármaco del mismo. Las composiciones farmacéuticas y formas farmacéuticas de la invención pueden comprender además uno o más excipientes.

Las composiciones farmacéuticas y formas de dosificación de la invención también pueden comprender uno o más principios activos adicionales. Los ejemplos de los segundos principios activos adicionales opcionales se describen en la Sección 4.3, más arriba.

Las formas de dosificación unitarias simples de la invención son adecuadas para la administración oral, mucosal (por ejemplo, nasal, sublingual, vaginal, bucal, o rectal), parenteral (por ejemplo, subcutánea, intravenosa, inyección de bolo, intramuscular, o intra arterial), tópica (por ejemplo, gotas oftálmicas u otras preparaciones oftálmicas), transdérmica o transcutánea a un paciente. Los ejemplos de formas de dosificación incluyen, pero no se limitan a: comprimidos; comprimidos oblongos; cápsulas, tal como cápsulas de gelatina elásticas blandas; sellos; grageas; pastillas; dispersiones; supositorios; polvos; aerosoles (por ejemplo, sprays nasales o inhaladores); geles; formas líquidas de dosificación adecuadas para la administración en la mucosa o por vía oral a un paciente, incluyendo suspensiones (por ejemplo, suspensiones líquidas acuosa o no acuosa, emulsiones de aceite-en-agua, o emulsiones líquidas de agua en aceite líquidas), soluciones, y elixires; formas de dosificación líquidas adecuadas para la administración parenteral a un paciente; gotas para los ojos u otras preparaciones oftálmicas adecuadas para la administración tópica; y sólidos estériles (por ejemplo, sólidos cristalinos o amorfos) que pueden reconstituirse para proporcionar formas farmacéuticas líquidas adecuadas para administración parenteral a un paciente.

La composición, forma, y tipo de formas de dosificación de la invención variará típicamente dependiendo de su uso. Por ejemplo, una forma de dosificación usada en el tratamiento agudo de una enfermedad puede contener mayores cantidades de uno o más de los principios activos que comprende, que una forma de dosificación usada en el

tratamiento crónico de la misma enfermedad. Del mismo modo, una forma de dosificación parenteral puede contener cantidades menores de uno o más de los principios activos que comprende, que una forma de dosificación oral usada para tratar la misma enfermedad. Estas y otras formas en las que las formas de dosificación específicas abarcadas por la presente invención variarán entre sí serán fácilmente evidentes para los expertos en la técnica. Véase, por ejemplo, Remington Pharmaceutical Sciences, 18° edición., Mack Publishing, Easton PA (1990).

Las composiciones farmacéuticas y formas de dosificación típicas comprenden uno o más excipientes. Los excipientes adecuados son bien conocidos por los expertos en la técnica de la farmacia, y ejemplos no limitantes de excipientes adecuados se proporcionan en el presente documento. Si un excipiente particular es adecuado para su incorporación en una forma de dosificación o composición farmacéutica depende de una variedad de factores bien conocidos en la técnica, incluyendo, pero sin limitarse a, la manera en que la forma de dosificación se administrará a un paciente. Por ejemplo, las formas de dosificación orales tal como comprimidos pueden contener excipientes no adecuados para su uso en formas de dosificación parenterales. La idoneidad de un excipiente particular también puede depender de los principios activos específicos en la forma de dosificación. Por ejemplo, la descomposición de algunos ingredientes activos puede ser acelerada por algunos excipientes tal como lactosa, o cuando se expone al agua. Los principios activos que comprenden aminas primarias o secundarias son particularmente susceptibles a tal descomposición acelerada. En consecuencia, la presente invención contempla composiciones farmacéuticas y formas farmacéuticas que contienen poca lactosa, si la hubiera otros mono o disacáridos. Como se utiliza en la presente memoria, el término "libre de lactosa" significa que la cantidad de lactosa presente, si la hay, es insuficiente para aumentar sustancialmente la velocidad de degradación de un principio activo.

Las composiciones libres de lactosa de la invención pueden comprender excipientes que son bien conocidos en la técnica y se enumeran, por ejemplo, en la Farmacopea Estadounidense (USP) 25-NF 20 (2002). En general, las composiciones libres de lactosa comprenden principios activos, un aglutinante / agente de relleno, y un lubricante en cantidades farmacéuticamente aceptables y farmacéuticamente compatibles. Las formas de dosificación libres de lactosa preferidas comprenden principios activos, celulosa microcristalina, almidón pregelatinizado, estearato de magnesio.

La presente invención además contempla composiciones farmacéuticas y formas de dosificación anhidras que comprenden principios activos, ya que el agua puede facilitar la degradación de algunos compuestos. Por ejemplo, la adición de agua (por ejemplo, 5%) es ampliamente aceptada en las técnicas farmacéuticas como medio de simular el almacenamiento a largo plazo a fin de determinar características tales como la vida útil o la estabilidad de formulaciones a lo largo del tiempo. Véase, por ejemplo, Jens T. Carstensen, Drug Stability: Principles & Practice, 2° edición., Marcel Dekker, NY, NY, 1995, páginas 379-80. En efecto, el agua y el calor aceleran la descomposición de algunos compuestos. Por lo tanto, el efecto de agua sobre una formulación puede ser de gran importancia ya que la humedad y/o contenido de humedad se encuentran comúnmente durante la fabricación, manipulación, envasado, almacenamiento, envío, y uso.

Las composiciones farmacéuticas anhidras y formas de dosificación de la invención se pueden preparar utilizando ingredientes anhidros o de baja humedad y condiciones de baja humedad o bajo contenido de humedad. Las composiciones farmacéuticas y formas de dosificación que comprenden lactosa y al menos un principio activo que comprende una amina primaria o secundaria son preferentemente anhidros si se espera contacto sustancial con la humedad y/o contenido de humedad durante la fabricación, embalaje, y / o almacenamiento.

Una composición farmacéutica anhidra debe prepararse y almacenarse de tal manera que se mantenga su naturaleza anhidra. Por consiguiente, las composiciones anhidras se envasan preferentemente utilizando materiales conocidos para prevenir la exposición al agua de tal manera que puedan ser incluidas en los kits de formulación adecuados. Los ejemplos de envases adecuados incluyen, pero no se limitan a, láminas selladas herméticamente, plásticos, envases de dosis unitarias (por ejemplo, viales), blisteres, paquetes de tiras.

La invención además contempla composiciones farmacéuticas y formas de dosificación que comprenden uno o más compuestos que reducen la velocidad a la que un principio activo se descompondrá. Tales compuestos, que se denominan en este documento como "estabilizadores", incluyen, pero no se limitan a, antioxidantes tal como ácido ascórbico, tampones de pH, o tampones de sales.

Al igual que las cantidades y tipos de excipientes, las cantidades y tipos específicos de principios activos en una forma de dosificación pueden cambiar, dependiendo de factores tales como, pero no limitados a, la vía por la que se va a administrar a los pacientes. Sin embargo, las formas farmacéuticas típicas de la invención comprenden un compuesto de la invención en una cantidad de aproximadamente 0,10 a aproximadamente 500 mg. Las formas de dosificación típicas comprenden un compuesto de la invención en una cantidad de aproximadamente 0,1, 1, 2, 5, 7,5, 10, 12,5, 15, 17,5, 20, 25, 50, 100, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450, o 500 mg.

Las formas de dosificación típicas comprenden el segundo principio activo en una cantidad de 1 a aproximadamente 1000 mg, de aproximadamente 5 a aproximadamente 500 mg, de aproximadamente 10 a aproximadamente 350 mg, o de aproximadamente 50 a aproximadamente 200 mg. Por supuesto, la cantidad específica del segundo agente activo dependerá del agente específico utilizado, el tipo de cáncer que está siendo tratado o controlado, y la/s cantidad/es de un compuesto de la invención y cualquier agente activo opcional adicional simultáneamente

administrado al paciente.

4.5.1 Formas De Dosificación Orales

Las composiciones farmacéuticas de la invención que son adecuadas para la administración oral pueden presentarse como formas de dosificación discretas, tales como, pero sin limitarse a, comprimidos (por ejemplo, comprimidos masticables), comprimidos oblongos, cápsulas, y líquidos (por ejemplo, jarabes aromatizados). Tales formas de dosificación contienen cantidades de principios activos, y pueden ser preparadas por procedimientos de farmacia bien conocidos por los expertos en la técnica. Véase, en general, Remington Pharmaceutical Sciences, 18° edición, Mack Publishing, Easton PA (1990).

Las formas de dosificación orales típicas de la invención se preparan combinando los principios activos en una mezcla íntima con al menos un excipiente de acuerdo a técnicas de composición farmacéuticas convencionales. Los excipientes pueden tomar una amplia variedad de formas dependiendo de la forma de preparación deseada para la administración. Por ejemplo, los excipientes adecuados para su uso en formas de dosificación en aerosol, líquidas u orales incluyen, pero no se limitan a, agua, glicoles, aceites, alcoholes, agentes aromatizantes, conservantes, y agentes colorantes. Los ejemplos de excipientes adecuados para su uso en formas sólidas orales de dosificación (por ejemplo, polvos, comprimidos, cápsulas, y comprimidos oblongos) incluyen, pero no se limitan a, almidones, azúcares, celulosa microcristalina, diluyentes, agentes de granulación, lubricantes, aglutinantes , y agentes disgregantes.

Debido a su facilidad de administración, los comprimidos y cápsulas representan las formas unitarias de dosificación oral más ventajosas, en cuyo caso se emplean excipientes sólidos. Si se desea, los comprimidos pueden recubrirse por técnicas acuosas o no acuosas estándar. Tales formas de dosificación se pueden preparar mediante cualquiera de los procedimientos de farmacia. En general, las composiciones farmacéuticas generales y formas de dosificación se preparan mezclando en forma uniforme e íntimamente los principios activos con vehículos líquidos, vehículos sólidos finamente divididos, o ambos, y después dando forma al producto en la presentación deseada si es necesario.

Por ejemplo, un comprimido puede prepararse por compresión o moldeo. Los comprimidos por compresión se pueden preparar comprimiendo en una máquina adecuada los principios activos en una forma de flujo libre tal como polvo o gránulos, opcionalmente mezclado con un excipiente. Los comprimidos moldeados se pueden fabricar mediante el moldeo en una máquina de una mezcla adecuada del compuesto en polvo humedecido con un diluyente líquido inerte.

Los ejemplos de excipientes que se pueden usar en formas de dosificación orales de la invención incluyen, pero no se limitan a, aglutinantes, agentes de relleno, disgregantes, y lubricantes. Los aglutinantes adecuados para su uso en composiciones farmacéuticas y formas de dosificación incluyen, pero no se limitan a, almidón de maíz, almidón de patata, u otros almidones, gelatina, gomas sintéticas y naturales tales como acacia, alginato de sodio, ácido algínico, otros alginatos, tragacanto en polvo, goma guar, celulosa y sus derivados (por ejemplo, celulosa de etilo, acetato de celulosa, carboximetilcelulosa de calcio, carboximetilcelulosa de sodio), polivinilpirrolidona, celulosa de metilo, almidón pregelatinizado, metil hidroxipropilcelulosa, (por ejemplo, Nos. 2208, 2906 , 2910), celulosa microcristalina, y mezclas de los mismos.

Las formas adecuadas de celulosa microcristalina incluyen, pero no se limitan a, los materiales vendidos como AVICEL-PH-101, AVICEL-PH-103 AVICEL RC-581, AVICEL-PH-105 (disponible de FMC Corporation, American Viscose Division, Avicel Sales, Marcus Hook, PA), y mezclas de los mismos. Un aglutinante específico es una mezcla de celulosa microcristalina y carboximetilcelulosa de sodio vendida como AVICEL RC-581. Los aditivos o excipientes anhidros aditivos o de baja humedad adecuados incluyen AVICEL-PH-103™ y Almidón 1.500 LM.

Los ejemplos de agentes de relleno adecuados para su uso en las composiciones farmacéuticas y formas de dosificación descritas en la presente incluyen, pero no se limitan a, talco, carbonato de calcio (por ejemplo, gránulos o polvo), celulosa microcristalina, celulosa en polvo, dextratos, caolín, manitol, ácido silícico, sorbitol, almidón, almidón pre-gelatinizado, y mezclas de los mismos. El agente de relleno o aglutinante en composiciones farmacéuticas de la invención está presente típicamente de aproximadamente 50 a aproximadamente 99 por ciento en peso de la composición o forma de dosificación farmacéutica.

Los agentes desintegrantes se usan en las composiciones de la invención para proporcionar comprimidos que se desintegran cuando se exponen a un ambiente acuoso. Los comprimidos que contienen demasiado disgregante se pueden disgregar en el almacenamiento, mientras que los que contienen demasiado poco no pueden desintegrarse a una velocidad deseada o en las condiciones deseadas De ese modo, para formar las formas de dosificación orales sólidas de la invención, debe usarse una cantidad suficiente de agente desintegrante que ni sea demasiado poca ni sea demasiada para que altere perjudicialmente la liberación de el/los principio/s activos/s. La cantidad de agente desintegrante usada varía según el tipo de formulación y es fácilmente discernible por los expertos normales en la técnica. Típicamente, las composiciones farmacéuticas comprenden de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 15 por ciento en peso de agente desintegrante, preferiblemente de aproximadamente 1 a aproximadamente 5 por ciento en peso de agente desintegrante.

Los agentes desintegrantes que pueden usarse en las formas de dosificación y composiciones farmacéuticas de la invención incluyen agar-agar, ácido algínico, carbonato de calcio, celulosa microcristalina, croscarmellosa de sodio, crospovidona, poliacrilina de potasio, almidón glicolato de sodio, almidón de patata o de tapioca, otros almidones, almidón pregelatinizado, otros almidones, arcillas, otras alginas, otras celulosas, gomas o sus mezclas..

Los agentes lubricantes que pueden usarse en las formas de dosificación y composiciones farmacéuticas de la invención incluyen, pero no se limitan a, estearato de calcio, estearato de magnesio, aceite mineral, aceite mineral ligero, glicerina, sorbitol, manitol, polietilenglicol, otros glicoles, ácido esteárico, laurilsulfato de sodio, talco, aceite vegetal hidrogenado (por ejemplo, aceite de cacahuete, aceite de semilla de almidón, aceite de girasol, aceite de sésamo, aceite de oliva, aceite de maíz y aceite de soja), estearato de zinc, oleato de etilo, laurato de etilo, agar o sus mezclas. Los agentes lubricantes adicionales incluyen, por ejemplo, gel de sílice siloide (AEROSIL 200, fabricado por W.R. Grace Co. De Baltimore, MD), un aerosol coagulado de sílice sintética (comercializado por Degussa Co., de Plano, Tejas), CAB-O-SIL (un producto de dióxido de silicio pirógeno vendido por Cabot Co., de Boston, MA), y mezclas de los mismos. Si se utiliza, los lubricantes se usan típicamente en una cantidad menor que aproximadamente 1 por ciento en peso de las composiciones farmacéuticas o formas farmacéuticas en que se incorporan.

Una forma de dosificación oral sólida de la invención comprende un compuesto de la invención, lactosa anhidra, celulosa microcristalina, polivinilpirrolidona, ácido esteárico, sílice anhidro coloidal, y gelatina.

4.5.2 Formas De Dosificación De Liberación Controlada

Los principios activos de la invención se pueden administrar por medios de liberación controlada o por dispositivos de administración que son bien conocidos por los expertos con experiencia común en la técnica. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, los descritos en las Patentes Estadounidenses No.: 3.845.770; 3.916.899; 3.536.809; 3.598.123; y 4.008.719, 5.674.533, 5.059.595, 5.591.767, 5.120.548, 5.073.543, 5.639.476, 5.354.556, y 5,733,56. Tales formas de dosificación se pueden usar para proporcionar liberación lenta o controlada de uno o más principios activos utilizando, por ejemplo, hidropropilmetilcelulosa, otras matrices poliméricas, geles, membranas permeables, sistemas osmóticos, recubrimientos multicapa, micropartículas, liposomas, microesferas, o una combinación de los mismos para proporcionar el perfil de liberación deseado en proporciones variables. Las formulaciones de liberación controlada adecuadas, conocidas por los expertos en la técnica, incluyendo los descritos en el presente documento, se pueden seleccionar fácilmente para su uso con los principios activos de la invención. La invención abarca por lo tanto formas de dosificación unitarias simples adecuadas para la administración oral tal como, pero sin limitarse a, comprimidos, cápsulas, cápsulas de gel, y comprimidos oblongos que están adaptados para la liberación controlada.

Todos los productos farmacéuticos de liberación controlada tienen un objetivo común de mejorar la terapia farmacológica respecto de la alcanzada por sus homólogos no controlados. Idealmente, el uso de una preparación de liberación controlada óptimamente diseñada en tratamiento médico se caracteriza por un mínimo de sustancia farmacológica que se emplea para curar o controlar la afección en una cantidad mínima de tiempo. Las ventajas de las formulaciones de liberación controlada incluyen la actividad extendida del fármaco, frecuencia de dosificación reducida, y un mayor cumplimiento del paciente. Además, las formulaciones de liberación controlada pueden usarse para afectar el tiempo de inicio de la acción u otras características, tal como los niveles en sangre del fármaco, y por lo tanto pueden afectar la existencia de efectos secundarios (por ejemplo, efectos adversos).

La mayoría de formulaciones de liberación controlada están diseñadas para liberar inicialmente una cantidad de fármaco (principio activo) que produce rápidamente el efecto terapéutico deseado, y en forma gradual y continua liberan otras cantidades de fármaco para mantener este nivel de efecto profiláctico o terapéutico durante un período prolongado de tiempo. A fin de mantener este nivel constante de fármaco en el cuerpo, el fármaco debe ser liberado de la forma de dosificación a una velocidad que reemplace la cantidad de fármaco que está siendo metabolizado y excretado desde el cuerpo. La liberación controlada de un principio activo puede ser estimulada por varias condiciones, incluyendo, pero sin limitarse a, pH, temperatura, enzimas, agua, u otras condiciones fisiológicas o compuestos.

4.5.3 Formas De Dosificación Parenteral

Las formas de dosificación parenteral se pueden administrar a pacientes por diversas vías incluyendo, pero sin limitarse a, subcutánea, intravenosa (incluyendo inyección en bolo), intramuscular, e intra arterial. Debido a que su administración típicamente pasa por alto las defensas naturales de los pacientes contra contaminantes, las formas farmacéuticas parenterales son preferentemente estériles o capaces de ser esterilizadas antes de la administración a un paciente. Los ejemplos de formas de dosificación parenteral incluyen, pero no se limitan a, soluciones listas para inyección, productos secos listos para ser disueltos o suspendidos en un vehículo farmacéuticamente aceptable para inyección, suspensiones listas para inyección, y emulsiones.

Los vehículos adecuados que se pueden usar para proporcionar formas farmacéuticas parenterales de la invención son bien conocidos por los expertos en la técnica. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a: agua para inyección USP; vehículos acuosos tales como, pero sin limitarse a, inyección de cloruro de sodio, inyección de Ringer, inyección de dextrosa, dextrosa y cloruro de sodio inyectable, e inyección de Ringer lactato; vehículos miscibles en

agua tales como, pero sin limitarse a, alcohol etílico, polietilenglicol y polipropilenglicol; y vehículos no acuosos tales como, pero sin limitarse a, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón, aceite de cacahuete, aceite de sésamo, oleato de etilo, miristato de isopropilo, y benzoato de bencilo.

Los compuestos que aumentan la solubilidad de uno o más de los principios activos descritos en la presente memoria también se pueden incorporar en las formas de dosificación parenterales de la invención. Por ejemplo, se pueden utilizar ciclodextrina y sus derivados para aumentar la solubilidad de un compuesto inmunomodulador de la invención y sus derivados. Véase, por ejemplo, la patente Estadounidense No. 5.134.127.

4.5.4 Formas De Dosificación Tópicas Y De Mucosa

Las formas de dosificación tópicas y de mucosa de la invención incluyen, pero no se limitan a, sprays, aerosoles, soluciones, emulsiones, suspensiones, gotas para los ojos u otras preparaciones oftálmicas, u otras formas conocidas para un experto en la técnica. Véase, por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences, 16° y 18° edición, Mack Publishing, Easton PA (1980 y 1990).; e Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms, 4° edición, Lea & Febiger, Filadelfia (1985). Las formas de dosificación adecuadas para tratar tejidos rnucosales dentro de la cavidad oral pueden formularse como enjuagues bucales o como geles orales.

Los excipientes adecuados (por ejemplo, vehículos y diluyentes) y otros materiales que se pueden usar para proporcionar formas de dosificación tópicas y de la mucosa contemplados por la presente invención son bien conocidos por los expertos en las técnicas farmacéuticas, y dependen del tejido particular al que una composición farmacéutica dada o forma de dosificación será aplicada. Con este hecho en mente, los excipientes típicos incluyen, pero no se limitan a, agua, acetona, etanol, etilenglicol, propilenglicol, butan-1,3-diol, miristato de isopropilo, palmitato de isopropilo, aceite mineral, y mezclas de los mismos para formar soluciones, emulsiones o geles, que son no tóxicos y farmacéuticamente aceptables. Las cremas hidratantes o humectantes también se pueden añadir a composiciones farmacéuticas y formas de dosificación si se desea. Los ejemplos de tales ingredientes adicionales son bien conocidos en la técnica. Véase, Remington's Pharmaceutical Sciences, 16° y 18° edición, Mack Publishing, Easton PA (1980 y 1990).

El pH de una forma de dosificación o composición farmacéutica también se puede ajustar para mejorar la administración de uno o más principios activos. Similarmente, la polaridad de un vehículo disolvente, su fuerza iónica o tonicidad se puede ajustar para mejorar la administración. Los compuestos tales como estearatos también se pueden añadir a las composiciones farmacéuticas o formas de dosificación para alterar ventajosamente la hidrofilicidad o lipofilicidad de uno o más principios activos así como para mejorar la administración. A este respecto, los estearatos pueden servir como un vehículo lipídico para la formulación, como un agente emulsionante o tensioactivo, y como un agente que mejora la penetración o que mejora la administración. Diferentes sales, hidratos o solvatos de los principios activos se pueden utilizar para ajustar adicionalmente las propiedades de la composición resultante.

4.6 Kits

Los principios activos preferentemente no son administrados a un paciente al mismo tiempo o por la misma vía de administración. Como se divulga en la presente memoria son kits que, cuando son utilizados por el médico, pueden simplificar la administración de cantidades apropiadas de los principios activos a un paciente.

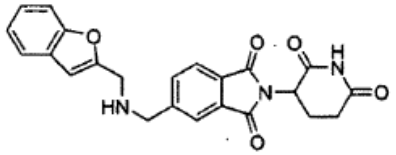
Un kit divulgado en la presente memoria comprende una forma de dosificación de un compuesto divulgado en la presente memoria. Los kits divulgados en la presente memoria además pueden comprender principios activos adicionales tal como oblimersen (Genasense ®), melfalan, G-CSF, GM-CSF, EPO, topotecan, dacarbazina, irinotecan, taxotere, IFN, inhibidor de COX-2, pentoxifilina, ciprofloxacina, dexametasona, IL2,IL8, IL18, Ara-C, vinorelbina, isotretinoína, ácido 13 cis-retinoico, o un mutante farmacológicamente activo o derivado del mismo, o una combinación de los mismos. Los ejemplos de referencia de los principios activos adicionales incluyen, pero no están limitados a, los descritos en el presente documento (véase, por ejemplo, sección 4.3).

Los kits divulgados en la presente memoria además comprenden dispositivos que se utilizan para administrar los ingredientes activos. Los ejemplos de referencia de tales dispositivos incluyen, pero no se limitan a, jeringas, bolsas de goteo, parches e inhaladores.

Los kits divulgados en la presente memoria comprenden además células o sangre para trasplante así como vehículos farmacéuticamente aceptables que pueden ser utilizados para administrar uno o más principios activos. Por ejemplo, si un ingrediente activo se proporciona en una forma sólida que debe ser reconstituida para la administración parenteral, el kit puede comprender un contenedor sellado de un vehículo adecuado en el que el principio activo se puede disolver para formar una solución estéril libre de partículas que sea adecuada para la administración parenteral. Los ejemplos de vehículos farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a: agua para inyección USP; vehículos acuosos tales como, pero sin limitarse a, inyección de cloruro de sodio, inyección de Ringer, inyección de dextrosa, dextrosa y cloruro de sodio inyectable, inyección de Ringer lactato; vehículos miscibles en agua tales como, pero sin limitarse a, alcohol etílico, polietilenglicol y polipropilenglicol; y vehículos no acuosos tales como, pero sin limitarse a, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón, aceite de cacahuete, aceite de sésamo, oleato de etilo, miristato de isopropilo y benzoato de bencilo.

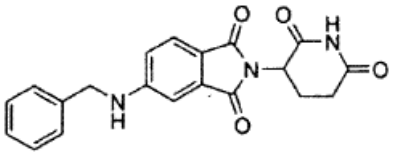
5. Ejemplos

5.1 5-{[(benzofuran-2-ilmetil)-amino]-metil}-2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-isoindol-1,3-diona (como referencia)



A una mezcla de hidrocloruro de 5-aminometil-2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-isoindol-1,3-diona (0,97 g, 3,0 mmol) en CH_2Cl_2 (20 ml), se añadieron diisopropiletilamina (0,52 ml, 3,0 mmol), 2-benzofurancarboxaldehído (0,36 ml, 3,0 mmol) y ácido acético glacial (0,17 ml, 3,0 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (1,27 g, 6,0 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. Se añadió agua (20 ml) para desactivar la reacción, y la mezcla se extrajo con CH_2Cl_2 (2 x 50 ml). La capa orgánica se lavó con HCl acuoso diluido (2 x 150 ml) y agua (2 x 150 ml), y se secó ($MgSO_4$) y se evaporó al vacío. El residuo se sometió a cromatografía utilizando un gradiente de acetato de etilo-hexanos, eluyendo los 0,38 g del producto a 83:17 acetato de etilo-hexanos, en 30% de rendimiento; mp 133-135 °C; HPLC, Waters Xterra RP18, 3,9 X 150 mm, 5 µm, 1 ml/min, 240 nm, 40/60 CH_3CN / 0,1°% $HCO_2(NH_4)$, 5,11 min (98,22%); ^1H RMN (DMSO-d_6) δ 2,04 -2,10 (m, 1H,), 2,50-2,63 (m, 2H), 2,84-2,96 (m, 1H), 3,20 (br, 1H), 3,85 (s, 2H), 3,94 (s, 2H), 5,14 (dd, J = 12,6 Hz, 5,1 Hz, 1H), 6,73 (s, 1H), 7,17-7,27 (m, 2H), 7,48-7,58 (m, 2H), 7,84 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 7,93 (s, 1H), 11,12 (s, 1H); ^{13}C RMN (DMSO-d_6) δ 22,0, 30,9, 45,0, 48,9, 51,5, 103,6, 110,8, 120,7, 122,6, 123,2, 123,6, 128,2, 129,6, 131,4, 134,1, 148,8, 154,1, 157,3, 167,1, 167,2, 169,8, 172,7; Análisis calculado para $C_{23}H_{19}N_3O_5$: C, 66,18; H, 4,59;N, 10,07. Experimental: C, 66,02; H, 4,27; N, 9,94.

5.2 5-bencilamino-2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-isoindol-1,3-diona (como referencia)



Etapa 1: Una mezcla de dimetil-4-nitroftalato (15,0 g, 62,7 mmol) y 10% Pd-C (1,5 g) en acetato de etilo (100 ml) se hidrogenó a 50 psi durante toda la noche. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite, y el filtrante se lavó con acetato de etilo adicional (50 ml). El disolvente se evaporó, y el residuo se agitó en hexanos. El sólido se filtró, se lavó con hexanos adicionales y se secó para dar 12,77 g de éster dimetílico de ácido 4-amino-ftálico como un sólido naranja pálido, en 97% de rendimiento; ^1H RMN (DMSO-d_6) δ 3,71 (s, 3H), 3,75 (s, 3H), 6,17 (s, 2H), 6,58-6,65 (m, 2H), 7,57 (d, J = 8,4 Hz, 1H).

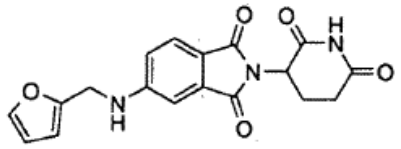
Etapa 2: Una mezcla de éster dimetílico de ácido 4-amino-ftálico (0,84 g, 4,0 mmol), benzaldehído (0,81 ml, 8,0 mmol) y ácido acético (1,37 ml, 24,0 mmol) en CH_2Cl_2 (40 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (2,54 g, 12,0 mmol), y la mezcla se agitó durante toda la noche. La mezcla de reacción se diluyó con CH_2Cl_2 (20 ml), se lavó con agua (2 x 100 ml), bicarbonato de sodio saturado (1 x 100 ml), y salmuera (1 x 100 ml), y se secó ($MgSO_4$) y se evaporó al vacío. El aceite resultante se sometió a cromatografía utilizando un gradiente de acetato de etilo-hexanos, eluyendo el producto a 20:80 acetato de etilo-hexanos, 1,1 g de éster dimetílico de ácido 4-bencilamino-ftálico, en 93% de rendimiento; ^1H RMN (DMSO-d_6) δ 3,70 (s, 3H), 3,74 (s, 3H) 4,36 (d, J-= 6,0 Hz, 2H), 6,57-6,69 (m, 2H), 722-7,39(m, 6H) 7,60 (d, J= 8,4Hz 1H).

Etapa 3: Una mezcla de éster dimetílico de ácido 4-bencilamino-ftálico (1,11 g, 3,71 mmol) e hidróxido de sodio 3N (50ml) en etanol (100ml) se sometió a reflujo durante una hora. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, y el disolvente se eliminó al vacío. El residuo se disolvió en agua (100 ml), se lavó con CH_2Cl_2 (2 x 100 ml) y se acidificó (HCl), y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (2 x 100 ml), y se secaron ($MgSO_4$) y se evaporaron al vacío. El sólido resultante se agitó en éter durante 2 horas. El sólido se tituló y se secó, proporcionando 0,50 g de ácido 4-bencilamino-ftálico, en 74% de rendimiento; ^1H RMN (DMSO-d_6) δ 4,35 (d, J=5,7Hz, 2H), 6,59-662 (m, 2H), 7,10-7,34 (m, 6H),7,54-7,57 (m, 1H), 12,48 (br, 2H).

Etapa 4: Una mezcla de ácido 4-bencilamino-ftálico (0,47 g, 1,7 mmol) y hidrocloruro de rac-α-aminoglutarimida (0,29 g, 1,7 mmol) en piridina (10 ml) se calentó a reflujo durante toda la noche. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, y el disolvente se eliminó al vacío. El residuo se particionó entre acetato de etilo (150 ml) y HCl acuoso diluido (150 ml). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (100 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con HCl acuoso diluido (2x 150ml) y agua (2 x 150 ml), y el disolvente se eliminó al vacío. El residuo se sometió a cromatografía utilizando un gradiente de metanol - CH_2Cl_2 eluyendo el producto a 2:98 metanol-CH_2Cl_2. El sólido obtenido de ese modo se agitó en éter durante 30 minutos y se filtró, se lavó con éter adicional, y se secó, proporcionando 0,49 g del producto como un sólido amarillo, 78% de rendimiento; mp

239-241 °C; HPLC, Waters Symmetry C-18,3,9 x 150 mm, 5 µm, 1 ml/min, 240 nm, 40/6 CH3CN/ H_3PO_4 al 0,1%, 9,15 (95,32%); ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 1,94-2,01 (m, 1H), 2,43-2,59 (m, 2H), 2,81-2,93 (m, 1H), 4,46 (d, J=6,0Hz, 2H), 5,02 (dd, J=12,9 Hz, J=5,4Hz, 1H) 6,89 (dd, J=8,4 Hz, J=1,8 Hz, 1H), 6,96 (d, J=1,5Hz, 1H), 7,23-7,33 (m, 1H), 7,35 (d, J=4,2Hz, 4H), 7,56 (d, J= 8,4 Hz, 1H) 7,71 (t, J=6,7Hz, 1H), 11,06 (s, 1H) ^{13}C RMN (DMSO-d_6) δ 22,2, 30,9,45,9,48,6, 105,7, 115,9016,5, 125,0027,8, 127,1, 120,5, 134,0, 138,6· 154,2, 167,1, 167,6, 170,1, 172,8; Análisis calculado para $C_{20}H_{17}N_3O_4$ + 0,1 H_2O: C, 65,78; H, 4,75;N, 11,51. Experimental: C, 65,49; H, 4,71;N, 11,45.

5.3 2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-5-[(furan-2-ilmetil)-amino]-isoindol-1,3-diona (como referencia)

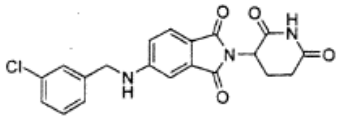


Etapa 1: Una mezcla de éster dimetílico de 4-amino-ftálico (0,84 g, 4,0 mmol), 2-furaldehído (0,66 ml, 8,0 mmol) y ácido acético (1,37 ml, 24,0 mmol) en CH_2Cl_2 (40 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (2,64 g, 12,0 mmol), y la mezcla se agitó durante toda la noche. La mezcla de reacción se diluyó con CH_2Cl_2 (20 ml), se lavó con agua (2 x 100 ml), bicarbonato de sodio saturado (100 ml), y salmuera (100 ml), y se secó ($MgSO_4$) y se evaporó al vacío. El aceite resultante se sometió a cromatografía utilizando un gradiente de acetato de etilo-hexanos, eluyendo el producto a 40:60 acetato de etilo-hexanos, 1,11 g de éster dimetílico de ácido 4-[(furan-2-ilmetil)-amino]-ftálico, en 96% de rendimiento; ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 3,71 (s, 3H), 3,76 (s, 3H), 4,34 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 6,27-6,40 (m, 2H), 6,62-6,78 (m, 2H), 7,18 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 7,59-7,64 (m, 2H).

Etapa 2: Una mezcla de éster dimetílico de ácido 4-[(furan-2-ilmetil)-amino]-ftálico (1,11 g, 3,84 mmol) e hidróxido de sodio 3N (50 ml) en etanol (100 ml) se sometió a reflujo durante una hora. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, y el disolvente se eliminó al vacío. El residuo se disolvió en agua (100 ml), se lavó con CH_2Cl_2 (2 x 100 ml) y se acidificó (HC1). La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml), y la fase orgánica se lavó con agua (2 x 100 ml), y se secó ($MgSO_4$) y se evaporó. El sólido resultante se agitó en éter durante 2 horas. El sólido se filtró para dar los 0,44 g de ácido 4-[(furan-2-ilmetil)-amino]-ftálico, en 44% de rendimiento; ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 4,33 (d, J = 5,1 Hz, 2H), 6,31 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 6,39 (dd, J = 3,0 Hz, 1,8 Hz, 1H), 6,65-6,71 (m, 2H), 7,00 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 7,57-7,60 (m, 2H), 12,51 (br, 2H).

Etapa 3: Una mezcla de ácido 4-[(furan-2-ilmetil)-amino]-ftálico (0,43 g, 1,7 mmol) y hidrocloruro de rac-α-aminoglutarimida (0,27 g, 1,7 mmol) en piridina (10 ml) se calentó a reflujo durante toda la noche. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, y el disolvente se eliminó al vacío. El residuo se particionó entre acetato de etilo (150 ml) y HCl acuoso diluido (150 ml). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (100 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con HCl acuoso diluido (2 x 150 ml) y agua (2 x 150 ml), y el disolvente se eliminó al vacío. El residuo se sometió a cromatografía utilizando un gradiente de metanol-CH_2Cl_2, eluyendo el producto a 4:96 metanol-CH_2Cl_2. El sólido resultante se agitó en éter durante toda la noche. El sólido se filtró, se lavó con éter adicional, y se secó. El mismo se purificó por HPLC preparativa utilizando un isocrático de acetonitrilo-agua, eluyendo el producto a 45:55 acetonitrilo:agua y proporcionando los 0,24 g del producto como un sólido amarillo, en 41% de rendimiento; mp 143-145 °C; HPLC, Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 mm, 5 µm, 1 ml/min, 240 nm, 40/60 CH_3CN/H_3PO_4 al 0,1%, 4,96 (96,16%); ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 1,96-2,03 (m, 1H), 2,44-2,60 (m, 2H), 2,82-2,94 (m, 1H), 4,44 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 5,03 (dd, J = 12,6 Hz, J = 5,1 Hz, 1H), 6,35-6,42 (m, 2H), 6,94-7,07 (m, 2H), 7,53-7,61 (m, 3H), 11,06 (s, 1H); ^{13}C RMN (DMSO-d_6) δ 22,2, 30,9, 39,3, 48,6, 105,7, 107,5, 110,4, 116,0, 116,8, 124,9, 134,0, 142,5, 151,8, 154,0, 167,1, 167,6, 170,1, 172,8; Análisis calculado para $C_{18}H_{15}N_3O_5$+ 0,1 H_2O: C, 60,88; H, 4,31; N, 11,83. Experimental: C, 60,58; H, 3,87; N, 11,59.

5.4 5-(3-cloro-bencilamino)-2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-isoindol-1,3-diona (como referencia)

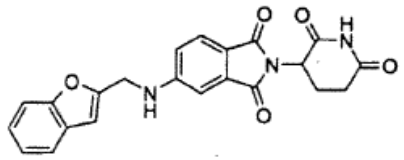


Etapa 1: Una mezcla de éster dimetílico de ácido 4-amino-ftálico (0,84 g, 4,0 mmol), 3-cloro-benzaldehído (0,91 ml, 8,0 mmol) y ácido acético (1,37 ml, 24,0 mmol) en CH_2Cl_2 (40 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (2,54 g, 12,0 mmol), y la mezcla se agitó durante toda la noche. La mezcla de reacción se diluyó con CH_2Cl_2 (20 ml), se lavó con agua (2 x 100 ml), bicarbonato de sodio saturado (100 ml), y salmuera (100 ml), y se secó ($MgSO_4$) y se evaporó. El aceite resultante se sometió a cromatografía utilizando un gradiente de acetato de etilo-hexanos, eluyendo el producto a 35:65 acetato de etilo-hexanos, 1,10 g de éster dimetílico de ácido 4-(3-clorobencilamino)-ftálico, en 82% de rendimiento; ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 3,71 (s, 3H), 3,75 (s, 3H), 4,39 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 6,66-6,70 (m, 2H), 7,28-7,39 (m, 5H), 7,61 (d, J = 9,0 Hz, 1H).

Etapa 2: Una mezcla de éster dimetílico de ácido 4-(3-cloro-bencilamino)-ftálico (1,10 g, 3,30 mmol) e hidróxido de sodio 3N (50 ml) en etanol (100 ml) se sometió a reflujo durante una hora. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, y el disolvente se eliminó al vacío. El residuo se disolvió en agua (100 ml), se lavó con CH_2Cl_2 (2 x 100 ml), y se acidificó (HCl). La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml), y la fase orgánica se lavó con agua (2 x 100 ml), se secó ($MgSO_4$), y se evaporó, proporcionando 1,00 g de ácido 4-(3-cloro-bencilamino)-ftálico, en 99% de rendimiento; ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 4,37 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 6,59-6,62 (m, 2H), 7,18 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 7,28-7,39 (m, 4H), 7,56-7,61 (m, 1H), 12,51 (br, 2H).

Etapa 3: Una mezcla de ácido 4-(3-cloro-bencilamino)-ftálico (0,97 g, 3,2 mmol) y hidrocloruro de rac-α-aminoglutarimida (0,52 g, 3,2 mmol) en piridina (20 ml) se calentó a reflujo durante toda la noche. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, y el disolvente se eliminó al vacío. El residuo se particionó entre acetato de etilo (150 ml) y HCl acuoso diluido (150 ml). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (100 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con HCl acuoso diluido (2 x 150 ml) y agua (2 x 150 ml), y el disolvente se eliminó al vacío. El residuo se sometió a cromatografía utilizando un gradiente de metanol-CH_2Cl_2, eluyendo el producto a 5:95 metanol-CH_2Cl_2. El sólido resultante se agitó en metanol (5 ml) durante toda la noche. El sólido se filtró, se lavó con metanol adicional, y se secó para dar 0,96 g del producto como un sólido amarillo, en 76% de rendimiento; mp 250-252 °C; HPLC, Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 mm, 5 µm 1 ml/min, 240 nm, 50150 CH_3CN/ H_3PO_4 al 0,1 %, 6,46 (99,41%); ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 1,95-2,03 (m, 1 H), 2,42-2,59 (m, 2H), 2,81-2,93 (m, 1H), 4,49 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 5,02 (dd, J = 12,9 Hz, J = 5,4 Hz, 1H), 6,88-6,98 (m, 2H), 7,30-7,42 (m, 4H), 7,58 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,72 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 11,06 (s, 1H); ^{13}C RMN (DMSO-d_6) δ 22,1, 30,9, 45,2, 48,6, 105,7, 116,0, 116,8, 125,1, 125,7, 126,9, 127,0, 130,4, 133,2, 134,1, 141,5, 154,0, 167,0, 167,5, 170,1, 172,8; Análisis calculado para $C_{20}H_{16}N_3O_4Cl$ + 0,15 H_2O: C, 59,98; H, 4,10; N, 10,49. Experimental: C, 59,61; H, 3,84;N, 10,36.

5.5 5-[(benzofuran-2-ilmetil)-amino]-1-2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-isoindol-1,3-diona (como referencia)

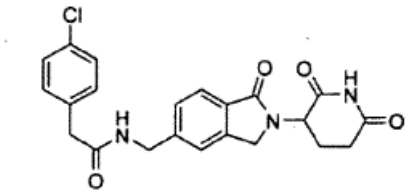


Etapa 1: Una mezcla de éster dimetílico de ácido 4-amino-ftálico (0,84 g, 4,0 mmol), 2-benzofurancarboxaldehído (0,83 ml, 8,0 mmol) y ácido acético (1,37 ml, 24,0 mmol) en CH_2Cl_2 (40 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (2,54 g, 12,0 mmol), y la mezcla se agitó durante toda la noche. La mezcla de reacción se diluyó con CH_2Cl_2 (20 ml), se lavó con agua (2 x 100 ml), bicarbonato de sodio saturado (100 ml), y salmuera (100 ml), y se secó ($MgSO_4$) y se evaporó. El aceite resultante se sometió a cromatografía utilizando un gradiente de acetato de etilo-hexanos, eluyendo el producto a 25:75 acetato de etilo, 0,89 g de éster dimetílico de ácido 4-[(benzofuran-2-ilmetil)-amino]-ftálico, en 65% de rendimiento; ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 3,71 (s, 3H), 3,76 (s, 3H), 4,56 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 6,76-6,83 (m, 3H), 7,20-7,29 (m, 2H), 7,35 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 7,51-7,65 (m, 3H).

Etapa 2: Una mezcla de éster dimetílico de ácido 4-[(benzofuran-2-ilmetil)-amino]-ftálico (0,89 g, 3,30 mmol) y hidróxido de sodio 3N (50 ml) en etanol (100 ml) se sometió a reflujo durante una hora. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, y el disolvente se eliminó al vacío. El residuo se disolvió en agua (100 ml), se lavó con CH_2Cl_2 (2 x 100 ml), y se acidificó (HCl). La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml), y las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 x 100 ml), e secaron ($MgSO_4$), y se evaporaron, proporcionando 0,80 g de ácido 4-[(benzofuran-2-ilmetil)amino]-ftálico, en 98% de rendimiento; ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 4,54 (d, J = 4,5 Hz, 2H), 6,71-6,77 (m, 3H), 7,18-7,29 (m, 3H), 7,51-7,61 (m, 3H), 12,52 (br, 2H).

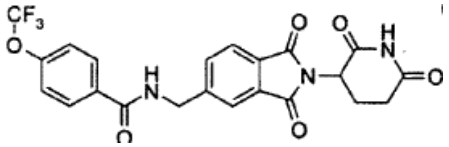
Etapa 3: Una mezcla de ácido 4-[(benzofuran-2-ilmetil)amino]-ftálico (0,80 g, 2,6 mmol) y hidrocloruro de rac-α-aminoglutarimida (0,42 g, 2,6 mmol) en piridina (20 ml) se calentó a reflujo durante toda la noche. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, y el disolvente se eliminó al vacío. El residuo se particionó entre acetato de etilo (150 ml) y HCl acuoso diluido (150 ml). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (100 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con HCl acuoso diluido (2 x 150 ml) y agua (2 x 150 ml), y el disolvente se eliminó al vacío. El residuo se sometió a cromatografía utilizando un gradiente de metanol-CH_2Cl_2, eluyendo el producto a 5:95 metanol-CH_2Cl_2. Las fracciones apropiadas se combinaron y se trataron con carbono decolorante (1,5 g), se filtraron a través de Celite, y se evaporaron para dar 0,68 g del producto como un sólido amarillo, en 66% de rendimiento; mp 259-261 °C; HPLC, Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 mm, 5 µm, 1 ml/min, 240 nm, 50/50 CH_3CN/H_3PO_4 al 0,1%, 5,14 (99,16%);^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 1,95-2,01 (m, 1H), 2,43-2,60 (m, 2H), 2,81-2,93 (m, 1H), 4,66 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 5,03 (dd, J = 12,9 Hz, J = 5,4 Hz, 1H), 6,81 (s, 1H), 7,01 (dd, J = 8,4 Hz, J = 2,1 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,18-7,29 (m, 2H), 7,52-7,61 (m, 3H), 7,72 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 11,06 (s, 1H); ^{13}C RMN (DMSO-d_6) δ 22,2, 30,9, 48,6, 104,0, 105,8, 110,9, 116,1, 117,1, 120,9, 122,8, 124,0, 125,0, 127,9, 134,0, 153,9, 154,2, 155,1, 167,1, 167,5, 170,1, 172,8; Análisis calculado para $C_{22}H_{17}N_3O_5$ + 0,1 H_2O: C, 65,21; H, 4,28; N, 10,37. Experimental: C, 65,07; H, 4,29; N, 10,32.

5.6 2-(4-cloro-fenil)-N-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]acetamida (como referencia)



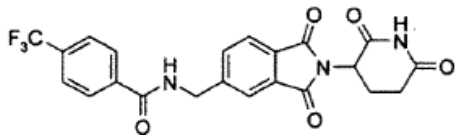
Una mezcla de hidrocloruro de 3-(5-aminometil-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piperidina-2,6-diona (0,40 g, 1,29 mmol), cloruro de 4-chorofenilacetilo (0,19 ml, 1,29 mmol) y diisopropiletil amina (0,41 ml, 2,37 mmol) en acetonitrilo (20 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 días. Se añadió cloruro de 4-chorofenilacetilo adicional (0,04 ml), y la mezcla de reacción se agitó durante 2 horas. El sólido se filtró, se lavó con acetonitrilo adicional y agua para dar 0,13 g del producto, en 24% de rendimiento; mp 264-266 °C; HPLC, Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 mm, 5 µm, 1 ml/min, 240 nm, 40/60 CH_3CN/H_3PO_4 al 0,1%, 3,23 (98,97%); ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 1,96-2,03 (m, 1H), 2,32-2,46 (m, 1H), 2,53-2,63 (m, 1H), 2,86-2,98 (m, 1H), 3,51 (s, 2H), 4,25-4,45 (m, 4H), 5,11 (dd, J = 13,2 Hz, J = 5,1 Hz, 1H), 7,29-7,42 (m, 6H), 7,67 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,67 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 10,99 (s, 1H); ^{13}C RMN (DMSO-d_6) δ 22,5, 31,2, 41,5, 42,2, 47,1, 51,6, 122,0, 122,9, 127,0, 128,1, 130,4, 130,9, 131,1, 135,3, 142,3, 143,7, 167,9, 169,9, 171,0, 172,9; Análisis calculado para $C_{22}H_{20}N_3O_4Cl$ + 0,2 H_2O: C, 61,53; H, 4,79; N, 9,78. Experimental: C, 61,52; H, 4,44; N, 9,40.

5.7 N-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-4-trifluorometoxibenzamida



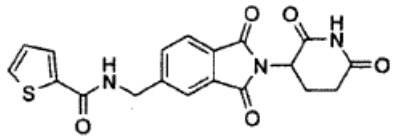
Una mezcla de hidrocloruro de 5-aminometil-2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-isoindol-1,3-diona (1,0 g, 3,1 mmol), cloruro de 4-trifluorometoxibenzoilo (0,70 g, 3,1 mmol), y trietilamina (0,63 g, 6,2 mmol) en DMF (20 ml) se agitó bajo N_2 a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se particionó entre acetato de etilo (75 ml) y agua (75 ml), y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (75 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (3 x 100 ml), y se evaporaron. El residuo se sometió a cromatografía en acetato de etilo, proporcionando 1,1 g del producto, en 75% de rendimiento; mp 200-202 °C; HPLC, Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 mm, 5 µm, 1 ml/min, 240 nm, 50/50 CH_3CN/H_3PO_4 al 0,1%, 4,85 (97,90%); ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 2,02-2,10 (m, 1H), 2,46-2,63 (m, 2H), 2,83-2,95 (m, 1H), 4,66 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 5,15 (dd, J = 12,9 Hz, J = 5,4 Hz, 1H), 7,48-7,51 (m, 2H), 7,81-7,91 (m, 3H), 8,02-8,05 (m, 2H), 9,34 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 11,13 (s, 1H); ^{13}C RMN (DMSO-d_6) δ 22,0, 30,9, 42,7, 48,9, 119,9 (q, J = 255), 120,7, 122,0, 123,5, 129,6, 129,8, 131,6, 133,0, 133,4, 147,3, 150,4, 165,2, 167,0, 167,1, 169,8, 172,7; Análisis calculado para $C_{22}H_{16}F_3N_3O_6$; C, 55,58; H, 3,39; N, 8,84. Experimental: C, 55,38; H, 3,18; N, 8,69.

5.8 N-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-4-metil-benzamida (como referencia)



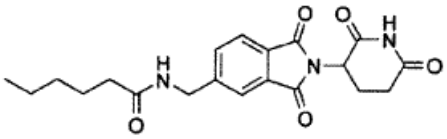
Una mezcla de hidrocloruro de 5-aminometil-2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-isoindol-1,3-diona (0,97 g, 3,0 mmol), cloruro de 4-(trifluorometil)-benzoilo (0,45 ml, 3,0 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (1,05 ml, 6,00 mmol) en acetonitrilo (20 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró; y el residuo se disolvió en acetato de etilo (100 ml). La fase orgánica se lavó con HCl acuoso diluido (2 x 150 ml) y agua (2 x 150 ml), se secó ($MgSO_4$), y se evaporó al vacío. El residuo se sometió a cromatografía utilizando un gradiente de metanol-CH_2Cl_2, eluyendo el producto a 5:95 metanol-CH_2Cl_2. El sólido resultante se agitó en éter durante toda la noche, se filtró y se secó para dar 0,66 g del producto, en 48% de rendimiento; mp 168-170 °C; HPLC, Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 mm, 5 µm, 1 ml/min, 240 nm, 40/60 CH_3CN/ H_3PO_4 al 0,1 %, 8,49 (95,33%); ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 2,02-2,09 (m, 1H), 2,46-2,63 (m, 2H), 2,84-2,96 (m, 1H), 4,68 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 5,15 (dd, J = 12,6 Hz, J = 5,1 Hz, 1H), 7,71-8,12 (m, 7H), 9,46 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 11,13 (s, 1H); ^{13}C RMN (DMSO-d_6) δ 22,0, 3 0,9, 42,7, 49,0, 122,0, 123,6, 123,9 (q, J = 270,8 Hz), 125,4 (q, J = 3,75 Hz), 128,2, 129,9, 131,3 (q, J = 31,5 Hz), 131,6, 133,5, 137,7, 147,2, 165,3, 167,0, 167,1, 169,8, 172,7; Análisis calculado para $C_{22}H_{16}N_3O_5F_3$: C, 57,52; H, 3,51; N, 9,15. Experimental: C, 57,27; H, 3,35; N, 9,00.

5.9 [2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]amida de ácido tiofeno-2-carboxílico (como referencia)



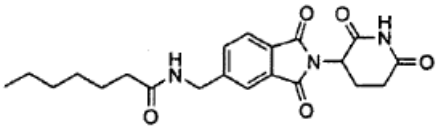
Una mezcla de hidrocloruro de 5-aminometil-2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-isoindol-1,3-diona (0,97 g, 3,0 mmol), cloruro de 2-tiofenocarbonilo (0,32 ml, 3,0 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (1,05 ml, 6,00 mmol) en CH_2Cl_2 (20 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 días. La fase orgánica se lavó con HCl acuoso diluido (2 x 50 ml) y agua (2 x 50 ml), se secó ($MgSO_4$), y se evaporó al vacío. El residuo se sometió a cromatografía utilizando un gradiente de metanol-CH_2Cl_2, eluyendo el producto a 3:97 metanol-CH_2Cl_2. El sólido resultante se agitó en acetato de etilo durante 1 hora y se filtró para dar 0,69 g del producto, en 58% de rendimiento; mp 219-221 °C; HPLC, Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 mm, 5 µm, 1 ml/min, 240 nm, 30/70 CH_3CN/H_3PO_4 al 0,1%, 5,84 (95,85%); ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 1,99-2,09 (m, 1H), 2,46-2,63 (m, 2H), 2,83-2,95 (m, 1H), 4,62 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 5,15 (dd, J = 12,9 Hz, J = 5,4 Hz, 1H),7,18(dd,3=5,1 Hz, J = 3,6 Hz, 1H), 7,79-7,84 (m, 4H), 791 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 9,23 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 11,13 (s, 1H); ^{13}C RMN (DMSO-d_6) δ 22,0, 30,9, 42,4, 49,0, 121,9, 123,6, 128,0, 128,4, 129,8, 131,2, 131,6, 133,4, 139,3, 147,4, 161,4, 167,0, 167,1, 169,8, 172,7; Análisis calculado para $C_{19}H_{15}N_3O_5S$: C, 57,42; H, 3,80;N, 10,57. Experimental: C, 57,49; H, 3,42; N, 10,28.

5.10 [2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-amida de ácido hexanoico (como referencia)



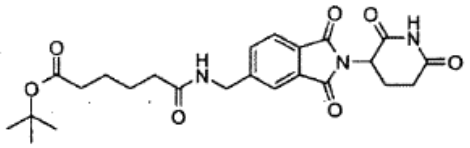
Una mezcla de hidrocloruro de 5-aminometil-2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-isoindol-1,3-diona (0,97 g, 3,0 mmol), cloruro de hexanoilo (0,42 ml, 3,0 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (1,05 ml, 6,00 mmol) en THF (20 ml) se agitó a 40 °C durante toda la noche. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, y el disolvente se eliminó al vacío. El residuo se disolvió en acetato de etilo (150 ml), se lavó con HCl acuoso diluido (2 x 150 ml) y agua (2 x 150 ml), se secó ($MgSO_4$), y se evaporó al vacío. El residuo se agitó en éter (20 ml) durante toda la noche. El sólido resultante se filtró y se secó al vacío, para dar 0,71 g del producto, en 61% de rendimiento; mp 178-180 °C; HPLC, Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 mm, 5 µm, 1 ml/min, 240 nm, 30/70 CH_3CN/H_3PO_4 al 0,1%$_s$ 8,83 (98,70%); ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 0,86 (t, J = 6,6 Hz, 3H), 1,27-1,33 (m, 4H), 1,48-1,58 (m, 2H), 2,02-2,09 (m, 1H), 2,16 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,46-2,63 (m, 2H), 2,83-2,96 (m, 1H), 4,43 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 5,14 (dd, J = 12,9 Hz, J = 5,4 Hz, 1H), 7,72-7,90 (m, 3H), 8,51 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 11,13 (s, 1H); ^{13}C RMN (DMSO-d_6) δ 13,8, 21,8, 22,0, 24,9, 30,9, 30,9, 35,2, 41,8, 49,0, 121,8, 123,5, 129,7, 131,6, 133,3, 147,8, 167,0, 167,1, 169,8, 172,5, 172,7; Análisis calculado para $C_{20}H_{23}N_3O_5$: C, 62,33; H, 6,02; N, 10,90. Experimental: C, 62,20; H, 5,99; N, 10,84.

5.11 [2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-amida de ácido heptanoico (como referencia)



Una mezcla de hidrocloruro de 5-aminometil-2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-isoindol-1,3-diona (0,97 g, 3,0 mmol), cloruro de heptanoilo (0,46 ml, 3,0 mmol) y diisopropiletilamina (1,05 ml, 6,0 mmol) en acetonitrilo (20 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El residuo se disolvió en acetato de etilo (100 ml), se lavó con HCl acuoso diluido (2 x 150 ml) y agua (2 x 150 ml), se secó (MgSO4), y se evaporó al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa utilizando un isocrático de 45:65 acetonitrilo-agua, produciendo 0,60 g del producto, en 50% de rendimiento; mp 141-143 °C; HPLC, Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 mm, 5 µm, 1 ml/min, 240 nm, 50/50 CH_3CN/0.I % H_3PO_4, 3,99 (98,05 %); ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 0,84 (t, J = 6,6 Hz, 3H), 1,24-1,30 (m, 6H), 1,48-1,54 (m, 2H), 2,02-2,09 (m, 1H), 2,16 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 2,51-2,63 (m, 2H), 2,83-2,96 (m, 1H), 4,43 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 5,14 (dd, J = 5,4, 12,9 Hz, 1H), 7,72-7,89 (m, 3H), 8,50 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 11,12 (s, 1H); ^{13}C RMN (DMSO-d_6) δ 13,9, 22,0, 25,2, 28,3, 30,9, 31,0, 35,3, 41,8, 49,0, 121,8, 123,4, 129,7, 131,6, 133,3, 147,8, 167,0, 167,1, 169,8, 172,5, 172,7; Análisis calculado para $C_{21}H_{25}N_3O_5$ + 0,1 H_2O: C, 62,86; H, 6,33; N, 10,47. Experimental: C, 62,54; H, 6,21; N, 10,38.

5.12 éster terc-butílico de ácido 5-{[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-carbamoil}-pentanoico (como referencia)

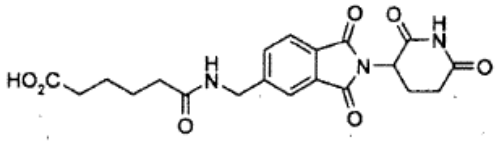


Etapa 1: A una solución de éster monometílico de ácido adípico (4,8 g, 30 mmol) en DMF (30 ml), se añadió CDI (4,9 g, 30 mmol), y la mezcla resultante se agitó bajo N_2 a 40 °C durante 1 hora. Se añadieron t-Butanol (4,4 g, 60 mmol) y DBU (4,6 g, 30 mmol), y prosiguió agitación a 40 °C durante 70 horas. La mezcla se vertió en éter (100 ml), y esta mezcla se lavó con HOAc acuoso al 10% (100 ml), K_2CO_3 acuoso al 10% (100 ml), y agua (3 x 100 ml), se secó ($MgSO_4$), y se evaporó, proporcionando 5,1 g de éster metílico de éster terc-butílico de ácido hexanodioico, en 78% de rendimiento; ^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ 1,44 (s, 9H), 1,59-1,67 (m, 4H), 2,21-2,26 (m, 2H), 3,67 (s, 3H).

Etapa 2: Se añadió hidróxido de litio (0,53 g, 22 mmol) a una solución de éster metílico de éster terc-butílico de ácido hexanodioico (4,8 g, 22 mmol) en 3:1 metanol-agua (80 ml), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla se evaporó al vacío. El residuo se particionó entre agua (60 ml) y cloruro de metileno (75 ml), y la fase acuosa se lavó con cloruro de metileno (3 x 75 ml) y se evaporó, proporcionando 4,0 g de éster mono-terc-butílico de ácido hexanodioico, sal de litio; ^{1}H RMN (D_2O) δ 1,45 (s, 9H), 1,54-1,58 (m, 4H), 2,15-2,20 (m, 2H), 2,25-2,34 (m, 2H).

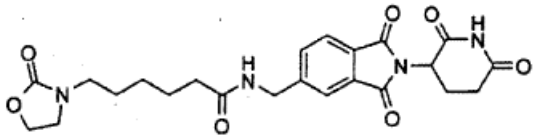
Etapa 3: Se añadió DBU (1,9 g, 12,3 mmol) a una suspensión agitada de hidrocloruro de 5-aminometil-2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-isoindol-1,3-diona (2,5 g, 7,7 mmol) en acetonitrilo (75 ml), dando como resultado la formación de una solución transparente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos, y después se añadieron éster mono-terc-butílico de ácido hexanodioico, sal de litio (1,9 g, 9,2 mmol) y HOBt (1,2 g, 9,2 mmol), seguido por EDC (2,2 g, 11,6 mmol). La mezcla se agitó bajo N_2 durante 1 hora, y se añadió DMF (20 ml). Después de agitar durante 16 horas adicionales, la mezcla se evaporó al vacío. El residuo se particionó entre acetato de etilo (100 ml) y agua (100 ml), y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (3 x 100 ml) y se evaporaron. El residuo se sometió a cromatografía sobre sílice, eluyendo con acetato de etilo, proporcionando 2,1 g del producto, en 58% de rendimiento; mp 108-110 °C; HPLC, Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 mm, 5 µm, 1 ml/min, 240 nm, 35/65 CH_3CN/ H_3PO_4 al 0,1 %, 7,64 (96,65%); ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 1,38 (s, 9H), 1,45-1,55 (m, 4H), 2,02-2,08 (m, 1H), 2,15-2,21 (m, 4H), 2,46-2,63 (m, 2H), 2,83-2,95 (m, 1H), 4,43 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 5,14 (dd, J = 12,9 Hz, J = 5,4 Hz, 1H), 7,72-7,76 (m, 2H), 7,87 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 8,51 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 11,12 (s, 1H); ^{13}C RMN (DMSO-d_6) δ 22,0, 24,2, 24,6, 27,7, 30,9, 34,5, 34,9, 41,9, 49,0, 79,4, 121,9, 123,4, 129,7, 131,6, 133,3, 147,8, 167,0, 167,1, 169,8, 172,1, 172,2, 172,8; Análisis calculado para $C_{24}H_{29}N_3O_7$ + 0,2 H_2O: C, 60,67; H, 6,24; N, 8,84. Experimental: C, 60,60; H, 6,16; N, 8,65.

5.13 ácido 5-{[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-carbamoil}-pentanoico (como referencia)



Una solución de éster terc-butílico de ácido 5-{[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-carbamoil}-pentanoico (0,85 g, 1,8 mmol) en ácido fórmico (25 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 90 minutos. La mezcla se evaporó al vacío, y el residuo se trituró en éter/acetato de etilo y se filtró, proporcionando 0,66 g, en 88% de rendimiento; mp 144-146 °C; HPLC, Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 mm, 5 µm, 1 ml/min, 240 nm, 20/80 CH_3CN/ H_3PO_4 al 0,1 %, 4,15 (95,81%); ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 1,44-1,59 (m, 4H), 2,02-2,09 (m, 1H), 2,16-2,24 (m, 4H), 2,46-2,63 (m, 2H), 2,83-2,95 (m, 1H), 4,43 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 5,14 (dd, J = 12,9 Hz, J = 5,4 Hz, 1H), 7,72-7,77 (m, 2H), 7,87 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,51 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 11,12 (s, 1H), 12,00 (s, 1H); ^{13}C RMN (DMSO-d_6) δ 22,0, 24,1, 24,7, 30,9, 33,3, 34,9, 41,9, 48,9, 121,9, 123,5, 129,7, 131,6, 133,3, 147,8, 167,0, 167,1, 169,8, 172,2, 172,7, 174,3; Análisis calculado para $C_{20}H_{21}N_3O_7$+ 0,2 H_2O: C, 57,33; H, 5,13; N, 10,03. Experimental: C, 57,33; H, 4,89; N, 9,81.

5.14 [2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5il-metil]-amida de ácido 6-(2-oxo-oxazolidin-3-il)-hexanoico (como referencia)

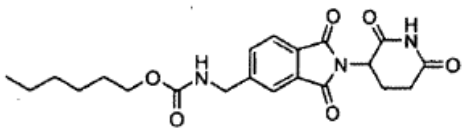


Etapa 1: Una mezcla de 2-oxazolidinona (1,74 g, 20,0 mmol), 6-bromohexanoato de etilo (4,46 g, 20,0 mmol), y hidruro de sodio (0,80 g de una dispersión al 60%, 20 mmol), en acetonitrilo (10 ml) se calentó hasta 160 °C en un reactor de microondas durante 15 minutos. La mezcla se enfrió, y el disolvente se eliminó bajo presión reducida. El producto crudo, éster etílico de ácido 6-(2-oxo-oxazolidin-3-il)-hexanoico, se utilizó directamente en la siguiente etapa.

Etapa 2: Se añadió hidróxido de litio (0,48 g, 20 mmol) al producto crudo de la Etapa 1 en 2:1 metanol-agua (30 ml), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 70 horas. La mezcla se evaporó al vacío. El residuo se disolvió en agua (75 ml), se lavó con cloruro de metileno (3 x 75 ml), y se acidificó (HCl). La mezcla resultante se extrajo con cloruro de metileno (6 x 50 ml), y los extractos combinados se secaron ($MgSO_4$) y se evaporaron, proporcionando 2,0 g de ácido 6-(2-oxo-oxazolidin-3-il)-hexanoico, en 49% de rendimiento combinado en las dos etapas; ^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ 1,36-1,44 (m, 2H), 1,51-1,74 (m, 4H), 2,38 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 3,28 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 3,56 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 4,33 (t, J = 8,0 Hz, 2H).

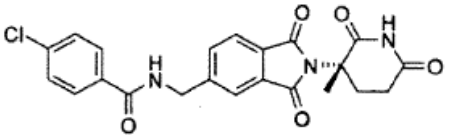
Etapa 3: Se añadió DBU (1,2 g, 8,1 mmol) a una suspensión agitada de hidrocloruro de 5-aminometil-2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-isoindol-1,3-diona (1,0 g, 3,1 mmol) en acetonitrilo (35 ml), dando como resultado la formación de una solución transparente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos, y después se añadieron ácido 6-(2-oxo-oxazolidin-3-il)-hexanoico (2,0 g, 10 mmol) y HOBt (0,5 g, 3,7 mmol), seguido por EDC (0,89 g, 4,7 mmol). Después de agitar durante 16 horas adicionales, la mezcla se evaporó al vacío. El residuo se particionó entre acetato de etilo (50 ml) y agua (100 ml), y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se evaporaron. El residuo se sometió a cromatografía en sílice, utilizando un gradiente de cloruro de metileno-metanol, eluyendo 0,61 g del producto a 93:7 cloruro de metileno-metanol, en 42% de rendimiento; mp 178-180 °C; HPLC, Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 mm, 5 µm, 1 ml/min, 240 nm, 25/75 CH_3CN/ H_3PO_4 al 0,1%, 3,36 (98,33%); ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 1,26-1,28 (m, 2H), 1,43-1,61 (m, 4H), 2,04-2,08 (m, 1H), 2,18 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 2,46-2,63 (m, 2H), 2,83-2,96 (m, 1H), 3,12 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 3,49 (t, J = 8,0 Hz, 2H),4,42 (t, J=8,0Hz,2H), 4,43 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 5,15 (dd, J = 12,9 Hz, J = 5,4 Hz, 1H),7,72-7,77 (m, 2H), 7,89 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,51 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 11,12 (s, 1H); ^{13}C RMN (DMSO-d_6) δ 22,0, 24,8, 25,7, 26,4, 30,9, 35,1, 41,9, 43,3, 43,8, 49,0, 61,5, 121,8, 123,5, 129,7, 131,6, 133,3, 147,8, 157,8, 167,0, 167,1, 169,8, 172,4, 172,7; Análisis calculado para $C_{23}H_{26}N_4O_7$+ 0,3 H_2O: C, 58,05; H, 5,63; N, 11,77. Experimental: C, 58,05; H, 5,42; N, 11,62.

5.15 éster hexílico de ácido [2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-carbámico (como referencia)



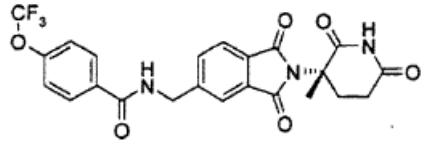
Una mezcla de hidrocloruro de 5-aminometil-2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-isoindol-1,3-diona (1,0 g, 3,1 mmol), cloroformato de hexilo (0,51 g, 3,1 mmol), y trietilamina (0,63 g, 6,2 mmol) en THF (35 ml) se agitó a 40 °C bajo nitrógeno durante 3 horas. La mezcla se enfrió y se diluyó con acetato de etilo (100 ml), se lavó con agua (3 x 100 ml), y se evaporó. El residuo se sometió a cromatografía en un gradiente de cloruro de metileno-metanol, eluyendo el producto a 19:1 cloruro de metileno-metanol. Este material se purificó además por HPLC preparativa, utilizando un isocrático de 50-50 acetonitrilo-agua, y proporcionando 0,40 g como un sólido blanco, en 31% de rendimiento; mp 111-113 °C; HPLC, Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 mm, 5 µm, 1 ml/min, 240 nm, 50/50 CH_3CN/H_3PO_4 al 0,1 %, 5,08 (99,11%); ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 1,11-1,57 (m, 11H), 2,02-2,07 (m, 1H), 2,46-2,63 (m, 2H), 2,84-2,96 (m, 1H), 3,97 (t, J = 8,3 Hz, 2H), 4,35 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 5,15 (dd, J = 12,9 Hz, J = 5,4 Hz, 1H), 7,72-7,77 (m, 2H), 7,84-7,90 (m, 2H), 11,13 (s, 1H); ^{13}C RMN (DMSO-d_6) δ 13,8, 22,0, 25,0, 28,6, 30,8, 30,9, 43,5, 49,0, 64,0, 121,6, 123,5, 129,8, 131,6, 133,2, 147,9, 156,6, 167,0, 167,1, 169,8, 172,7; Análisis calculado para $C_{21}H_{15}N_3O_6$: C, 60,71; H, 6,07; N, 10,11. Experimental: C, 60,49; H, 6,13; N,9,91.

5.16 4-cloro-N-[2-[(3S)-3-metil-2,6-dioxo-piperidin-3-il]-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-benzamida (como referencia)



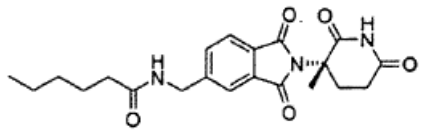
Una mezcla de hidrocloruro de 5-aminometil-2-[(3S)-3-metil-2,6-dioxo-piperidin-3-il)-isoindol-1,3-diona (0,40 g, 1,18 mmol), cloruro de 4-clorobenzoilo (0,15 ml, 1,18 mmol) y di isopropiletilamina (0,41 ml, 2,37 mmol) en acetonitrilo (20 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró, y el residuo se disolvió en acetato de etilo (100 ml), se lavó con HCl acuoso diluido (2 x 150 ml) y agua (2 x 150 ml), se secó ($MgSO_4$), y se evaporó al vacío, proporcionando 0,49 g del producto, en 94% de rendimiento; mp 163-165 °C; HPLC, Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 mm, 5 µm, 1 ml/min, 240 nm, 50/50 CH_3CN/ H_3PO_4 al 0,1 %, 3,38 (98,94%); ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 1,89 (s, 3H), 2,02-2,08 (m, 1H), 2,53-2,60 (m, 2H), 2,63-2,71 (m, 1H), 4,62 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 7,56-7,59 (m, 2H), 7,77-7,83 (m, 3H), 7,90-7,94 (m, 2H), 9,30 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 11,02 (s, 1H); ^{13}C RMN (DMSO-d_6) δ 21,0, 28,5, 29,1, 42,6, 58,7, 121,6, 123,2, 128,5, 129,2, 129,6, 131,4, 132,6, 133,4, 136,3, 147,2, 165,4, 167,7, 167,9, 172,1, 172,2; Análisis calculado para $C_{22}H_{18}N_3O_5Cl$: C, 60,08; H, 4,12; N, 9,55. Experimental: C, 59,70; H, 3,94; N, 9,43.

5.17 N-[2-[(3S)-3-metil-2,6-dioxo-piperidin-3-il]-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isolndol-5-ilmetil]-4-trifluorometoxi-benzamida (como referencia)



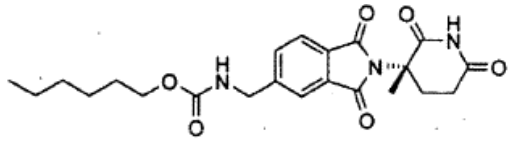
Una mezcla de hidrocloruro de 5-aminometil-2-[(3,S)-3-metil-2,6-dioxo-piperidin-3-il]-isoindol-1,3-diona (0,40 g, 1,18 mmol), cloruro de 4-(trifluorometoxi)benzoilo (0,19 ml, 1,18 mmol), cloruro de 4-(trifluorometoxi)benzoilo (0,19 ml, 1,18 mmol) y diisopropiletilamina (0,41 ml, 2,37 mmol) en acetonitrilo (20 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró, y el residuo se disolvió en acetato de etilo (100 ml), se lavó con HCl acuoso diluido (2 x 150 ml) y agua (2 x 150 ml), se secó ($MgSO_4$), y se evaporó al vacío. El residuo se agitó en éter (20 ml). El sólido se filtró para dar 0,42 g del producto, en 72% de rendimiento; mp 161-163 °C; HPLC, Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 mm, 5 µm, 1 ml/min, 240 nm, 50/50 CH_3CN/H_3PO_4 al 0,1%, 5,58 (97,42 %); ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 1,89 (s, 3H), 2,02-2,08 (m, 1H), 2,49-2,60 (m, 2H), 2,63-2,72 (m, 1H), 4,63 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 7,48-7,51 (m, 2H), 7,78-7,84 (m, 3H), 8,00-8,05 (m, 2H), 9,34 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 11,02 (s, 1H); ^{13}C RMN (DMSO-d_6) δ 21,0, 285, 29,1, 42,6, 58,7, 119,9 (q, J = 255), 120,7, 121,6, 123,2, 125,0, 129,6, 131,4, 133,0, 133,4, 147,2, 150,4, 165,2, 167,7, 167,8, 172,1, 172,2; Análisis calculado para $_{C23HI8N3O6F3:}$ C, 56,45; H, 3,71; N, 8,59. Experimental: C, 56,16; H, 3,39; N, 8,45.

5.18 [2-[(3S)-3-metil-2,6-dioxo-piperidin-3-il]-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-amida de ácido hexanoico (como referencia)



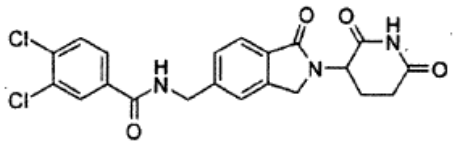
Una mezcla de hidrocloruro de 5-aminometil-2-[(35)-3-metil-2,6-dioxo-piperidin-3-il]-isoindol-1,3-diona (0,40 g, 1,2 mmol), cloruro de hexanoilo (0,17 ml, 1,2 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0,41 ml, 2,4 mmol) en acetonitrilo anhidro (20 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró, y el residuo se disolvió en acetato de etilo (100 ml), se lavó con HCl acuoso diluido (2 x 150 ml) y agua (2 x 150 ml), se secó ($MgSO_4$), $_y$ se evaporó al vacío. El sólido resultante se agitó en éter durante toda la noche, se filtró y se secó para dar 0,36 g del producto, en 77% de rendimiento; mp 154-156 °C; HPLC, Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 mm, 5 µm, 1 ml/min, 240 nm, 40/60 CH_3CN/H_3PO_4 al 0,1%$_s$ 4,51 (97,79%); ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 0,85 (t, J = 6,9 Hz, 3H), 1,19-1,32 (m, 4H), 1,48-1,57 (m, 2H), 1,89 (s, 3H), 2,02-2,08 (m, 1H), 2,15 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,53-2,60 (m, 2H), 2,63-2,72 (m, 1H), 4,41 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 7,68-7,81 (m, 3H),8,49 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 11,02 (s, 1H); ^{13}C RMN (DMSO-d_6) δ 13,8, 21,0, 21,8, 24,9, 28,6, 29,1, 30,9, 35,2, 41,8, 58,7, 121,4, 123,1, 129,5, 131,3, 133,2, 147,7, 167,7, 167,9, 172,1, 172,2, 172,4; Análisis calculado para $C_{21}H_{25}N_3O_5$: C, 63,15; H, 6,31; N, 10,52. Experimental: C, 63,06; H, 6,14; N, 10,48.

5.19 éster hexílico de ácido {2-[(3S)-3-metil-2,6-dioxo-piperidin-3-ili-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-carbámico (como referencia)



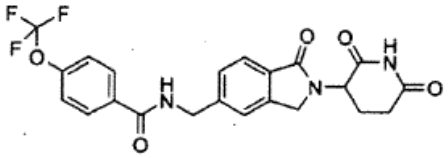
Una mezcla de hidrocloruro de 5-aminometil-2-[(3S)-3-metil-2,6-dioxo-piperidin-3-il]-isoindol-1,3-diona (0,40 g, 1,18 mmol), cloroformato de hexilo (0,19 ml, 1,18 mmol) y diisopropiletil amina (0,41 ml, 2,37 mmol) en acetonitrilo (20 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró, y el residuo se disolvió en acetato de etilo (100 ml), se lavó con HCl acuoso diluido (2 x 150 ml) y agua (2 x 150 ml), se secó ($MgSO_4$), y se evaporó al vacío, proporcionando 0,45 g del producto, en 88% de rendimiento; mp 95-97 °C; HPLC, Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 mm, 5 µm, 1 ml/min, 240 nm, 50/50 CH_3CN/ H_3PO_4 al 0,1 %, 6,94 (97,26 %); ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 0,78-0,86 (m, 3H), 1,09-1,26 (m, 6H), 1,52-1,54 (m, 2H), 1,89 (s, 3H), 1,99-2,08 (m, 1H), 2,54-2,59 (m, 2H), 2,64-2,72 (m, 1H), 3,96 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 4,33 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 7,70-7,87 (m, 4H), 11,02 (s, 1H); ^{13}C RMN (DMSO-d_6) δ 13,8, 21,0, 22,0, 25,0, 28,6, 29,1, 30,9, 43,5, 58,7, 64,0, 121,3, 123,1, 129,6, 131,4, 133,1, 147,7, 156,6, 167,7, 167,8, 172,1, 172,2; Análisis calculado para $C_{22}H_{27}N_3O_6$: C, 61,53; H, 6,34; N, 9,78. Experimental: C, 61,73; H, 6,33;N, 9,58.

5.20 3,4-dicloro-N[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-benzamida (como referencia)



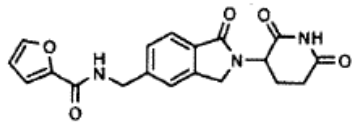
Una mezcla de hidrocloruro de 3-(5-aminometil-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piperidina-2,6-diona (0,50 g, 1,6 mmol), cloruro de 3,4-diclorobenzoilo (0,34 g, 1,6 mmol) y TEA (0,32 g, 3,2 mmol) in THF (25 ml) se calentó hasta 40 °C con agitación bajo N_2, durante 2,5 horas. La mezcla se filtró, y el sólido filtrado se cargó en una columna de gel de sílice, que se corrió utilizando un gradiente de cloruro de metileno-metanol. El producto se eluyó a 93:7 cloruro de metileno-metanol, 0,42 g, en 58% de rendimiento; mp 260-262 °C; HPLC, Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 mm, 5 µm, 1 ml/min, 240 nm, 40/60 CH_3CN/H_3PO_4 al 0,1%, 3,36 (99,65%);^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 1,96-2,03 (m, 1H), 2,31-2,43 (m, 1H), 2,56-2,62 (m, 1H), 2,85-2,97 (m, 1H), 4,30 (d, J = 17,4 Hz, 1H), 4,44 (d, 1= 17,4 Hz, 1H), 4,59 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 5,11 (dd, J = 13,4 Hz, J = 5,0 Hz, 1H), 7,45-7,55 (m, 2H), 7,70 (d, J = 7,8, 1H),7,78 (d, 3=8,4Hz, 1H),7,88 (dd,3=8,4Hz,J= 1,8 Hz, 1H),8,14 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 9,33 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 10,98 (s, 1H); ^{13}C RMN (DMSO-d_6) δ 22,5, 31,2, 42,9, 47,1, 51,6, 122,2, 123,0, 127,2, 127,6, 129,2, 130,4, 130,7, 131,3, 134,1, 134,4, 142,4, 143,4, 164,0, 167,9, 171,0, 172,8; Análisis calculado para $C_{21}H_{17}Cl_2N_3O_4$+ 0,25 H_2O: C, 55,95; H, 3,91; N, 9,32. Experimental: C, 55,98; H, 3,55; N, 9,32.

5.21 N-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-4-trifluorometoxibenzamida (como referencia)



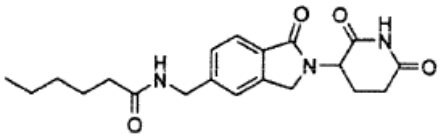
Una mezcla de hidrocloruro de 3-(5-aminometil-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piperidina-2,6-diona (0,40 g, 1,29 mmol), cloruro de 4-(trifluorometoxi)benzoilo (0,20 ml, 1,29 mmol) y diisopropiletilamina (0,41 ml, 2,37 mmol) en acetonitrilo (20 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El sólido se filtró, se lavó con acetonitrilo adicional (20 ml), y se secó para dar 0,41 g del producto, en 68% de rendimiento; mp 133-135 °C; HPLC, Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 mm, 5 µm, 1 ml/min, 240 nm, 40/60 CH_3CN/H_3PO_4 al 0,1%, 5,44 (98,98 °%);^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 1,98-2,01 (m, 1H), 2,27-2,45 (m, 1H), 2,57-2,62 (m, 1H), 2,85-2,97 (m, 1H), 4,30 (d, J=17,1 Hz, 1H), 4,45 (d, J = 17,4 Hz, 1H), 4,60 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 5,11 (dd, J= 13,5 Hz, J=5,1 Hz, 1H), 7,46-7,55 (m, 4H), 7,70 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,04 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 9,27 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 10,98 (s, 1H); ^{13}C RMN (DMSO-d_6) δ 22,5, 31,2, 42,8, 47,1, 51,6, 119,9 (q, J = 255,8 Hz), 120,7, 122,1, 122,9, 127,1, 129,6, 130,4, 133,2, 142,4, 143,7, 150,3, 165,1, 167,9, 171,0, 172,8; Análisis calculado para $C_{22}H_{18}N_3O_5F3$ + 0,15 H_2O: C, 56,94; H, 3,97; N, 9,05. Experimental: C, 56,54; H, 3,63; N, 8,95.

5.22 [2-(2,6_dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]amida de ácido furan-2-carboxílico (como referencia)



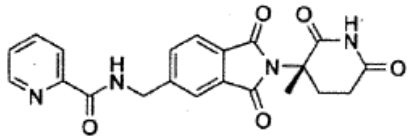
Una mezcla de hidrocloruro de 3-(5-aminometil-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piperidina-2,6-diona (0,40 g, 1,29 mmol), cloruro de 2-furoilo (0,13 ml, 1,29 mmol) y diisopropiletilamina (0,41 ml, 2,37 mmol) en acetonitrilo (20 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se filtró, y el sólido se lavó con acetonitrilo adicional (20 ml) y se secó, proporcionando 0,33 g del producto, en 71% de rendimiento; mp 338-340 °C; HPLC, Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 mm, 5 µm, 1 ml/min, 240 nm, 20/80 CH_3CN/H_3PO_4 al 0,1 %, 5,65 (96,68%); ^1H RMN (DMSO-d_6) δ 1,97-2,10 (m, 1 H), 2,19-2,45 (m, 1 H), 2,50-2,62 (m, 1H), 2,73-3,03 (m, 1H), 4,30 (d, J = 17,1 Hz, 1H), 4,44 (d, J = 17,4 Hz, 1H), 4,53 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 5,10 (dd, J = 13,2 Hz, J = 5,1 Hz, 1H), 6,64-8,20 (m, 6H), 9,04 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 10,98 (s, 1H); ^{13}C RMN (DMSO-d_6) δ 22,5, 31,2, 42,0, 47,1, 51,6, 111,9, 113,6, 122,1, 122,9, 127,1, 130,4, 142,4, 143,7, 145,1, 147,7, 157,8, 167,9, 171,0, 172,8; Análisis calculado para $C_{19}H_{17}N_3O_5$ + 0,1 H_2O: C, 61,82; H, 4,70; N, 11,38. Experimental: C, 61,45; H, 4,46; N, 11,37.

5.23 [2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-amida de ácido hexanoico (como referencia)



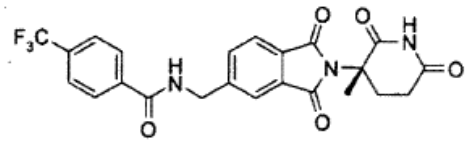
Una mezcla de hidrocloruro de 3-(5-aminometil-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piperidina-2,6-diona (0,40 g, 1,29 mmol), cloruro de hexanoilo (0,18 ml, 1,29 mmol) y diisopropiletilamina (0,41 ml, 2,37 mmol) en acetonitrilo (20 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El sólido se filtró y se lavó con acetonitrilo adicional para dar 0,26 g del producto, en 55% de rendimiento; mp 206-208 °C; HPLC, Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 mm, 5 µm, 1 ml/min, 240 nm, 30/70 CH_3CN/ H_3PO_4 al 0,1 % 5,30 (98,77%); ^1H RMN (DMSO-d_6) δ 0,86 (t, J = 6,6 Hz, 3H), 1,25-1,29 (m, 4H), 1,48-1,58 (m, 2H), 1,98-2,01 (m, 1H), 2,14 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 2,33-2,42 (m, 1H), 2,57-2,63 (m, 1H), 2,86-2,98 (m, 1H), 4,27-4,47 (m, 4H), 5,11 (dd, J = 13,2 Hz, J = 4,8 Hz, 1H), 7,37-7,45 (m, 2H), 7,68 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,40 (t, J = 5,4 Hz, 1H), 10,98 (s, 1H); ^{13}C RMN (DMSO-d_6) δ 13,8, 21,8, 22,5, 24,9, 30,9, 31,2, 35,3, 42,0, 47,1, 51,6, 122,0, 122,9, 127,0, 130,3, 142,3, 144,1, 167,9, 171,0, 172,2, 172,8; Análisis calculado para $C_{20}H_{25}N_3O_4$ + 0,1 H_2O: C, 64,36; H, 6,81;N, 11,26. Experimental: C, 64,16; H, 6,80; N, 11,17.

5.24 [2-[(3S)-3-metil-2,6-dioxopiperidin-3-il]-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-amida de ácido piridina-2-carboxílico (como referencia)



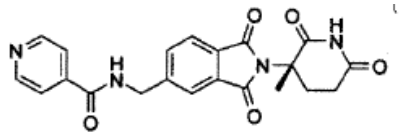
Una mezcla de hidrocloruro de 5-aminometil-2-[(3S)-3-metil-2,6-dioxo-piperidin-3-il)-isoindol-1,3-diona (0,85 g, 2,5 mmol), hidrocloruro de cloruro de picolinoilo (0,45 g, 2,5 mmol) y trietilamina (0,76 g, 7,5 mmol) en acetonitrilo anhidro (20 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 13 horas. La mezcla de reacción se filtró. El filtrado se concentró al vacío, y el residuo se disolvió en acetato de etilo (100 ml). La fase orgánica se lavó con HCl acuoso 4 N (150 ml) y se neutralizó con bicarbonato de sodio. El precipitado sólido se aisló por filtración, se enjuagó con agua (200 ml) y se secó para dar el producto como un sólido blanco (0,47 g, 46% de rendimiento); mp 365-367 °C; HPLC, Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 mm, 5 µm, 1 ml/min, 240 nm, 30/70 CH_3CN/ H_3PO_4 al 0,1 %, 6,59 (96,15%); ^1H RMN (DMSO-d_6) δ 1,88 (s, 3H), 2,01-2,07 (m, 1H), 2,54-2,74 (m, 3H), 4,64 (d, J = 6,3 Hz, 2H), 7,61-7,65 (m, 1H), 7,79-7,83 (m, 3H), 7,98-8,06 (m, 2H), 8,68 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 9,61 (t, J = 6,3 Hz, 1H), 11,01 (s, 1H); ^{13}C RMN (DMSO-d_6) δ 21,0, 28,5, 29,1, 42,3, 58,7, 121,8, 122,0, 123,1, 126,7, 129,6, 131,3, 133,5, 137,8, 147,3, 148,5, 149,7, 164,2, 167,7, 167,9, 172,1, 172,2; Análisis calculado para $C_{21}H_{18}N_4O_5$+ 0,3 H_2O: C, 61,25; H, 4,55; N, 13,61. Experimental: C, 60,88; H, 4,22; N, 13,33.

5.25 N-[2-[(3S)-3-metil-2,6-dioxo-piperidin-3-il]-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-4-trifluorometil-benzamida (como referencia)



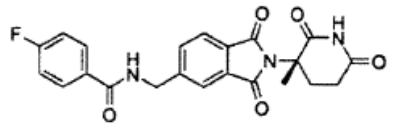
Una mezcla de hidrocloruro de 5-aminometil-2-[(33)-3-metil-2,6-dioxo-piperidin-3-il)-isoindol-1,3-diona (0,85 g, 2,5 mmol), cloruro de 4-(trifluorometil)-benzoilo (0,52 g, 2,5 mmol) y trietilamina (0,51 g, 5,0 mmol) en acetonitrilo anhidro (20 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 13 horas. La mezcla de reacción se filtró. El filtrado se concentró, y el residuo amarillo resultante se sometió a cromatografía en gel de sílice utilizando un gradiente de metanol-cloruro de metileno, eluyendo el producto a 3:97 metanol-cloruro de metileno para dar el producto como un sólido blanco (0,94 g, 80% de rendimiento); mp 188-190 °C; HPLC, Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 mm, 5 µm, 1 ml/min, 240 nm, 50/50 CH_3CN/ H_3PO_4 al 0,1 %, 3,82 (99,33%); ^1H RMN (DMSO-d_6) δ 1,89 (s, 3H), 2,02-2,08 (m, 1H), 2,53-2,72 (m, 3H), 4,65 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 7,79-8,11 (m, 7H), 9,46 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 11,02 (s, 1H); ^{13}C RMN (DMSO-d_6) δ 21,0, 28,6, 29,1, 42,7, 58,8, 121,7, 123,2, 123,9 (q, J = 271 Hz), 125,5 (q, J = 3,8 Hz), 128,2, 129,7, 131,3 (q, J = 31,5 Hz), 131,4, 133,5, 137,7, 147,0, 165,3, 167,7, 167,9, 172,1, 172,2; Análisis calculado para $C_{23}H_{18}N_3O_5F_3$: C, 58,35; H, 3,83; N, 8,88. Experimental: C, 58,05; H, 3,64; N, 8,65.

5.26 N-[2-[(3S)-3-metil-2,6-dioxo-piperidin-3-il]-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-isonicotinamida (como referencia)



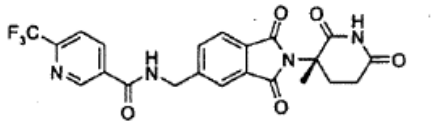
Una mezcla de hidrocloruro de 5-aminometil-2-[(3S)-3-metil-2,6-dioxo-piperidin-3-il)-isoindol-1,3-diona (0,85 g, 2,5 mmol), hidrocloruro de cloruro de isonicotinoilo (0,45 g, 2,5 mmol) y trietilamina (0,76 g, 7,5 mmol) en acetonitrilo anhidro (20 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró, y el residuo amarillo resultante se sometió a cromatografía en gel de sílice utilizando un gradiente de metanol-cloruro de metileno, eluyendo el producto a 5:95 metanol-cloruro de metileno. El producto crudo se agitó en agua (20 ml) durante 15 horas. El sólido resultante se filtró y se enjuagó con agua adicional (20 ml). El sólido entonces se agitó en metanol (20 ml) durante dos días, se filtró, y se lavó con metanol adicional (20 ml), proporcionando el producto como un sólido blanco (0,23 g, 23% de rendimiento); mp 186-188 °C; HPLC, Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 mm, 5µm, 1 ml/min, 240 nm, 25/75 CH_3CN/H_2O, 3,06 (97,62%);^1H RMN (DMSO-d_6) δ 1,89 (s, 3H), 2,02-2,08 (m, 1H), 2,53-2,76 (m, 3H), 4,65 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 7,79-7,84 (m, 5H), 8,76 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 9,51 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 11,02 (s, 1H); ^{13}C RMN (DMSO-d_6) δ 21,0, 28,5, 29,1, 42,6, 58,8, 121,2, 121,7, 123,2, 129,7, 131,4, 133,5, 140,9, 146,8, 150,3, 164,9, 167,7, 167,8, 172,1, 172,2; Análisis calculado para $C_{21}H_{18}N_4O_5$ + 0,2 H_2O: C, 61,52; H, 4,52; N, 13,66. Experimental: C, 61,28; H, 4,36; N, 13,55.

5.27 4-fluoro-N-[2-[(3S)-3-metil-2,6-dioxo-piperidin-3-il]-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-benzamida (como referencia)



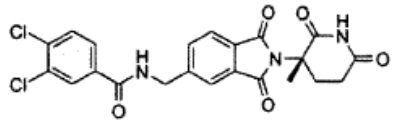
Una mezcla de hidrocloruro de 5-aminometil-2-[(35')-3-metil-2,6-dioxo-piperidin-3-il)-isoindol-1,3-diona (0,85 g, 2,5 mmol), cloruro de 4-fluorobenzoilo (0,40 g, 2,5 mmol) y trietilamina (0,51 g, 5,0 mmol) en acetonitrilo anhidro (20 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se filtró. El filtrado se concentró al vacío, y el residuo se sometió a cromatografía en gel de sílice utilizando un gradiente de metanol-cloruro de metileno, eluyendo el producto a 5:95 metanol-cloruro de metileno. Las fracciones combinadas se concentraron, y el sólido resultante se agitó en éter durante 2 horas. La suspensión se filtró y el sólido se lavó con éter adicional para dar el producto como un sólido blanco (0,41 g, 38% de rendimiento); mp 231-233 °C; HPLC, Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 mm, 5 µm, 1 ml/min, 240 nm, 40/60 CH_3CN/ H_3PO_4 0,1 %$_i$ 3,90 (96,87%); ^1H RMN (DMSO-d_6) δ 1,89 (s, 3H), 2,02-2,06 (m, 1H), 2,54-2,75 (m, 3H), 4,62 (d, J = 5,7 Hz, 2H),'7,30-7,36 (m, 2H), 7,77-7,83 (m, 3H), 7,95-7,99 (m, 2H), 9,24 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 11,02 (s, 1H); ^{13}C RMN (DMSO-d_6) δ 21,0, 28,5, 29,1, 42,6, 58,7, 115,3 (d, J= 21 Hz), 121,6, 123,2, 129,6, 129,9 (d, J = 8,3 Hz), 130,4 (d, J = 3,0 Hz), 131,4, 133,4, 147,3, 164,0 (d, J = 247 Hz), 165,3, 167,7, 167,9, 172,1, 172,2; Análisis calculado para $C_{22}H_{18}N_3O_5F$: C, 62,41; H, 4,29; N, 9,92. Experimental: C, 62,46; H, 4,12; N, 9,88.

5.28
N-[2-(3S)-(3-metil-2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-6-trifluorometil-nicotinamida (como referencia)



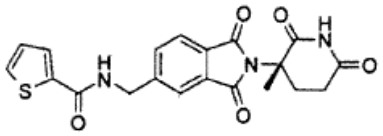
Una mezcla de hidrocloruro 5-aminometil-2-[(3S)-3-metil-2,6-dioxo-piperidin-3-il]-isoindol-1,3-diona (0,65 g, 1,9 mmol), cloruro de 6-(trifluorometil)nicotinoilo (0,40 g, 1,9 mmol) y trietilamina (0,39 g, 3,8 mmol) en acetonitrilo (20 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró al vacío, y el residuo se disolvió en acetato de etilo (100 ml) y se lavó con HCl 4 N (2 x 150 ml) y agua (2 x 150 ml), se secó ($MgSO_4$) y se evaporó al vacío. El residuo se sometió a cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo) proporcionando 0,58 g del producto, en 65% de rendimiento como un sólido blanco; mg 358-360 °C; HPLC, Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 mm, 5 µm, 1 ml/min, 240 nm, 40/60 CH_3CN/H_3PO_4 al 0,1%, 5,10 (99,34%); ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 1,89 (s, 3H), 2,00-2,08 (m, 1H), 2,55-2,72 (m, 3H), 4,69 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 7,83 (s, 3H), 8,08 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,51 (dd, J = 8,1 Hz y 1,8 Hz, 1H), 9,21 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 9,61 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 11,02 (s, 1H); ^{13}C RMN (DMSO-d_6) δ 21,0, 28,6, 29,1, 42,7, 58,8, 120,7 (q, J = 3,0 Hz), 121,4 (q, J = 273 Hz), 121,8, 123,2, 129,8, 131,4, 132,6, 133,5, 137,5, 146,6, 148,2 (q, J = 33,8Hz), 149,0, 163,9, 167,7, 167,8, 172,1, 172,2; Análisis calculado para $C_{22}H_{17}N_4O_5F_3$ + 0,1 H_2O: C, 55,49; H, 3,64; N, 11,77. Experimental: C, 55,11; H, 3,35; N, 11,64.

5.29 3,4-dicloro-N-[2-[(3S)-3-metil-2,6-dioxo-piperidin-3-il]-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]benzamida (como referencia)



Una mezcla de hidrocloruro de 5-aminometil-2-[(3S)-3-metil-2,6-dioxo-piperidin-3-il)-isoindol-1,3-diona (0,65 g, 1,9 mmol), cloruro de 3,4-diclorobenzoilo (0,40 g, 1,9 mmol) y trietilamina (0,39 g, 3,8 mmol) en acetonitrilo anhidro (20 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró al vacío, y el residuo se disolvió en acetato de etilo (100 ml) y se lavó con HCl 4 N (2 x 150 ml), agua (2 x 150 ml), se secó ($MgSO_4$), y se evaporó al vacío. El sólido se agitó en éter durante toda la noche y después se filtró. El sólido se sometió a cromatografía en gel de sílice utilizando un gradiente de acetato de etilo-hexano, eluyendo el producto a 90:10 acetato de etilo-hexano. Las fracciones combinadas se concentraron al vacío, y el sólido resultante se agitó en éter durante 2 horas. La suspensión se filtró y el sólido se lavó con éter adicional para producir el producto como un sólido blanco (0,54 g, 60% de rendimiento); mp 162-164 °C; HPLC, Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 mm, 5 µm, 1 ml/min, 240 nm, 50/50 CH_3CN/ H_3PO_4 al 0,1 %, 4,89 (98,63%); ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 1,89 (s, 3H), 1,99-2,08 (m, 1H), 2,55-2,75 (m, 3H), 4,63 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 7,78-7,89 (m, 5H), 8,13 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 9,39 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 11,01 (s, 1 H); ^{13}C RMN (DMSO-d_6) δ 21,0, 28,6, 29,1, 42,7, 58,8, 121,7, 123,2, 127,6, 129,2, 129,7, 130,8, 131,3, 131,4,133,5, 134,2, 134,3, 146,9, 164,2, 167,7, 167,8, 172,1, 172,2; Análisis calculado para $C_{22}H_{17}N_30_5C1_2$: C, 55,71; H, 3,61;N, 8,86. Experimental: C, 55,34; H, 3,66;N, 8,67.

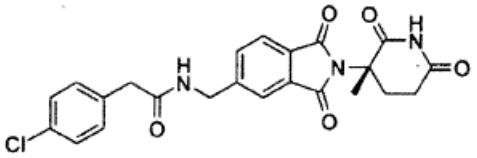
5.30 [2-[(3S)-3-metil-2,6-dioxo-piperidin-3-il]-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-amida de ácido tiofeno-2-carboxílico (como referencia)



Una mezcla de hidrocloruro de 5-aminometil-2-[(3S)-3-metil-2,6-dioxo-piperidin-3-il)-isoindol-1,3-diona (0,85 g, 2,5 mmol), cloruro de 2-tiofenocarbonilo (0,37 g, 2,5 mmol) y trietilamina (0,51 g, 5,0 mmol) en acetonitrilo anhidro (20 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción después se concentró al vacío, y el residuo se sometió a cromatografía en gel de sílice utilizando un gradiente de metanol-cloruro de metileno, eluyendo el producto a 5:95 metanol-cloruro de metileno. El disolvente se concentró al vacío, y el sólido resultante se disolvió en DMF (4 ml) y la mezcla se calentó hasta 95 °C durante 1 hora. Después se añadió agua (5 ml) en gotas y después se permitió que la mezcla se enfríe hasta temperatura ambiente y se agitó durante toda la noche. La suspensión resultante se filtró y se enjuagó con agua adicional para dar el producto como un sólido blanco (0,62 g, 60% de rendimiento); mp 222-224 °C; HPLC, Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 mm, 5 µm, 1 ml/min, 240 nm, 30/70 CH_3CN/H_3PO_4 al 0,1%, 6,67 (96,69%); ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 1,89 (s, 3H), 2,02-2,08 (m, 1H), 2,53-2,73 (m, 3H), 4,60 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 7,16-7,19 (m, 1H), 7,76-7,84 (m, 5H), 9,22 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 11,01 (s, 1H); ^{13}C RMN (DMSO-d_6) δ 21,0, 28,5, 29,1, 42,4, 58,7, 121,6, 123,2, 128,0, 128,4, 129,6, 131,1, 131,4, 133,4, 139,3, 147,3, 161,3, 167,7,

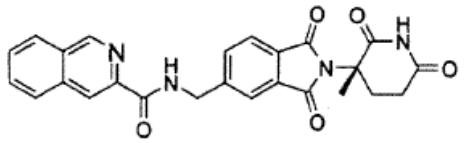
167,9, 172,1, 172,2; Análisis calculado para $C_{20}H_{17}N_3O_5S$: C, 58,39; H, 4,16; N, 10,21. Experimental: C, 58,55; H, 3,98; N, 10,06.

5.31 2-(4-cloro-fenil)-N-[2-(3S)-3-metil-2,6-dioxopiperidin-3-il]-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-acetamida (como referencia)



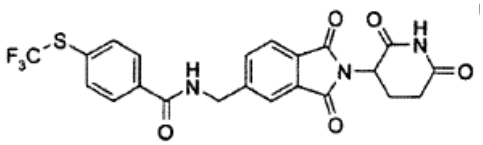
Una mezcla de hidrocloruro de 5-aminometil-2-[(3S)-3-metil-2,6-dioxo-piperidin-3-il]-isoindol-1,3-diona (0,65 g, 1,9 mmol), cloruro de 4-clorofenilacetilo (0,36 g, 1,9 mmol) y trietilamina (0,39 g, 3,8 mmol) en acetonitrilo (20 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadieron cloruro de 4-clorofenilacetilo adicional (0,36 g, 1,9 mmol) y trietilamina (0,39 g, 3,8 mmol) a la mezcla de reacción, y procedió la agitación durante 3 horas adicionales. La mezcla de reacción se filtró, y el filtrado se concentró. El residuo se disolvió en acetato de etilo (100 ml) y se lavó con HCl 4 N (2 x 150 ml) y agua (2 x 150 ml), se secó ($MgSO_4$) y se concentró al vacío. El residuo se sometió a cromatografía en gel de sílice utilizando un gradiente de metanol-CH_2Cl_2, eluyendo el producto a 5:95 metanol-CH_2Cl_2, y proporcionando 0,60 g del producto como un sólido blanco en un 69% de rendimiento; mp 156-158 °C; HPLC, Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 mm, 5 µm, 1 ml/min, 240 nm, 40/60 CH_3CN/ H_3PO_4 al 0,1 %, 6,09 (95,59%); ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 1,89 (s, 3H), 2,02-2,08 (m, 1H), 2,53-2,76 (m, 3H), 4,42 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 7,28-7,44 (m, 4H), 7,68-7,80 (m, 3H), 8,73 (t, J = 6,0Hz, 1 H), 11,03 (s, 1 H); ^{13}C RMN (DMSO-d_6) δ 21,0, 28,6, 29,1, 41,4, 42,1, 58,8, 121,5, 123,1, 128,2, 129,6, 130,9, 131,2, 131,4, 133,3, 135,1, 147,3, 167,7, 167,8, 170,1, 172,1, 172,2; Análisis calculado para $C_{22}H_{17}N_4O_5F_3$ + 0,10 H_2O + 0,15 EtOAc: C, 60,45; H, 4,60; N, 8,96. Experimental: C, 60,37; H, 4,21; N, 8,56.

5.32 [2-[(3S)-3-metil-2,6-dioxo-piperidin-3-il]-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-amida de ácido isoquinolina-3-carboxílico (como referencia)



Ácido 3-isoquinolinacarboxílico hidratado (0,33 g, 1,9 mmol) se disolvió en DMF (20 ml) y se añadió CDI (0,34 g, 2,1 mmol). La mezcla se agitó a 40 °C durante 1 hora. Después se añadió hidrocloruro de 5-aminometil-2-[(3S)-3-metil-2,6-dioxo-piperidin-3-il]-isoindol-1,3-diona (0,65 g, 1,9 mmol) y trietilamina (0,39 g, 3,8 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a 40 °C durante 90 minutos adicionales. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se agitó durante toda la noche. Se añadió agua (30 ml) y se precipitó un sólido. El sólido precipitado se aisló por filtración, se lavó con agua adicional, y se secó para producir 0,66 g del producto en un 76% de rendimiento; mp 259-261 °C; HPLC, Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 mm, 5 µm, 1 ml/min, 240 nm, 50/50 CH_3CN/H_3PO_4 al 0,1%, 3,24 (97,97%);^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 1,88 (s, 3H), 2,01-2,07 (m, 1H), 2,53-2,74 (m, 3H), 4,71 (d, J = 6,3 Hz, 2H), 7,80-7,92 (m, 5H), 8,19-8,28 (m, 2H), 8,58 (s, 1H), 9,42 (s, 1H), 9,75 (t, J = 6,3 Hz, 1H), 11,02 (s, 1H); ^{13}C RMN (DMSO-d_6) δ 21,0, 28,5, 29,1, 42,4, 58,7, 120,0, 121,8, 123,1, 127,8, 128,0, 129,2, 129,3, 129,6, 131,4, 133,6, 135,3, 143,5, 147,5, 151,6, 164,5, 167,7, 167,9, 172,1, 172,2; Análisis calculado para $C_{22}H_{20}N_4O_5$ + 0,20 H_2O: C, 65,27; H, 4,47; N, 12,18. Experimental: C, 64,98; H, 4,33; N, 12,18.

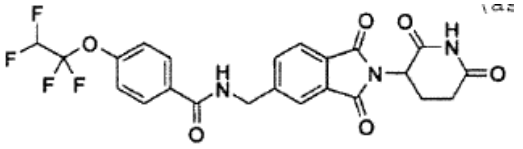
5.33 N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)metil)-4-(trifluorometilTIO) benzamida (como referencia)



Se añadió TEA a una mezcla agitada de hidrocloruro de 5-aminometil-2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-isoindol-1,3-diona (1,0 g, 3,1 mmol) y cloruro de 4-(trifluorometiltio)benzoilo (0,75 g, 3,1 mmol) en acetonitrilo (30 ml), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se diluyó con agua (100 ml) y acetato de etilo (100 ml). La fase orgánica se separó y se concentró al vacío. El residuo se sometió a cromatografía en gel de sílice utilizando un gradiente de hexanos-acetato de etilo, eluyendo 1,2 g del producto a 60-70% acetato de etilo, en 76% de rendimiento como un sólido blanco; mp 171-173 °C; HPLC, Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 mm, 5 µm, 1 ml/min, 240 nm, 50/50 CH_3CN/ H_3PO_4 al 0,1%, 4,72 (97,94%); ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 2,02-2,10 (m, 1H), 2,46-2,63 (m, 2H), 2,83-2,95 (m, 1H), 4,66 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 5,15 (dd, J = 12,8 Hz, J = 5,3 Hz, 1H), 7,81-7,92 (m, 5H), 8,00-8,03 (m, 2H), 9,41 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 11,13 (s, 1H); ^{13}C RMN (DMSO-d_6) δ 22,0, 30,9, 42,7, 49,0, 122,0, 123,6, 126,4,

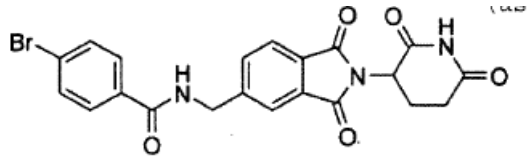
128,7, 129,5 (q, J = 306 Hz), 129,9, 131,6, 133,5, 135,9, 136,5, 147,2, 165,5, 167,0, 167,1, 169,8, 172,7; Análisis calculado para $C_{22}H_{16}N_3O_5F_3S$: C, 53,77; H, 3,28;N, 8,55. Experimental: C, 53,55; H, 3,14;N, 8,37.

5.34 N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)metil)-4-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi) benzamida (como referencia)



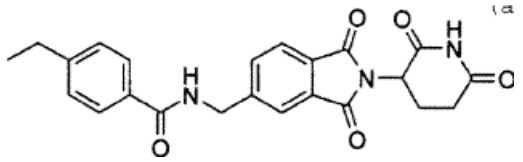
Una mezcla de ácido 4-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)benzoico (0,73 g, 3,1 mmol), y CDI (0,55 g, 3,4 mmol) en DMF (20 ml) se agitó a 40 °C durante 2 horas, y después se añadió hidrocloruro de 5-aminometil-2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-isoindol-1,3-diona (1,0 g, 3,1 mmol). Después de 2 horas, la mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, se vertió en acetato de etilo (100 ml), y después se lavó con $NaHCO_3$ (3 x 75 ml) y después se concentró. El residuo se sometió a cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo) produciendo 0,79 g del producto como un sólido blanco en un 51% de rendimiento; mp 148-150 °C; HPLC, Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 mm, 5 µm, 1 ml/min, 240 nm, 50/50 CH_3CN/H_3PO_4 al 0,1%, 4,72 (98,94%); ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 1,99-2,10 (m, 1H), 2,48-2,63 (m., 2H), 2,84-2,96 (m, 1H), 4,66 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 5,15 (dd, J = 12,9 Hz, J = 5,4 Hz, 1H), 6,85 (tt, J = 51,9, J = 3,1, 1 H), 7,42 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,81-7,92 (m, 3H), 8,00-8,04 (m, 2H), 9,32 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 11,13 (s, 1H); ^{13}C RMN (DMSO-d_6) δ 22,0, 30,9, 42,7, 49,0, 107,7 (tt, J = 247, J = 40), 116,4 (tt, J = 269, J = 27), 121,2, 122,0, 123,5, 129,5, 129,8, 131,6, 132,5, 133,4, 147,4, 150,3, 165,4, 167,0, 167,1, 169,8, 172,7; Análisis calculado para $C_{23}H_{,7}N_3O_6F_4$: C, 54,44; H, 3,38; N, 8,28. Experimental: C, 54,24; H, 3,28; N, 8,15.

5.35 4-bromo-N-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-benzamida (como referencia)



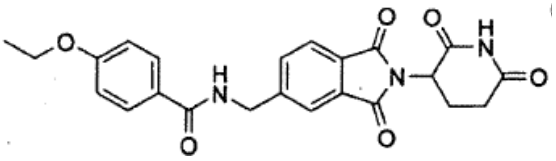
Una mezcla de hidrocloruro de 5-aminometil-2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-isoindol-1,3-diona (1,0 g, 3,1 mmol), cloruro de 4-bromobenzoilo (0,68 g, 3,1 mmol) y trietilamina (0,63 g, 6,2 mmol) en acetonitrilo (20 ml) se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente. La mezcla de la reacción se filtró, y el filtrado se concentró. El residuo se sometió a cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo) proporcionando 1,2 g del producto como un sólido blanco en un 83% de rendimiento; mp 166-168 °C; HPLC, Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 mm, 5 µm, 1 ml/min, 240 nm, 40/60 CH_3CN / H_3PO_4 al 0,1 %, 6,07 (97,97%); ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 2,02-2,10 (m, 1H), 2,46-2,63 (m, 2H), 2,83-2,95 (m, 1H), 4,64 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 5,15 (dd, J = 12,6 Hz, J = 5,1 Hz, 1H), 7,69-7,74 (m, 2H), 7,80-7,91 (m, 5H), 9,30 (t, J = 6,0 Hz, 1 H), 11,12 (s, 1H); ^{13}C RMN (DMSO-d_6) δ 22,0, 30,9, 42,7, 49,0, 122,0, 123,5, 125,2, 129,4, 129,8, 131,4, 131,6, 133,0, 133,5, 147,4, 165,5, 167,0, 167,1, 169,8, 172,7; Análisis calculado para $C_{21}H_{16}N_3O_5Br$: C, 53,63; H, 3,43; N, 8,94; Br, 16,99. Experimental: C, 53,61; H, 3,14; N, 8,84; Br, 16,80.

5.36 N-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-4-etil-benzamida (como referencia)



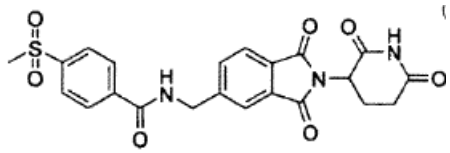
Una mezcla de hidrocloruro de 5-aminometil-2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-isoindol-1,3-diona (1,00 g, 3,1 mmol), cloruro de 4-etilbenzoilo (0,52 g, 3,1 mmol) y trietilamina (0,63 g, 6,2 mmol) en acetonitrilo (20 ml) se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente. La suspensión de la reacción se filtró, y el sólido se lavó con acetonitrilo adicional. El sólido entonces se agitó in agua durante 2 horas, se filtró y se secó para dar 0,51 g del producto. El filtrado de la mezcla de reacción se concentró. El residuo se sometió a cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo). La fracción combinada se concentró, y el sólido resultante se agitó en éter durante toda la noche, se filtró y se secó para dar 0,59 g del producto, rendimiento general 85% de rendimiento. El producto era un sólido blanco; mp 191-193 °C; HPLC, Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 mm, 5 µm, 1 ml/min, 240 nm, 40/60 CH_3CN/H_3PO_4 al 0,1%, 6,56 (99,32%); ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 1,20 (t, J = 5,7 Hz, 3H), 2,02-2,10 (m, 1H), 2,47-2,70 (m, 2H), 2,83-2,95 (m, 1H), 4,64 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 5,16 (dd, J = 12,9 Hz, J = 5,1 Hz, 1H), 7,33 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,79-7,91 (m, 5H), 9,15 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 11,12 (s, 1H); ^{13}C RMN (DMSO-d_6) δ 15,3, 22,0, 28,0, 30,9, 42,5, 49,0, 121,9, 123,5, 127,3, 127,7, 129,8, 131,4, 131,6, 133,4, 147,5, 147,7, 166,3, 167,0, 167,1, 169,8, 172,7; Análisis calculado para $C_{23}H_{21}N_3O_5$: C, 65,86; H, 5,05; N, 10,02. Experimental: C, 65,73; H, 4,86;N, 9,91.

5.37 N-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-4-etoxi-benzamida (como referencia)



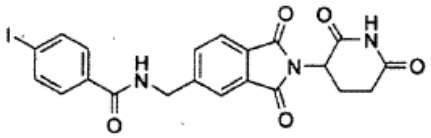
Se disolvió ácido 4-etoxibenzoico (0,51 g, 3,1 mmol) en DMF (20 ml) y se añadió CDI (0,55 g, 3,4 mmol). La mezcla se agitó a 40 °C durante 1 hora. Después se añadió hidrocloruro de 5-aminometil-2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-isoindol-1,3-diona (1,00 g, 3,1 mmol) y trietilamina (0,63 g, 6,2 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a 40 °C durante 90 minutos adicionales. La mezcla después se enfrió hasta temperatura ambiente y se agitó durante toda la noche. Después se añadió agua (30 ml) y se precipitó un sólido. El sólido se aisló por filtración, se lavó con agua adicional y el sólido resultante se sometió a cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo) proporcionando 0,21 g del producto, en 16% de rendimiento como un sólido blanco; mp 213-215 °C; HPLC, Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 mm, 5 µm, 1 ml/min, 240 nm, 40/60 CH_3CN/H_3PO_4 al 0,1%, 3,71 (99,35%); ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 1,34 (t, J = 6,9 Hz, 3H), 2,02-2,09 (m, 1H), 2,46-2,62 (m, 2H), 2,83-2,95 (m, 1H), 4,06-4,13 (m, 2H), 4,62 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 5,14 (dd, J = 12,9 Hz, J = 5,4 Hz, 1H), 6,98-7,03 (m, 2H), 7,79-7,91 (m, 5H), 9,07 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 11,12 (s, 1H); ^{13}C RMN (DMSO-d_6) δ 14,5, 22,0, 30,9, 42,5, 49,0, 63,3, 114,0, 121,9, 123,5, 125,9, 129,1, 129,7, 131,6, 133,4, 147,9, 161,0, 165,9, 167,0, 167,1, 169,8, 172,7; Análisis calculado para $C_{23}H_{21}N_3O_6$: C, 63,44; H, 4,86; N, 9,65. Experimental: C, 63,41; H, 4,76; N, 9,41.

5.38 N-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-4-metanosulfonil-benzamida (como referencia)



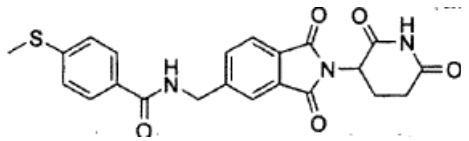
Se disolvió ácido 4-(metilsulfonil)-benzoico (0,62 g, 3,1 mmol) en DMF (20 ml) y se añadió CDI (0,55 g, 3,4 mmol). La mezcla se agitó a 40 °C durante 1 hora. Se añadieron hidrocloruro de 5-aminometil-2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-isoindol-1,3-diona (1,0 g, 3,1 mmol) y trietilamina (0,63 g, 6,2 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a 40 °C durante 90 minutos adicionales. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se agitó durante toda la noche. La mezcla de reacción se concentró, y el residuo se sometió a cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo) proporcionando 0,83 g del producto en un 57% de rendimiento como un sólido blanco; mp 241-243 °C; HPLC, Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 mm, 5 µm, 1 ml/min, 240 nm, 30/70 CH_3CN/ H_3PO_4 al 0,1 %, 3,48 (98,80%); ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 2,03-2,08 (m, 1H), 2,49-2,63 (m, 2H), 2,83-2,91 (m, 1H), 3,27 (s, 3H), 4,68 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 5,15 (dd, J = 12,6 Hz, J = 5,1 Hz, 1H), 7,82-7,92 (m, 3H), 8,04-8,07 (m, 2H), 8,12-8,15 (m, 2H), 9,49 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 11,12 (s, 1H); ^{13}C RMN (DMSO-d_6) δ 22,0, 30,9, 42,8, 43,3, 49,0, 122,0, 123,6, 127,1, 128,3, 129,9, 131,6, 133,5, 138,3, 143,1, 147,1, 165,2, 167,0, 167,1, 169,8, 172,7; Análisis calculado para $C_{22}H_{14}N_3O_7S$: C, 56,28; H, 4,08; N, 8,95. Experimental: C, 56,13; H, 3,90; N, 8,74.

5.39 N-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-4-yodo-benzamida (como referencia)



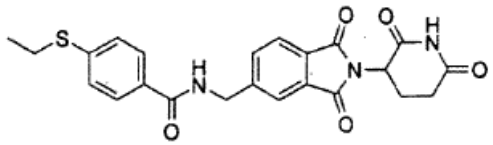
Se disolvió ácido 4-yodobenzoico (0,77 g, 3,1 mmol) en DMF (20 ml), y se añadió CDI (0,55 g, 3,4 mmol). La mezcla se agitó a 40 °C durante 1 hora. Se añadieron hidrocloruro de 5-aminometil-2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-isoindol-1,3-diona (1,00 g, 3,1 mmol) y trietilamina (0,63 g, 6,2 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a 40 °C durante 90 minutos adicionales. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se agitó durante toda la noche. La mezcla de reacción después se concentró, y el residuo se sometió a cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo) para producir un sólido que se agitó en éter durante toda la noche, se filtró y se secó para dar 1,33 g del producto, en 83% de rendimiento como un sólido blanco; mp 163-165 °C; HPLC, Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 mm, 5 µm, 1 ml/min, 240 nm, 50/50 CH_3CN/H_3PO_4 al 0,1%, 3,27 (97,68%); ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 2,03-2,09 (m, 1H), 2,46-2,63 (m, 2H), 2,83-295 (m, 1H), 4,63 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 5,14 (dd, J = 12,9 Hz, J = 5,4 Hz, 1H), 7,67-7,91 (m, 7H), 9,29 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 11,12 (s, 1H); ^{13}C RMN (DMSO-d_6) δ 22,0, 30,9, 42,6, 49,0, 99,1, 122,0, 123,5, 129,2, 129,8, 131,6, 133,3, 133,5, 137,3, 147,4, 165,8, 167,0, 167,1, 169,8, 172,7; Análisis calculado para $C_{21}H_{16}N_3O_5I$: C, 48,76; H, 3,12; N, 8,12. Experimental: C, 48,64; H, 2,77; N, 7,85.

5.40 N-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-4-metilsulfanil-benzamida (como referencia)



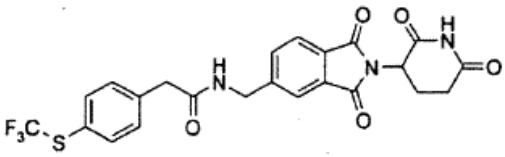
Se disolvió ácido 4-(metiltio)-benzoico (0,52 g, 3,1 mmol) en DMF (20 ml), y se añadió CDI (0,55 g, 3,4 mmol). La mezcla se agitó a 40 °C durante 1 hora. Después se añadió hidrocloruro de 5-aminometil-2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-isoindol-1,3-diona (1,00 g, 3,1 mmol) y trietilamina (0,63 g, 6,2 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a 40 °C durante 90 minutos adicionales. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se agitó durante toda la noche. La mezcla de reacción se concentró, y el residuo se sometió a cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo) produciendo 0,75 g del producto en un 56% de rendimiento como un sólido blanco; mp 187-189 °C; HPLC, Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 mm,,5 µm, 1 ml/min, 240 nm, 40160 CH_3CN/H_3PO_4 al 0,1%$_i$ 4,61 (95,58%); ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 2,03-2,10 (m, 1H), 2,46-2,63 (m, 2H), 2,52 (s, 3H), 2,83-2,95 (m, 1H), 4,63 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 5,14 (dd, J = 12,6 Hz, J = 5,1 Hz, 1H), 7,35 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,80-7,91 (m, 5H), 9,18 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 11,12 (s, 1H); ^{13}C RMN (DMSO-d_6) δ 14,1, 22,0, 30,9, 42,6, 49,0, 121,9, 123,5, 124,9, 127,7, 129,8, 129,9, 131,6, 133,4, 142,8, 147,7, 165,9, 167,0, 167,1, 169,8, 172,7; Análisis calculado para $C_{22}H_{19}N_3O_5S$ + 0,1 H_2O: C, 60,15; H, 4,41; N, 9,57. Experimental: C, 59,98; H, 4,32; N, 9,61.

5.41 N-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-4-etilsulfanil-benzamida (como referencia)



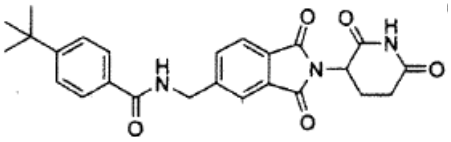
Se disolvió ácido 4-(etiltio)-benzoico (0,56 g, 3,1 mmol) en DMF (20 ml) y se añadió CDI (0,55 g, 3,4 mmol). La mezcla se agitó a 40 °C durante 1 hora. Se añadieron hidrocloruro de 5-aminometil-2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-isoindol-1,3-diona (1,00 g, 3,1 mmol) y trietilamina (0,63 g, 6,2 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a 40 °C durante 90 minutos adicionales. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se agitó durante toda la noche. La mezcla de reacción se concentró, y el residuo se sometió a cromatografía en gel de sílice utilizando un gradiente de acetato de etilo-hexano, eluyendo el producto a 80:20 acetato de etilo-hexanos, proporcionando 1,1 g del producto en un 81% de rendimiento como un sólido blanco; mp 175-177 °C; HPLC, Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 mm, 5 µm, 1 ml/min, 240 nm, 40/60 CH_3CN/ H_3PO_4 al 0,1 %, 6,93 (99,44%); ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 1,27 (t, J = 7,5 Hz, 3H), 2,02-2,09 (m, 1H), 2,47-2,63 (m, 2H), 2,83-2,95 (m, 1H), 3,06 (q, J = 7,5 Hz, 2H), 4,63 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 5,14 (dd, J = 12,9 Hz, J = 5,4 Hz, 1H), 7,37-7,39 (m, 2H), 7,80-7,91 (m, 5H), 9,18 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 11,12 (s, 1H); ^{13}C RMN (DMSO-d_6) δ 13,9, 22,0, 25,2, 30,9, 42,6, 49,0, 121,9, 123,5, 126,3, 127,8, 129,8, 130,4, 131,6, 133,4, 141,2, 147,6, 165,9, 167,0, 167,1, 169,8, 172,7; Análisis calculado para $C_{23}H_{21}N_3O_5S$: C, 61,19; H, 4,69; N, 9,31. Experimental: C, 60,80; H, 4,34; N, 9,21.

5.42 N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)metil)-2-(4-(trifluorometilito)fenil) acetamida (como referencia)



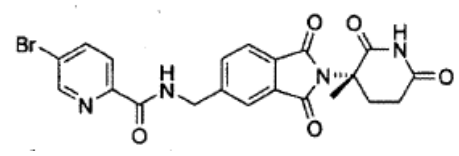
Una mezcla de ácido 4-(trifluorometiltio)fenilacético (0,73 g, 3,1 mmol), y CDI (0,55 g, 3,4 mmol) en DMF (20 ml) se agitó a 40 °C durante 2 horas, y después se añadió hidrocloruro de 5-aminometil-2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-isoindol-1,3-diona (1,0 g, 3,1 mmol). Después de 2 horas, la mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, se vertió en acetato de etilo (100 ml), y se lavó con $NaHCO_3$ (3 x 75 ml) y se concentró. El residuo se sometió a cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo) produciendo 1,2 g del producto en un 77% de rendimiento como un sólido blanco; mp 140-142 °C; HPLC, Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 mm, 5µm, 1 ml/min, 240 nm, 50/50 CH_3CN/H_3PO_4 al 0,1%, 3,87 (98,06%); ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 2,02-2,09 (m, 1H), 2,47-2,63 (m, 2H), 2,84-2,96 (m, 1H), 3,62 (s, 2H), 4,46 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 5,15 (dd, J = 12,9 Hz, J = 5,4 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,65-7,77 (m, 4H), 7,87 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 8,82 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 11,13 (s, 1H); ^{13}C RMN (DMSO-d_6) δ 21,2, 30,1, 40,9, 41,3, 48,2, 119,9, 120,0, 121,1, 122,6, 128,8 (q, J = 306 Hz), 129,0, 129,9, 130,8, 132,5, 135,3, 139,2, 146,5, 166,1, 166,2, 167,0, 171,9; Análisis calculado para $C_{23}H_{18}N_3O_5F_3S$: C, 54,65; H, 3,59; N, 8,31. Experimental: C, 54,45; H, 3,73; N, 7,93.

5.43 4-TERC-BUTil-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il) metil)benzamida (como referencia)



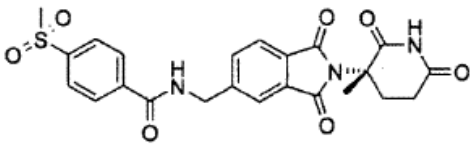
TEA se añadió a una mezcla de hidrocloruro de 5-aminometil-2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-isoindol-1,3-diona (1,0 g, 3,1 mmol) y cloruro de 4-(t-butil)benzoilo (0,61 g, 3,1 mmol) en acetonitrilo (35 ml), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se diluyó con agua (100 ml) y acetato de etilo (100 ml), y la fase orgánica se separó y se concentró. El residuo se sometió a cromatografía en gel de sílice utilizando un gradiente de hexanos-acetato de etilo, eluyendo 1,1 g del producto a 80-90% acetato de etilo, en 80% de rendimiento como un sólido blanco; mp 164-166 °C; HPLC, Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 mm, 5µm, 1 ml/min, 240 nm, 50/50 CH_3CN/H_3PO_4 al 0,1%, 4,26 (99,57%); ^1H RMN (DMSO-d_6) δ 1,30 (s, 9H), 2,01-2,09 (m, 1H), 2,46-2,63 (m, 2H), 2,84-2,96 (m, 1H), 4,65 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 5,15 (dd, J = 12,9 Hz, J = 5,4 Hz, 1H), 7,49-7,52 (m, 2H), 7,79-791 (m, 5H), 9,16 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 11,13 (s, 1H); ^{13}C RMN (DMSO-d_6) δ 22,0, 30,9, 34,6, 42,5, 49,0, 121,9, 123,5, 125,1, 127,1, 129,7, 131,1, 131,6, 133,3, 147,8, 154,3, 166,3, 167,0, 167,1, 169,8, 172,7; Análisis calculado para $C_{25}H_{25}N_3O_5$ 0,25 H_2O: C, 66,43; H, 5,69; N, 9,30. Experimental: C, 66,49; H, 5,62; N, 8,96.

5.44 5-bromo-N-[[2-1(3S)-3-metil-2,6-dioxopiperidin-3-il]-1,3-dioxoisoindolin-5-ilmetil]picolinamida (como referencia)



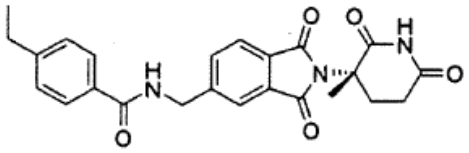
Una mezcla de ácido 5-bromopicolinico (0,40 g, 2,0 mmol) y CDI (0,36 g, 2,2 mmol) en DMF (20 ml) se agitó bajo nitrógeno a 40 °C durante 2 horas. Después, se añadió hidrocloruro de 5-aminometil-2-[(3S)-3-metil-2,6-dioxo-piperidin-3-il]-isoindol-1,3-diona (0,67 g, 2,0 mmol), y la mezcla se agitó a esta temperatura durante 2 horas adicionales. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, y el disolvente se evaporó al vacío. El residuo se disolvió en acetato de etilo (100 ml) y se lavó con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (2 x 100 ml). La fase orgánica se evaporó. El residuo se sometió a cromatografía en gel de sílice utilizando cloruro de metileno como fase móvil. Se obtuvo un sólido rojo pálido; este material se trituró en 10 ml de acetonitrilo durante 16 horas. El sólido se filtró y se lavó con 7 ml adicionales de acetonitrilo. El producto se secó al vacío, proporcionando 0,55 g (57% de rendimiento) como un sólido blanco; mp 260-262 °C; HPLC, Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 mm, 5 µm, 1 ml/min, 240 nm, 45/55 CH_3CN/H_3PO_4 al 0,1 %, 3,61 (96,62%); ^1H RMN (DMSO-d_6) δ 1,88 (s, 3H),2,00-2,08 (m, 1H), 2,49-2,62 (m, 2H), 2,65-2,73 (m, 1H), 4,62 (d, J = 6,3 Hz, 2H), 7,76-7,82 (m, 3H), 7,97 (dd, J = 8,4 Hz, J = 0,6 Hz, 1H), 8,26 (dd, J=8,4Hz,J=2,3 Hz, 1H), 8,81 (dd,3=2,3 Hz, J= 0,6 Hz, 1H), 9,63 (t, J = 6,3 Hz, 1H), 11,00 (s, 1H); ^{13}C RMN (DMSO-d_6) δ 21,0, 28,5, 29,1, 42,4, 58,7, 121,8, 123,1, 123,5, 123,9, 129,6, 131,3, 133,6, 140,5, 147,1, 148,5, 149,3, 163,5, 167,7, 167,8, 172,0, 172,1; Análisis calculado para $C_{21}H_{17}BrN_4O_5$: C, 51,97; H, 3,53; N, 11,55. Experimental: C, 52,05; H, 3,44; N, 11,39.

5.45 N-[[2-[(3S)-3-metil-2,6-dioxopiperidin-3-il]-1,3-dioxoindoindolin-5-il]metil]-4-(metilsulfonil)benzamida (como referencia)



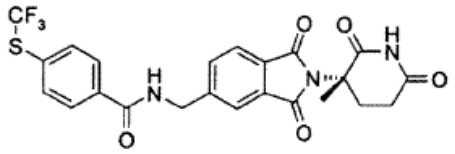
Una mezcla de ácido 4-(metilsulfonil)benzoico (0,40 g, 2,0 mmol) y CDI (0,36 g, 2,2 mmol) en DMF (20 ml) se agitó bajo nitrógeno a 40 °C durante 2 horas. Después, se añadió hidrocloruro de 5-aminometil-2-[(3S)-3-metil-2,6-dioxo-piperidin-3-il]-isoindol-1,3-diona (0,67 g, 2,0 mmol), y prosiguió agitación a esta temperatura durante 2 horas adicionales. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, y se particionó entre acetato de etilo (100 ml) y solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (100 ml). La fase orgánica se lavó con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (2 x 100 ml) y se evaporó. El residuo se sometió a cromatografía en gel de sílice utilizando 99:1 cloruro de metileno-metanol como fase móvil, proporcionando 0,30 g, in 32% de rendimiento. El producto se obtuvo como un sólido blanco; mp 165,5-167,5 °C; HPLC, Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 mm, 5 µm, 1 ml/min, 240 nm, 30/70 CH_3CN/H_3PO_4 al 0,1%, 4,08 (96,23%); ^1H RMN (DMSO-d_6) δ 2,09 (s, 3H), 2,22-2,28 (m, 1H), 2,73-2,95 (m, 3H), 3,47 (s, 3H), 4,86 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 7,98-8,04 (m, 3H), 8,25 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 8,32 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 9,58 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 11,21 (s, 1H); ^{13}C RMN (DMSO-d_6) δ 23,0, 30,6, 31,1, 44,8, 45,6, 60,8, 123,7, 125,2, 129,2, 130,3, 131,7, 133,4, 135,5, 140,4, 145,2, 149,0, 167,2, 169,7, 169,9, 174,1, 174,2; Análisis calculado para $C_{23}H_{21}N_3O_7S$ + 0,3 H_2O : C, 56,50; H, 4,45; N, 8,59. Experimental: C, 56,61; H, 4,42; N, 8,30.

5.46 4-etil-N-[[2-[(3S)-3-metil-2,6-dioxopiperidin-3-il]-1,3-dioxoisoindolin-5-il]metil]benzamida (como referencia)



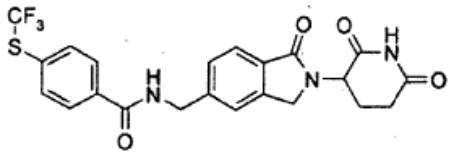
Se añadió TEA (0,44 g, 4,4 mmol) a una mezcla de cloruro de 4-etilbenzoilo (0,34 g, 2,0 mmol) y hidrocloruro de 5-aminometil-2-[(3S)-3-metil-2,6-dioxo-piperidin-3-il]-isoindol-1,3-diona (0,67 g, 2,0 mmol) en acetonitrilo (20 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, y se evaporó al vacío. El residuo se particionó entre agua (100 ml) y acetato de etilo (100 ml), y la fase orgánica se evaporó. El residuo se sometió a cromatografía en gel de sílice utilizando acetato de etilo como fase móvil, proporcionando 0,65 g, en 76% de rendimiento. El producto se obtuvo como un sólido blanco; mp 160-162 °C; HPLC, Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 mm, 5 µm, 1 ml/min, 240 nm, 45/55 CH_3CN/H_3PO_4 al 0,1%, 4,20 (97,47%); ^1H RMN (DMSO-d_6) δ 1,19 (t, J = 7,7 Hz, 3H), 1,89 (s, 3H), 2,02-2,08 (m, 1H), 2,54-2,62 (m, 2H), 2,65-2,78 (m, 3H), 4,61 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 7,32 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,76-7,84 (m, 5H), 9,14 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 11,01 (s, 1H); ^{13}C RMN (DMSO-d_6) δ 15,4, 21,1, 28,1, 28,6, 29,2, 42,6, 58,8, 121,6, 123,2, 127,4, 127,8, 129,6, 131,4, 131,5, 133,4, 147,6, 147,7, 166,4, 167,8, 167,9, 172,2, 172,3; Análisis calculado para $C_{24}H_{23}N_3O_5$: C, 66,50; H, 5,35; N, 9,69. Experimental: C, 66,30; H, 5,26; N, 9,56.

5.47 N-[[2-[(3S)-3-metil-2,6-dioxopiperidin-3-il]-1,3-dioxoisoindolin-5-il]metil]-4-(trifluorometiltio) benzamida (como referencia)



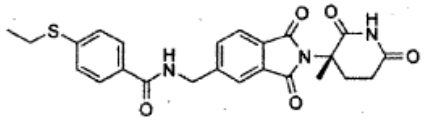
Se añadió TEA (0,44 g, 4,4 mmol) a una mezcla de cloruro de 4-(trifluorometiltio)benzoilo (0,48 g, 2,0 mmol) y hidrocloruro de 5-aminometil-2-[(3S)-3-metil-2,6-dioxo-piperidin-3-il]-isoindol-1,3-diona (0,67 g, 2,0 mmol) en acetonitrilo (15 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, y se evaporó al vacío. El residuo se particionó entre agua (75 ml) y acetato de etilo (75 ml), y la fase orgánica se lavó con agua (2 x 75 mi.,) y se evaporó. El residuo se sometió a cromatografía en gel de sílice utilizando acetato de etilo como fase móvil, proporcionando 0,62 g del producto, en 62% de rendimiento. El producto se obtuvo como un sólido blanco; mp 138-140 °C; HPLC, Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 mm, 5 µm, 1 ml/min, 240 nm, 50/50 CH_3CN/H_3PO_4 al 0,1%, 4,77 (96,89%); ^1H RMN (DMSO-d_6) δ 1,89 (s, 3H), 2,02-2,08 (m, 1H), 2,54-2,60 (m, 2H), 2,63-2,75 (m, 1H), 4,64 (d, J = 6,0 Hz, 2H), -7,78-7,86 (m, 5H), 7,99-8,03 (m, 2H), 9,40 (t, J = 6,0 Hz, 1 H), 11,01 (s, 1 H); ^{13}C RMN (DMSO-d_6) δ 21,0, 28,5, 29,0, 42,7, 58,8, 121,7, 123,2, 126,5, 128,7, 129,5 (q, J = 306), 129,7, 131,4, 133,4, 135,9, 136,5, 147,0, 165,4, 167,7, 167,8, 172,1, 172,2; Análisis calculado para $C_{23}H_{18}F_3N_3O_5S$: C, 54,65; H, 3,59; N, 8,31. Experimental: C, 54,56; H, 3,36; N, 8,24.

5.48 N-[[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-S-il]metil]-4-(trifluorometiltio)benzamida (como referencia)



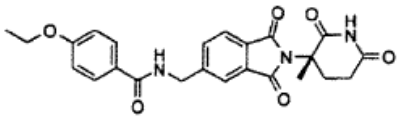
Se añadió TEA (0,65 g, 6,4 mmol) a una mezcla de cloruro de 4-(trifluorometiltio)benzoilo (0,77 g, 3,2 mmol) y hidrocloruro de 3-(5-aminometil-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piperidina-2,6-diona (1,0 g, 3,2 mmol) en DMF (25 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, y después se diluyó con agua (40 ml) y se agitó durante 15 minutos. El sólido precipitado se filtró y se lavó con agua adicional (40 ml). Este material se agitó en HCl acuoso al 4% (15 ml) y se filtró, y el sólido se lavó con HCl acuoso al 4% adicional (15 ml) y agua (15 ml). El sólido se secó al vacío, produciendo 0,90 g del producto como un sólido color crema, en 59% de rendimiento; mp 203-205 °C; HPLC, Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 mm, 5 µm, 1 ml/min, 240 nm, 50/50 CH_3CN/ H_3PO_4 al 0,1 %, 2,91 (96,41%); ^1H RMN (DMSO-d_6) δ 1,96-2,03 (m, 1H), 2,31-2,45 (m, 1H), 2,54-2,63 (m, 1H), 2,85-2,98 (m, 1H), 4,31 (d, J = 17,4 Hz, 1H), 4,45 (d, J = 17,4 Hz, 1H), 4,61 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 5,11 (dd, J = 13,2 Hz, J = 5,1 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,70 (d, J = 7,8 Hz, 1 H), 7,84 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,02 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 9,35 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 10,98 (s, 1H); ^{13}C RMN (DMSO-d_6) δ 22,5, 31,2, 42,8, 47,1, 51,6, 122,1, 122,9, 126,3, 127,1, 128,7, 129,5 (q, J = 306), 130,4, 135,9, 136,8, 142,4, 143,6, 165,3, 167,9, 171,0, 172,8; Análisis calculado para $C_{22}H_{18}F_3N_3O_4S$ + 0,4 H_2O: C, 54,52; H, 3,91; N, 8,65. Experimental: C, 54,51; H, 3,61;N, 8,64.

5.49 4-etilsulfanil-N-[[2-((3S)-3-metil-2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-benzamida (como referencia)



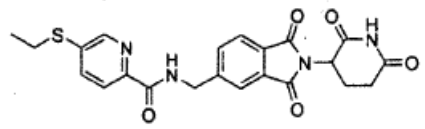
Una mezcla de ácido 4-(etiltio)benzoico (0,36 g, 2,0 mmol) y CDI (0,34 g, 2,1 mmol) en DMF (20 ml) se agitó a 40°C bajo N_2 durante 2 horas. Después, se añadió hidrocloruro de 5-aminometil-2-[(3S)-3-metil-2,6-dioxo-piperidin-3-il]-isoindol-1,3-diona (0,67g, 2,0 mmol) y prosiguió la agitación a 40°C bajo N_2 durante 3 horas adicionales. La mezcla se particionó entre acetato de etilo (75 ml) y bicarbonato de sodio acuoso saturado (100 ml); la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (75 ml). Las fases orgánicas combinadas después se lavaron con bicarbonato de sodio acuoso saturado (3 x 100 ml), se secaron ($MgSO_4$), y se evaporaron. El residuo se sometió a cromatografía (gel de sílice) utilizando un gradiente de acetato de etilo/hexanos, proporcionando 0,92 g del producto en 61% de rendimiento, como un sólido blanco; mp 135-137°C; HPLC, Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 mm, 5 µm, 1 ml/min, 240 nm, 50/50 CH_3CN/H_3PO_4 al 0,1%, 4,03 (99,73%); ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 1,27 (t, 3H, J = 7,3 Hz), 1,99 (s, 3H), 2,00-2,02 (m, 1H), 2,49-2,65 (m, 3H), 3,06 (q, 2H, J = 7,25 Hz), 4,61 (d, 2H, J = 6,0 Hz), 7,38 (dd, 2H, J = 6,0 Hz, J = 3,0 Hz), 7,76-7,85 (m, 511), 9,17 (t, 1H, J = 6,0 Hz), 11,01 (s, 1H); ^{13}C RMN (DMSO-d_6) δ 13,9, 21,0, 25,2, 28,5, 29,1, 42,6, 58,7, 121,6, 123,2, 126,3, 127,8, 129,6, 130,4, 131,4, 133,4, 141,2, 147,5, 165,9, 167,7, 167,9, 172,1, 172,2. Análisis calculado para $C_{24}H_{23}N_3O_5S$ 0,3 H_2O: C, 61,21; H, 5,05; N, 8,92. Experimental: C, 61,27; H, 5,13;N, 8,80.

5.50 4-etoxi-N-[[2-[(3S -3-metil-2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-benzamida (como referencia)



Una mezcla de ácido 4-(etoxi)benzoico (033 g, 2,0 mmol) y CDI (0,34 g, 2,1 mmol) en DMF (20 ml) se agitó a 40°C bajo N_2 durante 2 horas. Después, se añadió hidrocloruro de 5-aminometil-2-[(3S)-3-metil-2,6-dioxo-piperidin-3-il]-isoindol-1,3-diona (0,67 g, 2,0 mmol) y prosiguió la agitación a 40°C durante 2 horas adicionales. La mezcla de reacción se particionó entre acetato de etilo (75 ml) y bicarbonato de sodio acuoso saturado (100 ml). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (75 ml). Las fases orgánicas combinadas después se lavaron con bicarbonato de sodio acuoso saturado (3 x 100 ml), se secaron ($MgSO_4$), y se evaporaron. El residuo se sometió a cromatografía (gel de sílice) utilizando un gradiente de acetato de etilo/hexanos, proporcionando 0,27 g del producto en 31% de rendimiento, como un sólido blanco; mp 163-165 °C; HPLC, Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 mm, 5 µm, 1 ml/min, 240 nm, 40/60 CH_3CN/H_3PO_4 al 0,1%, 5,73 (97,04%); ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 1,34 (t, 3H, J = 6,0 Hz), 2,01 (s, 3H), 2,03-2,06 (m, 1H), 2,49-2,71 (m, 3H), 4,09 (q, 2H, J = 7,0 Hz), 4,60 (d, 2H, J = 6,0 Hz), 7,00 (d; 2H, J = 9,0), 7,75-7,87 (m, 5H), 9,06 (t, 1H, J = 6,0 Hz), 11,01 (s, 1H); ^{13}C RMN (DMSO-d_6) δ 14,5, 21,0, 28,5, 29,1, 42,5, 58,7, 63,3, 114,0, 121,5, 123,1, 125,9, 129,1, 129,5, 131,4, 133,3, 147,7, 161,0, 165,9, 167,7, 167,9, 172,1, 172,2; Análisis calculado para $C_{24}H_{23}N_3O_6$,0,75 H_2O: C, 62,26; H, 5,33; N, 9,08. Experimental: C, 62,25; H, 5,13; N, 9,17.

5.51 N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)metil)-5-(etiltio) picolinamida (como referencia)



Etapa 1: Una mezcla de 2-cloro-5-nitropiridina (25,0 g, 158 mmol) y malonato de dimetilo (21,9 g, 166 mmol) en DMF (150 ml) se enfrió hasta 0°C, y se añadió hidruro de sodio (6,50 g de una dispersión al 60% en aceite mineral, 162 mmol) en pequeñas porciones. La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 hora después de finalizar la adición. Después, otro equivalente de hidruro de sodio (6,5 g de una dispersión al 60% en aceite mineral, 162 mmol) se añadió en pequeñas porciones. La reacción se desactivó mediante la adición de ácido acético (10 ml), y la mezcla se evaporó hasta sequedad. El residuo se trituró con éter dietílico (150 ml) durante toda la noche y se filtró, proporcionando 2-(5-nitropiridin-2-il)malonato de dimetilo crudo como un sólido naranja.

Etapa 2: El producto crudo de la Etapa 1 se suspendió en 250 ml de agua en un baño con hielo, y se añadió NaOH 10N (15 ml). Una solución caliente de $KMnO_4$ (33,3 g, 210 mmol) en agua (140 ml) y NaOH 10N (8 ml) se añadió a través del embudo de adición. Se añadió $KMnO_4$ sólido adicional (110 g, 690 mmol) en porciones junto con NaOH 10N. Después de finalizar la adición, la mezcla se calentó hasta 95°C durante 90 minutos. Se añadió celite a la mezcla, que se filtró mientras aún estaba caliente, a través de una almohadilla de Celite. El filtrante se lavó con NaOH 2N caliente (200 ml). El filtrado se enfrió y se ajustó hasta pH 3-4 con HCl concentrado. El precipitado sólido se filtró y se secó, proporcionando 9,4 g de ácido 5-nitropicolínico como un sólido color crema, en 35% de

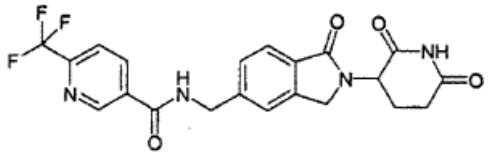
rendimiento en 2 etapas; ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 8,26 (dd, 1H, J = 8,7 Hz, J = 0,6 Hz), 8,74 (dd, 1H, J = 8,7 Hz, J = 2,7 Hz), 9,44 (dd, 1H, J = 2,7 Hz, J = 0,6 Hz), 13,92 (br, 1H).

Etapa 3: Una suspensión de ácido 5-nitropicolínico (6,0 g, 36 mmol) en HCl metanólico (1,25 M) se calentó hasta reflujo y se agitó durante 16 horas. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente. El producto se filtró y se enjuagó con metanol adicional (20 ml) y se secó al vacío, proporcionando 6,1 g de 5-nitropicolinato de metilo, en 94% de rendimiento; ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 3,95 (s, 3H), 8,29 (dd, 1H, J = 8,4 Hz, J = 0,6 Hz), 8,75 (dd, 1H, J = 8,4 Hz, J = 2,7 Hz), 9,46 (dd, 1H, J = 2,7 Hz, J = 0,6 Hz).

Etapa 4: Se añadió etanotiolato de sodio (1,6 g, 17,2 mmol) a una solución de 5-nitropicolinato de metilo (2,8 g, 16 mmol) en DMF (30 ml), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente. Después de 3 horas, se añadió ácido acético (1 ml), y la mezcla se evaporó hasta sequedad. El residuo se suspendió en metanol (50 ml) y se trató con NaOH 3N. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas y después se evaporó. El residuo se disolvió en agua (100 ml), se lavó con acetato de etilo (2 x 100 ml), y se acidificó hasta pH 3-4 (HCl concentrado), dando como resultado la precipitación del producto. El precipitado se filtró, se enjuagó con agua (100 ml) y se secó al vacío, proporcionando 2,3 g de ácido 5-(etiltio)picolínico , en 79% de rendimiento; ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 1,23 (t, 3H, J = 7,3 Hz), 3,14 (q, 2H, J = 7,3 Hz), 7,86 (dd, 1H, J = 8,4 Hz, J = 2,4 Hz), 7,95 (dd, 1H, J = 8,4 Hz, J = 0,9 Hz), 8,57 (dd, 1H, J = 2,4 Hz, J = 0,9 Hz), 13,09 (br, 1H).

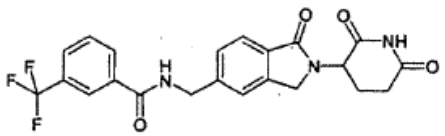
Etapa 5: Se añadió CDI (0,44 g, 2,7 mmol) a una mezcla de ácido 5-(etiltio)picolínico (0,48 g, 2,6 mmol) en DMF (20 ml), y la mezcla resultante se agitó a 40°C durante 2 horas. Después, se añadió metanosulfonato de 5-aminometil-2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-isoindol-1,3-diona (1,00 g, 2,6 mmol), y prosiguió la agitación a 40°C bajo N_2 durante 3 horas adicionales. La mezcla se particionó entre acetato de etilo (75 ml) y bicarbonato de sodio acuoso saturado (100 ml); la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (75 ml). Las fases orgánicas combinadas después se lavaron con bicarbonato de sodio acuoso saturado (3 x 100 ml), se secaron ($MgSO_4$) y se evaporaron. El residuo se sometió a cromatografía (gel de sílice) utilizando un gradiente de acetato de etilo/hexanos, proporcionando 0,65 g del producto en 60% de rendimiento, como un sólido blanco; mp 198-200°C; HPLC, Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 mm, 5 µm, 1 ml/min, 240 nm, 40/60 CH_3CN/H_3PO_4 al 0,1%$_i$ 7,53 (97,70 %); ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 1,28 (t, 3H, J = 7,3 Hz), 2,02-2,08 (m, 1H), 2,45-2,62 (m, 2H), 2,83-2,95 (m, 1H), 3,13 (q, 2H, J = 7,3 Hz), 4,65 (d, 2H, J = 6,3 Hz), 5,14 (dd, 1H, J = 12,9 Hz, J = 5,4 Hz), 7,83-7,95 (m, 5H), 8,54 (dd, 1H, J = 2,3 Hz, J = 0,8 Hz), 9,53 (t, 1H, J = 6,3 Hz), 11,12 (s, 1H); ^{13}C RMN (DMSO-d_6) δ 13,8, 22,0, 25,2, 30,9, 42,3, 49,0, 122,1, 122,2, 123,5, 129,8, 131,5, 133,5, 135,4, 138,0, 146,3, 146,4, 147,5, 164,1, 167,0, 167,1, 169,8, 172,7; Análisis calculado para $C_{22}H_{20}N_4O_5S$: C, 58,40; H, 4,46; N, 12,38. Experimental: C, 58,27; H, 4,35; N, 12,30.

5.52 N-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-6-trifluorometil-nicotinamida (como referencia)



A una mezcla agitada de hidrocloruro de 3-(5-aminometil-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piperidina-2,6-diona (1,00 g, 3,20 mmol) y cloruro de 6-trifluorometilnicotinoilo (0,65 g, 3,10 mmol) en N,N-dimetilformamida (25 ml), se añadió trietilamina (0,88 ml, 6,20 mmol) a temperatura ambiente bajo nitrógeno. Después de 1 hora, se añadió HCl acuoso 1N (50 ml) y la mezcla se agitó durante 10 minutos. La mezcla se neutralizó con $NaHCO_3$ acuoso saturado. El producto se aisló por filtración, se lavó con agua (50 ml) y se secó durante toda la noche al vacío para dar N-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-6-trifluorometilnicotinamida como un sólido blanco (0,73 g, 51% de rendimiento): HPLC: Waters Symmetry C_{18}, 5 µm, 3,9 x 150 mm, 1 ml/min, 240 nm, 40/60 CH_3CN/ H_3PO_4 al 0,1%, 2,39 min (97,69%); mp: 240-242 °C; ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 1,92 -2,12 (m, 1H), 2,29 -2,44 (m, 1H), 2,54 -2,70 (m, 1H), 2,81-3,09 (m, 1H), 4,32 (d, J= 17,4 Hz, 1H), 4,45 (d, J= 17,6 Hz, 1H), 4,65 (d, J= 5,7 Hz, 2H), 5,11 (dd, J= 5,0, 13,1 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,71 (d, J= 7,7 Hz, 1H), 8,07 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,40 -8,60 (m, 1H), 9,22 (s, 1H), 9,56 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 10,98 (s, 1H); ^{13}C RMN (DMSO-d_6) δ 22,49, 31,21, 42,87, 47,14, 51,60, 120,60 (q, J = 2,9 Hz), 121,41 (q, J = 272 Hz), 122,23, 123,00, 127,20, 130,54, 132,78, 137,49, 142,45, 143,13, 148,1 (q, J = 34 Hz), 149,02, 163,74, 167,89, 170,98, 172,85; LCMS: MH = 447; Análisis calculado para $C_{21}H_{17}N_4O_4F_3$ + 0,25 H_2O: C, 55,94; H, 3,91; N, 12,43. Experimental: C, 55,97; H, 3,49; N, 12,28.

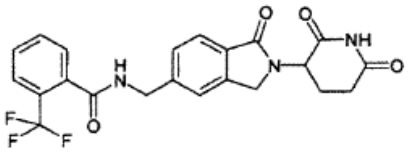
5.53 N-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-3-trifluorometil-benzamida (como referencia)



A una mezcla agitada de hidrocloruro de 3-(5-aminometil-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piperidina-2,6-diona (1,00 g, 3,20 mmol) y cloruro de 3-(trifluorometil)benzoilo (0,67 g, 3,20 mmol) en N,N-dimetilformamida (25 ml), se añadió

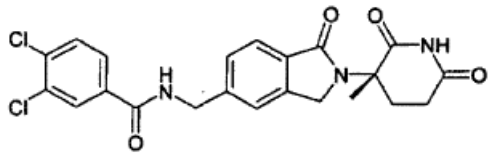
trietilamina (0,90 ml, 6,40 mmol) a temperatura ambiente bajo nitrógeno. Después de 1 hora, se añadió HCl acuoso 1N (50 ml) y la mezcla se agitó durante 10 minutos. El producto se aisló por filtración, se lavó con HCl acuoso 1N (50 ml) y agua (50 ml). Los sólidos se disolvieron en EtOAc (75 ml) y se lavaron con agua (75 ml). La capa orgánica se separó, se secó ($MgSO_4$) y se concentró al vacío para dar N-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-3-trifluorometil-benzamida como un sólido blancuzco (0,95 g, 66% de rendimiento): HPLC: Waters Symmetry C_{18}, 5 µm, 3,9 x 150 mm, 1 ml/min, 240 nm, 40/60 CH_3CN/ H_3PO_4 al 0,1%, 3,69 min (98,71 %); mp: 244-246 C; ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 1,94 -2,06 (m, 1H), 2,27 -2,46 (m, 1H), 2,53 -2,68 (m, 1H), 2,80 -3,04 (m, 1H), 4,32 (d, J= 17,4 Hz, 1H), 4,45 (d, J= 17,4 Hz, 1H), 4,63 (d, J= 5,9 Hz, 2H), 5,11 (dd, J= 5,0, 13,3 Hz, 1H), 7,49 (d, J= 7,7 Hz, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,66 -7,82 (m, 2H), 7,94 (d, J= 7,7 Hz, 1H), 8,16 -8,34 (m, 2H), 9,42 (t, J= 5,8 Hz, 1H), 10,98 (s, 1H); ^{13}C RMN (DMSO-d_6) δ 22,50, 31,19, 42,90, 47,14, 51,59, 122,21, 122,99, 123,86 (q, J = 3,6 Hz), 123,90 (q, J = 270 Hz), 127,18, 127,94 (q, J = 3,5 Hz), 129,2 (q, J = 32 Hz), 129,71, 130,47, 131,44, 134,97, 142,42, 143,50, 164,79, 167,91, 170,98, 172,85. LCMS: MH = 446; Análisis calculado para $C_{22}H_{,8}N_3O_4F_3$ + 0,6 H_2O: C, 57,92; H, 4,24; N, 9,21. Experimental: C, 57,87; H, 4,08; N, 9A6.

5.54 N-.[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-2-trifluorometil-benzamida (como referencia)



A una mezcla agitada de hidrocloruro de 3-(5-aminometil-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piperidina-2,6-diona (1,00 g, 3,20 mmol) y cloruro de 3-(trifluorometil)benzoilo (0,67 g, 3,20 mmol) en N,N-dimetilformamida (25 ml), se añadió trietilamina (0,90 ml, 6,40 mmol) a temperatura ambiente bajo nitrógeno. Después de 1 hora, el disolvente se eliminó al vacío y el residuo se disolvió en acetato de etilo (100 ml). La capa de acetato de etilo se lavó con HCl acuoso 1N (2 x 100 ml) y agua (100 ml), después se secó ($MgSO_4$) y se concentró al vacío para dar N-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-l-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-2-trifluorometil-benzamida como un sólido blancuzco (0,61 g, 43% de rendimiento): HPLC: Waters Symmetry C_{18}, 5 µm, 3,9 x 150 mm, 1 ml/min, 240 nm, 30/70 CH_3CN/ H_3PO_4 al 0,1% 4,89 min (97,35 %); mp: 303-305 C; ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 1,93 -2,11 (m, 1H), 2,31-2,46 (m, 1H), 2,55 -2,71 (m, 1H), 2,83 -3,03 (m, 1H), 4,33 (d, J= 17,4 Hz, 1H), 4,47 (d, J= 17,4 Hz, 1H), 4,56 (d, J= 5,9 Hz, 2H), 5,12 (dd, J= 5,0, 13,1 Hz, 1H), 7,49 (d, J= 7,7 Hz, 1H), 7,54 -7,87 (m, 6H), 9,15 (t, J= 5,9 Hz, 1H), 10,99 (s, 1H); ^{13}C RMN (DMSO-d_6) δ 22,49, 31,21, 42,61, 47,13, 51,59, 122,14, 122,94, 123,61 (q, J = 272 Hz), 125,94 (q, J = 31,2 Hz), 126,25 (q, J = 4,7 Hz), 127,13, 128,61, 129,82, 130,47, 132,48, 136,18, 142,38, 143,35, 167,16, 167,92, 171,03, 172,88; LCMS: MH = 446; Análisis calculado para $C_{22}H_{18}N_3O_4F_3$ + 0,3 H_2O: C, 58,62; H, 4,16; N, 9,32. Experimental: C, 58,60; H, 3,82; N, 9,20.

5.55 3,4-dicloro-N-12-(3-metil-2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-benzamida (como referencia)



Etapa 1: Una mezcla agitada de éster metílico de ácido 4-bromo-2-bromometil-benzoico (3,0 g, 10,0 mmol), hidrobromuro de 3-amino-3-metil-piperidina-2,6-diona (2,2 g, 10,0 mmol) y trietilamina (2,0 g, 20 mmol) en N,N-dimetilformamida (10 ml) se calentó hasta 90 °C bajo nitrógeno. Después de 1 hora, la mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y el disolvente se eliminó al vacío. El residuo crudo se purificó por cromatografía en columna (95:5 CH_2Cl_2: MeOH) proporcionando 3-(5-bromo-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-3-metil-piperidina-2,6-diona (2,0 g, 61% de rendimiento); ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 1,67 (s, 3H), 1,87-1,93 (m, 1H), 2,54-2,80 (m, 3H), 4,64 (d, J= 17,9 Hz, 1H), 4,73 (d, J= 17,9 Hz, 1H), 7,58 (d, J= 8,1 Hz, 1H), 7,69 (dd, J = 8,1, 1,5 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 10,89 (s, 1H).

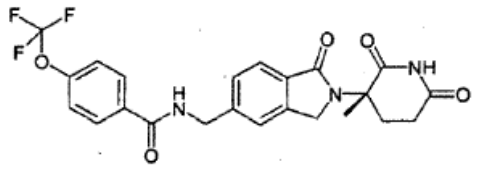
Etapa 2: Una mezcla agitada de 3-(5-bromo-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-3-metilpiperidina-2,6-diona (1,40 g, 4,00 mmol), $Zn(CN)_2$ (0,28 g, 2,40 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (0,07 g, 0,08 mmol) y dppf (0,09 g, 0,16 mmol) en N,N-dimetilformamida desoxigenado (30 ml) se calentó hasta 130 ^{0}C bajo nitrógeno. Después de 2 horas, el disolvente se eliminó al vacío y el residuo se trituró en agua (30 ml) después acetato de etilo/ hexanos (1:1, 30 ml). El producto se aisló por filtración, se lavó con acetato de etilo/ hexanos (1:1) y se secó al vacío proporcionando 2-(3-metil-2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-carbonitrilo (1,2 g, 99% de rendimiento); ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 1,67 (s, 3H), 1,89-1,95 (m, 1H), 2,55-2,81 (m, 3H), 4,73 (d, J= 18,2 Hz, 1H), 7,82 (d, J= 7,8 Hz, 1H), 7,97 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,17 (s, 1H), 10,93 (s, 1H).

Etapa 3: Una mezcla de 2-(3-metil-2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-carbonitrilo (1,20 g, 4,00 mmol) y PtO_2 (0,4 g) in 5-6 N HC1 in iPrOH se hidrogenó (55 psi, temperatura ambiente) durante 24 horas. La

mezcla resultante se diluyó con agua (30 ml) y se filtró a través de celite. El celite se lavó con agua (30 ml) y los filtrados combinados se concentraron al vacío. El residuo se trituró en acetonitrilo (50 ml) y el producto se aisló por filtración y se secó al vacío proporcionando hidrocloruro de 3-(5-aminometil-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-3-metil-piperidina-2,6-diona (1,2 g, 92% de rendimiento); ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 1,70 (s, 3H), 1,87-1,93 (m, 1H), 2,55-2,82 (m, 3H), 4,14 (s, 2H), 4,66 (d, J= 17,7 Hz, 1H), 4,75 (d, J= 17,7 Hz, 1H), 7,61-7,74 (m, 3H), 8,60 (br, 3H), 10,88 (s, 1H).

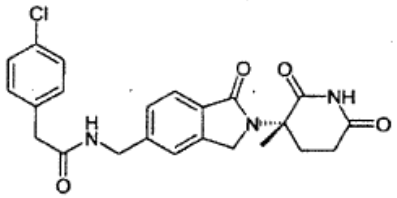
Etapa 4: A una mezcla agitada de hidrocloruro de 3-(5-aminometil-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piperidina-2,6-diona (0,4 g, 1,20 mmol) y cloruro de 3,4-diclorobenzoilo (0,26 g, 1,20 mmol) en N,N-dimetilformamida (15 ml), se añadió trietilamina (0,34 ml, 2,40 mmol) a temperatura ambiente bajo nitrógeno. Después de 2 horas, la mezcla se diluyó con agua (40 ml) y se agitó durante 1 hora. El producto se aisló por filtración, se lavó con agua (50 ml) y se secó al vacío proporcionando 3,4-dicloro-N-[2-(3-metil-2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-benzamida como un sólido blancuzco (0,44 g, 79% de rendimiento): HPLC: Waters Symmetry C_{18}, 5 µm, 3,9 x 150 mm, 1 ml/min, 240, nm, 45/55 CH_3CN/ H_3PO_4 al 0,1%, 3,46 min (96,23 %); mp: 220-222 °C; ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 1,66 (s, 3H), 1,80 -1,98 (m, 1H), 2,52 -2,82 (m, 3H), 4,51 4,72 (m, 4H), 7,45 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,61 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 8,14 (s, 1H), 9,34 (t, J = 5,2 Hz, 1H), 10,86 (br. s., 1H); ^{13}C RMN (DMSO-d_6) δ 20,74, 27,81, 29,01, 42,89, 47,65, 57,12, 121,92, 122,59, 127,13, 127,61, 129,24, 130,76, 131,08, 131,31, 134,15, 134,49, 142,41, 143,28, 164,04, 166,97, 172,43, 173,53; LCMS: MH = 4601 462; Análisis calculado para $C_{22}H_{19}C_{12}N_3O_4$ + 1,15 H_2O: C, 54,93; H, 4,46; N, 8,74. Experimental: C, 54,60; H, 4,07; N, 8,70.

5.56 N-[2-(3-metil-2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-4-trifluorometoxi-benzamida (como referencia)



A una mezcla agitada de hidrocloruro de 3-(5-aminometil-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piperidina-2,6-diona (0,4 g, 1,20 mmol) y cloruro de 4-(trifluorometoxi)benzoilo (0,27 g, 1,20 mmol) en N,N-dimetilformamida (15 ml), se añadió trietilamina (0,34 ml, 2,40 mmol) a temperatura ambiente bajo nitrógeno. Después de 2 horas, la mezcla se diluyó con agua (60 ml) y se agitó durante 1 hora. El producto se aisló por filtración, se lavó con agua (50 ml) y se secó al vacío proporcionando N-[2-(3-metil-2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-4-trifluorometoxi-benzamida como un sólido blancuzco (0,41 g, 71% de rendimiento): HPLC: Waters Symmetry C_{18}, 5 µm, 3,9 x 150 mm, 1 ml/min, 240 nm, 40/60 CH_3CN/ H_3PO_4 al 0,1% 4,81 min (95,39 %); mp: 224-226 °C; ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 1,66 (s, 3H), 1,82 -1,94 (m, 1H), 2,52 -2,82 (m, 3H), 4,48 -4,69 (m, 4H), 7,38 -7,56 (m, 4H), 7,61 (d, J= 7,9 Hz; 1H), 8,04 (d, J= 8,7 Hz, 2H), 9,28 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 10,86 (s, 1H); ^{13}C RMN (DMSO-d_6) δ 20,74, 27,81, 29,01, 42,78, 47,64, 57,12, 119,9 (q, J = 256 Hz), 120,68, 121,82, 122,58, 127,04, 129,60, 131,02, 133,36, 142,41, 143,57, 150,34, 165,06, 167,00, 172,44, 173,55; LCMS: MH = 476; Análisis calculado para $C_{23}H_{20}F_3N_3O_5$ + 0,7 H_2O: C, 56,61; H, 4,42; N, 8,61. Experimental: C, 56,60; H, 4,11; N, 8,61.

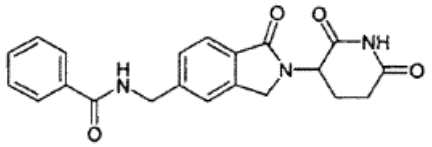
5.57 2-(4-cloro-fenil)-N-[2-(3-metil-2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-acetamida (como referencia)



A una mezcla agitada de hidrocloruro de 3-(5-aminometil-1-oxo-1,3-dihidro-isoindot-2-il)-piperidina-2,6-diona (0,4 g, 1,20 mmol) y cloruro de 4-clorofenilacetilo (0,23 g, 1,20 mmol) en N,N-dimetilformamida (15 ml), se añadió trietilamina (0,34 ml, 2,40 mmol) a temperatura ambiente bajo nitrógeno. Después de 2 horas, la mezcla se diluyó con agua (10 ml) y el producto se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (3 x 100 ml), se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron al vacío. El residuo se trituró en acetonitrilo (20 ml) durante 2 horas. Los sólidos se aislaron por filtración y se lavaron con acetonitrilo (10 ml) proporcionando 2-(4-cloro-fenil)-N-[2-(3-metil-2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-acetamida como un sólido blanco (0,24 g, 44% de rendimiento): HPLC: Waters Symmetry C_{18}, 5 µm, 3,9 x 150 mm, 1 ml/min, 240 nm, 50/50 CH_3CN/ H_3PO_4 al 0,1%, 1,87 min (96,81 %); mp: 230-232 °C; ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 1,67 (s, 3H), 1,81-1,95 (m, 1H), 2,52 -2,82 (m, 3H), 3,50 (s, 2H), 4,37 (d, J= 5,9 Hz, 2H), 4,52 -4,74 (m, 2H), 7,25 -7,44 (m, 6H), 7,57 (d, J= 7,7 Hz, 1H), 8,67 (t, J= 5,8 Hz, 1H), 10,85 (s, 1H); ^{13}C RMN (DMSO-d_6) δ 20,75, 27,81, 29,01, 41,49, 42,24, 47,60, 57,12, 121,78, 122,55, 127,00, 128,15, 130,92, 130,98, 131,14, 135,28, 142,33, 143,59, 166,91, 169,87, 172,43, 173,55;

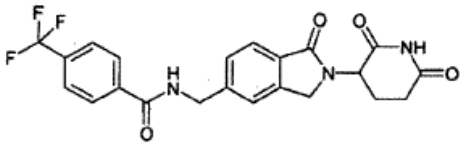
Análisis calculado para $C_{23}H_{22}ClN_3O_4$ + 0,3 H_2O: C, 62,04; H, 5,12; N, 9,44. Experimental: C, 61,98; H, 4,80; N, 9,17.

5.58 N-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-benzamida (como referencia)



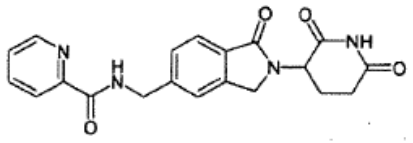
A una mezcla agitada de sulfonato metano de 3-(5-aminometil-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piperidina-2,6-diona (0,50 g, 1,80 mmol) y cloruro de benzoilo (0,25 g, 1,80 mmol) en acetonitrilo (20 ml), se añadió trietilamina (0,51 ml, 3,60 mmol) a temperatura ambiente bajo nitrógeno. Después de 1 hora, se añadió HCl acuoso 1N (20 ml) y la mezcla se agitó durante 10 minutos. El producto se aisló por filtración, se lavó con HCl acuoso 1N (20 ml), acetonitrilo (20 ml) y se secó durante toda la noche al vacío para dar N-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-benzamida como un sólido blanco (0,43 g, 64% de rendimiento): HPLC: Waters Symmetry C_{18}, 5 µm, 3,9 x 150 mm, 1 ml/min, 240 nm, 30/70 CH_3CN/H_3PO_4 al 0,1%, 3,17 min (99,25 %); mp: 266-268 °C; ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 1,93 -2,06 (m, 1H), 2,27 -2,47 (m, 1H), 2,53 -2,68 (m, 1H), 2,79 -3,05 (m, 1H), 4,31 (d, J= 17,4 Hz, 1H), 4,45 (d, J= 17,4 Hz, 1H), 4,60 (d, J= 5,9 Hz, 2H), 5,11 (dd, J= 5,0, 13,1 Hz, 1H), 7,42 -7,62 (m, 5H), 7,70 (d, J= 7,7 Hz, 1H), 7,91 (d, J= 7,0 Hz, 2H), 9,16 (t, J = 5,9 Hz, 1 H), 10,99 (s, 1H); ^{13}C RMN (DMSO-c%) δ 22,5, 31,2, 42,7, 47,1, 51,6, 122,1, 122,9, 127,1, 127,2, 128,3, 130,3, 131,3, 134,2, 142,4, 144,0, 166,3, 167,9, 171,0, 172,8; LCMS: MH = 378; Análisis calculado para $C_{21}H_{19}N_3O_4$: C, 66,83; H, 5,07; N, 11,13. Experimental: C, 66,75; H, 5,08; N, 11,18.

5.59 N-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-4-trifluorometil-benzamida (como referencia)



A una mezcla agitada de hidrocloruro de 3-(5-aminometil-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piperidina-2,6-diona (1,00 g, 3,20 mmol) y cloruro de 4-(trifluorometil)benzoilo (0,67 g, 3,20 mmol) in N,N-dimetilformamida (25 ml), se añadió trietilamina (0,90 ml, 6,40 mmol) a temperatura ambiente bajo nitrógeno. Después de 1 hora, se añadió HCl acuoso 1N (50 ml) y la mezcla se agitó durante 10 minutos. El producto se aisló por filtración, se lavó con HCl acuoso 1N (50 ml), acetato de etilo (50 ml) y se secó durante toda la noche al vacío para dar N-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-4-trifluorometil-benzamida como un sólido blanco (0,70 g, 49% de rendimiento): HPLC: Waters Symmetry C_{18}, 5 µm, 3,9 x 150 mm, 1 ml/min, 240 nm, 40/60 CH_3CN/H_3PO_4 al 0,1%; 3,75 min (95,6 %); mp: 241-243 °C; ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 1,92 -2,14 (m, 1H), 2,29 -2,48 (m, 1H), 2,54 -2,67 (m, 1H), 2,80 -3,04 (m, 1H), 4,31 (d, J= 17,4 Hz, 1H), 4,45 (d, J = 17,6 Hz, 1H), 4,62 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 5,1 1 (dd, J= 5,1, 13,2 Hz, 1H), 7,49 (d, J= 7,9 Hz, 1 H), 7,56 (s, 1 H), 7,71 (d, J= 7,7 Hz, 1H), 7,88 (d, J= 8,3 Hz, 2H), 8,11 (d, J= 8,1 Hz, 2H), 9,39 (s, 1H), 10,99 (s, 1H); ^{13}C RMN (DMSO-d_6) δ 22,50, 31,19, 42,87, 47,13, 51,59, 122,15, 122,97, 123,90 (q, J = 270 Hz), 125,38 (q, J = 3,5 Hz), 127,13, 128,21, 130,47, 131,23 (q, J = 31,6), 137,92, 142,42, 143,53, 165,14, 167,91, 170,98, 172,85; LCMS: MH = 446; Análisis calculado para $C_{22}H_{18}N_3O_4F_3$ + 0,35 H_2O: C, 58,50; H, 4,17; N, 9,30. Experimental: C, 58,55; H, 3,81; N, 9,18.

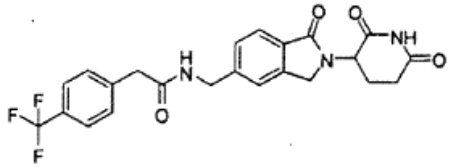
5.60 [2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-amida de ácido piridina-2-carboxílico (como referencia)



A una mezcla agitada de hidrocloruro de 3-(5-aminometil-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piperidina-2,6-diona (0,50 g, 1,60 mmol) y hidrocloruro de cloruro de picolinoilo (0,29 g, 1,60 mmol) en N,N-dimetilformamida (20 ml), se añadió trietilamina (0,67 ml, 4,80 mmol) a temperatura ambiente bajo nitrógeno. Después de 18 horas, se añadió agua (100 ml) y el producto se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 150 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con agua (3 x 150 ml), se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron al vacío. El residuo resultante se trituró en Et_2O (50 ml) durante 18 horas. El producto se aisló por filtración, se lavó con Et_2O (25 ml) y se secó al vacío para dar [2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-amida de ácido piridina-2-carboxílico como un sólido blanco (0,31 g, 51% de rendimiento): HPLC: Waters Symmetry C_{18}, 5 µm, 3,9 x 150 mm, 1 ml/min, 240 nm, 20/80 CH_3CN/ H_3PO_4 al 0,1%, 5,52 min (97,80 %); mp: 229-231 °C; ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 1,86 -2,11 (m, 1H, CHH), 2,24 -2,47 (m, 1H, CHH), 2,59 (d, J = 17,0 Hz, 1H, CHH), 2,79 -3,06 (m, 1H, CHH), 4,30 (d, J= 17,4 Hz, 1H, CHH),

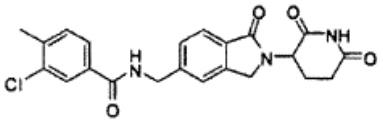
4,44 (d, J= 17,4 Hz, 1H, CHH), 4,61 (d, J = 6,4 Hz, 2H, CH_2), 5,10 (dd, J= 4,9, 13,2 Hz, 1H, CH), 7,48 (d, J = 7,7 Hz, 1H, Ar), 7,54 (s, 1H, Ar), 7,58 -7,65 (m, 1H, Ar), 7,68 (d, J= 7,9 Hz, 1H, Ar), 7,89 -8,19 (m, 2H, Ar), 8,67 (d, J = 4,5 Hz, 1H, Ar), 9,49 (t, J= 6,3 Hz, 1H, NH), 10,98 (s, 1H, NH); ^{13}C RMN (DMSO-d_6) δ 22,50, 31,19, 42,51, 47,11, 51,58, 122,02, 122,18, 122,93, 126,62, 127,20, 130,36, 137,81, 142,35, 143,82, 148,47, 149,89, 164,07, 167,92, 170,98, 172,85; LCMS: MH = 379; Análisis calculado para $C_{20}H_{18}N_4O_4$ + 0,1 H_2O: C, 63,18; H, 4,83; N, 14,74. Experimental: C, 62,80; H, 4,86; N, 14,69.

5.61 N-(2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil)-2-(4-trifluorometil-fenil)-acetamida (como referencia)



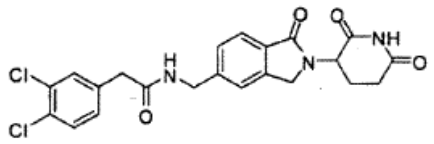
Una mezcla de ácido (α,α,α-trifluoro-p-tolil)acético (0,33 g, 1,6 mmol) y CDI (0,27 g, 1,7 mmol) se agitó en DMF (20 ml) a 40 °C bajo N_2 durante 2 horas. Después de 2 horas, se añadió hidrocloruro de 3-(5-(aminometil-1-oxoisoindolin-7-il)piperidina-2,6-diona (0,50g, 1,6 mmol). Después de 2 horas, se añadió TEA (0,16 g, 1,6 mmol) a la mezcla y se continuó la agitación durante 16 horas a esta temperatura. Se añadió agua (40 ml), dando como resultado la precipitación del producto. Los sólidos se filtraron, se lavaron con agua (50 ml) y se secaron al vacío proporcionando N-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-2-(4-trifluorometil-fenil)-acetamida como un sólido blancuzco (0,22 g, 29% de rendimiento); mp 217-219 °C; HPLC, Waters Symmetry C_{18}, 5 µm, 3,9 x 150 mm, 1 ml/min, 240 nm, 40/60 CH_3CN/H_3PO_4 al 0,1%, 3,95 (96,06%); ^1H RMN (DMSO-d_6) δ 198-2,02 (m,1H), 2,32-2,46 (m,1H), 2,57-2,63 (m, 1 H), 2,86-2,98 (m,1H), 3,63 (s, 2H), 4,25 (d, 1H, J=17,4), 4,31-4,45 (m, 3H), 5,11 (dd, 1H, J=13,2, J=5,1), 7,37-7,43 (m, 2H), 7,51 (d,2H, J=7,8), 7,67-7,70 (m,3H), 8,74 (t, 1H, J=5,7), 10,99 (s,1H); ^{13}C RMN (DMSO-d_6) δ 22,5, 31,2, 41,9, 42,3, 47,0, 51,6, 122,0, 122,9, 124,4 (q, J=269,3), 125,0 (q, J=3,75), 127,1, 127,2 (q, J=31,5), 129,9, 130,4,141,1, 142,3, 143,6, 167,9, 169,5, 171,0, 172,9; LCMS: MH = 460; Análisis calculado para $C_{23}H_{20}F_3N_3O_4$ + 0,5 CH_2Cl_2: C, 56,24; H, 4,22; N, 8,37. Experimental: C, 56,10; H, 3,92; N, 8,50.

5.62 3-cloro-N-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-4-metil-benzamida (como referencia)



Una mezcla de ácido 3-cloro-4-metilbenzoico (0,17 g, 1,0 mmol) y CDI (0,17 g, 1,1 mmol) se agitó en DMF (20ml) a 40°C bajo N_2 durante 4 horas. Se añadió hidrocloruro de 3-(5-(aminometil)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (0,31 g, 1,0 mmol) y se continuó la agitación durante 1 hora a esta temperatura. Se añadió agua (40 ml) y el precipitado resultante se filtró, se lavó con HCl acuoso al 4% (40ml) y se secó al vacío proporcionando 3-cloro-N-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-4-metil-benzamida como un sólido blanco (0,28 g, 65% de rendimiento); mp 229-231°C; HPLC, Waters Symmetry C_{18}, 5 µm, 3,9 x 150 mm, 1 ml/min, 240 nm, 40/60 CH_3CN/ H_3PO_4 al 0,1%, 4,29 (97,85%); ^1H RMN (DMSO-d_6) δ 1,97-2,01 (m, 1H), 2,32-2,45 (m,4H), 2,57-2,62 (m,1H), 2,85-2,96 (m,1H), 4,31 (d,1H, J=17,4), 4,45 (d, 1H, J=17,4), 4,58 (d,2H, J=6,0), 5,11 (dd, 1H, J=13,2, J=5,1), 7,47-7,49 (m,2H), 7,54 (s,1H), 7,70 (d,1H, J=7,8), 7,79 (dd, 1H, J=7,8, J=1,5), 7,95 (d,1H, J=1,5), 9,21 (t,1H, J=5,7), 10,99 (s,1H); ^{13}C RMN (DMSO-d_6) δ 19,5, 22,5, 31,2, 42,8, 47,1, 51,6, 122,1, 122,9, 126,0, 127,1, 127,5, 130,4, 131,2, 133,3, 133,6, 138,9, 142,4, 143,7, 164,8, 167,9, 171,0, 172,9; LCMS: MH = 426, 428; Análisis calculado para $C_{22}H_{20}ClN_3O_4$ + 0,36 CH_2Cl_2: C, 58,84; H, 4,58; N, 9,21. Experimental: C, 58,49; H, 4,45; N, 8,91.

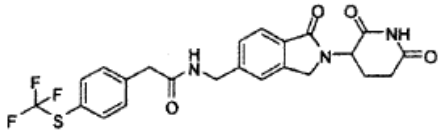
5.63 2-(3,4-dicloro-fenil)-N-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-acetamida (como referencia)



Una mezcla de ácido 3,4-diclorofenil-acético (0,31 g, 1,5 mmol) y CDI (0,26 g, 1,6 mmol) en DMF (20ml) se agitó a 70 °C bajo N_2. Después de 4 horas, se añadió hidrocloruro de 3-(5-(aminometil)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (0,47 g, 1,5 mmol). La mezcla se enfrió hasta 40 °C y se agitó a esta temperatura durante 16 horas adicionales. Se añadió agua (30 ml) dando como resultado la precipitación del producto. El precipitado sólido se filtró, se lavó con agua (54ml) y se secó al vacío proporcionando 2-(3,4-dicloro-fenil)-N-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-acetamida como un sólido amarillo (0,24 g, 34% de rendimiento); mp

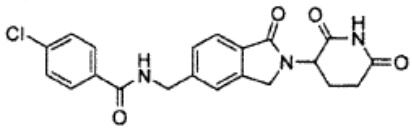
191-193 °C; HPLC, Waters Symmetry C_{18}, 5 µm, 3,9 x 150 mm, 1 ml/min, 240 nm, 40/60 CH_3CN/ H_3PO_4 al 0,1%, 4,17 (98,19%); ^1H RMN (DMSO-d_6) δ 1,98-2,02 (m,1H), 2,32-2,45 (m, 1H), 2,57-2,73 (m,1H), 2,86-2,98 (m,1H), 3,54 (s,2H), 4,45-5,14 (m,4H), 5,11 (dd, 1H, J=13,2, J=5,1), 7,24 (dd, 1H, J=8,4, J=6,3), 7,29-7,47 (m, 2H), 7,48-7,59 (m, 2H), 7,67 (d, 1H, J=7,8), 8,72 (t, 1H, J=5,7), 10,99 (s, 1H); ^{13}C RMN (DMSO-d_6) δ 22,5, 31,2, 41,0, 42,3, 47,1, 51,6, 122,1, 123,0, 127,1, 129,1, 129,5, 130,3, 130,4, 130,6, 131,1, 137,3, 142,3, 143,6, 168,0, 169,4, 170,9, 172,8; LCMS: MH = 461,463; Análisis calculado para $C_{22}H_{19}C_{12}N_3O_4$ + 0,5 H_20: C, 56,30; H, 4,30; N, 8,95. Experimental: C, 56,19; H, 3,91;N, 8,56.

5.64 N-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-2-(4-trifluorometilsulfanil-fenil)-acetamida (como referencia)



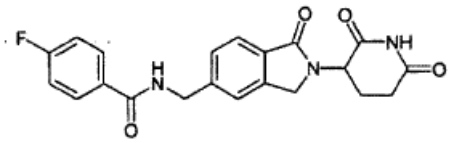
Una mezcla agitada de ácido 4-(trifluorometiltio)fenilacético (0,38 g, 1,6 mmol), y CDI -(0,27 g, 1,7 mmol) en DMF (20ml) se calentó a 40 °C durante 2 horas. Después, se añadió hidrocloruro de 3-(5-(aminometil)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (0,5 g,1,6 mmol) a la mezcla y se permitió agitar durante 3 horas. La mezcla se desactivó con HCl acuoso al 4% (30 ml). El precipitado se filtró y se lavó con H_2O (50 ml) y se secó al vacío, proporcionando N-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-2-(4-trifluorometilsulfanilfenil)-acetamida como un sólido blanco (0,36 g, 46% de rendimiento); mp 208-210 °C; HPLC: Waters Symmetry C_{18}, 5 µm, 3,9 x 150 mm, 1 ml/min, 240 nm, 40/60 CH_3CN/ H_3PO_4 al 0,1%, 6,30 (98,81%); ^1H RMN (DMSO-d_6) δ 1,97-2,03 (m, 1H), 2,36-2,44 (m, 1H), 2,58-2,63 (m, 1H), 2,86-2,98 (m, 1H), 3,60 (s, 2H), 4,28 (d, 1H, J=17,4), 4,38-4,45 (m, 3H), 5,11 (dd, 1H, J=13,2, J=5,1), 7,38 (d, 1H, J=8,1), 7,44-7,46 (m, 3H), 7,65-7,68 (m, 3H), 8,75 (t, 1H, J=5,7), 10,99 (s, 1H); ^{13}C RMN (DMSO-d_6) δ 22,5, 31,2, 41,8, 42,3, 47,0, 51,5, 120,7(q, J=1,9), 122,1, 122,9, 127,0, 129,6 (q, J=306), 130,4, 136,1, 140,2, 142,3, 143,6, 167,9, 169,5, 171,0, 172,9; LCMS: MH = 492; Análisis calculado para $C_{23}H_{20}F_3N_3O_4S$ + 0,15 H_2O: C, 55,90; H, 4,14; N, 8,50. Experimental: C, 55,56; H, 4,09; N, 8,37.

5.65 4-cloro-N-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-benzamida (como referencia)



Se añadió TEA (0,28 g, 2,8 mmol) a una mezcla de metanosulfonato de 3-(5-aminometil-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piperidina-2,6-diona (0,5 g, 1,4 mmol) y cloruro de 4-clorobenzoilo (0,25 g, 1,4 mmol) en DMF (30ml) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 2 horas, después, se añadió HCl acuoso al 4% (30 ml). El precipitado sólido se filtró y se secó al vacío proporcionando 4-cloro-N-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-benzamida como un sólido blanco (0,22 g, 40% de rendimiento); mp 278-280 °C; HPLC, Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 mm, 5 µm, 1 ml/min, 240 nm, 40/60 CH_3CN/H_3PO_4 al 0,1%, 3,10 (95,66 %); ^1H RMN (DMSO-d_6) δ 1,97-2,03 (m, 1 H), 2,31-2,45 (m, 1 H), 2,57-2,62 (m, 1H), 2,85-2,97 (m, 1H), 4,30 (d, 1H, J= 17,3 Hz), 4,45 (d, 1H, J= 17,3 Hz), 4,59 (d, 2H, J= 5,7 Hz), 5,11 (dd, 1H, J= 13,2 Hz, J= 5,1 Hz), 7,47 (d, 1H, J=8,1 Hz), 7,54-7,58 (m, 3H), 7,70 (d, 1H, J= 7,8 Hz), 7,91-7,96 (m, 2H), 9,23 (t,1H, J= 6,0 Hz).^{13}C RMN (DMSO-d_6) δ 22,5, 31,2, 42,8, 47,1, 51,6, 122,1, 122,9, 127,1, 128,4, 129,2, 130,4, 132,9, 136,1, 142,4, 143,7, 165,2, 167,9, 170,9, 172,8; LCMS: MH =412, 414; Análisis calculado para $C_{21}H_{18}ClN_3O_4$ + 0,5 CH_2Cl_2: C, 56,84; H, 4,22; N,9,25; Experimental: C, 56,79; H, 4,30; N, 9,33.

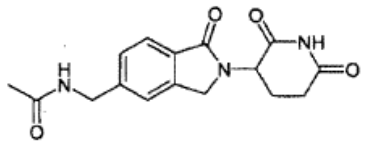
5.66 N-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-4-fluoro-benzamida (como referencia)



A una mezcla agitada de hidrocloruro de 3-(5-aminometil-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piperidina-2,6-diona (0,50 g, 1,60 mmol) y cloruro de 4-fluorobenzoilo (0,19 ml, 1,60 mmol) en N,N-dimetilformamida (10 ml), se añadió trietilamina (0,45 ml, 3,20 mmol) a temperatura ambiente bajo nitrógeno. Después de 18 horas, se añadió agua (200 ml) y los sólidos se aislaron por filtración. El producto crudo se trituró en HCl acuoso 1N (50 ml) durante 2 horas después en EtOAc (50 ml) durante 18 horas. El producto se aisló por filtración, se lavó con EtOAc (25 ml) y se secó al vacío para dar N-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-4-fluoro-benzamida como un sólido blanco (034 g, 53% de rendimiento): HPLC: Waters Symmetry C_{18}, 5 µm, 3,9 x 150 mm, 1 ml/min, 240 nm, 30/70 CH_3CN/ H_3PO_4 al 0,1%, 4,06 min (94,63 %); mp: 295-297 °C; ^1H RMN (DMSO-d_6) δ 1,85 -2,12 (m, 1H, CHH),

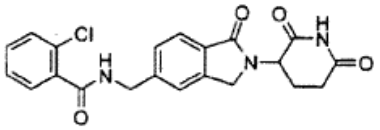
2,22 -2,47 (m, 1H, CHH), 2,54 -2,70 (m, 1H, CHH), 2,79 -3,03 (m, 1H, CHH), 4,31 (d, J= 17,4 Hz, 1H, CHH), 4,45 (d, J= 17,4 Hz, 1H, CHH), 4,59 (d, J= 5,7 Hz, 2H, CH_2), 5,11 (dd, J= 5,1, 13,2 Hz, 1H, CH), 7,32 (t, J= 8,9 Hz, 2H, Ar), 7,47 (d, J= 7,7 Hz, 1H, Ar), 7,54 (s, 1H, Ar), 7,70 (d, J= 7,7 Hz, 1H, Ar), 7,99 (dd, J= 5,6, 8,8 Hz, 2H, Ar), 9,18 (t, J= 5,9 Hz, 1H, NH), 10,98 (br. s., 1H, NH); ^{13}C RMN (DMSO-d_6) δ 22,50, 31,21, 42,78, 47,13, 51,59, 115,26 (d, J= 22,0 Hz), 122,08, 122,94, 127,08, 129,93 (d, J= 8,8 Hz), 130,39, 130,64 (d, J= 2,2 Hz), 142,39, 143,85, 163,93 (d, J= 248,7 Hz), 165,22, 167,92, 170,98, 172,85; LCMS: MH = 396; Análisis calculado para $C_{21}H_{18}N_3O_4$ + 0,1 H_2O: C, 63,50; H, 4,62; N, 10,58. Experimental: C, 63,19; H, 4,54; N, 10,55.

5.67 N-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-acetamida (como referencia)



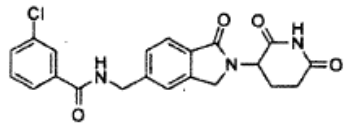
A una mezcla agitada de metanosulfonato de 3-(5-aminometil-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piperidina-2,6-diona (0,75 g, 2,0 mmol) y anhídrido acético (0,19 ml, 2,0 mmol) en acetonitrilo (20 ml), se añadió trietilamina (0,56 ml, 4,0 mmol) a temperatura ambiente bajo nitrógeno. Después de 1 hora, los sólidos se aislaron por filtración. El producto crudo se trituró en agua (20 ml) durante 1,0 hora, después se aisló por filtración y se secó al vacío para dar N-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-acetamida como un sólido blanco (0,47 g, 75% de rendimiento): HPLC: Waters Symmetry C_{18}, 5µm, 3,9 x 150 mm, 1 ml/min, 240 nm, gradiente 10/90 a 90/10 CH_3CN/H_3PO_4 al 0,1% en 15 minutos, 3,28 min (96,26 %); mp: 183-185 ^{0}C; ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 1,89 (s, 3H, CH_3), 1,93 -2,07 (m, 1H, CHH), 2,26 -2,48 (m, 1H, CHH), 2,54 -2,70 (m, 1H, CHH), 2,77 -3,04 (m, 1H, CHH), 4,22 -4,51 (m, 4H, CH_2, CH_2), 5,11 (dd, J= 5,1, 13,2 Hz, 1H, CH), 7,39 (d, J= 7,9 Hz, 1H, Ar), 7,47 (s, 1H, Ar), 7,68 (d, J= 7,9 Hz, 1H, Ar), 8,45 (t, J= 5,8 Hz, 1H, NH), 10,98 (s, 1H, NH); ^{13}C RMN (DMSO-d_6) δ 22,49, 22,56, 31,21, 42,14, 47,10, 51,59, 122,08, 122,90, 127,05, 130,32, 142,36, 143,95, 167,93, 169,25, 171,00, 172,86; LCMS: MH = 316; Análisis calculado para $C_{16}H_{17}N_3O_4$: C, 60,94; H, 5,43; N, 13,33. Experimental: C, 60,61; H, 5,31; N, 13,30.

5.68 2-cloro-N-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-benzamida (como referencia)



Se añadió TEA (0,28 g, 2,8 mmol) a una mezcla agitada de metanosulfonato de 3-(5-aminometil-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piperidina-2,6-diona (0,50 g, 1,4mmol) y cloruro de clorobenzoilo (0,25 g, 1,4 mmol) en acetonitrilo (30ml) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 2 horas, y después se añadió HCl acuoso al 4%(30ml). El precipitado sólido se filtró y se secó al vacío proporcionando 2-cloro-N-[2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-benzamida como un sólido blanco, (033 g, 59% de rendimiento); mp 194-196 °C; HPLC, Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 mm, 5 µm,, 1 ml/min, 240 nm, 30/70 CH_3CN/H_3PO_4 al 0,1%; 3,33 (99,10 °%); ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 1,98-2,04 (m, 1H), 2,33-2,43 (m, 1H), 2,46-2,63 (m, 1H), 2,86-2,98 (m, 1H), 4,33 (d, 1H, J= 17,4 Hz), 4,46 (d, 1H, J= 17,4 Hz), 4,57 (d, 2H, J= 6,0 Hz), 5,12 (dd, 1H, J=13,2 Hz, J=5,1 Hz), 7,38-7,53 (m, 5H), 7,58 (s,1H), 7,71 (d,1H, J= 7,8 Hz), 9,09 (t, 1H, J= 6,0 Hz), 10,99 (s, 1H);^{13}C RMN (DMSO-d_6) δ 22,5, 31,2, 40,3, 42,5, 47,1, 51,6, 122,1, 122,9, 127,1, 127,2, 128,9, 129,6, 130,4, 130,8, 136,7, 142,4, 143,4, 166,5, 167,9, 170,9, 172,9; LCMS: MH = 412, 414; Análisis calculado para $C_{21}H_{18}ClN_3O_4$ + 0,1 H_2O: C, 6098; H, 4,43; N, 10,16. Experimental: C, 60,76; H, 4,40; N, 10,11.

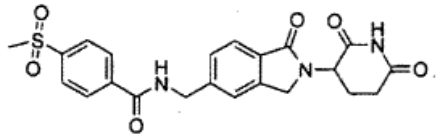
5.69 3-cloro-N-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-benzamida (como referencia)



Se añadió TEA (0,28 g, 2,8 mmol) a una mezcla de metanosulfonato de 3-(5-aminometil-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piperidina-2,6-diona (0,50 g, 1,4 mmol) y cloruro de 3-clorobenzoilo (0,25 g, 1,4 mmol) en acetonitrilo (30ml) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 2 horas, después se añadió HCl acuoso al 4% (30 ml). El precipitado sólido se filtró y se secó al vacío proporcionando 3-cloro-N-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-benzamida como un sólido blanco (0,49 g, 88% de rendimiento); mp 293-295 °C; HPLC, Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 mm, 5 µm,, 1 ml/min, 240 nm, 40/60 CH_3CN/H_3PO_4 al 0,1%, 3,50 (98,62 %); ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 1,96-2,03 (m, 1H), 2,31-2,45 (m, 1H), 2,57-2,63 (m, 1H), 2,85-2,98 (m, 1H), 4,31 (d, 1H, J= 17,4 Hz), 4,45 (d, 1H, J=17,4 Hz), 4,60 (d, 2H, J= 6,0 Hz), 5,11 (dd, 1H, ,1= 13,2 Hz, J= 5,1 Hz), 7,46-7,50 (m, 1H), 7,53-7,55 (m, 2H), 7,61-7,65 (m, 1H), 7,70 (d, 1H, J= 7,8 Hz), 7,85-7,89 (m, 1H), 7,95 (t, 1H, J= 1,7 Hz), 9,27 (t, 1H, J= 6,0 Hz), 10,98 (s, 1H); ^{13}C RMN (DMSO-d_6) δ 22,5, 31,2, 42,8, 47,1, 51,6,

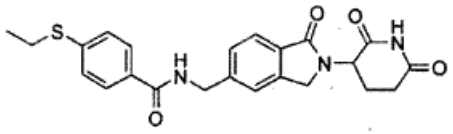
122,1, 122,9, 126,0, 127,1, 127,2, 130,4, 130,5, 131,2, 133,2, 136,1, 142,2, 143,6, 164,9, 167,9, 170,9, 172,8; LCMS: MH = 412, 414; Análisis calculado para $C_{21}H_{18}ClN_3O_4$ + 0,1 H_2O: C, 60,98; H, 4,43; N, 10,16. Experimental: C, 60,71; H, 4,36; N, 10,30.

5.70 N-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-4-metanosulfonil-benzamida (como referencia)



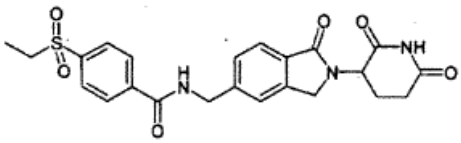
Una mezcla de ácido 4-metilsulfonilbenzoico (0,28 g, 1,4 mmol) y CDI (0,24 g, 1,5 mmol) se agitó en DMF (30ml) a 40 °C durante 4 horas. Se añadió metanosulfonato de 3-(5-aminometil-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piperidina-2,6-diona (0,50 g, 1,4 mmol) y la mezcla se agitó a 40 °C durante 2 horas. La mezcla se desactivó con HCl acuoso al 4% (30ml) y el precipitado resultante se filtró, se lavó con agua (30 ml) y se secó al vacío proporcionando N-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-4-metanosulfonil-benzamida como un sólido blanco, (0,44 g, 71% de rendimiento); mp 260-262 °C; HPLC, Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 mm, 5 µm, 1 ml/min, 240 nm, 50/50 CH_3CN/H_3PO_4 al 0,1%, 4,08 (98,31 %); ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 1,96-2,03 (m, 1H), 2,31-2,46 (m, 1H), 2,57-2,63 (m, 1H), 2,86-2,98 (m, 1H), 3,27 (s, 3H), 4,31 (d, 1H, J= 17,4 Hz), 4,45 (d, 1H, J= 17,4 Hz), 4,63 (d, 2H, J= 5,7 Hz), 5,11 (dd, 1H, 3= 13,2 Hz, J= 4,8 Hz), 7,48 (d, 1H, J= 8,1 Hz), 7,56 (s, 1H), 7,71 (d, 1H, J= 7,8 Hz), 8,05 (d, 2H, J= 8,4 Hz), 8,14 (d, 2H, J= 8,4 Hz), 9,42 (t, 1H, J= 6,0 Hz), 10,99 (s,1H). ^{13}C RMN (DMSO-d_6) δ 22,5, 31,2, 42,9, 43,3, 47,1, 51,6, 122,1, 123,0, 127,1, 128,3, 130,4, 138,6, 142,4, 143,0, 143,5, 165,0, 167,9, 171,0, 172,8; LCMS: MH = 456; Análisis calculado para $C_{22}H_{21}N_3O_6S$: C, 58,01; H, 4,65; N, 9,23. Experimental: C, 58,15; H, 4,52; N, 9,04.

5.71 N-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-4-etilsulfanil-benzamida (como referencia)



Una mezcla de ácido 4-(etiltio) benzoico (0,26 g, 1,4 mmol) y CDI (0,24 g, 1,5 mmol) en DMF (30ml) se agitó a 40 °C durante 4 horas. Se añadió metanosulfonato 3-(5-aminometil-1-oxo-1,3-dihidroisoindol-2-il)-piperidina-2,6-diona (0,50 g, 1,4 mmol) y la mezcla se agitó a 40 °C durante 2 horas. Se añadió HCl acuoso al 4% (30 ml) y el precipitado resultante se filtró, se lavó con agua (30 ml) y se secó al vacío proporcionando N-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-4-etilsulfanil-benzamida como un sólido blanco, (0,39 g, 66% de rendimiento); mp 217-219 °C; HPLC, Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 mm, 5 µm, 1 ml/min, 240 nm, 35/65 CH_3CN/H_3PO_4 al 0,1%: 5,75 (99,03 %); ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 1,26 (t, 3H, J= 7,2 Hz), 1,97-2,01 (m, 1H), 2,03-2,45 (m, 1H), 2,57-2,62 (m, 1H), 2,85-2,97 (m, 1H), 3,05 (q, 2H, J= 7,2 Hz), 4,3 0 (d, 1H, J= 17,4 Hz), 4,44 (d, 1H, J= 17,4 Hz), 4,58 (d, 1H, J= 7,8 Hz), 5,11 (dd, 1H, J= 13,2 Hz, J= 5,1 Hz), 7,37 (d, 2H, J= 8,4 Hz), 7,46 (d, 1H, J= 7,8 Hz), 7,53 (s, 1H), 7,69 (d, 1H, J= 7,8 Hz), 7,85 (d, 2H, J= 8,7 Hz), 9,12 (t, 1H, J= 5,7 Hz), 10,99 (s, 1H); ^{13}C RMN (DMSO-d_6) δ 13,9, 22,5, 25,2, 31,2, 42,7, 47,1, 51,5, 122,0, 122,9, 126,3, 127,0, 127,8, 130,3, 130,6, 140,9, 142,3, 143,9, 165,7, 167,9, 170,9, 172,8; LCMS: MH = 438; Análisis calculado para $C_{23}H_{23}N_3O_4S$: C, 62,37; H, 5,37; N, 9,49. Experimental: C, 62,30; H, 5,29; N, 9,60.

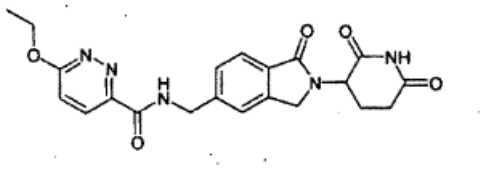
5.72 N-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-4-etanosulfonil-benzamida (como referencia)



Una mezcla de ácido 4-(etilsulfonil) benzoico (0,30 g, 1,4 m mol) y CDI (0,24 g, 1,5 mmol) en DMF (30ml) se agitó a 40 °C durante 4 horas. Se añadió metanosulfonato de 3-(5-aminometil-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piperidina-2,6-diona (0,50 g, 1,4 mmol) y la mezcla se agitó a 40 °C durante 2 horas. Se añadió HCl acuoso al 4% (30 ml) y el precipitado resultante se filtró, se lavó con agua (30 ml) y se secó al vacío proporcionando N-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-4-etanosulfonil-benzamida como un sólido blanco, (0,39 g, 66% de rendimiento); mp 222-224 °C; HPLC, Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 mm, 5 µm, 1 ml/min, 240 nm, 20/80 CH_3CN/ H_3PO_4 al 0,1 %, 6,39 (98,78 %); ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 1,11 (t, J= 7,3 Hz, 3H, CH_3), 1,92 -2,09 (m, 1H, CHH), 2,28 -2,46 (m, 1H, CHH), 2,54 -2,67 (m, 1H, CHH), 2,82 -3,02 (m, 1H, CHH), 3,37 (q, 2H, CH_2), 4,31 (d, 1H, CHH), 4,42 (d, 1H, CHH), 4,62 (d, J= 5,3 Hz, 2H, CHH), 5,11 (dd, J= 4,8, 13,1 Hz, 1H, CH), 7,48 (d, 1H, Ar), 7,57 (s, 1H, Ar), 7,71 (d, 1H, Ar), 8,02 (s, 2H, Ar), 8,15 (d, J= 8,1 Hz, 2H, Ar), 9,45 (t, 1H, NH), 10,96 (s, 1H, NH); ^{13}C RMN (DMSO-d_6) δ 7,05, 22,49, 31,20, 42,89, 47,13, 49,01, 51,58, 122,15, 122,97;127,13, 127,94, 128,31, 130,46,

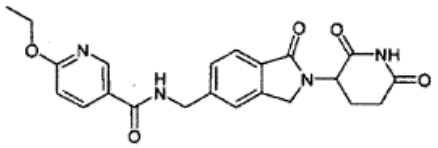
138,75, 140,71, 142,42, 143,45, 165,06, 167,89, 170,98, 172,85; LCMS: MH = 470; Análisis calculado para $C_{23}H_{23}N_3O_6S$ + 0,3 CH_2C1_2: C, 56,54; H, 4,81; N, 8,49. Experimental: C, 56,51; H, 4,90; N, 8,84.

5.73 [2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]amida de ácido 6-etoxi-piridazina-3-carboxílico



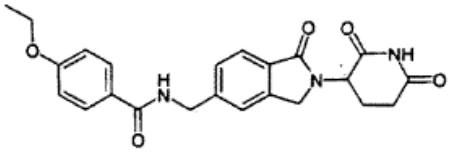
Una mezcla agitada de ácido 6-etoxi-piridazina-3-carboxílico (0,23 g, 1,40 mmol) y CDI (0,24 g, 1,50 mmol) en N,N-dimetilformamida (10 ml) se calentó hasta 40 °C bajo nitrógeno. Después de 1 hora, se añadió metanosulfonato de 3-(5-aminometil-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piperidina-2,6-diona (0,5 g, 1,40 mmol) y la mezcla se calentó a 50 °C durante 1,5 horas. Se añadió agua (20 ml) y los sólidos se aislaron por filtración. El producto se trituró en EtOAc (20 ml) durante 18 horas, después se filtró y se secó al vacío para dar [2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-amida de ácido 6-etoxi-piridazina-3-carboxílico como un sólido blanco (0,48 g, 84% de rendimiento): HPLC: Waters Symmetry C_{18}, 5µm, 3,9 x 150 mm, 1 ml/min, 240 nm, gradiente de 10/90 a 90/10 CH_3CN/ H_3PO_4 al 0,1% en 15 minutos, 7,15 min (97,48 %); mp: 243-245 °C; ^1H RMN (DMSO-d_6) δ 1,41 (t, J= 7,0 Hz, 3H, CH_3), 1,86 -2,11 (m, 1H, CHH), 2,24 -2,47 (m, 1H, CHH), 2,59 (d, J= 16,8 Hz, 1H, CHH), 2,79 -3,04 (m, 1H, CHH), 4,30 (d, J= 17,4 Hz, 1H, CHH), 4,44 (d, J= 17,4 Hz, 1H, CHH), 4,51-4,76 (m, 4H, CH_2, CH_2), 5,10 (dd, J= 4,9, 13,2 Hz, 1H, CH), 7,35 (d, J= 9,3 Hz, 1H, Ar), 7,49 (d, J= 7,9 Hz, 1H, Ar), 7,56 (s, 1H, Ar), 7,69 (d, J= 7,7 Hz, 1H, Ar), 8,09 (d, J = 9,1 Hz, 1H, Ar), 9,73 (t, J = 6,2 Hz, 1H, NH), 10,98 (s, 1H, NH); ^{13}C RMN (DMSO-d_6) δ 14,28, 22,49, 31,18, 42,52, 47,10, 51,56, 63,44, 117,87, 122,14, 122,91, 127,15, 128,80, 130,38, 142,33, 143,63, 149,23, 162,74, 165,80, 167,90, 170,98, 172,85; LCMS: MH = 424; Análisis calculado para $C_{21}H_{21}N_5O_5$: C, 59,57; H, 5,00; N, 16,54. Experimental: C, 59,26; H, 4,95;N, 16,53.

5.74 N-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil] -6-etoxi-nicotinamida (como referencia)



Una mezcla agitada de ácido 6-etoxi-nicotínico (0,23 g, 1,40 mmol) y CDI (0,24 g, 1,50 mmol) en N,N-dimetilformamida (10 ml) se calentó hasta 40 °C bajo nitrógeno. Después de 1 hora, se añadió metano sulfonato de 3-(5-aminometil-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piperidina-2,6-diona (0,5 g, 1,40 mmol) y la mezcla se calentó a 50 ^{0}C durante 1,5 horas. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se añadió agua (20 ml). Los sólidos se aislaron por filtración y después se trituraron en EtOAc (20 ml) durante 18 horas. El producto se filtró y se secó al vacío para dar N-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-6-etoxi-nicotinamida de ácido 6-etoxi-piridazina-3-carboxílico como un sólido blanco (0,30 g, 53% de rendimiento): HPLC: Waters Symmetry C_{18}, 5µm, 3,9 x 150 mm, 1 ml/min, 240 nm, gradiente de 10/90 a 90/10 CH_3CN/H_3PO_4 al 0,1% en 15 minutos, 7,12 min (95,33 %); mp: 255-257 °C; ^1H RMN (DMSO-d_6) δ 1,33 (t, J= 7,1 Hz, 3H, CH_3), 1,84 -2,14 (m, 1H, CHH), 2,27 -2,47 (m, 1H, CHH), 2,60 (d, J = 16,8 Hz, 1H, CHH), 2,80 -3,09 (m, 1H, CHH), 4,21-4,52 (m, 4H, CH_2: CH_2), 4,59 (d, J= 5,9 Hz, 2H, CH_2), 5,11 (dd, J= 5,1, 13,2 Hz, 1H, CH), 6,88 (d, J = 8,7 Hz, 1H, Ar), 7,47 (d, J = 7,9 Hz, 1H, Ar), 7,55 (s, 1H, Ar), 7,70 (d, J= 7,7 Hz, 1H, Ar), 8,16 (dd, J = 2,5, 8,7 Hz, 1H, Ar), 8,71 (d, J= 2,3 Hz, 1H, Ar), 9,14 (t, J= 5,9 Hz, 1H, NH), 10,98 (s, 1H, NH); ^{13}C RMN (DMSO-d_6) δ 14,40, 22,49, 31,20, 42,60, 47,12, 51,58, 61,80, 110,19, 122,07, 122,94, 123,26, 127,07, 130,39, 138,18, 142,40, 143,80, 147,10, 164,61, 164,91, 167,92, 170,98, 172,85; LCMS: MH = 423; Análisis calculado para $C_{22}H_{22}N_4O_5$: C, 62,55; H, 5,25; N, 13,26. Experimental: C, 62,24; H, 5,19;N, 13,15.

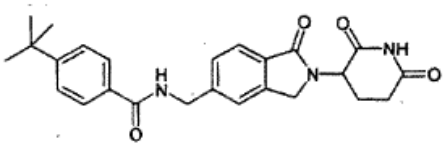
5.75 N-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil] -4-etoxi-benzamida (como referencia)



A una mezcla agitada de metanosulfonato de 3-(5-aminometil-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piperidina-2,6-diona (0,50 g, 1,4 mmol) y cloruro de 4-etoxibenzoilo (0,26g, 1,4 mmol) en acetonitrilo (30 ml) a 0 °C se añadió TEA (0,28g, 2,8mmol) en gotas durante 10 minutos. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y después se añadió solución acuosa de HCl al 10% (30 ml). El precipitado sólido se filtró y se purificó por cromatografía en columna (Columna de fase inversa C18). Las fracciones del producto se combinaron, se concentraron y se secaron al vacío proporcionando N-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-4-etoxi-benzamida como un sólido blanco (0,26 g, 46% de rendimiento); mp 269-271 °C; HPLC, Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 mm,

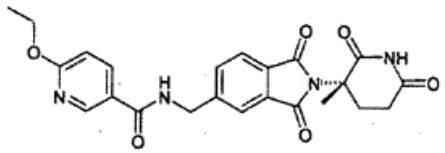
5 µm, 1 ml/min, 240 nm, 30/70 CH_3CN/H_3PO_4 al 0,1%, 5,75 (96,56 %); ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 1,34 (t, 3H, CH_3), 1,90 -2,08 (m, 1H, CHH), 2,27 -2,45 (m, 1H, CHH), 2,55 -2,68 (m, 1H, CHH), 2,80 -3,03 (m, 1H, CHH), 4,09 (q, 2H, CH_2), 4,30 (d, 1H, CHH), 4,41 (d, 1H, CHH), 4,58 (d, 2H, CH_2 y CHH), 5,10 (dd, J= 4,5, 13,0 Hz, 1H, CH), 6,99 (d, J= 8,3 Hz, 2H, Ar), 7,44 (d, 1H, Ar), 7,54 (s, 1H, Ar), 7,69 (d, 1H, Ar), 7,87 (d, J = 8,5 Hz, 2H, Ar), 8,99 (t, 1H, NH), 10,98 (s, 1H, NH); "c RMN (DMSO-d_6) δ 14,53, 22,49, 31,18, 42,64, 47,12, 51,56, 63,28, 113,92, 122,01, 122,90, 126,19, 127,02, 129,09, 130,30, 142,35, 144,20, 160,92, 165,75, 167,93, 170,98, 172,85; LCMS: MH = 422; Análisis calculado para $C_{23}H_{23}N_3O_5$ + 0,5 H_2O: C, 64,18; H, 5,62; N, 9,76. Experimental: C, 64,03; H, 5,45; N, 9,63.

5.76 4-terc-butil-N-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-benzamida (como referencia)



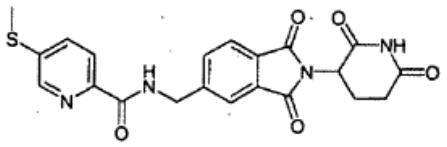
A una mezcla agitada de metanosulfonato de 3-(5-aminometil-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piperidina-2,6-diona (0,50 g, 1,4 mmol) y cloruro de 4-terc-butilbenzoilo (0,28g, 1,4 mmol) en acetonitrilo (30 ml) a 0 °C se añadió TEA (0,28g, 2,8mmol) en gotas durante 10 minutos. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y después se añadió solución acuosa de HCl al 10% (30 ml). El precipitado sólido se filtró, se lavó con agua (30 ml) y se secó al vacío proporcionando 4-terc-butil-N-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-benzamida como un sólido blanco (0,54 g, 92% de rendimiento); mp 238-240 °C; HPLC, Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 mm, 5 µm, 1 ml/min, 240 nm, 40/60 CH_3CN/H_3PO_4 al 0,1%, 4,89 (99,23 %); ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 1,30 (s, 9H, t-butil), 1,91-2,08 (m, 1H, CHH), 2,27 -2,45 (m, 1H, CHH), 2,54 -2,67 (m, 1H, CHH), 2,81-3,01 (m, 1H, CHH), 4,30 (d, 1H, CHH), 4,44 (d, 1H, CHH), 4,59 (d, J= 5,5 Hz, 2H, CH_2 y CHH), 5,10 (dd, 1H, CH), 7,40 -7,58 (m, 4H, Ar), 7,69 (d, 1H, Ar), 7,85 (d, J= 8,1 Hz, 2H, Ar), 9,08 (t, 1H, NH), 10,99 (s, 1H, NH); ^{13}C RMN (DMSO-d_6) δ 22,49, 30,92, 31,20, 34,59, 42,63, 47,12, 51,56, 121,95, 122,91, 125,08, 125,35, 126,97, 127,11, 129,17, 130,32, 131,38, 142,36, 144,10, 154,11, 166,12, 167,93, 170,98, 172,85; LCMS: MH = 434; Análisis calculado para $C_{25}H_{27}N_3O_4$ + 3,0 H_2O: C, 68,41; H, 6,34; N, 9,57. Experimental: C, 68,54; H, 6,47; N, 9,18.

5.77 6-etoxi-N-[2-(3-metil-2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-nicotinamida (como referencia)



Una mezcla agitada de ácido 6-etoxi-nicotínico (0,33 g, 2,00 mmol) y CDI (0,36 g, 2,20 mmol) En N,N-dimetilformamida (20 ml) se calentó hasta 40 °C bajo nitrógeno. Después de 1 hora, se añadió hidrocloruro de 5-aminometil-2-(3-metil-2,6-dioxo-piperidin-3-il)-isoindol-1,3-diona (0,68 g, 2,00 mmol) y la mezcla se calentó a 40 °C durante 1,5 horas. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se añadió agua (40 ml). El disolvente se eliminó al vacío y el producto crudo se purificó por cromatografía en columna (80/20, EtOAc/ hexanos). Las fracciones de producto se combinaron, se concentraron y el residuo se trituró en Et_2O. El producto se aisló por filtración y se secó al vacío para dar 6-etoxi-N-[2-(3-metil-2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-nicotinamida como un sólido blanco (0,77 g, 86% de rendimiento): HPLC: Waters Symmetry C_{18}, 5µm, 3,9 x 150 mm, 1 ml/min, 240 nm, 40/60 CH_3CN/H_3PO_4 al 0,1%, 3,56 min (99,14 %); mp: 174-176 °C; ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 1,33 (t, J= 6,9 Hz, 3H), 1,89 (s, 3H), 2,02 -2,08 (m, 1H), 2,54 -2,73 (m, 3H), 4,34 (dd, J= 7,2, 14,1 Hz, 2H), 4,62 (d, J= 6,0 Hz, 2H), 6,88 (d, J= 8,7 Hz, 1H), 7,77 -7,83 (m, 3H), 8,14 (dd, J= 2,4, 8,7 Hz, 1H), 8,70 (d, J= 2,1 Hz, 1H), 9,20 (t, J= 6,0 Hz, 1H), 11,01 (s, 1H); ^{13}C RMN (DMSO-d_6) δ 14,40, 21,00, 28,60, 29,10, 42,50, 58,70, 61,80, 110,30, 121,60, 123,00, 123,20, 129,60, 131,40, 133,40, 138,10, 147,10, 147,30, 164,70, 165,00, 167,70, 167,90, 172,10, 172,20; LCMS: MH = 451; Análisis calculado para $C_{23}H_{22}N_4O_6$ + 0,3 H_20: C, 60,60; H, 5,00; N, 12,29. Experimental: C, 60,24; H, 4,86; N, 12,15.

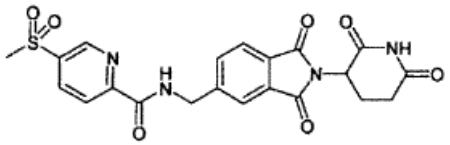
5.78 [2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5ilmetil]-amida de ácido 5-metilsulfanil-piridina-2-carboxílico (como referencia)



Una mezcla agitada de ácido 5-metilsulfanil-piridina-2-carboxílico (0,34 g, 2,00 mmol) y CDI (0,34 g, 2,10 mmol) en N,N-dimetilformamida (15 ml) se calentó hasta 40 °C bajo nitrógeno. Después de 2 horas, se añadió metanosulfonato de 5-aminometil-2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-isoindol-1,3-diona (0,77 g, 2,00 mmol) y la mezcla se calentó a 40 °C

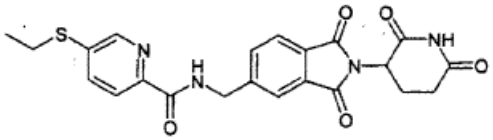
durante 2 horas. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se añadió EtOAc (75 ml). La capa orgánica se lavó con $NaHCO_3$ acuoso saturado (3 x 75 ml) después se concentró al vacío. El residuo crudo se purificó por cromatografía en columna (EtOAc/hexanos, gradiente, el producto se eluyó a 90% EtOAc). Las fracciones de producto se combinaron y se concentraron para dar [2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-amida de ácido 5-metilsulfanil-piridina-2-carboxílico como un sólido blanco (0,55 g, 63% de rendimiento): HPLC: Waters Symmetry C_{18}, 5 µm, 3,9 x 150 mm, 1 ml/min, 240 nm, 50/50 CH_3CN/ H_3PO_4 al 0,1%, 2,89 min (98,58 %); mp: 185-187 °C; ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 1,83 -2,18 (m, 1H), 2,52 -2,68 (m, 5H), 2,78 -3,02 (m, 1H), 4,64 (d, J= 6,4 Hz, 2H), 5,14 (dd, J= 5,4, 12,9 Hz, 1H), 7,76 -791 (m, 4H), 7,92 -8,00 (m, 1H), 8,53 (d,1= 1,9 Hz, 1H), 9,52 (t, J= 6,3 Hz, 1H), 11,11 (s, 1H); ^{13}C RMN (DMSO-d_6) δ 13,93, 21,99, 30,93, 42,36, 48,99, 122,08, 123,51, 129,78, 131,56, 133,56, 133,83, 139,66, 145,03, 145,90, 147,57, 164,11, 166,99, 167,13, 169,80, 172,72; LCMS: MH = 439; Análisis calculado para $C_{21}H_{18}N_4O_3S$: C, 57,53; H, 4,14; N, 12,78. Experimental: C, 57,17; H, 4,04; N, 12,54.

5.79 [2-{2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-amida de ácido 5-metanosulfonil-piridina-2-carboxílico (como referencia)



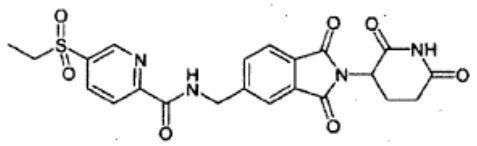
A una mezcla agitada de [2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-amida de ácido 5-metilsulfanil-piridina-2-carboxílico (0,25 g, 0,57 mmol) en CH_2Cl_2 (70 ml) se añadió mCPBA (0,17 g, 0,74 mmol) a temperatura ambiente bajo nitrógeno. Después de 2 horas, los sólidos se filtraron y se trituraron en MeCN (15 ml). El producto se aisló por filtración y se secó al vacío para dar [2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-amida de ácido 5-metanosulfonil-piridina-2-carboxílico como un sólido blancuzco (0,22 g, 84% de rendimiento): HPLC: Waters Symmetry C_{18}, 5µm, 3,9 x 150 mm, 1 ml/min, 240 nm, 40/60 CH_3CN/ H_3PO_4 0,1%, 2,53 min (97,80 %); mp: 276-278 ^{0}C; ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 2,00 -2,12 (m, 1H), 2,53 -2,68 (m, 2H), 2,80 -3,01 (m, 1H), 3,40 (s, 3H), 4,69 (d,1= 6,2 Hz, 2H), 5,14 (dd, J= 5,4, 12,7 Hz, 1H), 7,74 -796 (m, 3H), 8,28 (d, J= 8,1 Hz, 1H), 8,53 (dd, J= 2,2, 8,2 Hz, 1H), 9,15 (d, J= 1,7 Hz, 1H), 9,86 (t, J= 6,2 Hz, 1H), 11,11 (s, 1H); ^{13}C RMN (DMSO-d_6) δ 21,99, 30,93, 42,57, 43,56, 49,01, 122,11, 122,61, 123,54, 129,87, 131,59, 133,59, 137,30, 139,20, 147,01, 147,11, 153,21, 163,02, 166,97, 167,12, 169,80, 172,72; LCMS: MH = 471; Análisis calculado para $C_{21}H_{18}N_4O_7S$ + 0,35 H_2O: C, 52,90; H, 3,95;N, 11,75. Experimental: C, 52,92; H, 3,77; N, 11,70.

5.80 [2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-amida de ácido 5-etilsulfanil-piridina-2-carboxílico (como referencia)



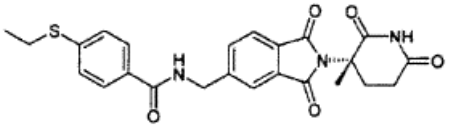
Una mezcla agitada de ácido 5-etilsulfanil-piridina-2-carboxílico (0,48 g, 2,60 mmol) y CDI (0,44 g, 2,70 mmol) en N,N-dimetilformamida (20 ml) se calentó hasta 40 °C bajo nitrógeno Después de 2 horas, se añadió metano sulfonato de 3-(5-aminometil-1-oxo-1 3-dihidro-isoindol-2-il)-piperidina-2,6-diona (1,0 g, 2,60 mmol) y la mezcla se calentó a 40 °C durante 2 horas. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se añadió EtOAc (75 ml). La capa orgánica se lavó con o $NaHCO_3$ acuoso saturad (3 x 75 ml) después se concentró al vacío. El residuo crudo se purificó por cromatografía en columna (gradiente de hexanos/ EtOAc,. El producto se eluyó a -85% EtOAc). Las fracciones de producto se combinaron y se concentraron para dar [2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-amida de ácido 5-etilsulfanil-piridina-2-carboxílico como un sólido blanco (0,65 g, 60% de rendimiento): HPLC: Waters Symmetry C_{18}, 5µm, 3,9 x 150 mm, 1 ml/min, 240 nm, 50/50 CH_3CN/H_3PO_4 al 0,1%, 7,53 min (97,70 %); mp: 198-200 °C; ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 1,28 (t, J= 7,4 Hz, 3H), 2,00 -2,16 (m, 1H), 2,53 -2,67 (m, 2H), 2,79 -3,02 (m, 1H), 3,13 (q, J= 7,2 Hz, 2H), 4,65 (d, J= 6,4 Hz, 2H), 5,14 (dd, J= 5,4, 12,9 Hz, 1H), 7,72 -8,06 (m, 5H), 8,54 (d, J= 1,5 Hz, 1H), 9,53 (t, J= 6,3 Hz, 1H), 11,12 (s, 1H); ^{13}C RMN (DMSO-d_6) δ 13,84, 21,99, 25,27, 30,93, 42,36, 48,99, 122,08, 122,18, 123,51, 129,78, 131,56, 133,56, 135,42, 137,99, 146,30, 146,37, 147,54, 164,07, 166,99, 167,13, 169,80, 172,72; LCMS: MH = 453; Análisis calculado para $C_{22}H_{20}N_4O_5S$: C, 58,40; H, 4,46;N, 12,38. Experimental: C, 58,27; H, 4,35; N, 12,30.

5.81 [2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5ilmetil]-amida de ácido 5-etanosulfonil-piridina-2-carboxílico (como referencia)



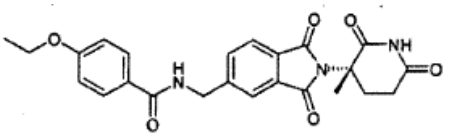
Una mezcla agitada de ácido 5-etanosulfonil-piridina-2-carboxílico (0,34 g, 1,60 mmol) y CDI (0,27 g, 1,70 mmol) en N,N-dimetilformamida (15 ml) se calentó hasta 40 °C bajo nitrógeno. Después de 2 horas, se añadió metano sulfonato de 5-aminometil-2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-isoindol-1,3-diona (0,61 g, 1,60 mmol) y la mezcla se calentó a 40 °C durante 2 horas. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se añadió EtOAc (75 ml). La capa orgánica se lavó con acuoso saturado $NaHCO_3$ (3 x 75 ml) después se concentró al vacío. El residuo crudo se purificó por cromatografía en columna (gradiente de EtOAc/hexanos, el producto se eluyó a 80-90% EtOAc). Las fracciones de producto se combinaron y se concentraron para dar [2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-amida de ácido 5-etanosulfonil-piridina-2-carboxílico como un sólido blanco (0,25 g, 32% de rendimiento): HPLC: Waters Symmetry C_{18}, 5µm, 3,9 x 150 mm, 1 ml/min, 240 nm, 30/70 CH_3CN/H_3PO_4 al 0,1%, 6,15 min (96,20 %); mp: 265-267 °C; ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 1,15 (t, J= 7,4 Hz, 3H), 2,00 -2,20 (m, 1H), 2,52 -2,67 (m, 2H), 2,77 -3,01 (m, 1H), 3,48 (q, J= 7,4 Hz, 2H), 4,69 (d, J= 6,2 Hz, 2H), 5,14 (dd, J= 5,4, 12,7 Hz, 1H), 7,73 -8,04 (m, 3H), 8,29 (d, J= 8,3 Hz, 1H), 8,49 (dd, J = 2,3, 8,1 Hz, 1H), 9,10 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 9,86 (t, J= 6,3 Hz, 1 H), 11,12 (s, 1H); ^{13}C RMN (DMSO-d_6) δ 6,83, 21,99, 30,93, 42,58, 49,01, 49,34, 122,17, 122,68, 123,54, 129,87, 131,59, 133,63, 137,04, 138,13, 147,09, 147,60, 153,38, 163,02, 166,97, 167,12, 169,80, 172,72; LCMS: MIT = 485; Análisis calculado para $C_{22}H_{20}N_4O_7S$: C, 54,54; H, 4,16; N, 11,56. Experimental: C, 54,82; H, 3,92; N, 11,57.

5.82 4-etilsulfanil-N-l2-(3-metil-2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-benzamida (como referencia)



Una mezcla agitada de ácido 4-(etiltio)benzoico (0,36 g, 2,00 mmol) y CDI (0,34 g, 2,10 mmol) en N,N-dimetilformamida (20 ml) se calentó hasta 40 °C bajo nitrógeno. Después de 2 horas, se añadió hidrocloruro de 5-aminometil-2-(3-metil-2,6-dioxo-piperidin-3-il)-isoindol-1,3-diona (0,670 g, 2,00 mmol) y la mezcla se calentó a 40 °C durante 2 horas. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se añadió EtOAc (75 ml). La capa orgánica se lavó con $NaHCO_3$ acuoso saturado (3 x 100 ml) después se concentró al vacío. El residuo crudo se purificó por cromatografía en columna (gradiente de hexanos/ EtOAc, el producto se eluyó en ~95% EtOAc). Las fracciones de producto se combinaron y se concentraron para dar 4-etilsulfanil-N-[2-(3-metil-2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-benzamida como un sólido blanco (0,37 g, 61% de rendimiento): HPLC: Waters Symmetry C_{18}, 5µm, 3,9 x 150 mm, 1 ml/min, 240 nm, 50/50 CH_3CN/H_3PO_4 al 0,1%, 4,03 min (99,73 %); mp: 135-137 °C; ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 1,27 (t, J= 7,3 Hz, 3H), 1,89 (s, 3H), 1,95 -2,11 (m, 1H), 2,53 -2,61 (m, 2H), 2,61-2,77 (m, 1H), 3,06 (q, J = 7,3 Hz, 2H), 4,61 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 7,38 (d, J= 8,3 Hz, 2H), 7,72 -7,88 (m, 51-I), 9,18 (t, J= 5,9 Hz, 1H), 11,01 (s, 1H); ^{13}C RMN (DMSO-d_6) δ 13,92, 21,02, 25,19, 28,57, 29,11, 42,58, 58,76, 12I,60, 123,18, 126,32, 127,83, 129,59, 130,38, 131,38, 133,38, 141,22, 147,51, 165,86, 167,73, 167,88, 1,72,13, 172,19; LCMS: MH = 466; Análisis calculado para $C_{21}H_{23}N_3O_5S$ + 0,3 H_20: C, 61,21; H, 5,05; N, 8,92. Experimental: C, 61,27; H, 5,13;N, 8,80.

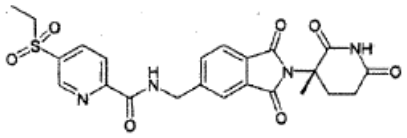
5.83 4-etoxi-N-12-(3-metil-2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-benzamida (como referencia)



Una mezcla agitada de ácido 4-etoxibenzoico (0,33 g, 2,00 mmol) y CDI (0,34 g, 2,10 mmol) en N,N-dimetilformamida (20 ml) se calentó hasta 40 °C bajo nitrógeno. Después de 2 horas, se añadió hidrocloruro de 5-aminometil-2-(3-metil-2,6-dioxo-piperidin-3-il)-isoindol-1,3-diona (0,67 g, 2,00 mmol) y la mezcla se calentó a 40 °C durante 18 horas. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se añadió EtOAc (75 ml). La capa orgánica se lavó con $NaHCO_3$ acuoso saturado (3 x 100 ml) después se concentró. El residuo se trituró en Et_2O, después EtOAc y se aisló por filtración seguido por secado al vacío para dar 4-etoxi-N-[2-(3-metil-2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-benzamida como un sólido blanco (0,27 g, 30% de rendimiento): HPLC: Waters Symmetry C_{18}, 5µm, 3,9 x 150 mm, 1 ml/min, 240 nm, 40/60 CH_3CN/0,1% H_3PO_4, 5,73

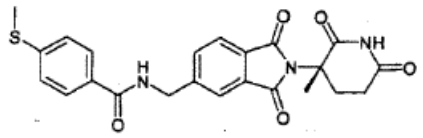
min (97,04 %); mp: 163-165 °C; ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 1,34 (t, J= 7,0 Hz, 3H), 1,81-1,95 (m, 3H), 1,97 -2,12 (m, 1H), 2,53 -2,61 (m, 2H), 2,61-2,78 (m, 1H), 4,09 (q, J= 6,9 Hz, 3H), 4,60 (d, J= 5,9 Hz, 2H), 7,00 (d, J= 8,7 Hz, 2H), 7,44 -8,44 (m, 5H), 9,06 (t, J= 5,9 Hz, 1H), 11,01 (s, 1H); ^{13}C RMN (DMSO-d_6) δ 14,53, 21,02, 28,57, 29,11, 42,52, 58,76, 63,31, 113,99, 121,56, 123,16, 125,97, 129,09, 129,55, 131,37, 133,35, 147,73, 161,02, 165,89, 167,75, 167,89, 172,13, 172,19; LCMS: MH = 450; Análisis calculado para $C_{24}H_{23}N_3O_6$ + 0,75 H_2O: C, 62,26; H, 5,33; N, 9,08. Experimental: C, 62,25; H, 5,13; N, 9,17.

5.84 [2-(3-metil-2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-amida de ácido 5-etanosulfonil-piridina-2-carboxílico (como referencia)



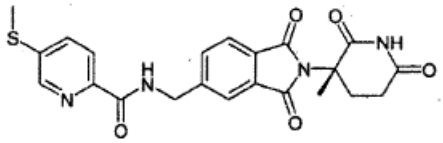
A una mezcla agitada de [2-(3-metil-2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-amida de ácido 5-etilsulfanil-piridina-2-carboxílico (0,80 g, 1,71 mmol) en CH_2C1_2 (100 ml) se añadió mCPBA (0,73 g, 3,25 mmol) a temperatura ambiente bajo nitrógeno. Después de 1 hora, la solución se lavó con $NaHCO_3$ acuoso saturado (3 x 100 ml) y la capa orgánica se concentró. El residuo se disolvió en EtOAc (75 ml) y se lavó con agua (2 x 100 ml). La capa orgánica se separó, se secó ($MgSO_4$) después se concentró para dar [2-(3-metil-2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-amida de ácido 5-etanosulfonil-piridina-2-carboxílico como un sólido blancuzco (0,65 g, 76% de rendimiento): HPLC: Waters Symmetry C_{18}, 5μm, 3,9 x 150 mm, 1 ml/min, 240 nm, 40/60 CH_3CN/0,1% H_3PO_4, 3,28 min (97,40 %); mp: 145-147 °C; ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 1,15 (t, J= 7,3 Hz, 3H), 1,88 (s, 3H), 1,97 -2,16 (m, 1H), 2,53 -2,61 (m, 2H), 2,61-2,79 (m, 1H), 3,48 (q, J= 7,4 Hz, 2H), 4,66 (d, J= 6,2 Hz, 2H), 7,81 (s, 3H), 8,28 (d, J= 8,1 Hz, 1H), 8,49 (dd, J= 2,3, 8,1 Hz, 1H), 9,10 (d, J= 1,5 Hz, 1H), 9,85 (t, J= 6,3 Hz. 1H), 11,01 (s, 1H); ^{13}C RMN (DMSO-d_6) δ 6,83, 21,00, 28,57, 29,09, 42,57, 49,34, 58,76, 121,82, 122,67, 123,18, 129,69, 131,37, 133,59, 137,04, 138,13, 146,91, 147,58, 153,38, 162,98, 167,72, 167,86, 172,15; LCMS: MH = 499; Análisis calculado para $C_{23}H_{22}N_4O_7S$ + 1,0 MeOH: C, 54,33; H, 4,94; N, 10,56. Experimental: C, 54,40; H, 4,85; N, 10,54.

5.85 N-(2-(3-metil-2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5 -ilmetil]-4-metilsulfanilbenzamida (como referencia)



Una mezcla agitada de ácido 4-(metiltio)benzoico (0,34 g, 2,00 mmol) y CDI (0,34 g, 2,10 mmol) en N,N-dimetilformamida (20 ml) se calentó hasta 40 °C bajo nitrógeno. Después de 2 horas, se añadió hidrocloruro de 5-aminometil-2-(3-metil-2,6-dioxo-piperidin-3-il)-isoindol-1,3-diona (0,68 g, 2,00 mmol) y la mezcla se calentó a 40 °C durante 2 horas. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se añadió EtOAc (75 ml). La capa orgánica se lavó con $NaHCO_3$ acuoso saturado (3 x 100 ml) después se concentró al vacío. El residuo crudo se purificó por cromatografía en columna (gradiente de CH_2Cl_2/ MeOH, el producto se eluyó después de 4,7 min). Las fracciones de producto se combinaron y se concentraron para dar N-[2-(3-metil-2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-4-metilsulfanil-benzamida como un sólido blanco (0,24 g, 26% de rendimiento): HPLC: Waters Symmetry C_{18}, 5μm, 3,9 x 150 mm, 1 ml/min, 240 nm, 40/60 CH_3CN/ H_3PO_4 al 0,1%, 4,74 min (98,27 %); mp: 218-220 °C; ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 1,88 (s, 3H), 1,99 -2,10 (m, 1H), 2,51-241 (m, 5H), 2,62 -2,78 (m, 1H), 4,61 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 7,34 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,64 -7,96 (m, 5H), 9,17 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 11,01 (s, 1H);^{13}C RMN (DMSO-d_6) δ 14,12, 21,02, 28,57, 29,09, 42,57, 58,76, 121,60, 123,19, 124,95, 127,74, 129,59, 129,93, 131,38, 133,38, 142,84, 147,52, 165,86, 167,73, 167,88, 172,13, 172,19; LCMS: MH = 452; Análisis calculado para $C_{23}H_{21}N_3O_5S$: C, 61,18; H, 4,69; N, 9,31. Experimental: C, 60,82; H, 4,85; N, 8,96.

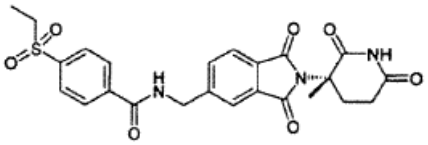
5.86 [2-(3-metil-2,6-dioxo-piperidin-3-il'-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-amida de ácido 5-metilsulfanil-piridina-2-carboxílico (como referencia)



Una mezcla agitada de ácido 5-metilsulfanil-piridina-2-carboxílico (0,34 g, 2,00 mmol) y CDI (0,34 g, 2,10 mmol) en N,N-dimetilformamida (20 ml) se calentó hasta 40 °C bajo nitrógeno. Después de 2 horas, se añadió hidrocloruro de 5-aminometil-2-(3-metil-2,6-dioxo-piperidin-3-il)-isoindol-1,3-diona (0,68 g, 2,00 mmol) y la mezcla se calentó a 40 °C

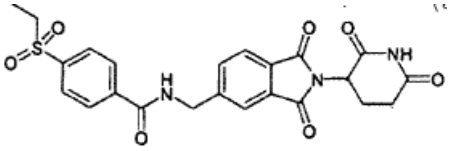
durante 2 horas. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se añadió EtOAc (75 ml). La capa orgánica se lavó con acuoso saturado $NaHCO_3$ (3 x 100 ml) después se concentró al vacío. El residuo crudo se purificó por cromatografía en columna (gradiente 0-5%, $MeOH/CH_2Cl_2$, gradiente 0-5%, el producto se eluyó después de 4,7 min). Las fracciones de producto se combinaron, se concentraron y el residuo se trituró en MeCN (50 ml) durante 1,5 horas. El producto se aisló por filtración y se secó al vacío para dar [2-(3-metil-2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-amida de ácido 5-metilsulfanil-piridina-2-carboxílico como un sólido blanco (0,52 g, 57% de rendimiento): HPLC: Waters Symmetry C_{18}, 5µm, 3,9 x 150 mm, 1 ml/min, 240 nm, 40/60 CH_3CN/H_3PO_4 al 0,1%$_s$ 4,89 min (98,54 %); mp: 210-212 °C; ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 1,88 (s, 3H), 1,97 -2,12 (m, 1H), 2,53 -2,78 (m, 6H), 4,62 (d, J= 6,2 Hz, 2H), 7,68 -7,90 (m, 4H), 7,91-8,04 (m, 1H), 8,52 (d, J= 1,7 Hz, 1H), 9,51 (t, J = 6,3 Hz, 1H), 11,01 (s, 1H); ^{13}C RMN (DMSO-d_6) δ 13,93, 21,02, 28,57, 29,09, 42,35, 58,73, 121,75, 122,05, 123,15, 129,59, 131,34, 133,53, 133,82, 139,65, 145,00, 145,90, 147,39, 164,07, 167,73, 167,88, 172,15; LCMS: MH = 453; Análisis calculado para $C_{22}H_{20}N_4O_5S$: C, 58,40; H, 4,46; N, 12,38. Experimental: C, 58,24; H, 4,33; N, 12,16.

5.87 4-etanosulfonil-N-12-(3-metil-2,6-dioxo-piperidin-3-il)-L3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-S-ilmetil]-benzamida (como referencia)



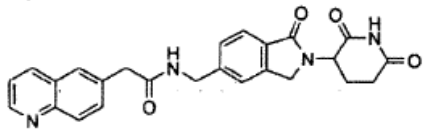
Una mezcla agitada de ácido 4-etilsulfonilbenzoico (0,43 g, 2,00 mmol) y CDI (0,34 g, 2,10 mmol) en N,N-dimetilformamida (20 ml) se calentó hasta 40 °C bajo nitrógeno. Después de 2 horas, se añadió hidrocloruro de 5-aminometil-2-(3-metil-2,6-dioxo-piperidin-3-il)-isoindol-1,3-diona (0,68 g, 2,00 mmol) y la mezcla se calentó a 40 °C durante 2 horas. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se añadió EtOAc (75 ml). La capa orgánica se lavó con $NaHCO_3$ acuoso saturado (3 x 100 ml) después se concentró al vacío. El residuo crudo se purificó por cromatografía en columna (gradiente de EtOAc/hexanos). Las fracciones de producto se combinaron y se concentraron para dar 4-etanosulfonil-N-[2-(3-metil-2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-benzamida de ácido 5-metilsulfanil-piridina-2-carboxílico como un sólido blanco (0,31 g, 32% de rendimiento): HPLC: Waters Symmetry C_{18}, 5µm, 3,9 x 150 mm, 1 ml/min, 240 nm, 40/60 CH_3CN/H_3PO_4 al 0,1%, 2,40 min (98,51 %); mp: 178-180 °C; ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 1,10 (t, J= 7,2, 7,4 Hz, 3H), 1,89 (s, 3H), 2,00 -2,15 (m, 1H), 2,54 -2,77 (m, 3H), 3,35 (q, J= 7,4 Hz, 2H), 4,66 (d, J= 5,9 Hz, 2H), 7,73 -7,86 (m, 3H), 7,97 -8,07 (m, 2H), 8,07 -8,21 (m, 2H), 9,48 (t, J= 5,9 Hz, 1H), 11,01 (s, 1H); ^{13}C RMN (DMSO-d_6) δ 7,06, 21,00, 28,57, 29,09, 42,75, 49,04, 58,78, 121,70, 123,22, 128,02, 128,29, 129,71, 131,41, 133,47, 138,51, 140,85, 146,97, 165,21, 167,72, 167,85, 172,13, 172,19; LCMS: MH = 498; Análisis calculado para $C_{24}H_{23}N_3O_2S$ + 0,15 CH_2Cl_2: C, 56,85; H, 4,60; N, 8,23. Experimental: C, 57,11; H, 4,87; N, 7,85.

5.88 N-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-4-etanosulfonil-benzamida (como referencia)



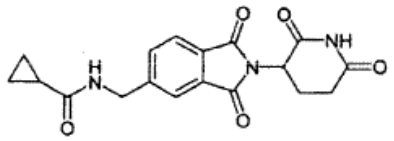
Una mezcla agitada de ácido 4-etilsulfonilbenzoico (0,64 g, 3,00 mmol) y CDI (0,51 g, 3,15 mmol) en N,N-dimetilformamida (34 ml) se calentó hasta 40 °C bajo nitrógeno. Después de 2 horas se añadió metano sulfonato de 5-aminometil-2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-isoindol-1,3-diona (1,15 g, 3,00 mmol) y la mezcla se calentó a 40 °C durante 2 horas. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se añadió EtOAc (150 ml). La capa orgánica se lavó con $NaHCO_3$ acuoso saturado (3 x 100 ml) después se concentró al vacío. El residuo crudo se purificó por cromatografía en columna (EtOAc/hexanos, gradiente). Las fracciones de producto se combinaron y se concentraron para dar N-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-4-etanosulfonil-benzamida como un sólido blanco (0,63 g, 44% de rendimiento): HPLC: Waters Symmetry C_{18}, 5µm, 3,9 x 150 mm, 1 ml/min, 240 nm, 40/60 CH_3CN/ H_3PO_4 al 0,1%, 2,66 min (97,99 %); mp: 182-184 °C; ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 1,11 (t, J= 7,4 Hz, 3H), 2,00 -2,18 (m, 1H), 2,54 -2,68 (m, 2H), 2,80 -2,99 (m, 1H), 3,35 (q, J = 7,4 Hz, 2H), 4,68 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 5,15 (dd, J = 5,3, 12,8 Hz, 1H), 7,77 -7,97 (m, 3H), 7,98 -8,07 (m, 2H), 8,08 -8,25 (m, 2H), 9,49 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 11,12 (s, 1H); ^{13}C RMN (DMSO-d_6) δ 7,06, 21,99, 30,93, 42,77, 49,02, 122,08, 123,58, 128,03, 128,32, 129,90, 131,63, 133,53, 138,50, 140,85, 147,11, 165,24, 166,96, 167,10, 169,82, 172,75; LCMS: MH = 484; Análisis calculado para $C_{23}H_{21}N_3O_2S$ + 0,45 H_2O: C, 56,19; H, 4,49; N, 8,55. Experimental: C, 55,87; H, 4,47; N, 8,28.

5.89 N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2-(quinolin-6-il) acetamida (como referencia)



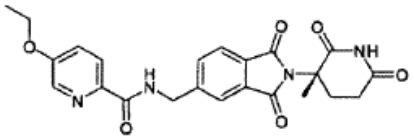
A una solución de ácido quinolin-6-il-acético (0,19 g, 1,02 mmol) en DMF seco (5 ml) se añadió CDI (0,16 g, 1,02 mmol). Después de 1 hora de agitar a temperatura ambiente, se añadió metanosulfonato de 3-(5-aminometil-1-oxo-1,3-dihidroisoindol-2-il)-piperidina-2,6-diona (0,30 g, 0,81 mmol). Después de 18 horas, se añadió agua (20 ml). Los sólidos se recolectaron por filtración, se lavaron con agua y se secaron al vacío durante 18 horas para dar N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2-(quinolin-6-il)acetamida como un sólido blanco (355 mg, 99 %). HPLC: Waters Symmetry C_{18}, 5µm, 3,9 x 150 mm, 1 ml/min, 240 nm, 10/90, CH_3CN/H_3PO_4 al 0,1%, 4,54 min (95,6%); mp: 205-207 °C; ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 1,89 -2,10 (m, 1H),,2,37 (qd, J= 4,3, 13,2 Hz, 1H), 2,63 (br. s., 1H), 2,80 -3,02 (m, 1H), 3,73 (s, 2H), 4,12 -4,30 (m, 1H),4,30-4,48 (m, 3H), 5,10 (dd, J= 5,1, 13,2 Hz, 1H),7,29-7,47 (m, 2H), 7,52 (dd, J= 4,2, 8,3 Hz, 1H), 7,60 -7,76 (m, 2H), 7,84 (s, 1H), 7,97 (d, J= 8,7 Hz, 1H), 8,32 (d, 1= 7,7 Hz, 1H), 8,75 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 8,87 (dd, J = 1,7, 4,2 Hz, 1H), 10,99 (s, 1H); ^{13}C RMN (DMSO-d_6) δ 22,48, 31,18, 42,16, 42,31, 47,03, 51,55, 121,53, 122,02, 122,91, 127,07, 127,52, 127,72, 128,72, 130,36, 131,21, 134,66, 135,61, 142,32, 143,73, 146,73, 150,07, 167,87, 169,99, 170,98, 172,86. LCMS: MH = 443; Análisis calculado para $C_{25}H_{22}N_4O_4$ + 1,6 H_2O: C, 63,71%; H, 5,39%; N, 11,89%. Experimental: C, 63,71%; H, 5,25%; N, 11,99%.

5.90 [2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-amida de ácido ciclopropanocarboxílico (como referencia)



A una mezcla agitada de hidrocloruro de 5-aminometil-2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-isoindol-1,3-diona (1,00 g, 3,10 mmol) y cloruro de ciclopropanocarbonilo (0,32 g, 3,10 mmol) en THF (35 ml), se añadió trietilamina (0,88 ml, 6,20 mmol) a temperatura ambiente bajo nitrógeno. La mezcla se calentó hasta 40 °C durante 6 horas después se enfrió hasta temperatura ambiente. La mezcla se filtró y el filtrado se diluyó con EtOAc (100 ml). La capa orgánica se lavó con HCl acuoso diluido (100 ml), agua (2 x 75 ml), se secó ($MgSO_4$) y se concentró al vacío para dar [2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-amida de ácido ciclopropanocarboxílico como un sólido blanco (0,69 g, 63% de rendimiento): HPLC: Waters Symmetry C_{18} 5µm, 3,9 x 150 mm, 1 ml/min, 240 nm, 25/75 CH_3CN/H_3PO_4 al 0,1%, 2,96 min (98,96 %); mp: 163-165 °C; ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 0,62 -0,78 (m, 4H), 1,63 (m, 1H), 1,95 -2,17 (m, 1H), 2,53 -2,67 (m, 2H), 2,79 -3,00 (m, 1H), 4,46 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 5,15 (dd, J = 5,4, 12,9 Hz, 1H), 7,67 -7,79 (m, 2H), 7,89 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 8,77 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 11,13 (s, 1H); ^{13}C RMN (DMSO-d_6) δ 6,44, 13,57, 21,99, 30,93, 42,05, 48,99, 121,83, 123,54, 129,74, 131,60, 133,35, 147,77, 166,99, 167,13, 169,82, 172,73, 172,94; Análisis calculado para $C_{18}H_{12}N_3O_5$ + 0,2 H_2O: C, 60,23; H, 4,89; N, 11,71. Experimental: C, 60,16; H, 4,54; N, 11,70.

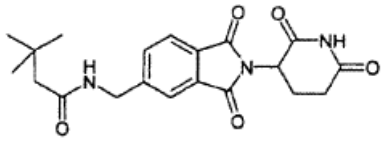
5.91 [2-(3-metil-2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-amida de ácido 5-etoxi-piridina-2-carboxílico (como referencia)



Una mezcla agitada de ácido 5-etoxi-piridina-2-carboxílico (0,33 g, 2,00 mmol) y CDI (0,36 g, 2,20 mmol) en N,N-dimetilformamida (20 ml) se calentó hasta 40 °C bajo nitrógeno. Después de 1 hora, se añadió hidrocloruro de 5-aminometil-2-(3-metil-2,6-dioxo-piperidin-3-il)-isoindol-1,3-diona (0,68 g, 2,00 mmol) y la mezcla se calentó a 40 °C durante 1,5 horas. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se añadió agua (40 ml). Los sólidos se filtraron y se disolvieron en CH_2Cl_2 (10 ml). El producto crudo se purificó por cromatografía en columna (0-5% MeOH/ CH_2Cl_2, gradiente, el producto se eluyó a 3% MeOH). Las fracciones de producto se combinaron y se concentraron para dar [2-(3-metil-2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-amida de ácido 5-etoxi-piridina-2-carboxílico como un sólido blanco (0,69 g, 77% de rendimiento): HPLC: Waters Symmetry C_{18}, 5µm, 3,9 x 150 mm, 1 ml/min, 240 nm, 40/60 CH_3CN/H_3PO_4 al 0,1%, 4,98 min (95,90 %); mp: 145-147 °C; ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 1,37 (t, J= 7,2 Hz, 3H), 1,88 (s, 3H), 2,01-2,07 (m, 1H), 2,54 -2,71 (m, 3H), 4,19 (dd, J= 6,9, 13,8 Hz, 2H), 4,61 (d, J= 6,3 Hz, 2H), 7,53 (dd, J= 3,0, 8,7 Hz, 1H), 7,77 -7,82 (m, 3H), 7,99 (d, J= 8,7 Hz, 1H), 8,31 (d, J= 2,4 Hz, 1H), 9,40 (t, J= 6,3 Hz, 1H), 11,00 (s, 1H); ^{13}C RMN (DMSO-d_6) δ 12,70, 19,30, 26,90, 27,40, 40,60, 57,00, 62,40, 119,60, 120,00,

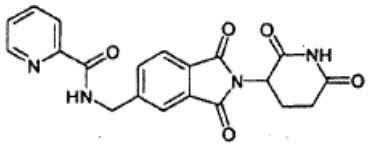
121,40, 121,70, 127,80, 129,60, 131,80, 135,10, 14,050, 145,90, 155,30, 162,30, 166,10, 166,20, 170,40, 170,50; LCMS: MH = 451; Análisis calculado para $C_{23}H_{22}N_4O_6$ + 0,5 H_20: C, 60,13; H, 5,05; N, 12,19. Experimental: C, 59,95; H, 4,91; N, 12,04.

5.92 N-(2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-3,3-dimetil-butiramida(como referencia)



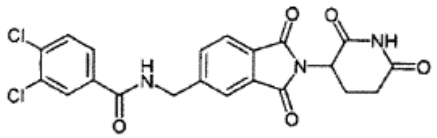
A una mezcla agitada de hidrocloruro de 5-aminometil-2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-isoindol-1,3-diona (0,97 g, 3,00 mmol) y cloruro de t-butilacetilo (0,40 g, 3,00 mmol) en CH_2Cl_2 (20 ml), se añadió DIPEA (1,05 ml, 6,00 mmol) a temperatura ambiente bajo nitrógeno. Después de 18 horas, la solución se lavó con HCl acuoso diluido (2 x 50 ml), agua (2 x 50 ml), se secó ($MgSO_4$) y después se concentró. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna (0-5% MeOH/ CH_2Cl_2). Las fracciones de producto se combinaron, se concentraron y se trituraron en EtOAc durante 18 horas. El producto se secó al vacío para dar N-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-3,3-dimetil-butiramida como un sólido blanco (0,39 g, 34% de rendimiento): HPLC: Waters Symmetry C_{18}, 5µm, 3,9 x 150 mm, 1 ml/min, 240 nm, 40/60 CH_3CN/H_3PO_4 al 0,1%, 3,13 min (95,97 %); mp: 232-234 °C; ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 0,97 (s, 9H, CH_3, CH_3, CH_3), 1,97 -2,17 (m, 3H, CHH, CH_2), 2,53 -2,69 (m, 2H, CHH, CHH), 2,77 -3,01 (m, 1H, CHH), 4,43 (d, J= 5,9 Hz, 2H, CH_2), 5,14 (dd, J= 5,4, 12,7 Hz, 1H, CH), 7,71-7,83 (m, 2H, Ar), 7,89 (d, I= 7,6 Hz, 1H, Ar), 8,46 (t, J = 5,9 Hz, 1H, NH), 11,12 (s, 1H, NH); ^{13}C RMN (DMSO-d_6) δ 21,99, 29,68, 30,52, 30,93, 41,87, 48,66, 48,99, 121,91, 123,45, 129,69, 131,57, 133,41, 147,87, 166,97, 167,10, 169,83, 171,11, 172,73; LCMS: MH = 386; Análisis calculado para $C_{20}H_{23}N_3O_5$: C, 62,33; H, 6,02; N, 10,90. Experimental: C, 61,96; H, 5,95;N, 10,75.

5.93 [2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil] -amida de ácido piridina-2-carboxílico (como referencia)



A una mezcla agitada de hidrocloruro de 5-aminometil-2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-isoindol-1,3-diona (0,97 g, 3,00 mmol) y hidrocloruro de cloruro de piridina-2-carbonilo (0,64 g, 3,60 mmol) en THF (50 ml), se añadió TEA (1,46 ml, 10,50 mmol) a temperatura ambiente bajo nitrógeno. El disolvente se eliminó al vacío y el residuo se disolvió en CH_2Cl_2 (100 ml). La capa orgánica se lavó con agua (100 ml), salmuera (100 ml), se secó ($MgSO_4$) y después se concentró. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna (0-5% MeOH/ CH_2Cl_2). Las fracciones de producto se combinaron, se concentraron y se secó al vacío para dar [2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-amida de ácido piridina-2-carboxílico como un sólido blanco (0,58 g, 49% de rendimiento): HPLC: Waters Symmetry C_{18}, 5µm, 3,9 x 150 mm, 1 ml/min, 240 nm, 40160 CH_3CN/ H_3PO_4 al 0,1%, 2,17 min (99,35 %); mp: 212-214 °C; ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 2,02 -2,06 (m, 1H, CHH), 2,43 -2,62 (m, 2H, CHH, CHH), 2,81-2,96 (m, 1H, CHH), 4,66 (d, J= 6,4 Hz, 2H, CH_2), 5,14 (dd, J= 5,3, 12,6 Hz, 1H, CH), 7,61-7,66 (m, 1H, Ar), 7,80 -7,90 (m, 3H, Ar), 7,97 -8,07 (m, 2H, Ar), 8,67 -8,69 (m, 1H, Ar), 9,64 (t, J= 6,4 Hz, 1H, NH), 11,12 (s, 1H, NH); ^{13}C RMN (DMSO-d_6) δ 21,99, 30,92, 42,37, 48,98, 122,07, 122,11, 123,52, 126,73, 129,79, 131,57, 133,58, 137,86, 147,49, 148,54, 149,71, 164,29, 166,99, 167,14, 169,81, 172,72; Análisis calculado para $C_{20}H_{16}N_4O_5$ + 0,05 H_2O: C, 61,08; H, 4,13; N, 14,25. Experimental: C, 60,81; H, 3,82;N, 14,15.

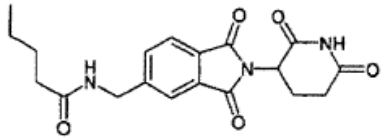
5.94 3,4-dicloro-N-[2-{2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-benzamida (como referencia)



A una mezcla agitada de hidrocloruro de 5-aminometil-2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-isoindol-1,3-diona (0,97 g, 3,00 mmol) y cloruro de 3,4-diclorobenzoilo (0,69 g, 3,30 mmol) en THF (20 ml), se añadió DIPEA (1,05 ml, 6,00 mmol) a temperatura ambiente bajo nitrógeno. La mezcla se calentó hasta 40 °C durante 18 horas después se enfrió hasta la misma. El disolvente se eliminó al vacío y el residuo se disolvió en EtOAc (100 ml). La capa orgánica se lavó con HCl acuoso diluido (2 x 150 ml), $NaHCO_3$ saturado (2 x 150 ml), agua (100 ml), se secó ($MgSO_4$) y después se concentró. El producto se secó al vacío para dar 3,4-dicloro-N-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-benzamida como un sólido blanco (1,23 g, 89% de rendimiento): HPLC: Waters Symmetry C_{18},

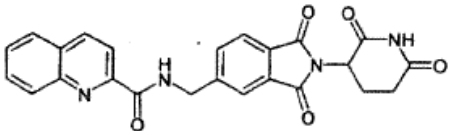
5µm, 3,9 x 150 mm, 1 ml/min, 240 nm, 40/60 CH_3CN/H_3PO_4 al 0,1%, 9,40 min (98,44 %); mp: 253-255 °C; ^1H RMN (DMSO-d_6) δ 2,03 -2,07 (m, 1H, CHH), 2,43 -2,62 (m, 2H, CHH, CHH), 2,81-2,96 (m, 1H, CHH), 4,65 (d, J= 5,7 Hz, 2H, CH_2), 5,15 (dd, J= 5,2, 12,5 Hz, 1H, CH), 7,77 -7,92 (m, 5 H, Ar), 8,14 (d, J = 1,8 Hz, 1H, Ar), 9,40 (t, J= 5,7 Hz, 1H, NH), 11,13 (s, 1H, NH); ^{13}C RMN (DMSO-d_6) δ 21,99, 30,93, 42,77, 49,01, 122,14, 123,57, 127,62, 129,27, 129,90, 130,81, 131,36, 131,62, 133,55, 134,23, 134,29, 147,07; Análisis calculado para $C_{21}H_{15}N_3O_5Cl_2$: C, 54,80; H, 3,28; N, 9,13. Experimental: C, 54,76; H, 3,29; N, 8,87.

5.95 [2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-amida de ácido pentanoico (como referencia)



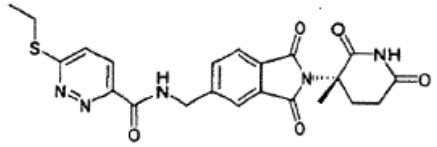
A una mezcla agitada de hidrocloruro de 5-aminometil-2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-isoindol-1,3-diona (0,97 g, 3,00 mmol) y cloruro de pentanoilo (0,36 g, 3,00 mmol) En MeCN (20 ml), se añadió DIPEA (1 ,05 ml, 6,00 mmol) a temperatura ambiente bajo nitrógeno. Después de 1 hora, el disolvente se eliminó al vacío y el residuo se disolvió en EtOAc (100 ml). La capa orgánica se lavó con HCl acuoso diluido (2 x 150 ml), agua (100 ml), se secó ($MgSO_4$) y después se concentró. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna (0-5% MeOH/ CH_2Cl_2). Las fracciones de producto se combinaron, se concentraron y se trituraron en Et_20 durante 18 horas. El producto se secó al vacío para dar [2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-amida de ácido pentanoico como un sólido blanco (0,77 g, 35% de rendimiento): HPLC: Waters Symmetry C_{18}, 5µm, 3,9 x 150 mm, 1 ml/min, 240 nm, 40/60 CH_3CN/H_3PO_4 al 0,1%, 2,71 min (95,58 %); mp: 184-186 °C; ^1H RMN (DMSO-d_6) δ 0,81-0,95 (m, 3H, CH_3), 1,28 (dq, J= 7,3, 14,8 Hz, 2H, CH_2), 1,41-1,64 (m, 2H, CH_2), 1,97 -2,13 (m, 1H, CHH), 2,17 (t, J= 7,5 Hz, 2H, CH_2), 2,53 -2,70 (m, 2H, CHH, CHH), 2,77 -2,99 (m, 1H, CHH), 4,43 (d, J= 6,0 Hz, 2H, CH_2), 5,15 (dd, J= 5,4, 12,9 Hz, 1H, CH), 7,67 -7,81 (m, 2H, Ar), 7,88 (d, J= 7,7 Hz, 1H, Ar), 8,50 (t, J= 5,9 Hz, 1H, NH), 11,13 (s, 1H, NH); ^{13}C RMN (DMSO-d_6) δ 13,68, 21,79, 21,99, 27,37, 30,93, 34,98, 41,87, 48,99, 121,78, 123,48, 129,71, 131,59, 133,28, 147,84, 166,97, 167,12, 169,82, 172,47, 172,73; LCMS: MH = 372; Análisis calculado para $C_{19}H_{21}N_3O_5$: C, 61,45; H, 5,70; N, 11,31. Experimental: C, 61,12; H, 5,54; N, 11,15.

5.96 [2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-amida de ácido quinolinA-2-carboxílico (como referencia)



A una mezcla agitada de hidrocloruro de 5-aminometil-2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-isoindol-1,3-diona (0,97 g, 3,00 mmol) y cloruro de quinolina-2-carbonilo (0,57 g, 3,00 mmol) en MeCN (20 ml), se añadió DIPEA (1,05 ml, 6,00 mmol) a temperatura ambiente bajo nitrógeno. El disolvente se eliminó al vacío y el residuo se disolvió en CH_2Cl_2 (100 ml). La capa orgánica se lavó con agua (100 ml), salmuera (100 ml), se secó ($MgSO_4$) y después se concentró. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna (0-5% MeOH/ CH_2Cl_2). Las fracciones de producto se combinaron, se concentraron y se trituraron en Et_2O durante 18 horas. El producto se aisló por filtración y se secó al vacío para dar [2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-amida de ácido quinolina-2-carboxílico como un sólido blanco (1,15 g, 76% de rendimiento): HPLC: Waters Symmetry C_{18}, 5µm, 3,9 x 150 mm, 1 ml/min, 240 nm, 40/60 CH_3CN/H_3PO_4 al 0,1%: 2,08 min (96,58 %); mp: 205-207 °C; ^1H RMN (DMSO-d_6) δ 1,93 -2,16 (m, 1H, CHH), 2,53 -2,70 (m, 2H, CHH, CHH), 2,77 -3,02 (m, 1H, CHH), 4,74 (d, J= 6,4 Hz, 2H, CH_2), 5,15 (dd, J= 5,3, 12,8 Hz, 1H, CH), 7,66 -7,82 (m, 1H, Ar), 7,82 -7,99 (m, 4H, Ar), 8,03 -8,25 (m; 3H, Ar), 8,59 (d, J= 8,1 Hz, 1H, Ar), 9,75 (t, J= 6,4 Hz, 1H, NH), 11,12 (s, 1H, NH); ^{13}C RMN (DMSO-d_6) δ 21,99, 30,92, 42,55, 48,99, 118,74, 122,24, 123,55, 128,15, 128,89,129,15, 129,84, 130,60, 131,59, 133,67, 137,94, 146,05, 147,44, 149,89, 164,48, 169,82, 172,73; LCMS: MH = 448; Análisis calculado para $C_{24}H_{18}N_4O_5$: C, 65,15; H, 4,10; N, 12,68. Experimental: C, 65,05; H, 4,05; N, 12,58.

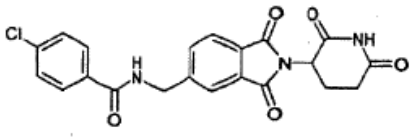
5.97 [2-(3-metil-2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil] amida de ácido 6-etilsulfanil-piridazina-3-carboxílico (como referencia)



Una mezcla agitada de ácido 6-etilsulfanil-piridazina-3-carboxílico (0,37 g, 2,00 mmol) y CDI (0,36 g, 2,20 mmol) en

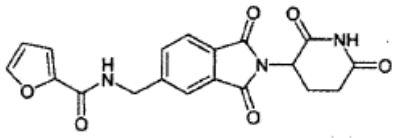
N,N-dimetilformamida (20 ml) se calentó hasta 40 °C bajo nitrógeno. Después de 1 hora, se añadió hidrocloruro de 5-aminometil-2-(3-metil-2,6-dioxo-piperidin-3-il)-isoindol-1,3-diona (0,68 g, 2,00 mmol) y la mezcla se calentó a 40 °C durante 1,5 horas. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y agua (40 ml) se añadió. Después de 3 horas, el producto se aisló por filtración, se lavó con agua (10 ml) y se secó al vacío para dar [2-(3-metil-2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]amida de ácido 6-etilsulfanil-piridazina-3-carboxílico como un sólido blanco (0,76 g, 81% de rendimiento): HPLC: Waters Symmetry C_{18}, 5µm, 3,9 x 150 mm, 1 ml/min, 240 nm, 40/60 CH_3CN/ H_3PO_4 al 0,1%, 5,24 min (95,32 %); mp: 160-162 °C; ^1H RMN (DMSO-d_6) δ 138 (t, J= 7,3 Hz, 3H, CH_3), 1,88 (s, 3H, CH_3), 1,95 -2,14 (m, 1H, CHH), 2,52 -2,61 (m, 2H, CHH, CHH), 2,61-2,79 (m, 1H, CHH), 3,24 -3,43 (m, 2H, CH_2), 4,66 (d, J= 6,2 Hz, 2H, CH_2), 7,74 -7,87 (m, 4H, Ar), 7,96 (d, J= 8,9 Hz, 1H, Ar), 9,97 (t, J= 6,2 Hz, 1H, NH), 11,02 (s, 1H, NH); ^{13}C RMN (DMSO-d_6) δ 12,67, 19,51, 22,51, 27,07, 27,60, 40,92, 57,25, 120,31, 121,67, 123,40, 125,41, 128,17, 129,87, 132,06, 145,52, 148,23, 161,45, 163,51, 166,22, 166,37, 170,65, 170,71; LCMS: MH = 468; Análisis calculado para $C_{22}H_{21}N_3O_5S$ + 0,2 H_2O: C, 56,09; H, 4,58; N, 14,87. Experimental: C, 55,86; H, 4,59; N, 14,72.

5.98 4-cloro-N-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-benzamida (como referencia)



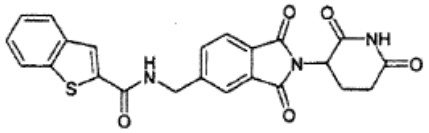
A una mezcla agitada de hidrocloruro de 5-aminometil-2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-isoindol-1,3-diona (0,97 g, 3,00 mmol) y cloruro de 4-clorobenzoilo (0,53 g, 3,30 mmol) en THF (20 ml), se añadió DIPEA (1,05 ml, 6,00 mmol) a temperatura ambiente bajo nitrógeno. La mezcla se calentó hasta 40 °C durante 18 horas después se enfrió hasta temperatura ambiente. El disolvente se eliminó al vacío y el residuo se disolvió en EtOAc (100 ml). La capa orgánica se lavó con HCl acuoso diluido (2 x 150 ml), agua (100 ml), se secó ($MgSO_4$) y después se concentró. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna (0-5% MeOH/ CH_2Cl_2). Las fracciones de producto se combinaron, se concentraron y se trituraron en Et_2O (50 ml) durante 18 horas. El producto se aisló por filtración y se secó al vacío para dar 4-cloro-N-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-benzamida como un sólido blanco (0,80 g, 63% de rendimiento): HPLC: Waters Symmetry C_{18}, 5µm, 3,9 x 150 mm, 1 ml/min, 240 nm, 40/60 CH_3CN/H_3PO_4 al 0,1%, 4,97 min (97,05 %); mp: 178-180 °C; ^1H RMN (DMSO-d_6) δ 1,92 -2,15 (m, 1H, CHH), 2,54 -2,71 (m, 2H, CHH, CHH), 2,77 -3,02 (m, 1H, CHH), 4,65 (d, J= 5,9 Hz, 2H, CH_2), 5,15 (dd, J= 5,5, 12,8 Hz, 1H, CH), 7,53 -7,63 (m, 2H, Ar), 7,74 -7,87 (m, 2H, Ar), 7,87 -8,03 (m, 3H, Ar), 9,31 (t, J = 5,9 Hz, 1H, NH), 11,13 (s, 1H, NH); ^{13}C RMN (DMSO-d_6) δ 21,99, 30,93, 42,67, 48,99, 122,01, 123,55, 128,50, 129,21, 129,84, 131,62, 132,64, 133,47, 136,30, 147,38, 165,40, 166,96, 167,10, 169,80, 172,72; LCMS: MH = 426/428; Análisis calculado para $C_{21}H_{16}N_3O_5C1$: C, 58,98; H, 3,82; N, 9,83. Experimental: C, 58,67; H, 3,67; N, 9,53.

5.99 [2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-amida de ácido furan-2-carboxílico (como referencia)



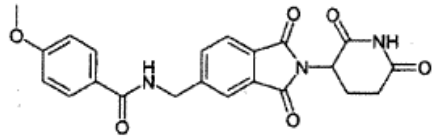
A una mezcla agitada de hidrocloruro de 5-aminometil-2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-isoindol-1,3-diona (0,97 g, 3,00 mmol) y cloruro de furan-2-carbonilo (0,39 g, 3,00 mmol) en CH_2Cl_2 (20 ml), se añadió DIPEA (1,05 ml, 6,00 mmol) a temperatura ambiente bajo nitrógeno. Después de 18 horas, el producto se aisló por filtración, se lavó con CH_2Cl_2 (10 ml) y se secó al vacío para dar [2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-amida de ácido furan-2-carboxílico como un sólido blanco (0,86 g, 75% de rendimiento): HPLC: Waters Symmetry C_{18}, 5µm, 3,9 x 150 mm, 1 ml/min, 240 nm, 40/60 CH_3CN/ H_3PO_4 al 0,1%, 2,11 min (96,16 %); mp: 180-182 °C; ^1H RMN (DMSO-d_6) δ 1,94 -2,17 (m, 1H, CHH), 2,53 -2,70 (m, 2H, CHH, CHH), 2,77 -3,02 (m, 1H, CHH), 4,59 (d, J= 6,0 Hz, 2H, CH_2), 5,15 (dd, J= 5,4, 12,7 Hz, 1H, CH), 6,65 (dd, J= 1,8, 3,5 Hz, 1H, Ar), 7,15 (d, J= 3,6 Hz, 1H, Ar), 7,74 -7,85 (m, 2H, Ar), 7,85 -7,97 (m, 2H, Ar), 9,12 (t, J= 6,1 Hz, 1H, NH), 11,12 (s, 1H, NH); ^{13}C RMN (DMSO-d_6) δ 21,99, 30,93, 41,87, 48,99, 111,93, 113,86, 121,97, 123,54, 129,81, 131,59, 133,44, 145,28, 147,39, 147,52, 157,93, 166,97, 167,10, 169,80, 172,72; LCMS: MH= 382; Análisis calculado para $C_{19}H_{15}N_3O_6$ + 0,1 H_2O: C, 59,56; H, 4,00; N, 10,97. Experimental: C, 59,26; H, 3,45; N, 10,80.

5.100 [2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-amida de ácido benzo[b]tiofeno-2-carboxílico (como referencia)



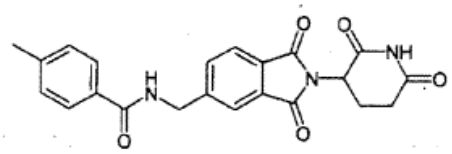
A una mezcla agitada de hidrocloruro e 5-aminometil-2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-isoindol-1,3-diona (0,97 g, 3,00 mmol) y cloruro de benzo{b]tiofeno-2-carbonilo (0,59 g, 3,00 mmol) en MeCN (20 ml), se añadió DIPEA (1,05 ml, 6,00 mmol) a temperatura ambiente bajo nitrógeno. Después de 1 hora, el disolvente se eliminó al vacío y el residuo se disolvió en EtOAc (100 ml). La capa orgánica se lavó con HCl acuosos diluido (2 x 150 ml), agua (100 ml), se secó ($MgSO_4$) y después se concentró. El producto se secó al vacío para dar [2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5 -ilmetil]-amida de ácido benzo[b]tiofeno-2-carboxílico como un sólido blanco (0,75 g, 56% de rendimiento): HPLC: Waters Symmetry C_{18}, 5µm, 3,9 x 150 mm, 1 ml/min, 240 nm, 40/60 CH_3CN/ H_3PO_4 al 0,1%, 7,03 min (96,23 %); mp: 318-320 ^{0}C; ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 1,96 -2,17 (m, 1H, CHH), 2,54 -2,68 (m, 2H, CHH, CHH), 2,78 -3,00 (m, 1H, CHH), 4,68 (d, J= 5,9 Hz, 2H, CH_2), 5,15 (dd, J= 5,4, 12,7 Hz, 1H, CH), 7,39 -7,55 (m, 2H, Ar), 7,79 -8,10 (m, 5H, Ar), 8,16 (s, 1H, Ar), 9,50 (t, J= 5,9 Hz, 1H, NH), 11,13 (s, 1H, NH); ^{13}C RMN (DMSO-d_6) δ 21,99, 30,93, 42,64, 49,01, 122,07, 122,83, 123,63, 124,97, 125,25, 126,32, 129,93, 131,66, 133,54, 139,10, 139,27, 140,25, 147,13, 161,80, 166,96, 167,10, 169,82, 172,73; LCMS: MH = 448; Análisis calculado para $C_{23}H_{17}N_3O_5S$: C, 61,74; H, 3,83; N, 9,39. Experimental: C, 61,59; H, 3,53; N, 9,29.

5.101 N-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-S-ilmetil]-4-metoxi-benzamida (como referencia)



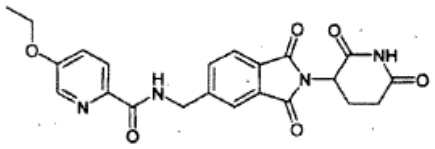
A una mezcla agitada de hidrocloruro de 5-aminometil-2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-isoindol-1,3-diona (0,97 g, 3,00 mmol) y cloruro de 4-metoxi-benzoilo (0,51 g, 3,00 mmol) en MeCN (20 ml), se añadió DIPEA (1,05 ml, 6,00 mmol) a temperatura ambiente bajo nitrógeno. Después de 1 hora, el producto se aisló por filtración, se lavó con MeCN (10 ml) y se secó al vacío para dar N-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-4-metoxi-benzamida como un sólido blanco (0,99 g, 79% de rendimiento): HPLC: Waters Symmetry C_{18}, 5µm, 3,9 x 150 mm, 1 ml/min, 240 nm, 40/60 CH_3CN/ H_3PO_4 al 0,1%, 3,58 min (97,92 %); mp: 215-217 °C; ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 1,94 -2,20 (m, 1H, CHH), 2,39 -2,70 (m, 2H, CHH, CHH), 2,78 -3,04 (m, 1H, CHH), 3,82 (s, 3H, CH_3), 4,63 (d, J= 5,9 Hz, 2H, CH_2), 5,14 (dd, J= 5,4, 12,7 Hz, 1H, CH), 7,02 (d, J= 8,9 Hz, 2H, Ar), 7,76 -7,97 (m, 5H, Ar), 9,08 (t, J= 5,9 Hz, 1H, NH), 11,12 (s, 1H, NH); ^{13}C RMN (DMSO-d_6) δ 21,99, 30,93, 42,55, 48,99, 55,37, 113,60, 121,91, 123,53, 126,11, 129,11, 129,74, 131,59, 133,40, 147,87, 161,75, 165,91, 167,00, 167,15, 169,82, 172,73; LCMS: MH = 422; Análisis calculado para $C_{22}H_{,9}N_3O_6$: C, 62,70; H, 4,54; N, 9,97. Experimental: C, 62,40; H, 4,46; N, 10,12.

5.102 N-12-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil] -4-metil-benzamida (como referencia)



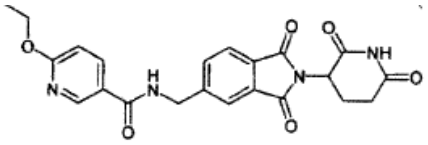
A una mezcla agitada de hidrocloruro de 5-aminometil-2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-isoindol-1,3-diona (0,97 g, 3,00 mmol) y cloruro de 4-metil-benzoilo (0,46 g, 3,00 mmol) en MeCN (20 ml), se añadió DIPEA (1:05 ml, 6,00 mmol) a temperatura ambiente bajo nitrógeno. Después de 1 hora, el disolvente se eliminó al vacío y el residuo se disolvió en EtOAc (100 ml). La capa orgánica se lavó con HCl acuoso diluido (2 x 150 ml), agua (100 ml), se secó ($MgSO_4$) y después se concentró. El producto se trituró en Et_2O (50 ml) durante 18 horas después se filtró y se secó al vacío para dar N-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-4-metilbenzamida como un sólido blanco (0,85 g, 70% de rendimiento): HPLC: Waters Symmetry C_{18}, 5µm, 3,9 x 150 mm, 1 ml/min, 240 nm, 40/60 CH_3CN/H_3PO_4 al 0,1%, 4,48 min (96,54 %); mp: 194-196 °C; ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 1,97 -2,14 (m, 1H, CHH), 2,36 (s, 3H, CH_3), 2,44 -2,71 (m, 2H, M_{01}), 2,78 -3,04 (m, 1H, CHH), 4,63 (d, J= 5,9 Hz, 2H, CH_2), 5,14 (dd, J= 5,4, 12,9 Hz, 1H, CH), 7,30 (d, J= 7,9 Hz, 2H, Ar), 7,75 -7,86 (m, 4H, Ar), 7,90 (d, J= 7,6 Hz, 1H, Ar), 9,14 (t, J= 5,9 Hz, 1H, NH), 11,12 (s, 1H, NH); ^{13}C RMN (DMSO-d_6) δ 20,96, 21,99, 30,93, 42,57, 49,01, 121,95, 123,53, 127,27, 128,91, 129,77, 131,14, 131,60, 133,42, 141,37, 147,73, 166,30, 166,99, 167,13, 169,80, 172,72; LCMS: MH = 406; Análisis calculado para $C_{22}H_{19}N_3O_3$ + 0,1 H_2O: C, 64,89; H, 4,75; N, 10,32. Experimental: C, 64,72; H, 4,70;N, 10,15.

5.103 [2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-amida de ácido 5-etoxi-piridina-2-carboxílico (como referencia)



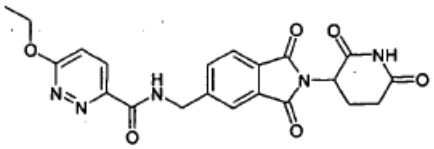
Una mezcla agitada de ácido 5-etoxi-piridina-2-carboxílico (0,50 g, 3,00 mmol) y CDI (0,54 g, 3,30 mmol) en N,N-dimetilformamida (20 ml) se calentó hasta 40 °C bajo nitrógeno. Después de 1 hora, se añadió metano sulfonato de 5-aminometil-2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-isoindol-1,3-diona (1,15 g, 3,00 mmol) y la mezcla se calentó a 40 °C durante 1,5 horas. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se añadió agua (40 ml). Después de 2 horas, los sólidos se aislaron por filtración. El producto se disolvió en MeOH (200 ml) y se trató con carbono decolorante. El carbono se eliminó por filtración y el filtrado se concentró hasta que se observó la precipitación. El producto se aisló por filtración, se lavó con MeOH (5 ml) y se secó al vacío para dar [2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-amida de ácido 5-etoxi-piridina-2-carboxílico como un sólido blanco (0,89 g, 68% de rendimiento): HPLC: Waters Symmetry C_{18}, 5µm, 3,9 x 150 mm, 1 ml/min, 240 nm, 40/60 CH_3CN/H_3PO_4 al 0,1%, 4,24 min (99,33 %); mp: 185-187 °C; ^1H ^1H RMN (DMSO-d_6) δ 1,37 (t, J= 7,0 Hz, 3H, CH_3), 1,95 -2,16 (m, 1H, CHH), 2,40 -2,70 (m, 2H, CHH, CHH), 2,78 -3,01 (m, 1H, CHH), 4,19 (q, J= 7,0 Hz, 2H, CH_2), 4,63 (d, J= 6,2 Hz, 2H, CH_2), 5,14 (dd, J= 5,4, 12,9 Hz, 1H, CH), 7,53 (dd, J= 2,9, 8,8 Hz, 1H, Ar), 7,74 -7,93 (m, 3H, Ar), 8,00 (d, J= 8,7 Hz, 1H, Ar), 8,32 (d, J = 2,5 Hz, 1H, Ar), 9,42 (t, J= 6,4 Hz, 1H, NH), 11,11 (s, 1H, NH); ^{13}C RMN (DMSO-d_6) δ 14,40, 21,99, 30,93, 42,30, 48,99, 64,07, 121,27, 122,07, 123,39, 123,50, 129,74, 131,54, 133,54, 136,79, 142,16, 147,74, 156,99, 164,09, 167,00, 167,15, 169,80, 172,73; LCMS: MH = 437; Análisis calculado para $C_{22}H_{20}N_4O_6$: C, 60,55; H, 4,62; N, 12,84. Experimental: C, 60,19; H, 4,53; N, 12,71.

5.104 N-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-6-etoxi-nicotinamida (como referencia)



Una mezcla agitada de ácido 6-etoxi-nicotínico (0,50 g, 3,00 mmol) y CDI (0,54 g, 3,30 mmol) en N,N-dimetilformamida (20 ml) se calentó hasta 40 °C bajo nitrógeno. Después de 1 hora, se añadió metano sulfonato de 5-aminometil-2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-isoindol-1,3-diona (1,15 g, 3,00 mmol) y la mezcla se calentó a 40 °C durante 1,5 horas. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se añadió agua (40 ml). El disolvente se eliminó al vacío y el producto crudo se purificó por cromatografía en columna (EtOAc/ hexanos). Las fracciones de producto se combinaron, se concentraron y el residuo se trituró in Et_20 (20 ml) durante 18 horas. El producto se aisló por filtración y se secó al vacío para dar N-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-6-etoxi-nicotinamida como un sólido blanco (1,11 g, 85% de rendimiento): HPLC: Waters Symmetry C_{18}, 5µm, 3,9 x 150 mm, 1 ml/min, 240 nm, 40/60 CH_3CN/H_3PO_4 al 0,1%, 3,04 min (98,73 %); mp: 243-245 °C; ^1H RMN (DMSO-d_6) δ 1,33 (t, J= 7,1 Hz, 3H, CH_3), 1,96 -2,16 (m, 1H, CHH), 2,41-2,69 (m, 2H, CHH, CHH), 2,79 -3,00 (m, 1H, CHH), 4,37 (q, J= 7,1 Hz, 2H, CH_2), 4,65 (d, J= 5,9 Hz, 2H, CH_2), 5,15 (dd, J= 5,4, 12,7 Hz, 1H, CH), 6,88 (dd, J= 0,7, 8,8 Hz, 1H, Ar), 7,77 -7,94 (m, 3H, Ar), 8,16 (dd, J = 2,6, 8,7 Hz, 1H, Ar), 8,71 (dd, J = 0,8, 2,5 Hz, 1H, Ar), 9,21 (t, J = 5,9 Hz, 1H, NH), 11,12 (s, 1H, NH); ^{13}C RMN (DMSO-d_6) δ 14,41, 21,99, 30,93, 42,51, 49,01, 61,84, 110,27, 121,99, 123,04, 123,55, 129,82, 131,62, 133,44, 138,18, 147,13, 147,48, 164,79, 165,00, 166,97, 167,12, 169,80, 172,72; LCMS: MH = 437; Análisis calculado para $C_{22}H_{20}N_4O_6$ + 0,1 H_2O: C, 60,30; H, 4,65; N, 12,78. Experimental: C, 60,08; H, 4,62; N, 12,77.

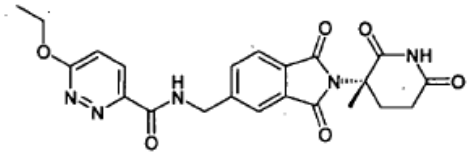
5.105 [2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5ilmetil]-amida de ácido 6-etoxi-piridazina-3-carboxílico



Una mezcla agitada de ácido 6-etoxi-piridazina-3-carboxílico (0,50 g, 3,00 mmol) y CDI (0,54 g, 3,30 mmol) en N,N-dimetilformamida (20 ml) se calentó hasta 40 °C bajo nitrógeno. Después de 1 hora, se añadió metano sulfonato de 5-aminometil-2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-isoindol-1,3-diona (1,15 g, 3,00 mmol) y la mezcla se calentó a 40 °C durante 1,5 horas. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y agua (40 ml) se añadió. Después de 1 hora, el producto se aisló por filtración, se lavó con agua (10 ml) y se secó al vacío para dar [2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-amida de ácido 6-etoxi-piridazina-3-carboxílico como un sólido blanco

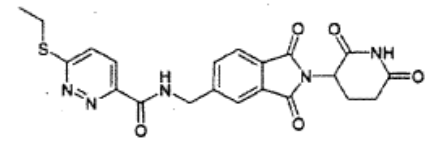
(1,15 g, 88% de rendimiento): HPLC: Waters Symmetry C_{18}, 5µm, 3,9 x 150 mm, 1 ml/min, 240 nm, 30/70 CH_3CN/ H_3PO_4 al 0,1%, 6,89 min (98,61 %); mp: 238-240 °C; ^1H RMN (DMSO-d_6) δ 1,42 (t, J = 7,1 Hz, 3H, CH_3), 1,96 -2,14 (m, 1H, CHH), 2,42 -2,69 (m, 2H, CHH, CHH), 2,78 -3,01 (m, 1H, CHH), 4,58 (q, J= 7,0 Hz, 2H, CH_2), 4,68 (d, J= 6,2 Hz, 2H, CH_2), 5,14 (dd, J= 5,4, 12,9 Hz, 1H, CH), 7,35 (d, J= 9,1 Hz, 1H, Ar), 7,76 -7,95 (m, 3H, Ar), 8,09 (d, J = 9,1 Hz, 1H, Ar), 9,85 (t, J = 6,2 Hz, 1H, NH), 11,12 (s, 1H, NH); ^{13}C RMN (DMSO-d_6) δ 14,28, 21,99, 30,93, 42,39, 48,99, 63,47, 117,91, 122,10, 123,53, 128,83, 129,82, 131,59, 133,57, 147,30, 149,11, 162,93, 165,86, 166,99, 167,13, 169,83, 172,75; LCMS: MH = 438; Análisis calculado para $C_{21}H_{19}N_5O_6$: C, 57,66; H, 4,38; N, 16,01. Experimental: C, 57,32; H, 4,16;N, 15,80.

5.106 [2-(3-metil-2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-amida de ácido 6-etoxi-piridazina-3-carboxílico



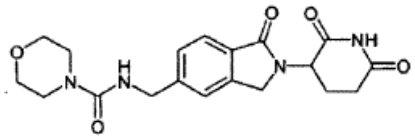
Una mezcla agitada de ácido 6-etoxi-piridazina-3-carboxílico (0,34 g, 2,00 mmol) y CDI (0,36 g, 2,20 mmol) en N,N-dimetilformamida (20 ml) se calentó hasta 40 °C bajo nitrógeno. Después de 1 hora, se añadió hidrocloruro de 5-aminometil-2-(3-metil-2,6-dioxo-piperidin-3-il)-isoindol-1,3-diona (0,68 g, 2,00 mmol) y la mezcla se calentó a 40 °C durante 1,5 horas. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y agua (40 ml) se añadió. Después de 1 hora, el producto se aisló por filtración, se lavó con agua (10 ml) y se secó al vacío para dar [2-(3-metil-2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-amida de ácido 6-etoxi-piridazina-3-carboxílico como un sólido blanco (0,54 g, 60% de rendimiento): HPLC: Waters Symmetry C_{18}, 5µm, 3,9 x 150 mm, 1 ml/min, 240 nm, 30/70 CH_3CN/ H_3PO_4 al 0,1%, 9,24 min (99,01 %); mp: 126-128 °C; ^1H RMN (DMSO-d_6) δ 1,41 (t, J= 7,1 Hz, 3H, CH_3), 1,88 (s, 3H, CH_3), 1,97 -2,13 (m, 1H, CHH), 2,52 -2,62 (m, 2H, CHH, CHH), 2,61-2,78 (m, 1H, CHH), 4,58 (q, J = 7,1 Hz, 2H, CH_2), 4,65 (d, J= 6,2 Hz, 2H, CH_2), 7,35 (d, J = 9,1 Hz, 1H, Ar), 7,81 (s, 3H, Ar), 8,08 (d, J = 9,1 Hz, 1H, Ar), 9,84 (t, J = 6,3 Hz, 1H, NH), 11,01 (s, 1H, NH); ^{13}C RMN (DMSO-d_6) δ 14,28, 21,00, 28,57, 29,09, 42,38, 58,75, 63,47, 117,91, 121,75, 123,16, 128,80, 129,65, 131,37, 133,53, 147,14, 149,10, 162,90, 165,86, 167,73, 167,88, 172,14, 172,19; LCMS: MH = 452; Análisis calculado para $C_{22}H_{21}N_5O_6$ + 0,25 H_20: C, 57,96; H, 4,75; N, 15,36, Experimental: C, 57,66; H, 4,61; N, 15,14.

5.107 [2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-amida de ácido 6-etilsulfanil-piridazina-3-carboxílico



Una mezcla agitada de ácido 6-etilsulfanil-piridazina-3-carboxílico (0,37 g, 2,00 mmol) y CDI (0,36 g, 2,20 mmol) en N,N-dimetilformamida (20 ml) se calentó hasta 40 °C bajo nitrógeno. Después de 1 hora, se añadió metano sulfonato de 5-aminometil-2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-isoindol-1,3-diona (0,77 g, 2,00 mmol) y la mezcla se calentó a 40 °C durante 1,5 horas. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se añadió agua (40 ml). Después de 2 horas, el producto se aisló por filtración, se lavó con agua (10 ml) y se secó al vacío para dar ácido [2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-amida de 6-etilsulfanil-piridazina-3-carboxílico como un sólido blanco (0,78 g, 86% de rendimiento): HPLC: Waters Symmetry C_{18}, 5µm, 3,9 x 150 mm, 1 ml/min, 240 nm, 40160 CH_3CN/H_3PO_4 al 0,1%, 4,43 min (96,78 %); mp: 205-207 °C; ^1H RMN (DMSO-d_6) δ 1,38 (t, J= 7,3 Hz, 3H, CH_3), 1,98 -2,13 (m, 1H, CHH), 2,43 -2,69 (m, 2H, CHH, CHH), 2,79 -3,00 (m, 1H, CHH), 3,24 -3,42 (m, 2H, CH_2), 4,69 (d, J= 6,2 Hz, 2H, CH_2), 5,15 (dd, J= 5,3, 12,8 Hz, 1H, CH), 7,75 -7,93 (m, 4H, Ar), 7,97 (d, J= 9,1 Hz, 1H, Ar), 9,98 (t, J= 6,3 Hz, 5H, NH), 11,13 (s, 1H, NH); ^{13}C RMN (DMSO-d_6) δ 14,18, 21,99, 24,01, 30,93, 42,42, 48,99, 122,15, 123,53, 124,92, 126,89, 129,85, 131,57, 133,60, 147,19, 149,74, 162,99, 165,00, 166,97, 167,12, 169,82, 172,73; LCMS: MH = 454; Análisis calculado para $C_{21}H_{19}N_5O_5S$:C, 55,62; H, 4,22;N, 15,44. Experimental: C, 55,43; H, 4,09; N, 15,22.

5.108 [2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-amida de ácido morfolina-4-carboxílico (como referencia)



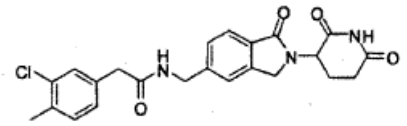
A una mezcla agitada de 3-(5-aminometil-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piperidina-2,6-diona (0,37 g, 1 mmol) y

trietilamina (0,30 ml, 2,2 mmol) en acetonitrilo (10 ml) se añadió cloruro de morfolina-4-carbonilo (012 ml, 1,05 mmol) a temperatura ambiente bajo nitrógeno. Después de 4 horas, la mezcla de reacción se filtró y se enjuagó con acetonitrilo (30 ml) y el filtrado se concentró en el rota-vap. El residuo se agitó con 20 ml de mezcla de acetonitrilo y agua (1:1). La suspensión resultante se filtró para dar [2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-amida de ácido morfolina-4-carboxílico como un sólido blanco (0,08 g, 20% de rendimiento): HPLC: Waters Nova-Pak columna C18, 3,9x150 mm, 4 gm; gradiente CH_3CN/ H_3P0_4 acuoso al 0,1%, 10 min, 1,0ml/min, 4,8 min (96 %); mp: 208-210 ^{0}C; ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 1,92 -2,07 (m, 1H, CHH), 239 (qd, J= 4,4, 13,3 Hz, 1H, CHH), 2,55 -2,66 (m, 1H, CHH), 2,84 -2,99 (m, 1H, CHH), 3,27 -3,32 (m, 4H, CH_2+CH_2), 3,52 -3,59 (m, 4H, CH_2+CH_2), 4,25 -4,49 (m, 4H, CH_2+CH_2), 5,11 (dd, J = 5,0, 13,3 Hz, 1H, CHN), 7,22 (t, J = 5,8 Hz, 1H, Ar), 7,40 (d, J = 7,9 Hz, 1H, Ar), 7,47 (s, 1H, NH), 7,67 (d, J = 7,9 Hz, 1H, Ar), 10,98 (s, 1H, NH); ^{13}C RMN (DMSO-d_6) δ 22,51, 31,20, 43,54, 43,86, 47,10, 51,56, 65,92, 121,88, 122,77, 126,89, 130,11, 142,23, 145,28, 157,57, 168,02, 171,01, 172,86; LCMS: MH = 387; Análisis calculado para $C_{19}H_{22}N_4O_{5+}$ 0,6 H2O: C, 57,45; H, 5,89; N, 14,10. Experimental: C, 57,10; H, 6,07; N, 13,97.

5.109 ESQUEMA SINTÉTICO GENERAL A

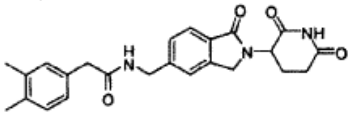
Una mezcla de ácido carboxílico apropiado (1,0 mmol) y CDI (0,17 g, 1,05 mmol) en DMF (10 ml) se calienta a 40 °C durante 2 horas. Después, se añade metano sulfonato de 3-(5-aminometil-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piperidina-2,6-diona (0,37 g, 1,0 mmol), y la mezcla se agita durante 6 horas adicionales. La mezcla se enfría y se evapora al vacío, y el residuo se purifica por HPLC preparativa. El Esquema Sintético A puede utilizarse para preparar los siguientes compuestos.

5.109.1 2-(3-cloro-4-metilfenil)-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil) acetamida (como referencia)



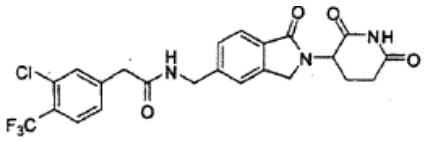
Utilizando el Esquema Sintético A, 2-(3-cloro-4-metilfenil)-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil) acetamida puede prepararse a partir de ácido 2-(3-cloro-4-metilfenil)acético.

5.109.2 2-(3,4-dimetilfenil)-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il) metil)acetamida (como referencia)



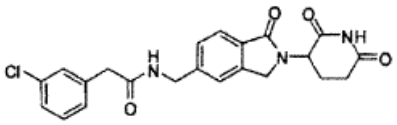
Utilizando el Esquema Sintético A, 2-(3,4-dimetilfenil)-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil) acetamida puede prepararse a partir de ácido 2-(3,4-dimetilfenil)acético.

5.109.3 2-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)acetamida (como referencia)



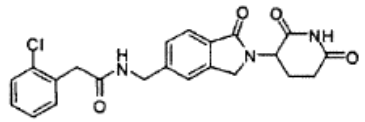
Utilizando el Esquema Sintético A, 2-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-N-4(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il) metil)acetamida puede prepararse a partir de ácido 2-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenil)acético.

5.109.4 2-(3-clorofenil)-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)acetamida (como referencia)



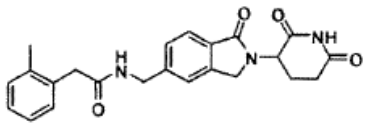
Utilizando el Esquema Sintético A, 2-(3-clorofenil)-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1oxoisoindolin-5-il)metil)acetamida puede prepararse a partir de 2-(3-clorofenil)acético.

5.109.5 2-(2-clorofenil)-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il) metil)acetamida (como referencia)



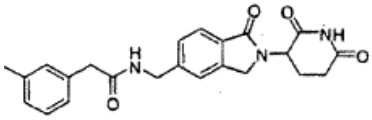
Utilizando el Esquema Sintético A, 2-(2-clorofenil)-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)acetamida puede prepararse a partir de ácido 2-(3-clorofenil)acético.

5.109.6 N-(((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2-O-tolilacetamida (como referencia)



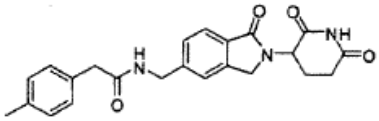
Utilizando el Esquema Sintético A, N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2-o-tolilacetamida puede prepararse a partir de ácido o-tolilacético.

5.109.7 N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2-M-tolilacetamida (como referencia)



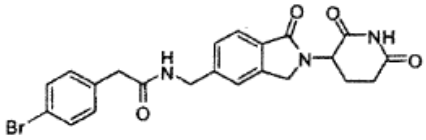
Utilizando el Esquema Sintético A, N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2-m-tolilacetamida puede prepararse a partir de ácido m-tolilacético.

5.109.8 N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2-P-tolilacetamida (como referencia)



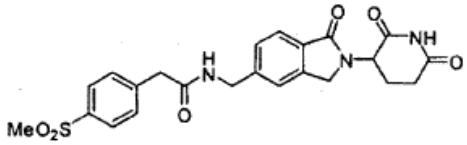
Utilizando el Esquema Sintético A, N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2-p-tolilacetamida puede prepararse a partir de ácido p-tolilacético.

5.109.9 2-(4-bromofenil)-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il) metil)acetamida (como referencia)



Utilizando el Esquema Sintético A, 2-(4-bromofenil)-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)acetamida puede prepararse a partir de ácido 2-(4-bromofenil)acético.

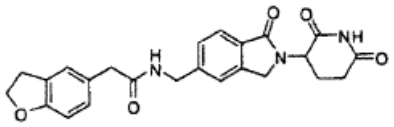
5.109.10 N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2-(4-(metilsulfonil)fenil) acetamida (como referencia)



Utilizando el Esquema Sintético A, N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2-(4-(metilsulfonil)fenil) acetamida puede prepararse a partir de ácido 2-(4-(metilsulfonil)fenil)acético.

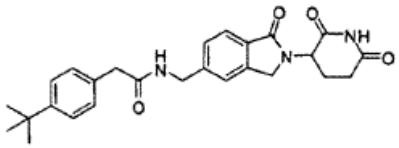
5.109.11 2-(2,3-dihidrobenzofuran-5-il)-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil) acetamida (como

referencia)



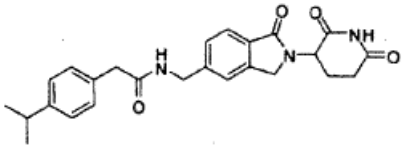
Utilizando el Esquema Sintético A, 2-(2,3-dihidrobenzofuran-5-il)-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il) metil)acetamida puede prepararse a partir de ácido 2-(2,3-dihidrobenzofuran-5-il)acético.

5.109.12 2-(4-terc-butilfenil)-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oXOisoindolin -5-il)metil)acetamida (como referencia)



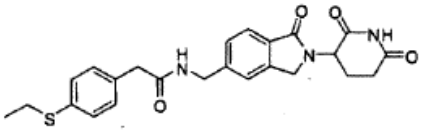
Utilizando el Esquema Sintético A, 2-(4-terc-butilfenil)-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil) acetamida puede prepararse a partir de ácido 2-(4-terc-butilfenil)acético.

5.109.13 2-(4-iso-propilfenil)-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5 -il)metil)acetamida (como referencia)



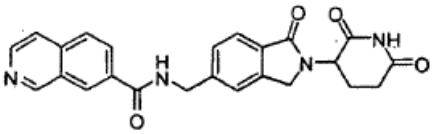
Utilizando el Esquema Sintético A, 2-(4-iso-propilfenil)-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil) acetamida puede prepararse a partir de ácido 2-(4-iso-propilfenil)acético.

5.109.14 N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2-(4-(etiltio)fenil)acetamida (como referencia)



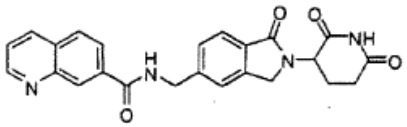
Utilizando el Esquema Sintético A, N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2-(4-(etiltio)fenil) acetamida puede prepararse a partir de ácido 2-(4-(etiltio)fenil)acético.

5.109.15 N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)ISOquinolinA -7-carboxamida (como referencia)



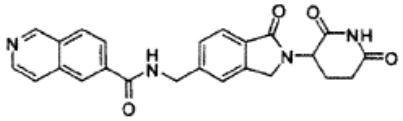
Utilizando el Esquema Sintético A, N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)isoquinolina-7-carboxamida puede prepararse a partir de ácido isoquinolina-7-carboxílico.

5.109.16 N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)quinolina-7-carboxamida (como referencia)



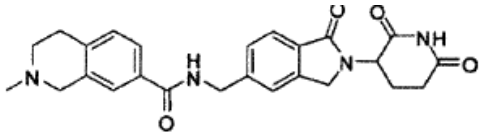
Utilizando el Esquema Sintético A, N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)quinolina-7-carboxamida puede prepararse a partir de ácido quinolina-7-carboxílico.

5.109.17 N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)isoquinolina -6-carboxamida (como referencia)



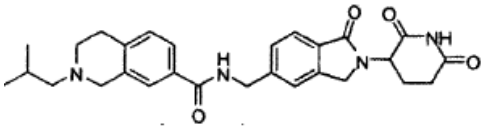
Utilizando el Esquema Sintético A, N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)isoquinolina-6-carboxamida puede prepararse a partir de ácido isoquinolina-6-carboxílico.

5.109.18 N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-7-carboxamida (como referencia)



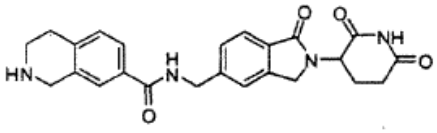
Utilizando el Esquema Sintético A, N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-7-carboxamida puede prepararse a partir de ácido 2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-7-carboxílico.

5.109.19 N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2-ISOBUTil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-7-carboxamida (como referencia)



Utilizando el Esquema Sintético A, N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2-isobutil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-7-carboxamida puede prepararse a partir de ácido 2-isobutil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-7-carboxílico.

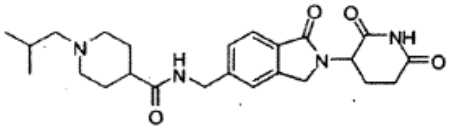
5.109.20 N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-7-carboxamida (como referencia)



Etapa 1: Utilizando el Esquema Sintético A, 7-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolina-2(1H)-carboxilato de terc-butilo puede prepararse a partir de ácido 2-(terc-butoxicarbonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-7-carboxílico.

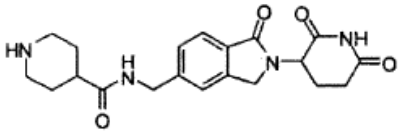
Etapa 2: Una mezcla de 7-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolina-2(1H)-carboxilato de terc-butilo (0,53 g, 1,0 mmol) en cloruro de metileno (100 ml) es tratada con HCl (5 ml de una solución 2N en éter dietílico), y se agita a temperatura ambiente durante 48 horas. La mezcla se evapora al vacío, y se tritura en acetato de etilo (10 ml), se filtra, y se seca al vacío.

5.109.21 N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-1-isobutilpiperidina-4-carboxamida (como referencia)



Utilizando el Esquema Sintético A, N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-1-isobutilpiperidina-4-carboxamida se preparará a partir de ácido 1-isobutilpiperidina-4-carboxílico.

5.109.22 N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)piperidina-4-carboxamida (como referencia)



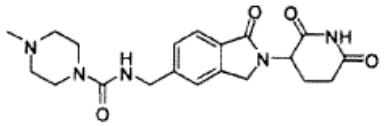
Etapa 1: Utilizando el Esquema Sintético A, 4-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metilcarbamoil) piperidina-1-carboxilato de terc-butilo puede prepararse a partir de ácido 1-(tertbutoxicarbonil)piperidina-4-carboxílico.

Etapa 2: Una mezcla de 4-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metilcarbamoil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (0,48 g, 1,0 mmol) en cloruro de metileno (100 ml) es tratada con HCl (5 ml de una solución 2N en éter dietílico), y se agitó a temperatura ambiente durante 48 horas. La mezcla se evaporó al vacío, y se trituró en acetato de etilo (10 ml), se filtró, y se secó al vacío.

5.110 ESQUEMA SINTÉTICO GENERAL B

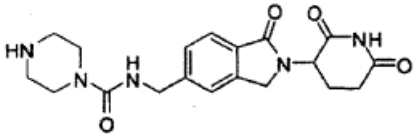
Una mezcla del material de partida de amino apropiado (4,0 mmol), TEA (0,80 g, 8,0 mmol), y piridina (0,31 g, 4,0 mmol) se enfría hasta 0 °C. Después, se añade fosgeno (1,9 ml de una solución al 20% en tolueno) o cloroformato de p-nitrofenilo (0,77 g, 3,8 mmol), y procede agitación durante 30 minutos. Después, se añaden metano sulfonato de 3-(5-aminometil-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piperadina-2,6-diona (1,1 g, 3,0 mmol) y TEA (0,80 g, 8,0 mmol), y la mezcla se agita durante 6 horas adicionales. La mezcla se enfría y se evapora al vacío, y el residuo se purifica por HPLC preparativa. Los siguientes compuestos pueden fabricarse utilizando el Esquema Sintético B.

5.110.1 N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-4-metilpiperazina-1-carboxamida (como referencia)



Utilizando el Esquema Sintético B, N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-4-metilpiperazina-1-carboxamida puede prepararse a partir de 1-metilpiperazina.

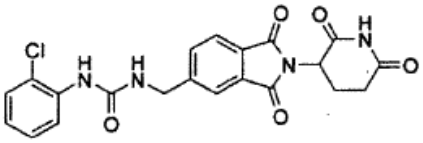
5.110.2 N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)piperazina -1-carboxamida (como referencia)



Etapa 1: Utilizando el Esquema Sintético A, 4-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metilcarbamoil) piperazina-1-carboxilato de terc-butilo puede prepararse a partir depiperazina-1-carboxilato de terc-butilo.

Etapa 2: Una mezcla de 4-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metilcarbamoil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (0,49 g, 1,0 mmol) en cloruro de metileno (100 ml) es tratada con HCl (5 ml de una solución 2N en éter dietílico), y se agita a temperatura ambiente durante 48 horas. La mezcla se evapora al vacío, y se tritura en acetato de etilo (10 ml), se filtra, y se seca al vacío.

5.111 1-(2-cloro-fenil)-3-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-urea (como referencia)



Etapa 1: Una mezcla de anhídrido 4-bromoftálico (10,0 g, 44,1 mmol), hidrocloruro de rac-a-aminoglutarimida (7,25 g, 44,0 mmol) y acetato de sodio (3,61 g, 44,0 mmol) en ácido acético (150 ml) se calentó hasta reflujo durante toda la noche. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, y el disolvente se evaporó al vacío. El residuo se agitó en agua (170 ml) durante 3 horas, y el sólido resultante se filtró, se lavó con agua adicional (80 ml), y se secó al vacío, para producir 13,8 g de 5-bromo-2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-isoindol-1,3-diona, en 93% de rendimiento; ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 2,03-2,10 (m, 1H), 2,43-2,63 (m, 2H), 2,82-2,97 (m, 1H), 5,17 (dd, J = 12,8 Hz, J = 5,3 Hz, 1H), 7,85-7,88 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 8,10 (dd, J = 7,9 Hz, J = 1,7 Hz, 1H), 8,16 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 11,15 (s, 1H); ^{13}C RMN

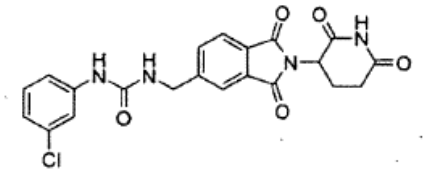
(DMSO-d_6) δ 21,9, 30,9, 49,2, 125,3, 126,4, 128,5, 130,1, 133,2, 137,6, 165,9, 166,4, 169,7, 172,7; Análisis calculado para $C_{13}H_9N_2O_4Br$: C, 46,32; H, 2,69;N, 8,31. Experimental: C, 46,23; H, 2,47;N, 8,41.

Etapa 2: DMF (300 ml) se desgasificó a través de burbujeo de nitrógeno durante 1 hora y se añadieron 5-bromo-2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-isoindol-1,3-diona (13,7 g, 40,6 mmol), cianuro de zinc (2,86 g, 24,4 mmol), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0,74 g, 0,80 mmol) y 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (0,90 g, 1,6 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta 120 °C durante 3 horas, se enfrió hasta 60 °C, y se filtró a través de Celite. El filtrante se lavó con DMF adicional (160 ml), y el filtrado se evaporó al vacío. El residuo se agitó en agua (300 ml) durante 2 días y se filtró, se lavó con agua adicional, y se secó al vacío. El sólido resultante se trituró con acetona (300 ml) durante 1 hora y se filtró, y el sólido se lavó con acetona adicional (300 ml) y se secó al vacío. El sólido resultante se sometió a reflujo en metanol durante 1 hora, se enfrió hasta temperatura ambiente, se filtró, se lavó con metanol adicional, y se secó para dar 11,1 g de 2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol -5-carbonitrilo, en 96% de rendimiento; mp > 260 °C; ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 2,03-2,12 (m, 1H), 2,43-2,64 (m, 2H), 2,83-2,97 (m, 1H), 5,22 (dd, J = 12,8 Hz, J = 5,2 Hz, 1H), 8,12 (d, J =,7,8 Hz, 1H), 8,38 (dd, J = 7,8 Hz, J = 1,4 Hz, 1H), 8,49 (s, 1H), 11,17 (s, 1H); ^{13}C RMN (DMSO-d_6) δ 21,8, 30,9, 49,3, 117,0, 117,4, 124,2, 127,3, 131,8, 134,5, 139,1, 165,6, 165,9, 169,5, 172,7; Análisis calculado para $C_{14}H_9N_3O_4$ + 0,3 H_2O: C, 58,26; H, 3,35; N, 14,56. Experimental: C, 58,01; H, 3,01; N, 14,37.

Etapa 3: Una mezcla de 2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-carbonitrilo (1,00 g, 3,53 mmol), HCl 4N (4,5 ml), Pd-C al 10% (0,1 g) y carbono decolorante (0,06 g) en DMF (30 ml) se hidrogenó a 50 psi durante toda la noche. Se añadió agua (5 ml), y la mezcla de reacción se filtró a través de Celite. El filtrante se lavó con metanol (10 ml). El filtrado se concentró, y el residuo se co-evaporó con etanol (4 x 5 ml). El sólido resultante se trituró con etanol (5 ml) durante 1 hora, se filtró, se lavó con etanol adicional (10 ml), y se secó para dar 0,97 g de hidrocloruro de 5-aminometil-2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-isoindol-1,3-diona como un sólido blanco, en 85% de rendimiento; mp > 260 °C; ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 2,05-2,12 (m, 1H), 2,45-2,63 (m, 2H), 2,83-2,98 (m, 1H), 4,24 (s, 2H), 5,18 (dd, J = 12,6 Hz, J = 5,4 Hz, 1H), 7,96-8,03 (m, 2H), 8,11 (s, 1H), 8,73 (br, 3H), 11,15 (s, 1H); ^{13}C RMN (DMSO-d_6) δ 22,0, 30,9, 41,7, 49,1, 123,6, 123,9, 131,0, 131,5, 135,4, 141,5, 166,8, 166,9, 169,8, 172,7; Análisis calculado para $C_{14}H_{14}N_3O_4Cl$ + 0,15 H_2O: C, 51,51; H, 4,42; N, 12,87. Experimental: C, 51,16; H, 4,40; N, 12,59.

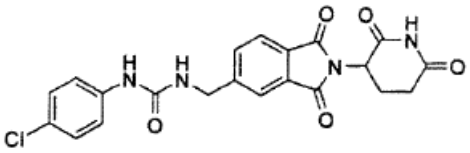
Etapa 4: Una mezcla de hidrocloruro de 5-aminometil-2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-isoindol-1,3-diona (0,97 g, 3,0 mmol), isocianato de 2-clorofenilo (0,36 ml, 3,0 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (1:05 ml, 6,00 mmol) en THF (20 ml) se agitó a 40 °C durante toda la noche. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, y el disolvente se eliminó al vacío. El residuo se disolvió en acetato de etilo (100 ml) y se lavó con HCl acuoso diluido (2 x 150 ml) y agua (2 x 150 ml). Durante este lavado, precipitó un sólido. El mismo se filtró y se lavó con agua adicional. La fase orgánica del filtrado se secó ($MgSO_4$), y el disolvente se eliminó al vacío. Los sólidos combinados se agitaron en éter durante 3 horas y se filtraron, para dar 1,2 g del producto, en 92% de rendimiento; mp 238-240 °C; HPLC, Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 mm, 5 µm, 1 ml/min, 240 nm, 40/60 CH_3CN/H_3PO_4 al 0,1%, 4,34 (98,10%); ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 1,99-2,08 (m, 1H), 2,50-2,63 (m, 2H), 2,82-2,95 (m, 1H), 4,51 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 5,15 (dd, J = 12,6 Hz, J = 5,3 Hz, 1H), 6,94-7,43 (m, 3H), 7,65 (t, J = 5,8 Hz, 1 H), 7,79-8,14 (m, 4H), 8,24 (s, 1H), 11,13 (s, 1H); ^{13}C RMN (DMSO-d_6) δ 22,0, 30,9, 42,6, 49,0, 121,1, 121,6, 121,7, 122,8, 123,6, 127,5, 129,1, 129,8, 131,7, 133,3, 136,5, 148,2, 154,9, 167,0, 167,2, 169,8, 172,7; Análisis calculado para $C_{21}H_{17}N_4O_5Cl$ + 0,1 H_20: C, 56,98; H, 3,92; N, 12,66. Experimental: C, 56,71; H, 4,05; N, 12,33.

5.112 1-(3-cloro-fenil)-3-12-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-urea (como referencia)



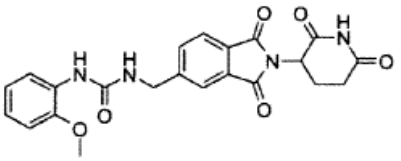
Una mezcla de hidrocloruro de 5-aminometil-2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-isoindol-1,3-diona (0,97 g, 3,0 mmol), isocianato de 3-clorofenilo (0,37 ml, 3,0 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (1,05 ml, 6,00 mmol) en THF (20 ml) se agitó a 40 °C durante toda la noche. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, y el disolvente se eliminó al vacío. El residuo se disolvió en acetato de etilo (150 ml), se lavó con HCl acuoso diluido (2 x 150 ml) y agua (2 x 150 ml), se secó ($MgSO_4$), y se evaporó. El sólido resultante se agitó en éter durante 3 horas y se filtró, para dar 1,2 g del producto, en 92% de rendimiento; mp 214-216 °C; HPLC, Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 mm, 5 µm, 1 ml/min, 240 nm, 40/60 CH_3CN/H_3PO_4 al 0,1%, 4,58 (98,39%); ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 1,99-2,07 (m, 1H), 2,50-2,62 (m, 2H), 2,82-2,95 (m, 1H), 4,47 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 5,14 (dd, J = 12,5 Hz, J = 5,1 Hz, 1H), 6,93-6,98 (m, 2H), 7,22-7,28 (m, 2H), 7,66-7,91 (m, 4H), 8,96 (s, 1H), 11,12 (s, 1H); ^{13}C RMN (DMSO-d_6) δ 22,0, 30,9, 42,7, 49,0, 116,2, 117,2, 120,8, 121,7, 123,5, 129,7, 130,2, 131,6, 133,1, 133,2, 141,9, 148,5, 155,1, 167,0, 167,2, 169,8, 172,7; Análisis calculado para $C_{21}H_{17}N_4O_5Cl$ + 0,1 H_2O: C, 56,98; H, 3,92; N, 12,66. Experimental: C, 56,96; H, 3,70; N, 12,29.

5.113 1-(4-cloro-fenil)-3-12-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-urea (como referencia)



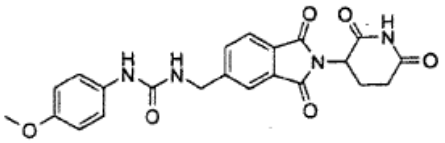
Una mezcla de hidrocloruro de 5-aminometil-2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-isoindol-1,3-diona (0,97 g, 3,0 mmol), isocianato de 4-clorofenilo (0,38 ml, 3,0 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (1,05 ml, 6,00 mmol) en THF (20 ml) se agitó a 40 °C durante 2 días. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente. El sólido se filtró, se lavó con agua (20 ml), se lavó y se secó para dar 0,64 g del producto, en 48% de rendimiento; mp 278-280 °C; HPLC, Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 mm, 5 µm, 1 ml/min, 240 nm, 40/60 CH_3CN/H_3PO_4 al 0,1%, 4,18 (98,85%); ^1H RMN (DMSO-d_6) δ 2,03-2,07 (m, 1H), 2,46-2,62 (m, 2H), 2,82-2,96 (m, 1H), 4,47 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 5,14 (dd, J 12,5 Hz, J = 5,2 Hz, 1H), 6,91 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 7,26 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,44 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 7,77-7,91 (m, 3H), 8,89 (s, 1H), 11,13 (s, 1H); ^{13}C RMN (DMSO-d_6) δ 22,0, 30,9, 42,7, 49,0, 119,3, 121,7, 123,5, 124,7, 128,5, 129,7, 131,6, 133,2, 139,3, 148,6, 155,1, 167,0, 167,2, 169,8, 172,7; Análisis calculado para $C_{21}H_{12}N_4O_5Cl$ + 0,3 H_2O: C, 56,52; H, 3,98; N, 12,55. Experimental: C, 56,19; H, 3,78; N, 12,28.

5.114 1-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-3-(2-metoxi-fenil)-urea (como referencia)



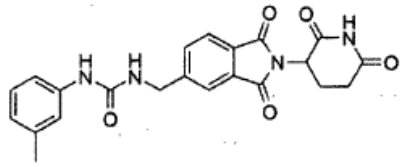
Una mezcla de hidrocloruro de 5-aminometil-2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-isoindol-1,3-diona (0,97 g, 3,0 mmol), isocianato 2-metoxifenil (0,40 ml, 3,0 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (1,05 ml, 6,00 mmol) en THF (20 ml) se agitó a 40 °C durante toda la noche. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, y el disolvente se eliminó al vacío. El residuo se suspendió en una mezcla bifásica de acetato de etilo (150 ml) y HCl acuoso diluido (150 ml). El sólido se filtró y se lavó con agua (50 ml). El sólido resultante se sometió a cromatografía utilizando un gradiente de metanol-CH_2Cl_2, eluyendo el producto a 5:95 metanol-CH_2Cl_2 para dar el producto (0,090 g, 7% de rendimiento); mp 276-278 °C; HPLC, Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 mm, 5 µm, 1 ml/min, 240 nm, 30/70 CH_3CN/H_3PO_4 al 0,1%, 8,93 (98,32%); ^1H RMN (DMSO-d_6) δ 2,02-2,09 (m, 1H), 2,46-2,62 (m, 2H), 2,83-2,95 (m, 1H), 3,84 (s, 3H), 4,48 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 5,15 (dd, J = 12,8 Hz, J = 5,3 Hz, 1H), 6,83-6,99 (m, 3H), 7,51 (t, J = 6,0 Hz, 1 H), 7,78-8,11 (m, 5H), 11,13 (s, 1H); ^{13}C RMN (DMSO-d_6) δ 22,0, 30,9, 42,5, 49,0, 55,6, 110,59, 118,11, 120,4, 121,3, 121,6, 123,5, 129,1, 129,7, 131,6, 133,2, 147,4, 148,6, 155,2, 167,0, 167,2, 169,8, 172,7; Análisis calculado para $C_{22}H_{20}N_4O_6$ + 1,2 H_2O: C, 57,69; H, 4,93; N, 12,23. Experimental: C, 57,63; H, 4,19; N, 11,84.

5.115 1-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-3-(4-metoxi-fenil)-urea (como referencia)



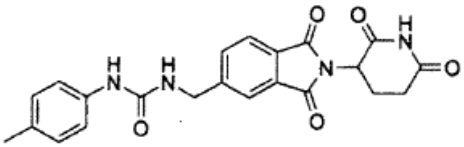
Una mezcla de hidrocloruro de 5-aminometil-2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-isoindol-1,3-diona (0,97 g, 3,0 mmol), isocianato de 4-metoxifenilo (0,39 ml, 3,0 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (1,05 ml, 6,00 mmol) en THF (20 ml) se agitó a 40 °C durante 2 días. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, y el disolvente se eliminó al vacío. El residuo se disolvió en acetato de etilo (150 ml) y se lavó con HCl acuoso diluido (2 x 150 ml) y agua (2 x 150 ml). El disolvente se eliminó al vacío, y el sólido resultante se sometió a cromatografía utilizando un gradiente de metanol-CH_2Cl_2, eluyendo el producto a 5:95 metanol-CH_2C1_2, para dar 0,57 g del producto, en 44% de rendimiento; mp 241-243 °C; HPLC, Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 mm, 5 µm, 1 ml/min, 240 nm, 30/70 CH_3CN/H_3PO_4 al 0,1%, 5,69 (98,79%); ^1H RMN (DMSO-d_6) δ 2,04-2,08 (m, 1H), 2,49-2,63 (m, 2H), 2,85-2,90 (m, 1H), 3,69 (s, 3H), 4,45 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 5,15 (dd, J = 12,6 Hz, J = 5,1 Hz, 1H), 6,75 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 6,80-6,84 (m, 2H), 7,29-7,32 (m, 2H), 7,77-7,91 (m, 3H), 8,51 (s, 1H), 11,13 (s, 1H); ^{13}C RMN (DMSO-d_6) δ 22,0, 30,9, 42,6, 49,0, 55,1, 113,8, 119,6, 121,7, 123,5, 129,6, 131,6, 133,2, 133,3, 148,9, 154,1, 155,5, 167,0, 167,2, 169,8, 172,7; Análisis calculado para $C_{22}H_{20}N_4O_6$: C, 60,55; H, 4,62; N, 12,84. Experimental: C, 60,22; H, 4,35; N, 12,62.

5.116 1-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-3-m-tolil-urea (como referencia)



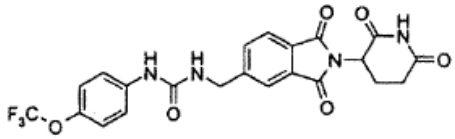
Una mezcla de hidrocloruro de 5-aminometil-2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-isoindol-1,3-diona (0,97 g, 3,0 mmol), isocianato de m-tolilo (0,38 ml, 3,0 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (1,05 ml, 6,00 mmol) en acetonitrilo (20 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El sólido se filtró, se lavó con acetonitrilo adicional (20 ml), y se secó al vacío, proporcionando 0,72 g del producto, en 57% de rendimiento; mp 220-222 °C; HPLC, Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 mm, 5 µm, 1 ml/min, 240 nm, 40/60 CH_3CN/H_3PO_4 al 0,1%, 5,21 (95,95%); ^1H RMN (DMSO-d_6) δ 2,02-2,10 (m, 1H), 2,24 (s, 3H), 2,48-2,63 (m, 2H), 2,83-2,95 (m, 1H), 4,47 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 5,15 (dd, J = 12,6 Hz, J = 5,1 Hz, 1H), 6,72 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 6,83 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 7,07-7,25 (m, 3H), 7,78-7,82 (m, 2H), 7,90 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,64 (s, 1H), 11,12 (s, 1H); ^{13}C RMN (DMSO-d_6) δ 21,2, 22,0, 30,9, 42,6, 49,0, 115,0, 118,4, 121,7, 122,0, 123,5, 128,5, 129,6, 131,6, 133,2, 137,7, 140,2, 148,8, 155,3, 167,0, 167,2, 169,8, 172,7; Análisis calculado para $C_{22}H_{20}N_4O_5$: C, 62,85; H, 4,79; N, 13,33. Experimental: C, 62,54; H, 4,60; N, 13,38.

5.117 1-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-3-p-tolil-urea (como referencia)



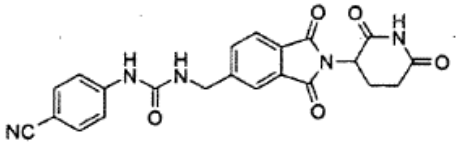
Una mezcla de hidrocloruro de 5-aminometil-2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-isoindol-1,3-diona (0,97 g, 3,0 mmol), isocianato de p-tolilo (0,38 ml, 3,0 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (1,05 ml, 6,00 mmol) en CH_2Cl_2 (20 ml) se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. El sólido se filtró y se lavó con CH_2Cl_2 adicional (20 ml). El sólido se agitó in metanol durante toda la noche, se calentó hasta reflujo durante 3 horas y se filtró. El filtrado se concentró, y el residuo se agitó en acetato de etilo y se filtró. Los sólidos se combinaron para dar 0,70 g del producto, en 56% de rendimiento; mp 238-240 °C; HPLC, Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 mm, 5 µm, 1 ml/min, 240 nm, 40/60 CH_3CN/H_3PO_4 al 0,1%i 4,66 (98,56%); ^1H RMN (DMSO-d_6) δ 1,99-2,10 (m, 1H), 2,21 (s, 3H), 2,47-2,63 (m, 2H), 2,83-2,95 (m, 1H), 4,46 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 5,15 (dd, J = 12,6 Hz, J = 5,1 Hz, 1H), 6,79 (t, J= 6,0 Hz, 1H),7,03(d, J=8,4Hz,2H),7,29(d, J=8,4Hz,2H),7,78-7,91 (m, 3H), 8,59 (s, 1H), 11,12 (s, 1H); ^{13}C RMN (DMSO-d_6) δ 20,3, 22,0, 30,9, 42,6, 49,0, 117,94, 121,7, 123,5, 129,0, 129,6, 130,0, 131,6, 133,2, 137,7, 148,9, 155,3, 167,0, 167,2, 169,8, 172,7; Análisis calculado para $C_{22}H_{20}N_4O_5$ + 0,1 H_2O: C, 62,58; H, 4,82; N, 13,27. Experimental: C, 62,37; H, 4,55;N, 12,92.

5.118 1-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-3-(4-trifluorometoxifenil)-urea (como referencia)



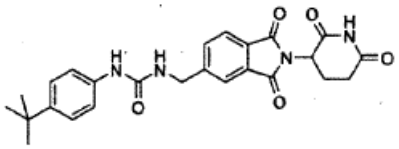
Una mezcla de hidrocloruro de 5-aminometil-2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-isoindol-1,3-diona (0,97 g, 3,0 mmol), isocianato de 4-(trifluorometoxi)-fenilo (0,45 ml, 3,0 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (1,05 ml, 6,00 mmol) en THF (20 ml) se agitó a 40 °C durante toda la noche. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, y el disolvente se eliminó al vacío. El residuo se disolvió en acetato de etilo (150 ml) y se lavó con HCl acuoso diluido (2 x 150 ml) y agua (2 x 150 ml). El disolvente se eliminó al vacío, y el residuo se agitó en éter (20 ml) durante toda la noche. El sólido resultante se filtró para dar el producto (1,3 g, 89% de rendimiento); mp 226-228 °C; HPLC, Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 mm, 5 µm, 1 ml/min, 240 nm, 40/60 CH_3CN/H_3PO_4 al 0,1%, 9,50 (98,37%); ^1H RMN (DMSO-d_6) δ 2,02-2,09 (m, 1H), 2,47-2,63 (m, 2H), 2,83-2,95 (m, 1H), 4,48 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 5,15 (dd, J = 12,6 Hz, J = 5,1 Hz, 1H), 6,93 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,49-7,54 (m, 2H), 7,79-7,91 (m, 3H), 8,96 (s, 1H), 11,13 (s, 1H); ^{13}C RMN (DMSO-d_6) δ 22,0, 30,9, 42,6, 49,0, 118,9, 120,16 (q, J = 254 Hz), 121,6, 121,7, 123,5, 129,7, 131,6, 133,2, 139,59, 142,1, 148,6, 155,2, 167,0, 167,2, 169,8, 172,7; Análisis calculado para $C_{22}H_{17}N_4O_6F_3$: C, 53,88; H, 3,49; N, 11,42. Experimental: C, 53,80; H, 3,15; N, 11,25.

5.119 1-(4-ciano-fenil)-3-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-urea (como referencia)



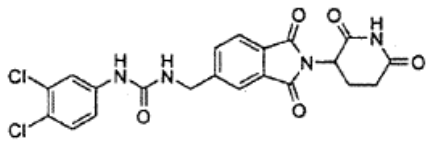
Una mezcla de hidrocloruro de 5-aminometil-2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-isoindol-1,3-diona (0,97 g, 3,0 mmol), isocianato de 4 cianofenilo (0,43 g, 3,0 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (1,05 ml, 6,00 mmol) en CH_2Cl_2 (20 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 días. El sólido se filtró y se lavó con CH_2Cl_2 adicional El sólido se agitó in acetato de etilo durante 3 horas y se filtró. El residuo se purificó por HPLC preparativa utilizando un gradiente de acetonitrilo-agua, eluyendo el producto a 35:65 acetonitrilo-agua, proporcionando 0,56 g del producto, en 43% de rendimiento; mp 265-267 °C; HPLC, Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 mm, 5 µm, 1 ml/min, 240 nm, 30/70 CH_3CN/H_3PO_4 al 0,1%: 8,97 (9725%); ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 2,04-2,08 (m, 1H), 2,50-2,63 (m, 2H), 2,83-2,95 (m, 1H), 4,49 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 5,15 (dd, J = 12,9 Hz, J = 5,4 Hz, 1H), 7,18 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 7,58-7,69 (m, 4H), 7,79-7,91 (m, 3H), 9,38 (s, 1H), 11,12 (s, 1H); ^{13}C RMN (DMSO-d_6) δ 22,0, 30,9, 42,6, 49,0, 102,6, 117,6, 119,4, 121,7, 123,5, 129,7, 131,6, 133,1, 133,2, 144,8, 148,3, 154,8, 167,0, 167,2, 169,8, 172,7; Análisis calculado para $C_{22}H_{17}N_5O_5$ + 0,4 H_2O: C, 60,25; H, 4,09;N, 15,97. Experimental: C, 59,87; H, 3,70; N, 15,87.

5.120 1-{4-TERC-BUTil-fenil}-3-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il}-L3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-urea (como referencia)



Una mezcla de 5-aminometil-2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-isoindol-1,3-diona hidrocloruro (0,97 g, 3,0 mmol), isocianato de 4-(terc-butil)-fenilo (0,52 g, 3,0 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (1,05 ml, 6,00 mmol) en THF (20 ml) se agitó a 40 °C durante toda la noche. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, y el disolvente se eliminó al vacío. El residuo se disolvió en acetato de etilo (100 ml), se lavó con HCl acuoso diluido (2 x 150 ml) y agua (2 x 150 ml), se secó (MgSO4), y se evaporó. El sólido se agitó en éter durante toda la noche y se filtró para dar 0,34 g del producto, en 24% de rendimiento; mp 207-209 °C; HPLC, Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 mm, 5 µm, 1 ml/min, 240 nm, 50/50 CH_3CN/H_3PO_4 al 0,1%, 4,87 (95,56%); ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 1,24 (s, 9H), 2,02-2,09 (m, 1H), 2,49-2,63 (m, 2H), 2,83-2,95 (m, 1H), 4,47 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 5,15 (dd, J = 12,6 Hz, J = 5,1 Hz, 1H), 6,79 (t, J = 6,0 Hz, 11:1), 7,22-7,33 (m, 4H), 7,78-7,91 (m, 3H), 8,96 (s, 1H), 11,12 (s, 1H); ^{13}C RMN (DMSO-d_6) δ 22,0, 30,9, 31,2, 33,8, 42,6, 49,0, 117,7, 121,6, 123,5, 125,2, 129,6, 131,6, 133,2, 137,6, 143,5, 148,9, 155,3, 167,0, 167,2, 169,8, 172,7; Análisis calculado para $C_{25}H_{26}N_4O_5$ + 0,15 H_2O: C, 64,55; H, 5,70; N, 12,04. Experimental: C, 64,17; H, 5,44;N, 11,90.

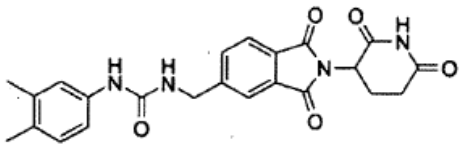
5.121 1-(3,4-dicloro-fenil)-3-12-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-urea (como referencia)



Una mezcla de hidrocloruro de 5-aminometil-2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-isoindol-1,3-diona (0,97 g, 3,0 mmol), isocianato de 3,4-diclorofenilo (0,56 g, 3,0 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (1,05 ml, 6,00 mmol) en piridina (20 ml) se agitó a 40 °C durante toda la noche. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, y el disolvente se eliminó al vacío. El residuo se suspendió en una mezcla bifásica de CH_2Cl_2 (150 ml) y agua (150 ml) y se agitó durante 2 horas. El sólido se filtró, se lavó con agua adicional (50 ml), y se secó. El sólido resultante se agitó en metanol (200 ml) a temperatura ambiente durante 1 hora, se filtró, y se secó. Este material se sometió a reflujo en metanol (2 x 200 ml) durante 3 horas, se filtró y se secó. El sólido resultante se sometió a cromatografía utilizando un gradiente de metanol-CH_2Cl_2 (con 0,1% de trietilamina), eluyendo 0,23 g del producto a 7:93 metanol-CH_2Cl_2 (con 0,1% de trietilamina), en 16% de rendimiento; mp 290-292 °C; HPLC, Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 mm, 5 µm, 1 ml/min, 240 nm, 40/60 CH_3CN/H_3PO_4 al 0,1%, 10,50 (97,00%); ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 2,03-2,07 (m, 1H), 2,56-2,62 (m, 2H), 2,82-2,94 (m, 1H), 4,47 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 5,15 (dd, J = 12,6 Hz, J = 5,4 Hz, 1H), 7,05 (t, J = 6,1 Hz, 1H), 7,29 (dd, J = 8,8 Hz, J = 2,4 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,77-7,91 (m, 4H), 9,11 (s, 1H), 11,13 (s, 1H); ^{13}C RMN (DMSO-d_6) δ 22,0, 30,9, 42,7, 49,0, 117,9, 118,9, 121,7, 122,4, 123,5, 129,7, 130,4, 130,9, 131,6, 133,3, 140,6, 148,4, 155,0, 167,0, 167,2, 169,8, 172,7; Análisis calculado para $C_{21}H_{16}N_4O_5Cl_2$ + 0,25 H_2O: C, 52,57; H, 3,47; N,

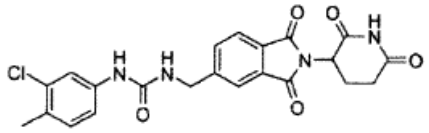
11,68. Experimental: C, 52,22; H, 3,25; N, 11,56.

5.122 1-(3,4-dimetil-fenil)-3-12-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-urea (como referencia)



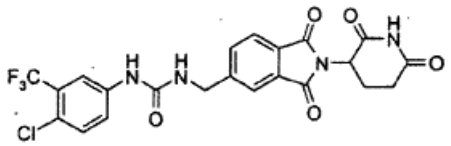
Una mezcla de hidrocloruro de 5-aminometil-2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-isoindol-1,3-diona (0,97 g, 3,0 mmol), isocianato de 3,4-dimetilfenilo (0,42 ml, 3,0 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (1,05 ml, 6,00 mmol) in THF (20 ml) se agitó a 40 °C durante 2 días. La mezcla de la reacción se enfrió hasta temperatura ambiente. El sólido se filtró, se lavó con agua (20 ml), se lavó con acetato de etilo (20 ml), y se secó para dar 1,0 g del producto, en 78% de rendimiento; mp 238-240 °C; HPLC, Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 mm, 5 µm, 1 ml/min, 240 nm, 40/60 CH_3CN/H_3PO_4 al 0,1%, 5,35 (98,53%); ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 2,03-2,07 (m, 1H), 2,12 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 2,46-2,62 (m, 2H), 2,82-2,96 (m, 1H), 4,45 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 5,14 (dd, J = 12,6 Hz, J = 5,3 Hz, 1H), 6,77 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 6,96 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,09-7,18 (m, 2H), 7,77-791 (m, 3H), 8,52 (s, 1H), 11,12 (s, 1H); ^{13}C RMN (DMSO-d_6) δ 18,6, 19,6, 22,0, 30,9, 42,6, 49,0, 115,5, 119,3, 121,7, 123,5, 128,8, 129,5, 129,6, 131,6, 133,2, 136,1, 137,9, 148,9, 155,3, 167,0, 167,2, 169,8, 172,7; Análisis calculado para $C_{23}H_{22}N_4O_5$ + 0,4 H_2O: C, 62,55; H, 5,20; N, 12,69. Experimental: C, 62,22; H, 5,12;N, 12,39.

5.123 1-(3-cloro-4-metil-fenil)-3-12-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]urea (como referencia)



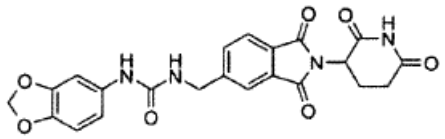
Una mezcla de hidrocloruro de 5-aminometil-2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-isoindol-1,3-diona (0,97 g, 3,0 mmol), isocianato de 3-cloro-4-metilfenil (0,41 ml, 3,0 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (1,05 ml, 6,00 mmol) en THF (20 ml) se agitó a 40 °C durante toda la noche. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, y el disolvente se eliminó al vacío. El residuo se agitó en una mezcla bifásica de CH_2Cl_2 (150 ml) y agua (150 ml), y el disolvente orgánico se eliminó al vacío. El sólido resultante se filtró y se agitó en metanol (100 ml) a temperatura ambiente durante toda la noche, se filtró y se secó para dar el producto como un sólido blanco (1,2 g, 88% de rendimiento); mp 243-245 °C; HPLC, Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 mm, 5 µm, 1 ml/min, 240 nm, 40/60 CH_3CN/H_3PO_4 al 0,1 % 8,42 (98,48%); ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 2,04-2,09 (m, 1 H), 2,24 (s, 3H), 2,47-2,64 (m, 2H), 2,83-2,96 (m, 1H), 4,47 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 5,16 (dd, J = 12,3 Hz, J = 4,9 Hz, 1H), 6,92 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 7,13-7,21 (m, 2H), 7,66-7,92 (m, 4H), 8,86 (s, 1H), 11,14 (s, 1H); ^{13}C RMN (DMSO-d_6) δ 18,7, 22,0, 30,9, 42,7, 49,0, 116,5, 117,8, 121,7, 123,5, 127,5, 129,7, 131,0, 131,6, 133,0, 133,2, 139,5, 148,6,155,1, 167,0, 167,2, 169,8, 172,7; Análisis calculado para $C_{22}H_{19}N_4O_5Cl$ + 0,4 H_2O: C, 57,19; H, 4,32; N, 12,12. Experimental: C, 56,80; H, 4,12; N, 11,75.

5.124 1-(4-cloro-3-metil-fenil)-3-12-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]urea (como referencia)



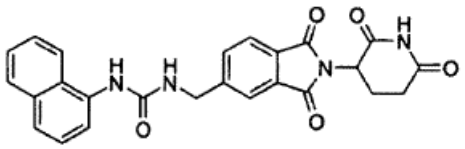
Una mezcla de hidrocloruro de 5-aminometil-2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-isoindol-1,3-diona (0,97 g, 3,0 mmol), isocianato de 4-cloro-3-(trifluorometil)-fenil (0,66 g, 3,0 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (1,05 ml, 6,00 mmol) en CH_2Cl_2 (20 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 días. El sólido se filtró, se lavó con CH_2Cl_2 adicional (20 ml), y se secó para dar 1,0 g del producto, en 68% de rendimiento; mp 285-287 °C; HPLC, Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 mm, 5 µm, 1 ml/min, 240 nm, 50/50 CH_3CN/H_3PO_4 al 0,1%, 6,01 (95,01%); ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 2,02-2,09 (m, 1H), 2,46-2,63 (m, 2H), 2,84-2,94 (m, 1H), 4,49 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 5,15 (dd, J = 12,6 Hz, J = 5,4 Hz, 1H), 7,09 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 7,54-7,65 (m, 2H), 7,79-7,94 (m, 3H), 8,06 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 9,29 (s, 1H), 11,13 (s, 1H);^{13}C RMN (DMSO-d_6) δ 22,0, 30,9, 42,7, 49,0, 116,3 (q, J = 6,0 Hz), 122,8 (q, J = 270 Hz), 121,6, 121,7, 122,5, 123,5, 126,6 (q, J = 30 Hz), 129,7, 131,8, 131,6, 133,2, 139,9, 148,4, 155,0, 167,0, 167,2, 169,8, 172,7; Análisis calculado para $C_{26}H_{16}N_4O_5ClF_3$ + 0,5 H_2O: C, 51,03; H, 3,31; N, 10,82. Experimental: C, 50,68; H, 2,96; N, 10,55.

5.125 1-benzo[1,3]dioxoL-5-il-3-12-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-urea (como referencia)



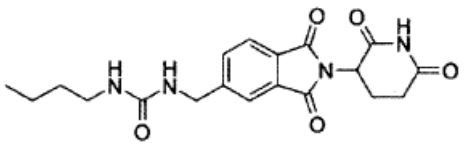
Una mezcla de hidrocloruro de 5-aminometil-2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-isoindol-1,3-diona (0,97 g, 3,0 mmol), isocianato de 3,4-(metilenedioxi)-fenilo (0,49 g, 3,0 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (1,05 ml, 6,00 mmol) en cloruro de metileno (20 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El sólido se filtró, se lavó con cloruro de metileno adicional (20 ml), y se seco al vacío, para proporcionar 0,86 g del producto, en 64% de rendimiento; mp 200-202 °C; HPLC, Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 mm, 5 µm, 1 ml/min, 240 nm, 40/60 CH_3CN/H_3PO_4 al 0,1%, 3,10 (96,75%); ^1H RMN (DMSO-d_6) δ 2,02-2,09 (m, 1H), 2,48-2,63 (m, 2H), 2,83-2,94 (m, 1H), 4,45 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 5,15 (dd, J = 12,6 Hz, J = 5,1 Hz, 1H), 5,93 (s, 2H), 6,70-6,80 (m, 3H), 7,16 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,77-7,91 (m, 3H), 8,62 (s, 1H), 11,13 (s, 1H); ^{13}C RMN (DMSO-d_6) δ 22,0, 30,9, 42,6, 49,0, 110,6, 100,6, 108,0, 110,5, 121,7, 123,5, 129,6, 131,6, 133,2, 134,7, 141,6, 147,1, 148,8, 155,4, 167,0, 167,2, 169,8, 172,7; Análisis calculado para $C_{22}H_{18}N_4O_7$ + 0,1 H_2O: C, 58,43; H, 4,06; N, 12,39. Experimental: C, 58,20; H, 3,78; N, 12,21.

5.126 1-(2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-3-naftalen-1-il-urea (como referencia)



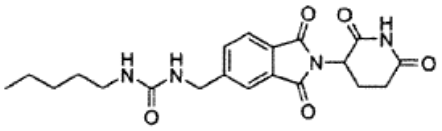
Una mezcla de hidrocloruro de 5-aminometil-2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-isoindol-1,3-diona (1,0 g, 3,1 mmol), isocianato de 1-naftilo (0,52 g, 3,1 mmol), y trietilamina (0,63 g, 6,2 mmol) en THF (35 ml) se calentó hasta 40 °C bajo nitrógeno, con agitación durante 21 horas. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se particionó entre acetato de etilo (100 ml) y HCl acuoso diluido (100 ml), y la fase orgánica se lavó con agua (2 x 100 ml), se secó ($MgSO_4$), y se evaporó. El residuo se sometió a cromatografía utilizando un gradiente de cloruro de metileno-metanol, eluyendo el producto a 19:1 cloruro de metileno-metanol. Este material se purificó además por HPLC preparativa, utilizando un isocrático de 40-60 acetonitrilo-agua, y proporcionando 0,3 g como un sólido blanco (21%); mp 229-231 °C; HPLC, Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 mm, 5 µm, 1 ml/min, 240 nm, 40/60 CH_3CN/H_3PO_4 al 0,1%, 4,76 (96,81%); ^1H RMN (DMSO-d_6) δ 1,96-2,03 (m, 1H), 2,40-2,56 (m, 2H), 2,76-2,89 (m, 1H), 4,48 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 5,09 (dd, J = 12,6 Hz, J = 5,4 Hz, 1H), 7,17 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 7,36 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,44-7,54 (m, 3H), 7,76-7,89 (m, 5H), 8,04 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,68 (s, 1H), 11,06 (s, 1H); ^{13}C RMN (DMSO-d_6) δ 22,0, 30,9, 42,7, 49,0, 117,2, 121,5, 121,7, 122,5, 123,5, 125,5, 125,8, 125,9, 128,3, 129,7, 131,6, 133,2, 133,7, 134,8, 148,7, 155,8, 167,0, 167,2, 169,8, 172,7; Análisis calculado para $C_{25}H_{26}N_4O_5$ + 0,2 H_2O: C, 65,27; H, 4,47; N, 12,18. Experimental: C, 65,32; H, 4,17; N, 12,14.

5.127 1-butil-3-12-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol -5-ilmetil]-urea (como referencia)



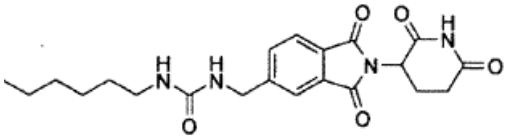
Una mezcla de hidrocloruro de 5-aminometil-2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-isoindol-1,3-diona (0,97 g, 3,0 mmol), isocianato de butilo (0,33 ml, 3,0 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (1,05 ml, 6,00 mmol) en acetonitrilo (20 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró. El residuo se disolvió en acetato de etilo (100 ml), y se lavó con HCl acuoso diluido (2 x 150 ml) y agua (2 x 150 ml), se secó (MgSO4), y se evaporó al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa utilizando un isocrático de 35:65 acetonitrilo-agua, proporcionando 0,20 g del producto, en 17% de rendimiento; mp 171-173 °C; HPLC, Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 mm, 5 µm, 1 ml/min, 240 nm, 35/65 CH_3CN/H_3PO_4 al 0,1%: 3,13 (97,37%); ^1H RMN (DMSO-d_6) δ 0,87 (t, J = 6,9 Hz, 3H), 1,21-1,41 (m, 4H), 2,02-2,10 (m, 1H), 2,46-2,63 (m, 2H), 2,83-2,91 (m, 1H), 2,94-3,04 (m, 2H), 4,36 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 5,14 (dd, J= 12,6 Hz, J = 5,4 Hz, 1H), 6,07 (t, J = 5,7 Hz, 1H),651 (t, J = 6,0 Hz, 1H),7,71-7,88 (m, 3H), 11,12 (s, 1H); ^{13}C RMN (DMSO-d_6) δ 13,7, 19,5, 22,0, 30,9, 32,1, 39,0, 42,7, 49,0, 121,5, 123,4, 129,5, 131,5, 133,0, 149,5, 158,0, 167,0, 167,2, 169,8, 172,7; Análisis calculado para $C_{19}H_{22}N_4O_5$: C, 59,06; H, 5,74; N, 14,50. Experimental: C, 58,84; H, 5,73; N, 14,29.

5.128 1-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil] -3-pentil-urea (como referencia)



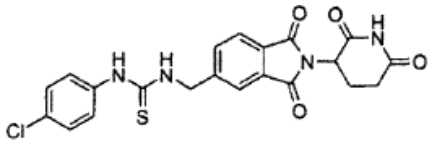
Una mezcla de hidrocloruro de 5-aminometil-2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-isoindol-1,3-diona (0,97 g, 3,0 mmol), isocianato de pentilo (0,39 ml, 3,0 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (1,05 ml, 6,00 mmol) en CH_2Cl_2 (20 ml) se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. El sólido se filtró, se lavó con CH_2Cl_2 adicional (20 ml), y con metanol (20 ml). El mismo se secó para dar 0,54 g del producto, en 45% de rendimiento); mp 176-178 °C; HPLC, Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 mm, 5µm, 1 ml/min, 240 nm, 40/60 CH_3CN/H_3PO_4 al 0,1%, 3,15 (98,59%); ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 0,86 (t, J = 6,6 Hz, 3H), 1,18-1,42 (m, 6H), 2,02-2,10 (m, 1H), 2,46-2,63 (m, 2H), 2,83-3,03 (m, 3H), 4,46 (d, J = 6,3 Hz, 2H), 5,15 (dd, J = 12,9 Hz, J = 5,4 Hz, 1H), 6,07 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 6,51 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 7,71-7,88 (m, 3H), 11,12 (s, 1H); ^{13}C RMN (DMSO-d_6) δ 13,9, 21,9, 22,0, 28,6, 29,6, 30,9, 39,3, 42,7, 48,9, 121,5, 123,4, 129,5, 131,5, 133,1, 149,5, 158,0, 167,0, 167,2, 169,8, 172,7; Análisis calculado para $C_{20}H_{24}N_4O_5$: C, 59,99; H, 6,04; N, 13,99. Experimental: C, 59,65; H, 5,89;N, 13,86.

5.129 1-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-L3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il metil]-3-hexil-urea (como referencia)



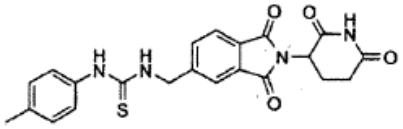
Una mezcla de 5-aminometil-2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-isoindol-1,3-diona hidrocloruro (0,97 g, 3,0 mmol), hexil isocianato (0,43 ml, 3,0 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (1,05 ml, 6,00 mmol) en THF (20 ml) se agitó a 40 °C durante toda la noche. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, y el disolvente se eliminó al vacío. El residuo se disolvió en acetato de etilo (150 ml), se lavó con HCl acuoso diluido (2 x 150 ml) y agua (2 x 150 ml), se secó ($MgSO_4$), y se evaporó. El residuo se purificó por HPLC preparativa utilizando un isocrático de 55:45 acetonitrilo-agua, produciendo 0,67 g del producto, en 54% de rendimiento; mp 162-164 °C; HPLC, Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 mm, 5 µm, 1 ml/min, 240 nm, 40/60 CH_3CN/H_3PO_4 al 0,1%, 3,41 (99,34%); ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 0,85 (t, J = 6,3 Hz, 3H), 1,24-1,36 (m, 8H), 2,03-2,07 (m, 1H), 2,45-2,62 (m, 2H), 2,82-2,91 (m, 1H), 2,96-3,03 (m, 2H), 4,36 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 5,14 (dd, J = 12,5 Hz, J = 5,3 Hz, 1H), 6,07 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 6,52 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 7,71-7,76 (m, 2H), 7,87 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 11,12 (s, 1H); ^{13}C RMN (DMSO-d_6) δ 13,9, 22,0, 22,1, 26,0, 29,9, 30,9, 31,0, 39,37, 42,8, 49,0, 121,6, 123,4, 129,5, 131,5, 133,1, 149,5, 158,0, 167,1, 167,2, 169,8, 172,7; Análisis calculado para $C_{21}H_{26}N_4O_5$ + 0,15 H_2O: C, 60,46; H, 6,35; N, 13,43. Experimental: C, 60,17; H, 6,23; N, 13,57.

5.130 1-(4-cloro-fenil)-3-12-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-tiourea (como referencia)



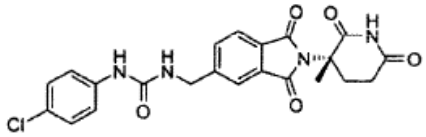
Una mezcla de hidrocloruro de 5-aminometil-2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-isoindol-1,3-diona (0,97 g, 3,0 mmol), isotiocianato de 4-clorofenil (0,51 g, 3,0 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (1,05 ml, 6,00 mmol) en THF (20 ml) se agitó a 40 °C durante toda la noche. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, y el disolvente se eliminó al vacío. El residuo se disolvió en acetato de etilo (100 ml) y se lavó con HCl acuoso diluido (2 x 150 ml) y agua (2 x 150 ml), se secó ($MgSO_4$), y se evaporó al vacío. El sólido resultante se agitó en éter durante toda la noche y se filtró. El sólido se purificó por HPLC preparativa utilizando un isocrático de 40:60 acetonitrilo-agua. El sólido obtenido de ese modo se agitó en éter y se filtró para dar 0,75 g del producto, in 55% de rendimiento; mp 239-241 °C; HPLC, Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 mm, 5 µm, 1 ml/min, 240 nm, 40/60 CH_3CN/H_3PO_4 al 0,1%, 6,19 (95,49%);^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 2,03-2,10 (m, 1 H), 2,46-2,63 (m, 2H), 2,84-2,96 (m, 1H), 4,91 (d, J = 5,4 Hz, 2H), 5,15 (dd, J = 12,9 Hz, J = 5,4 Hz, 1H), 7,37-7,40 (m, 2H), 7,45-7,48 (m, 2H), 7,80-7,84 (m, 2H), 7,89-7,91 (m, 1F-1), 8,46 (s, 1H), 9,89 (s, 1H), 11,13 (s, 1H); ^{13}C RMN (DMSO-d_6) δ 22,0, 30,9, 46,8, 49,0, 121,9, 123,4, 125,1, 128,3, 128,5, 129,7, 131,4, 133,4, 138,0, 147,2, 167,0, 167,2, 169,8, 172,7, 181,2; Análisis calculado para $C_{21}H_{17}N_4O_4SCl$: C, 55,20; H, 3,75; N, 12,26. Experimental: C, 54,81; H, 3,51; N, 12,05.

5.131 1-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil] -3-p-tolil-tiourea (como referencia)



Una mezcla de hidrocloruro de 5-aminometil-2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-isoindol-1,3-diona (0,97 g, 3,0 mmol), p-tolilisotiocianato (0,45 g, 3,0 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (1,05 ml, 6,00 mmol) en THF (20 ml) se calentó hasta 40 °C y se agitó durante toda la noche. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, y el disolvente se eliminó al vacío. El residuo se disolvió en acetato de etilo (100 ml) y se lavó con HCl acuoso diluido (2 x 150 ml) y agua (2 x 150 ml). El sólido se filtró. La capa orgánica del filtrado bifásico se evaporó, y el residuo se combinó con el sólido que había sido filtrado. Este sólido se agitó en éter durante toda la noche y se filtró. El sólido resultante se agitó en DMF (10 ml), se filtró, se lavó con DMF adicional y agua. El sólido se agitó en éter y se filtró, proporcionando 0,31 g del producto, en 24% de rendimiento; mp 246-248 °C; HPLC, Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 mm, 5 µm, 1 ml/min, 240 nm, 40/60 CH_3CN/H_3PO_4 al 0,1%, 6,47 (96,05%); ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 2,02-2,10 (m, 1H), 2,38 (s, 3H), 2,46-2,63 (m, 2H), 2,83-2,96 (m, 1H), 4,89 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 5,15 (dd, J = 12,9 Hz, J = 5,4 Hz, 1H), 7,12-7,26 (m, 4H), 7,79-7,95 (m, 3H), 8,23 (t, 1H; 9,71 (s, 1H), 11,13 (s, 1 H); ^{13}C RMN (DMSO-d_6) δ 20,5, 22,0, 30,9, 46,9, 49,0, 121,9, 123,4, 124. 129,3, 129,6, 131,4, 133,4, 134,1, 136,0, 147,6, 167,0, 167,2, 169,8, 172,7, 181,1; Análisis calculado para $C_{22}H_{20}N_4O_4S$ + 0,1 H_2O: C, 60,29; H, 4,65; N, 12,78. Experimental: C, 60,10; H, 4,36; N, 12,67.

5.132 1-(4-cloro-fenil)-3-[2-(3S)-{3-metil-2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-urea (como referencia)



Etapa 1: Una mezcla de anhídrido 4-bromoftálico (7,53 g, 33,2 mmol), hidrobromuro de(3S)-3-amino-3-metil-piperidina-2,6-diona (8,00 g, 44,1 mmol) y acetato de sodio (2,72 g, 33,2 mmol) en ácido acético (150 ml) se calentó hasta reflujo durante 24 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, y el disolvente se evaporó al vacío. El residuo se agitó en agua (170 ml) durante 3 horas, y el sólido resultante se filtró, se lavó con agua adicional (80 ml), y se secó, para producir 6,3 g de 5-bromo-2-[(3S')-3-metil-2,6-dioxo-piperidin-3-il]-isoindol-1,3-diona, en 54% de rendimiento; ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 1,89 (s, 3H), 2,01-2,09 (m, 1H), 2,53-2,73 (m, 3H), 7,79 (dd, J = 5,7 Hz, J = 2,7 Hz, 1H), 8,06 (m, 2H), 11,04 (s, 1H); ^{13}C RMN (DMSO-d_6) δ 21,0, 28,5, 29,0, 58,9, 124,9, 125,9, 128,3, 130,0, 133,0, 137,4, 166,6, 167,2, 172,0, 172,1.

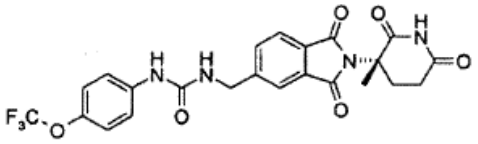
Etapa 2: DMF (160 ml) se desgasificó a través de burbujeo de nitrógeno durante 1 hora y se añadieron 5-bromo-2-[(3S)-3-metil-2,6-dioxo-piperidin-3-il]-isoindol-1,3-diona (6,31 g, 18,0 mmol), cianuro de zinc (1,26 g, 10,8 mmol), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) (0,33 g, 0,40 mmol) y 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (0,4 g, 0,7 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta 120 °C durante 3 horas, se enfrió hasta 60 °C, y se filtró a través de Celite. El filtrante se lavó con DMF adicional (100 ml), y el filtrado se evaporó al vacío. El residuo se agitó en agua (200 ml) durante 2 días y se filtró, se lavó con agua adicional (50 ml), y se secó. El sólido resultante se trituró con acetona (50 ml) y se agitó durante 1 hora, y se filtró y se lavó con acetona adicional (40 ml). El secado proporcionó 4,7 g de 2-[(3S)-3-metil-2,6-dioxo-piperidin-3-il]-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-carbonitrilo, en 88% de rendimiento; HPLC, Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 mm, 5 µm, 1 ml/min, 240 nm, 30/70 CH_3CN/H_3PO_4 al 0,1 % 5,21 (98,40%); ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 1,89 (s, 3H), 2,02-2,10 (m, 1H), 2,51-2,73 (m, 3H), 8,03 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,33 (dd, J = 7,8 Hz, J = 1,5 Hz, 1H), 8,40 (s, 1H), 11,06 (s, 1H); ^{13}C RMN (DMSO-d_6) δ 21,0, 28,5, 28,9, 59,1, 116,7, 117,4, 123,8, 126,9, 131,7, 134,4, 138,8, 166,3, 166,6, 171,8, 172,2.

Etapa 3: Una mezcla de 2-[(35)-3-metil-2,6-dioxo-piperidin-3-il]-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-carbonitrilo (4,70 g, 15,8 mmol), 4N HCl (21 ml), y 10% Pd-C (1,88 g) en CH_3OH (200 ml) se hidrogenó bajo 50 psi de H2 durante 16 horas. Se añadió agua (24 ml), y la mezcla de reacción se filtró a través de Celite. El filtrante se lavó con metanol adicional (50 ml). El filtrado se concentró y se secó para dar 3,5 g de hidrocloruro de 5-aminometil-2-[(33)-3-metil-2,6-dioxo-piperidin-3-il] -isoindol-1,3-diona, en 66% de rendimiento; HPLC, Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 mm, 5 µm, 1 ml/min, 240 nm, 30/70 CH_3CN/H_3PO_4 al 0,1%, 1,00 (97,70%); ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 1,91 (s, 3H), 2,03-2,10 (m, 1H), 2,49-2,61 (m, 2H), 2,66-2,75 (m, 1H), 4,23 (s, 2H), 7,89-8,03 (m, 3H), 8,68 (br, 3H), 11,04 (s, 1H); ^{13}C RMN (DMSO-d_6) δ 20,9, 28,6, 29,0, 41,6, 58,9, 123,2, 123,5, 130,8, 131,4, 135,3, 141,2, 167,5, 167,6, 172,1, 172,2.

Etapa 4: Una mezcla de hidrocloruro de 5-aminometil-2-[(3S)-3-metil-2,6-dioxo-piperidin-3-il]-isoindol-1,3-diona (0,51 g, 1,5 mmol), isocianato de 4-clorofenilo (0,19 ml, 1,5 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0,52 ml, 3,0 mmol) en acetonitrilo (20 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró, y el residuo

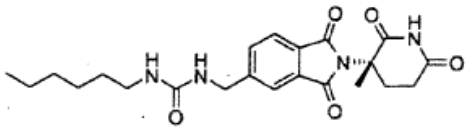
se disolvió en acetato de etilo (100 ml), se lavó con HCl acuoso diluido (2 x 150 ml) y agua (2 x 150 ml), se secó ($MgSO_4$), y se evaporó al vacío. El residuo se sometió a cromatografía utilizando un gradiente de metanol-CH_2Cl_2, eluyendo el producto a 4:96 metanol-CH_2Cl_2. El sólido resultante se agitó en éter durante toda la noche, se filtró y se secó para dar 0,39 g del producto, en 57% de rendimiento; mp 245-247 °C; HPLC, Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 mm, 5 µm, 1 ml/min, 240 nm, 45/55 CH_3CN/H_3PO_4 al 0,1%, 4,76 (99,33%); ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 1,89 (s, 3H), 1,99-2,08 (m, 1H), 2,54-2,60 (m, 2H), 2,63-2,72 (m, 1H), 4,45 (d, J -6,0 Hz, 2H), 6,89 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 7,25-7,29 (m, 2H), 7,42-7,46 (m, 2H), 7,75-7,83 (m, 3H), 8,87 (s, 1H), 11,02 (s, 1H); ^{13}C RMN (DMSO-d_6) δ 21,0, 28,6, 29,1, 42,6, 58,7, 119,3, 121,3, 123,1, 124,7, 128,4, 129,5, 131,3, 133,2, 139,3, 148,4, 155,1, 167,8, 167,9, 172,1, 172,2; Análisis calculado para $C_{22}H_{19}N_4O_5Cl$: C, 58,09; H, 4,21; N, 12,32. Experimental: C, 57,70; H, 4,20; N, 11,99.

5.133
-[2-[(3S)-3-metil-2,6-dioxo-piperidin-3-il]-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-3-(4-trifluorometoxi-fenil)-urea (como referencia)



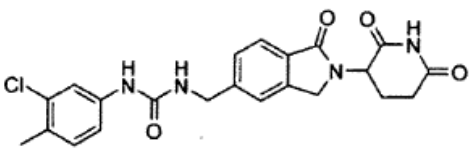
Una mezcla de hidrocloruro de 5-aminometil-2-[(3S)-3-metil-2,6-dioxo-piperidin-3-il]-isoindol-1,3-diona (0,40 g, 1,2 mmol), isocianato de 4-(trifluorometoxi)fenilo (0,18 ml, 1,2 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0,41 ml, 2,4 mmol) en acetonitrilo (20 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró, y el residuo se disolvió en acetato de etilo (100 ml). La fase orgánica se lavó con HCl acuoso diluido (2 x 150 ml) y agua (2 x 150 ml), se secó ($MgSO_4$), y se evaporó al vacío. El sólido resultante se agitó en éter durante toda la noche, se filtró y se secó para dar 0,54 g del producto, in 90% de rendimiento; mp 168-170 °C; HPLC, Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 mm, 5 µm, 1 ml/min, 240 nm, 50/50 CH_3CN/H_3PO_4 al 0,1%, 6,04 (98,93%); ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 1,89 (s, 3H), 2,02-2,08 (m, 1H), 2,52-2,60 (m, 2H), 2,63-2,72 (m, 1H), 4,46 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 6,91 (t, J = 6,0 Hz, 1H),7,22(d, J=8,1 Hz, 2H), 7,48-7,53 (m, 2H), 7,75-7,83 (m, 3H), 8,95 (s, 1H), 11,02 (s, 1 H); ^{13}C RMN (DMSO-d_6) δ 21,0, 28,6, 29,1, 42,6, 58,7, 118,9, 120,2 (q, J = 254 Hz), 121,3, 121,6, 123,1, 129,5, 131,4, 133,2, 139,6, 142,1, 148,4, 155,1, 167,8, 167,9, 172,1, 172,2; Análisis calculado para $C_{23}H_{19}N_4O_6F_3$: C, 54,77; H, 3,80; N, 11,11. Experimental: C, 54,57; H, 3,44; N, 10,93.

5.134 1-hexil-3-[2-1(3S)-3-metil-2,6-dioxo-piperidin-3-il]-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-urea (como referencia)



Una mezcla de hidrocloruro DE 5-aminometil-2-[(3aS)-3-metil-2,6-dioxo-piperidin-3-il]-isoindol-1,3-diona (0,51 g, 1,5 mmol), isocianato de hexilo (0,22 ml, 1,5 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0,52 ml, 3,00 mmol) en acetonitrilo (20 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se disolvió en acetato de etilo (100 ml), se lavó con HCl acuoso diluido (2 x 150 ml) y agua (2 x 150 ml), se secó ($MgSO_4$), y se evaporó al vacío. El sólido resultante se agitó en éter durante toda la noche, se filtró y se secó para dar 0,50 g del producto, en 78% de rendimiento; mp 195-197 °C; HPLC, Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 mm, 5 µm, 1 ml/min, 240 nm, 45/55 CH_3CN/H_3PO_4 al 0,1%, 4,25 (98,51%); ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 0,85 (t, J = 6,6 Hz, 3H), 1,24-1,30 (m, 6H), 1,32-1,38 (m, 2H), 1,89 (s, 3H), 2,02-2,08 (m, 1H), 2,53-2,60 (m, 2H), 2,63-2,76 (m, 1H), 2,99 (dd, ,1= 12,9 Hz, J = 6.(Hz, 2H), 4,34 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 6,06 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 6,50 (t, J = 6,3 Hz, 1H), 7,68-7,80 (m, 3H), 11,02 (s, 1H); ^{13}C RMN (DMSO-d_6) δ 13,9, 21,0, 22,0, 26,0, 28,6, 29,1, 29,9, 31,0, 39,3, 42,7, 58,7, 121,2, 123,0, 129,3, 131,3, 133,0, 149,4, 158,0, 167,8, 167,9, 172,1, 172,2; Análisis calculado para $C_{22}H_{28}N_4O_5$ + 0,10 H_20: C, 61,41; H, 6,61; N, 13,02. Experimental: C, 61,16; H, 6,66; N, 12,70.

5.135 1-(3-cloro-4-metil-fenil)-3-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-urea (como referencia)



Etapa 1: Una mezcla agitada mecánicamente de ácido 4-bromo-2-metil-benzoico (100 g, 465 mmol), yodometano (95 g, 670 mmol) y bicarbonato de sodio (112 g, 1340 mmol) en DMF (325 ml) se calentó a 80 °C durante toda la

noche. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se particionó entre agua (1500 ml) y 4:1 hexanos:acetato de etilo (1500 ml). La capa orgánica se lavó con agua y se secó (Na_2SO_4). El disolvente se eliminó al vacío para dar 110 g de éster metílico de ácido 4-bromo-2-metil-benzoico como un aceite, en 100% de rendimiento; ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 2,51 (s, 3H), 3,84 (s, 3H), 7,40-7,78 (m, 3H).

Etapa 2: Una mezcla agitada mecánicamente de éster metílico de ácido 4-bromo-2-metil-benzoico (115 g, 500 mmol), N-bromosuccinimida (90 g, 500 mmol) y AIBN (3,1 g) en acetonitrilo (700 ml) se calentó durante 45 minutos hasta un reflujo suave, y se mantuvo a reflujo durante 21 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con bisulfito de sodio acuoso saturado, y se concentró al vacío. El residuo se particionó entre agua y 1:1 hexanos:acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua, salmuera, y se filtró a través de a una almohadilla de gel de sílice. El disolvente se eliminó al vacío para dar una mezcla de aceite/sólido, que se digirió en éter y se filtró. El filtrado se sometió a cromatografía en gel de sílice utilizando un gradiente de hexanos-acetato de etilo, eluyendo el producto un 4:1 hexanos-acetato de etilo y proporcionando 102 g de éster metílico de ácido 4-bromo-2-bromometilbenzoico, en 66% de rendimiento; ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 3,87 (s, 3H), 4,99 (s, 2H), 7,67-7,97 (m, 3H).

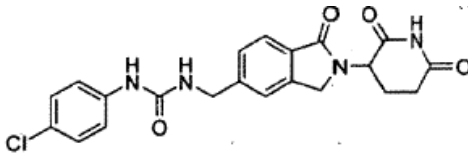
Etapa 3: Una mezcla agitada mecánicamente de éster metílico de ácido 4-bromo-2-bromometil-benzoico (121 g, 390 mmol) y hidrocloruro de 3-amino-piperidina-2,6-diona (64,2 g, 390 mmol) en DMF (400 ml) se trató en gotas con trietilamina (98,5 g, 980 mmol) durante 75 minutos. Después de que se completó la adición, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla se desactivó secuencialmente con ácido acético (50ml), agua (2500ml) y una mezcla 1:1 de acetato de etilo y hexanos (600 ml). Después de agitar la mezcla durante 20 minutos, el sólido se filtró, se lavó con agua y se secó con aire durante toda la noche. El sólido se agitó en ácido acético (200 ml) y se sometió a reflujo durante 2 horas. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se filtró. El sólido se lavó con ácido acético adicional, hexanos y se secó con aire durante toda la noche para dar 25,4 g de 3-(5-bromo-1oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piperidina-2,6-diona como un sólido gris, en 20% de rendimiento; ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 1,97-2,04 (m, 1H), 2,32-2,46 (m, 1H), 2,56-2,63 (m, 1H), 2,85-2,97 (m, 1H), 4,34 (d, J = 17,7 Hz, 1H), 4,47 (d, J = 17,7 Hz, 1H), 5,11 (dd, J = 13,2 Hz, J = 5,1 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,72 (dd, J = 8,1 Hz, J = 1,5 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 11,00 (s, 1H).

Etapa 4: Una mezcla agitada mecánicamente de 3-(5-bromo-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piperidina-2,6-diona (25,2 g, 78 mmol), bis(difenilfosfino)ferroceno (2,0 g), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (2,0 g) y cianuro de zinc (9,4 g, 80 mmol) en DMF (300 ml) se calentó hasta 120 °C y se agitó a esta temperatura durante 19 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta 40 °C, y se añadieron otros 9,4 g de cianuro de zinc, 2 g de bis(difenilfosfino)ferroceno y 2 g de tris(dibencilidenoacetona)dipaladio. La mezcla se agitó a 120 °C durante 2 horas, se enfrió hasta temperatura ambiente y se desactivó con agua (900 ml). El sólido se filtró, se lavó con agua adicional y se secó con aire durante toda la noche. El sólido se agitó en ácido acético caliente (200 ml) durante 20 minutos. El sólido se filtró, se lavó con ácido acético adicional, acetato de etilo y hexanos, y se secó con aire para dar 30,8 g de 2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-carbonitrilo crudo como un sólido gris; ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 1,99-2,06 (m, 1H), 2,35-2,45 (m, 1H), 2,57-2,63 (m, 1H), 2,86-2,98 (m, 1H), 4,42 (d, J = 17,7 Hz, 1H), 4,55 (d, J = 17,7 Hz, 1H), 5,15 (dd, J = 13,2 Hz, J = 5,1 Hz, 1H), 7,91 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,99 (dd, J = 7,8 Hz, J = 0,9 Hz, 1H), 8,16 (s, 1H), 11,03 (s, 1H).

Etapa 5: Una mezcla de 2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-carbonitrilo (9,2 g, 34 mmol), 10% Pd-C (1,7 g) y HCl concentrado (5,3 g) en N-metilpirrolidona (300 ml) se hidrogenó a 58 psi durante toda la noche. La mezcla de reacción cruda se filtró a través de Celite, y el catalizador se lavó con agua. El filtrado combinado se concentró al vacío, y el producto, hidrocloruro de 3-(5-aminometil-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piperidina-2,6-diona, se aisló por cristalización fraccional del residuo a partir de isopropanol-agua (1,9 g, 18%); ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 1,85-2,20 (m, 1H), 2,35-2,45 (m, 1H), 2,58-2,80 (m, 1H), 2,87-2,99 (m, 1H), 4,16 (s, 2H), 4,35 (d, J = 17,5 Hz, 1H), 4,49 (d, J = 17,5 Hz, 1H), 5,13 (dd, J = 13,2 Hz, J = 4,8 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,79 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,43 (br, 3H), 11,01 (s, 1H).

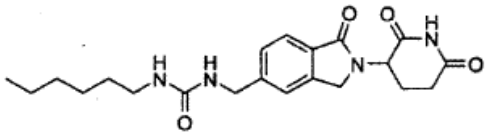
Etapa 6: Una mezcla de hidrocloruro de 3-(5-aminometil-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piperidina-2,6-diona (0,50 g, 1,6 mmol), isocianato de 3-cloro-4-metilfenilo (0,27 g, 1,6 mmol) y TEA (0,32 g, 3,2 mmol) en THF (25 ml) se calentó hasta 40 °C con agitación bajo N_2. Después de 3 horas, se añadió una porción adicional de 3-cloro-4-metilisocianato (0,17 g, 1,1 mmol), y procedió la agitación durante 2 horas. La mezcla se filtró, y el filtrante se lavó con acetato de etilo. El sólido se trituró con 10 ml de 1:1 acetona-DMF y se filtró. El filtrante se lavó con acetona, y el sólido se secó al vacío, proporcionando 430 mg del producto, en 60% de rendimiento; mp 258-260 °C; HPLC, Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 mm, 5 µm, 1 ml/min, 240 nm, 40/60 CH_3CN/H_3PO_4 al 0,1%: 4,49 (98,75%); ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 1,90-1,96 (m, 1H), 2,16 (s, 3H), 2,25-2,39 (m, 1H), 2,50-2,55 (m, 1H), 2,78-2,91 (m, 1H), 4,24 (d, J = 18,0 Hz, 1H), 4,33-4,41 (m, 3H), 5,04 (dd, J = 13,5 Hz, J = 4,5 Hz, 1H), 6,73 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 7,04-7,13 (m, 2H), 7,36-7,44 (m, 2H), 7,59-7,44 (m, 2H), 8,69 (s, 1H), 10,92 (s, 1H); ^{13}C RMN (DMSO-d_6) δ 18,7, 22,5, 31,2, 42,8, 47,1, 51,5, 116,4, 117,6, 121,9, 122,9, 126,9, 127,4, 130,3, 131,0, 133,0, 139,6, 142,4, 144,7, 155,1, 167,9, 171,0, 172,9; Análisis calculado para $C_{22}H_{21}ClN_4O_4$: C, 59,93; H, 4,80; N, 12,71. Experimental: C, 59,77; H, 4,61;N, 12,69.

5.136 1-(4-cloro-fenil)-3-12-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-urea (como referencia)



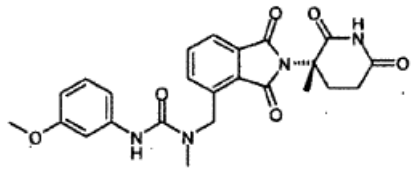
Una mezcla de hidrocloruro de 3-(5-aminometil-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piperidina-2,6-diona (0,50 g, 1,6 mmol), isocianato de 4-clorofenilo (0,25 g, 1,6 mmol) y TEA (0,32 g, 3,2 mmol) en THF (25 ml) se calentó hasta 40 °C con agitación bajo N_2. Después de 3 horas, se añadió una porción adicional de isocianato de 4-clorofenilo (0,17 g, 1,1 mmol), y procedió la agitación durante 2 horas. La mezcla se filtró, y el filtrante se lavó con acetato de etilo. El sólido se purificó por HPLC preparativa, utilizando un isocrático de 35:65 acetonitrilo-agua, y proporcionando 0,22 g del producto, en 32% de rendimiento; mp 270-272 °C; HPLC, Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 mm, 5 µm, 1 ml/min, 240 nm, 40/60 CH_3CN/H_3PO_4 al 0,1%, 3,28 (95,95%); ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 1,96-2,03 (m, 1 H), 2,35-2,41 (m, 1H), 2,57-2,62 (m, 1H), 2,85-2,96 (m, 1H), 4,31 (d, J = 15,0 Hz, 1H), 4,41-4,48 (m, 3H), 5,11 (dd, J = 13,5 Hz, J = 4,5 Hz, 1H), 6,81 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 7,24-7,52 (m, 6H), 7,70 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 8,81 (s, 1H), 10,99 (s, 1H); ^{13}C RMN (DMSO-d_6) δ 22,5, 31,2, 42,8, 47,1, 51,5, 119,2, 121,9, 122,9, 124,6, 126,9, 128,4, 130,3, 139,4, 142,4, 144,7, 155,1, 167,9, 171,0, 172,9; Análisis calculado para $C_{21}H_{19}C1N_4O_{4+}$ 0,2 H_2O: C, 58,60; H, 4,54; N, 13,02. Experimental: C, 58,50; H, 4,15;N, 12,69.

5.137 1-(2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil] -3-hexil-urea (como referencia)

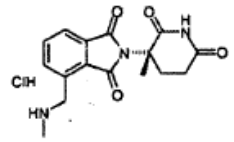


Una mezcla de hidrocloruro de 3-(5-aminometil-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piperidina-2,6-diona (0,50 g, 1,6 mmol), isocianato de hexilo (0,20 g, 1,6 mmol) y TEA (0,32 g, 3,2 mmol) en THF (25 ml) se calentó hasta 40 °C con agitación bajo N_2. Después de 3 horas, se añadió una porción adicional de isocianato de hexilo (0,20 g, 1,6 mmol), y procedió la agitación durante 20 horas. La mezcla se filtró, y el sólido filtrado se lavó con acetato de etilo y se secó al vacío, proporcionando 0,60 g del producto, en 92% de rendimiento; mp 234-236 °C; HPLC, Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 mm, 5 µm, 1 ml/min, 240 nm, 35/65 CH_3CN/H_3PO_4 al 0,1%, 3,57 (96,04%); ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 0,86 (t, J = 7,5 Hz, 3H), 1,25-1,38 (m, 8H), 1,99-2,02 (m, 1H), 2,37-2,41 (m, 1H), 2,56-2,62 (m, 1H), 2,87-3,03 (m, 3H), 4,26-4,32 (m, 3H), 4,43 (d, J = 18,0 Hz, 1H), 5,10 (dd, J =13,5 Hz, J= 4,5 Hz, 1H), 5,96 (t, J = 6,0 Hz, 1H),639(t, J=6,0Hz, 1H), 7,38 (d, J = 7,5, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,66 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 10,98 (s, 1H);^{13}C RMN (DMSO-d_6) δ 13,9, 22,1, 22,5, 26,0, 29,9, 31,0, 31,1, 39,3, 42,9, 47,0, 51,5, 121,7, 122,8, 126,8, 130,1, 142,3, 145,6, 158,0, 168,0, 171,0, 172,9; Análisis calculado para $C_{21}H_{28}N_4O_4$+ 0,1 H_20: C, 62,70; H, 7,07; N, 13,93. Experimental: C, 62,66; H, 6,89; N, 13,87.

5.138
(3'S)-3-(3'-metoxi-fenil)-1-metil-1-[2-(3-metil-2',6'-dioxo-piperidin-3'-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-ilmetil]-urea, (como referencia)



5.138.1 hidrocloruro de (3'S)-4-metilaminometil-2-(3'-metil-2',6'-dioxopiperidin-3'-il)-isoindol-1,3-diona (como referencia)



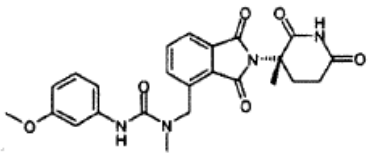
Etapa 1: Una solución de hidróxido de potasio (1,3 g, 23,1 mmol) en agua (5 ml) se añadió a una solución agitada de éster dimetílico 3-[(t-butoxicarbonil-metil-amino)-metil]ftálico (2,6 g, 7,7 mmol) en metanol (35 ml). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla se concentró, y se añadió agua (30 ml). La mezcla resultante se lavó con éter (30 ml). La capa acuosa se acidificó con HCl 4N hasta pH=2. La mezcla se

extrajo con CH_2Cl_2 (3X40 ml) y se secó. Se eliminó disolvente para dar una mezcla de ácido 3-[(t-butoxicarbonil-metil-amino)-metil]-ftálico y éster monometílico, que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 2: Una mezcla de ácido 3-[(t-butoxicarbonil-metil-amino)-metil]ftálico (2,5 g, 7,71 mmol) y hidrobromuro de (3S)-3-amino-3-metilpiperidina-2,6-diona monohidratado (2,0 g, 8,48 mmol) en piridina (40 ml) se sometió a reflujo durante toda la noche. La mezcla se enfrió y se concentró. El residuo se disolvió en EtOAc (100 ml) y agua (50 ml). La solución de EtOAc se lavó con agua (50 ml), ácido cítrico 1N (50 ml), agua (50 ml), $NaHCO_3$ saturado (50 ml), agua (50 ml), y salmuera (50 ml), y se secó (MgSO4). Se eliminó el disolvente, y el residuo se purificó por cromatografía (SiO_2, CH_2Cl_2:EtOAc 9:1) para dar éster terc-butílico de ácido (3'S)-metil-[2-(3'-metil-2',6'-dioxo-piperidin-3'-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-ilmetil]-carbámico (0,99 g, 31%).

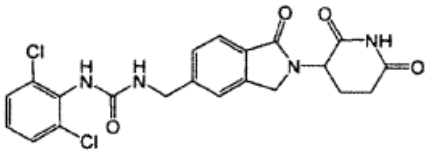
Etapa 3: HCl 2N /éter (3 ml) se añadió a una solución agitada de éster terc-butílico de ácido (3S)-metil-[2-(3'-metil-2',6'-dioxo-piperidin-3'-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-ilmetil]-carbámico (0,99 g, 2,4 mmol) en cloruro de metileno (20 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. Se añadió éter (20 ml) y la mezcla se filtró y se secó para producir hidrocloruro de (3'S)-4-metilaminometil-2-(3'-metil-2',6'-dioxo-piperidin-3'-il)-isoindol-1,3-diona (0,73 g, 87%): ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 11,04 (s, 1H), 9,56 (s, 2H), 8,05-7,88 (m, 3H), 4,56-4,45 (m, 2H), 2,73-2,53 (m, 6H), 2,10-2,04 (m, 1H), 2,02 (s, 3H); ^{13}C RMN (DMSO-$d_{,5}$) δ 172,15, 171,96, 168,08, 167,31, 136,48, 134,68, 131,26, 130,23, 129,05, 123,59, 58,84, 54,88, 45,73, 32,42, 29,09, 28,55, 21,04.

5.138.2 (3'S)-3-(3-metoxi-fenil)-1-metil-1-[2-(3'-metil-2',6'-dioxo-piperidin-3'-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-ilmetil]-urea (como referencia)



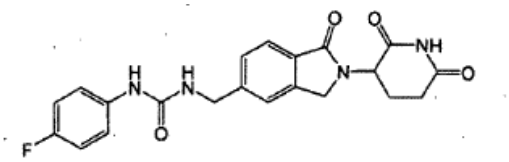
Se añadió 3-metoxifenilisocianato (0,4 g, 2,6 mmol) a una suspensión agitada de hidrocloruro de (3'S)-4-metilamino-metil-2-(3'-metil-2',6'-dioxo-piperidin-3'-il)-isoindol-1,3-diona y trietilamina (0,3 g, 3,0 mmol) en THF (30 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de la reacción se concentró, y el residuo se disolvió en cloruro de metileno (70 ml), se lavó con HCl 1N (30 ml), agua (2X30 ml), y salmuera (30 ml), y se secó ($MgSO_4$). El disolvente se eliminó, y el residuo se purificó por cromatografía (SiO_2, CH_2Cl_2: EtOAc 8:2) para dar (3'S)-3-(3-metoxi-fenil)-1-metil-1-[2-(3'-metil-2'-6'-dioxo-piperidin-3'-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-ilmetil]-urea (0,7 g, 74%): mp 166-168°C; ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 11,03 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 7,83 (t, J=7,5 Hz, 1H), 7,75 (d, J=6,6 Hz, 1H), 7,58 (d, J=7,3 Hz, 1H), 7,19-7,07 (m, 3H), 6,55-6,51 (m, 1H), 4,98 (s, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,03 (s, 3H), 2,72-2,51 (m, 3H), 2,10-2,04 (m, 1H), 1,91 (s, 3H); ^{13}C RMN (DMSO-d_6) δ 172,46, 172,44, 168,70, 167,99, 159,59, 155,88, 141,87, 138,74, 135,11, 132,51, 131,98, 129,20, 127,57, 121,78, 112,38, 107,68, 105,78, 59,01; 55,15, 47,67, 35,39, 2938, 28,86, 21,31; Análisis calculado para $C_{24}H_{24}N_4O_6$: C, 62,06; H, 5,21; N, 12,06. Experimental: C, 62,15; H, 5,32; N, 11,71.

5.139 1-(2,6-dicloro-fenil)-3-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-urea (como referencia)



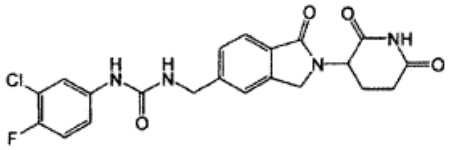
A una mezcla agitada de hidrocloruro de 3-(5-aminometil-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piperidina-2,6-diona (0,423 g, 1,15 mmol) y isocianato de 2,6-diclorofenilo (0,216 g, 1,15 mmol) en acetonitrilo (10 ml), se añadió trietilamina (0,32 ml, 2,30 mmol) a temperatura ambiente bajo nitrógeno. Después de 1 hora, se añadió HCl acuoso 1N (10 ml) y la mezcla se agitó durante 10 minutos. El producto se aisló por filtración, se lavó con HCl acuoso 1N (20 ml), acetonitrilo (20 ml) y se secó durante toda la noche al vacío para dar 1-(2,6-dicloro-fenil)-3-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-urea como un sólido blanco (0,156 g, 29% de rendimiento): HPLC: Waters Symmetry C_{18}, 5µm, 3,9 x 150 mm, 1 ml/min, 240 nm, 30/70 CH_3CN/H_3PO_4 al 0,1%, 3,74 min (99,7 %); mp: 238-240 °C; ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 1,93 -2,08 (m, 1H, CH), 2,31-2,47 (m, 1H, CH), 2,60 (d, J=17,0 Hz, 1H, CH), 2,84 -3,01 (m, 1H, CH), 4,24 -4,51 (m; 4H, CH_2, CH_2), 5,11 (dd, J= 5,0, 13,3 Hz, 1H, NCH), 6,96 (t, J= 5,9 Hz, 1H, NH); 7,23 -7,33 (m, 114, Ar), 7,42 -7,57 (m, 4H, Ar), 7,69 (d, J= 7,7 Hz, 1H, Ar), 8,19 (s, 1H, NH), 10,99 (s, 1H, NH); ^{13}C RMN (DMSO-d_6) δ 22,48, 31,20, 43,02, 47,07, 51,56, 121,66, 122,85, 126,73, 128,12, 128,38, 130,23, 133,88, 134,07, 142,30, 144,96, 155,13, 167,96, 171,01, 172,86; LCMS: MH = 461, 463; Análisis calculado para $C_{21}H_{18}N_4O_4Cl_2$ + 0,1 H_2O: C, 54,47; H, 3,96; N, 12,10; Cl, 15,31. Experimental: C, 54,12; H, 3,71; N, 11,85; Cl, 15,31.

5.140 1-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-3-(4-fluoro-fenil)-urea (como referencia)



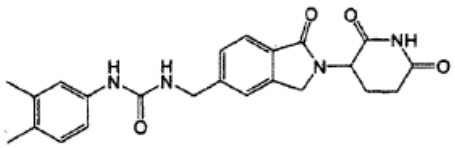
A una mezcla agitada de metano sulfonato de 3-(5-aminometil-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piperidina-2,6-diona (0,50 g, 1,80 mmol) y 4-fluorofenilisocianato (0,25 g, 1,80 mmol) en acetonitrilo (20 ml), se añadió trietilamina (0,51 ml, 3,60 mmol) a temperatura ambiente bajo nitrógeno. Después de 1 hora, se añadió HCl acuoso 1N (20 ml) y la mezcla se agitó durante 10 minutos. El producto se aisló por filtración, se lavó con HCl acuoso 1N (20 ml), acetonitrilo (20 ml) y se secó durante toda la noche al vacío para dar 1-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-3-(4-fluoro-fenil)-urea como un sólido blancuzco (0,51 g, 68% de rendimiento): HPLC: Waters Symmetry C_{18}, 5µm, 3,9 x 150 mm, 1 ml/min, 240 nm, 40/60 CH_3CN/ H_3PO_4 al 0,1%, 2,13 min (98,98 %); mp: 262-264 °C; ^1H RMN (DMSO-d_6) δ 1,92 -2,13 (m, 1 H), 2,29 -2,47 (m, 1 H), 2,54 -2,69 (m, 1 H), 2,82 -3,00 (m, 1 H), 4,31 (d, ,17,4 Hz, 1 H), 4,37 -4,55 (m, 3 H), 5,11 (dd, J=13,2, 5,1 Hz, 1 H), 6,73 0,1=5,9 Hz, 1 H), 7,06 (t, J=8,9 Hz, 2 H), 7,37 -7,48 (m, 3 H), 7,52 (s, 1 H), 7,70 (d, J-7,9 Hz, 1 H), 8,67 (s, 1 H), 10,99 (s, 1 H); ^{13}C RMN (DMSO-d_6) δ 22,5, 31,2, 42,8, 47,1, 51,6, 115,1 (d, J=22,0 Hz), 119,4 (d, J6,6 Hz), 121,9, 122,9, 126,9, 130,3, 136,8, 142,4, 144,9, 155,3 (d, J=4,4 Hz), 158,5, 168,0, 171,0, 172,9; LCMS: MH = 411; Análisis calculado para $C_{21}H_{19}FN_4O_4$: C, 61,46; H, 4,67; N, 13,65. Experimental: C, 61,44; H, 4,53; N, 13,46.

5.141 1-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-3-12-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-urea (como referencia)



A una mezcla agitada de metano sulfonato de 3-(5-aminometil-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piperidina-2,6-diona (0,50 g, 1,80 mmol) y 3-cloro-4-fluorofenilisocianato (0,31 g, 1,80 mmol) en acetonitrilo (20 ml), se añadió trietilamina (0,51 ml, 3,60 mmol) a temperatura ambiente bajo nitrógeno. Después de 1 hora, se añadió HCl acuoso 1N (20 ml) y la mezcla se agitó durante 10 minutos. El producto se aisló por filtración, se lavó con HCl acuoso 1N (20 ml), acetonitrilo (20 ml) y se secó durante toda la noche al vacío para dar 1-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-3-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5 -ilmetil]-urea como un sólido blanco (0,47 g, 78% de rendimiento): HPLC: Waters Symmetry C_{18}, 5µm, 3,9 x 150 mm, 1 ml/min, 240 nm, 40/60 CH_3CN/ H_3PO_4 al 0,1%, 3,40 min (98,65 %); mp: 224-226 ^{0}C; ^1H RMN (DMSO-d_6) δ 1,93 -2,08 (m, 1 H), 2,29 -2,47 (m, 1 H), 2,55 -2,66 (m, 1 H), 2,81-3,01 (m, 1 H), 4,31 (m, J=17,2 Hz, 1 H), 4,37 -4,53 (m, 3 H), 5,11 (dd, J 13,2, 5,1 Hz, 1 H), 6,86 (t, ,1=5,9 Hz, 1 H), 7,18 -7,33 (m, 2 H), 7,44 (d, J=7,9 Hz, 1 H), 7,52 (s, 1 H), 7,70 (d, J=7,9 Hz, 1 H), 7,78 (dd, J=6,8, J= 1,7 Hz, 1 H), 8,88 (s, 1 H), 10,99 (s, 1 H); ^{13}C RMN (DMSO-d_6) δ 22,5, 31,1, 42,7, 47,0, 51,5, 116,6 (d, J=22,0 Hz), 117,8 (d,,6,6 Hz), 119,0 (d, J=11,0 Hz), 121,9, 122,9, 126,9, 130,3, 137,7 (d, J=3,3 Hz), 142,3, 144,6, 150,2, 153,4, 155,0, 167,9, 170,9, 172,8; LCMS: MH = 445/447; Análisis calculado para $C_{21}H_{18}ClFN_4O_4$: C, 56,70; H, 4,08; N, 12,59. Experimental: C, 56,54; H, 3,93; N, 12,23.

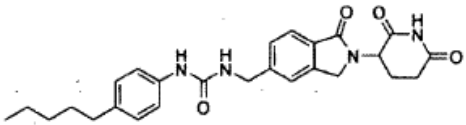
5.142 1-(3,4-dimetil-fenil)-3-12-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-urea (como referencia)



A una mezcla agitada de metano sulfonato de 3-(5-aminometil-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piperidina-2,6-diona (0,37 g, 1,00 mmol) y 3,4-dimetilfenilisocianato (0,15 g, 1,00 mmol) en acetonitrilo (10 ml), se añadió trietilamina (0,28 ml, 2,00 mmol) a temperatura ambiente bajo nitrógeno. Después de 1 hora, se añadió HCl acuoso 1N (20 ml) y la mezcla se agitó durante 10 minutos. El producto se aisló por filtración, se lavó con HCl acuoso 1N (20 ml), acetonitrilo (20 ml) y se secó durante toda la noche al vacío para dar 1-(3,4-dimetil-fenil)-3-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-urea como un sólido blanco (0,30 g, 71% de rendimiento): HPLC: Waters Symmetry C_{18}, 5µm, 3,9 x 150 mm, 1 ml/min, 240 nm, 40/60 CH_3CN/ H_3PO_4 al 0,1%, 3,02 min (97,86 %); mp: 254-256 °C; ^1H RMN (DMSO-d_6) δ 1,93 -2,06 (m, 1H), 2,12 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 2,30 -2,47 (m, 1H), 2,60 (d, J= 17,2 Hz, 1H), 2,82 -3,00 (m, 1H), 4,31 (d, J= 17,4 Hz, 1H), 4,36 -4,50 (m, 3H), 5,11 (dd, J= 5,0, 13,3 Hz, 1H), 6,66 (t, J= 5,9 Hz, 1H), 6,96 (d, J= 8,3 Hz, 1H), 7,11 (dd, J = 1,7, 8,1 Hz, 1H), 7,18 (s, 1H), 7,44 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,69 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 8,41 (s, 1H), 10,98 (s, 1H); ^{13}C RMN (DMSO-d_6) δ 18,60, 19,62, 22,49,

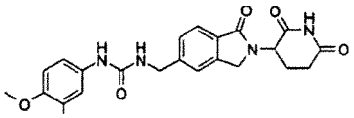
31,20, 42,77, 47,10, 51,56, 115,35, 119,15, 121,86, 122,91, 126,89, 128,67, 129,49, 130,26, 136,08, 138,03, 142,36, 144,96, 155,26, 167,95, 170,98, 172,85; Análisis calculado para $C_{23}H_{24}N_4O_4$: C, 65,70; H, 5,75; N, 13,33. Experimental: C, 65,48; H, 5,62; N, 13,20.

5.143 1-(3,4-dimetoxi-fenil)-3-12-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-urea (como referencia)



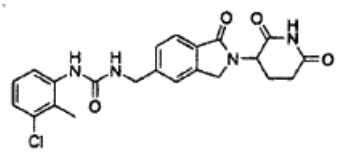
TEA (0,28 ml, 2 mmol) se añadió a una mezcla agitada de 3-(5-aminometil-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piperidina-2,6-diona (0,37 g, 1 mmol) y 1-isocianato-4-pentil-benceno (0,16 ml, 1 mmol) en acetonitrilo (10 ml) bajo nitrógeno. La mezcla se agitó at temperatura ambiente durante 1 hora, durante cuyo tiempo la misma siguió siendo una suspensión. La reacción después se monitoreó y se determinó que estaba completa. Se añadió una solución acuosa de HCl al 3,5% (10ml), y la mezcla se agitó durante 10 minutos. El sólido se aisló por filtración, y el sólido se lavó con HCl acuoso al 3,5% adicional (20 ml) y acetonitrilo (20 ml), produciendo 1-(3,4-dimetoxi-fenil)-3-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-urea como un sólido blanco (370 mg, 80%). HPLC: Waters Symmetry C-18, 3,9 X 150 mm, 5 micro,1 ml/min, 240 nm, 50/50 CH_3CN/ H_3PO_4 al 0,1% en H_2O: t_R = 6,40 min (97%); mp. 286-288 °C. ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 0,85 (t, J= 6,9 Hz, 3H, CH_3), 1,12 -1,38 (m, 4H, CH_2+CH_2), 1,52 (quin, J= 7,3 Hz, 2H, CH_2), 1,86 -2,09 (m, 1H, CHH), 2,29 -2,43 (m, 1H, CHH), 2,44 -2,48 (m, 2H, CH_2), 2,62 (br. s., 1H, CHH), 2,82 -3,01 (m, 1H, CHH), 4,24 -4,50 (m, 4H, CH_2+CH_2), 5,11 (dd, J= 5,0, 13,1 Hz, 1H, CHN), 6,67 (t, J= 5,9 Hz, 1H, Ar), 7,03 (d, J = 8,5 Hz, 2H, Ar), 7,30 (d, J= 8,5 Hz, 2H, Ar), 7,44 (d, J= 7,9 Hz, 1H, Ar), 7,51 (s, 1H, NH), 7,69 (d, J = 7,9 Hz, 1H, Ar), 8,50 (s, 1H, NH), 10,98 (s, 1H, NH); ^{13}C RMN (DMSO-d_6) δ 13,92, 21,94, 22,49, 30,80, 31,18, 34,39, 42,76, 47,10, 51,56, 117,87, 121,85, 122,91, 126,88, 128,35, 130,26, 135,00, 137,99, 142,38, 144,94, 155,28, 167,95, 170,99, 172,85' LCMS MH = 463. Análisis calculado para: $C_{26}H_{30}N_4O_4$ +0,1 H_20: C, 67,25, H, 6,56, N, 12,07; experimental: C, 67,08, H, 6,33, N, 12,01.

5.144 1-(3,4-dimetoxi-fenil)-3-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro -1H-isoindol-5-ilmetil]-urea (como referencia)



Se añadió TEA (0,28 ml, 2 mmol) a una mezcla agitada de 3-(5-aminometil-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piperidina-2,6-diona (0,37 g, 1 mmol) y 4-isocianato-1,2-dimetoxibenceno (0,15 ml, 1 mmol) en acetonitrilo (10 ml) bajo nitrógeno. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, tiempo durante el que permaneció como una suspensión. La reacción después se monitoreó y se determinó que estaba completa. Se añadió una solución acuosa de HCl al 3,5% (10 ml), y la mezcla se agitó durante 10 minutos. El sólido se aisló por filtración, y el sólido se lavó con HCl acuoso al 3,5% adicional (20 ml) y acetonitrilo (20 ml), produciendo la 1-(3,4-dimetoxi-fenil)-3-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-urea como un sólido blanco (400 mg, 91%). HPLC: Waters Symmetry C-18, 3,9 X 150 mm, 5 micro, 1 ml/min, 240 nm, 30/70 CH_3CN/ H_3PO_4 al 0,1% en H_2O: t_R = 2,43 min (97%); mp. 216-218 °C. ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 1,79 -2,12 (m, 1H, CHH), 2,25 -2,47 (m, 1H, CHH), 2,62 (br. s., 1H, CHH), 2,81-3,01 (m, 1H, CHH), 3,69 (d, J= 6,0 Hz, 6H, OCH_3+OCH_3), 4,24 -4,53 (m, 4H, CH_2+CH_2), 5,11 (dd, J= 5,0, 13,1 Hz, 1H, CHN), 6,64 (t, J = 5,9 Hz, 1H, Ar), 6,82 (s, 2H, Ar), 7,18 (s, 1H, Ar), 7,44 (d, .J = 7,7 Hz, 1H, Ar), 7,51 (s, 1H, NH), 7,69 (d, J = 7,9 Hz, 1H, Ar), 8,46 (s, 1H, NH), 10,98 (s, 1H, NH); ^{13}C RMN (DMSO-d_6) δ 22,49, 31,20, 42,77, 47,12, 51,56, 55,28, 55,88, 103,55, 109,60, 112,56, 121,83, 122,91, 126,85, 130,25, 134,15, 142,36, 143,51, 145,03, 148,73, 155,35, 167,95, 170,99, 172,85. LCMS MH = 453. Análisis calculado para: $C_{23}H_{24}N_40_6$: C, 61,06, H, 5,35, N, 12,38, experimental: C, 59,84, H, 4,87,N, 12,13.

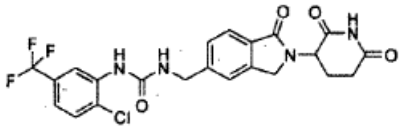
5.145 1-(3-cloro-2-metil-fenil)-3-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-urea (como referencia)



Se añadió TEA (0,28 ml, 2 mmol) a una mezcla agitada de 3-(5-aminometil-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piperidina-2,6-diona (0,37 g, 1 mmol) y 1-cloro-3-isocianato-2-metil-benceno (0,13 ml, 1 mmol) en acetonitrilo (10 ml) bajo nitrógeno, La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, tiempo durante el que permaneció como una suspensión. La reacción después se monitoreó y se determinó que estaba completa. Se añadió una solución acuosa de HCl al 3,5% (10 ml), y la mezcla se agitó durante 10 minutos. El sólido se aisló por filtración, y el sólido se lavó con HCl acuoso al 3,5% adicional (20 ml) y acetonitrilo (20 ml), produciendo 1-(3-cloro-2-metil-

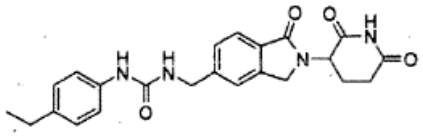
fenil)-3-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-urea como un sólido blanco (400 mg, 91%). HPLC: Waters Symmetry C-18, 3,9 X 150 mm, 5 micro, 1 ml/min, 240 nm, 40/60 CH_3CN/ 0,1% H_3PO_4 en H_2O: tR = 3,23 min (97%); mp. 252-254 °C ^1H RMN (DMSO-d_6) δ 1,93 -2,08 (m, 5H, CHH), 2,25 (s, 3H, CH3), 2,33 -2,47 (m, 1H, CHH), 2,61-2,64 (m., 1H, CHH), 2,82 -3,01 (m, 1H, CHH), 4,25 -4,55 (m, 4H, CH2+CH2), 5,11 (dd, J= 5,1, 13,2 Hz, 1H, NCH), 698 -7,20 (m, 3H, Ar), 7,46 (d, J= 7,9 Hz, 1H, Ar), 7,53 (s, 1H, NH), 7,67 -7,83 (m, 2H, Ar), 8,02 (s, 1H, NH), 10,99 (s, 1H, NH); ^{13}C RMN (DMSO-d_6) δ 14,62, 22,49, 31,20, 42,90, 47,12, 51,58, 120,32, 121,96, 123,01, 125,74, 126,78, 126,95, 130,35, 133,39, 139,61, 142,42, 144,61, 155,31, 167,93, 170,99, 172,86. LCMS MH = 441. Análisis calculado para: $C_{22}H_{21}ClN_4O_3^+$ 0,05 HC1: C, 59,69, H, 4,79, N, 12,66, Cl, 8,41, experimental: C, 59,44, H, 457, N, 12,51, Cl, 8,43.

5.146 1-(2-cloro-5-trifluorometil-fenil)-3-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-urea (como referencia)



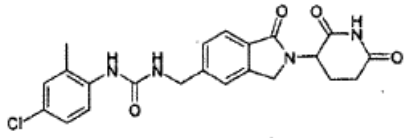
TEA (0,28 ml, 2 mmol) se añadió a una mezcla agitada de 3-(5-aminometil-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piperidina-2,6-diona (0,37 g, 1 mmol) y 1-cloro-2-isocianato-4-trifluorometil-benceno (0,15 ml, 1 mmol) en acetonitrilo (10 ml) bajo nitrógeno. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, tiempo durante el que permaneció como una suspensión. La reacción después se monitoreó y se determinó que estaba completa. Se añadió una solución acuosa de HCl al 3,5% (10 ml), y la mezcla se agitó durante 10 minutos. El sólido se aisló por filtración, y el sólido se lavó con HCl acuoso al 3,5 % adicional (20 ml) y acetonitrilo (20 ml), produciendo 1-(2-cloro-5-trifluorometil-fenil)-3-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-urea como un sólido blanco (240 mg, 49%). HPLC: Waters Symmetry C-18, 3,9 X 150 mm, 5 micro, 1 ml/min, 240 nm, 40/60 CH_3CN/ H_3PO_4 al 0,1% en H_2O: t_R = 7,88 min (99%); mp. 240-242 °C; ^1H RMN (DMSO-d_6) δ 1,93 -2,06 (m, 1H, CHH), 2,39 (qd, J= 4,3, 13,2 Hz, 1H, CHH), 2,63 (br. s., 1H, CHH), 2,82 -3,02 (m, 1H, CHH), 4,24 -4,55 (m, 4H, CH2+CH2), 5,12 (dd, J= 5,0, 13,1 Hz, 1H, NCH), 7,30 (dd, J=1,6, 8,4 Hz, 1H, Ar), 7,47 (d, J= 7,9 Hz, 1H, Ar), 7,55 (s, 1H, Ar), 7,69 (dd, J= 8,0, 15,4 Hz, 2H, Ar), 7,78 (t, J= 5,7 Hz, 1H, Ar), 8,49 (s, 1H, NH), 8,66 (s, 1H, NH), 10,99 (s, 1H, NH). ^{13}C RMN (DMSO-d_6) δ 22,49, 31,20, 42,80, 47,13, 51,58, 116,19, 116,25, 118,54, 122,07, 123,06, 124,60, 125,64, 127,02, 127,90, 128,32, 130,23, 130,49, 137,51, 142,49, 143,95, 154,67, 167,89, 170,98, 172,85. LCMS MH = 495; Análisis calculado para: $C_{22}H_{18}C1F_3N_4O_4$+ 0,05 HCl: C, 53,20, H, 3,66, N, 7,49, Cl, 11,28, experimental: C, 53,08, H, 3,39, N, 7,64, Cl, 11,29.

5.147 1-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-3-(4-etil-fenil)-urea (como referencia)



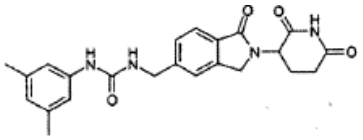
Se añadió TEA (0,3 ml, 2,2 mmol) a una mezcla agitada de 3-(5-aminometil-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piperidina-2,6-diona (0,32 g, 0,85 mmol) y 1-etil-4-isocianatobenceno (0,14 ml, 1 mmol) en acetonitrilo (20 ml) bajo nitrógeno. La mezcla se agitó at temperatura ambiente durante 1 hora, tiempo durante el que permaneció como una suspensión. La reacción después se monitoreó y se determinó que estaba completa. Se añadió una solución acuosa de HCl al 3,5% (10ml), y la mezcla se agitó durante 10 minutos. El sólido se aisló por filtración, y el sólido se lavó con HCl acuoso al 3,5% adicional (20 ml) y acetonitrilo (20 ml), produciendo la 1-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-3-(4-etil-fenil)-urea como un sólido blanco (230 mg, 64%). HPLC: Waters Symmetry C-18, 3,9 X 150 mm, 5 micro, 1 ml/min, 240 nm, 40/60 CH_3CN/ H_3PO_4 al 0,1% en H_2O: t_R = 3,53 min (98%); mp. 263-265 °C. ^1H RMN (DMSO-d_6) δ 1,94 -2,06 (m, 1H, CHH), 2,38 (qd„ J = 4,2, 13,1 Hz, 1H, CHH), 2,60 (d, J= 17,0 Hz, 1H, CHH), 2,84 -3,00 (m, 1H, CHH), 4,26 -4,50 (m, 4H, CH_2+CH_2), 5,03 (s, 2H, CH_2), 5,11 (dd, J= 5,0, 13,1 Hz, 1H, CHN), 6,64 (t, J= 5,9 Hz, 1H, Ar), 6,90 (d, J= 8,9 Hz, 2H, Ar), 7,26 -7,48 (m, 8H, Ar), 7,51 (s, 1H, NH), 7,69 (d, J= 7,9 Hz, 1H, Ar), 8,43 (s, 1H, NH), 10,99 (s, 1H, NH); ^{13}C RMN (DMSO-d_6) δ 22,49, 31,20, 42,79, 47,10, 51,56, 69,38, 114,92, 119,44, 121,85, 122,91, 126,88, 127,59, 127,68, 128,35, 130,25, 133,73, 137,26, 142,36, 145,00, 153,02, 155,41, 167,95, 170,99, 172,86; LCMS MH = 421. Análisis calculado para: $C_{23}H_{24}N_4O_4$+ 0,15 CH_3CN: C, 65,60, H, 5,78, N, 13,62, experimental: C, 65,42, H 5,69, N 13,24.

5.148 1-(4-cloro-2-metil-fenil)-3-12-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-urea (como referencia)



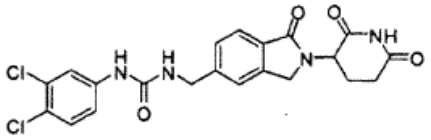
Se añadió TEA (0,28 ml, 2 mmol) a una mezcla agitada de 3-(5-aminometil-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piperidina-2,6-diona (0,37 g, 1 mmol) y 4-cloro-1-isocianato-2-metil-benceno (0,17 mgI, 1 mmol) en acetonitrilo (10 ml) bajo nitrógeno. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, tiempo durante el que permaneció como una suspensión. La reacción después se monitoreó y se determinó que estaba completa. Se añadió una solución acuosa de HCl al 3,5% (10 ml), y la mezcla se agitó durante 10 minutos. El sólido se aisló por filtración, y el sólido se lavó con HCl acuoso al 3,5% adicional (20 ml) y acetonitrilo (20 ml), produciendo la 1-(4-cloro-2-metil-fenil)-3-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-urea como un sólido blanco (380 mg, 90%). HPLC: Waters Symmetry C-18, 3,9 X 150 mm, 5 micro, I ml/min, 240 nm, 40/60 CH_3CN/ H_3PO_4 al 0,1%en H_20: tR = 3,6 min (99%); mp. 256-258 °C. ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 1,93 -2,08 (m, 1H, CHH), 2,19 (s, 3H, CH_3), 2,31-2,47 (m, 1H, CHH), 2,63 (br. s., 1H,CHH),2,82-3,00(m, 1H, CHH), 4,27 -4,51 (m, 4H,CH_2:CH_2),5,11 (dd, J=5,2, 13,3 Hz, 1H, CHN), 7,09 -7,24 (m, 3H, Ar), 7,46 (d, J= 7,7 Hz, 1H, Ar), 7,53 (s, 1H, NH), 7,71 (d, J = 7,7 Hz, 1H, Ar), 7,87 (d, J = 3,4 Hz, 1H, Ar), 7,90 (s, 1H, NH), 10,99 (s, 1H, NH); ^{13}C RMN (DMSO-d_6) δ 17,61, 22,49, 31,20, 42,83, 47,12, 51,58, 121,64, 121,98, 122,99, 125,36, 125,77, 126,97, 129,04, 129,46, 130,36, 137,14, 142,42, 144,58, 155,22, 167,92, 170,99, 172,85; LCMS MH = 441. Análisis calculado para: $C_{22}H_{21}Cin_4O_4$ + 0,2 H_2O: C, 59,45, H, 4,85, N, 12,60, CI, 7,98; experimental: C, 59,21, H, 4,71, N 12,46, CI, 8,21.

5.149 1-(3,5-dimetil-fenil)-3-12-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-urea (como referencia)



Se añadió TEA (0,28 ml, 2 mmol) a una mezcla agitada de 3-(5-aminometil-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piperidina-2,6-diona (0,37 g, 1 mmol) y 1-isocianato-3,5-dimetilbenceno (0,17 mg, 1 mmol) en acetonitrilo (10 ml) bajo nitrógeno. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, tiempo durante el que permaneció como una suspensión. La reacción después se monitoreó y se determinó que estaba completa. Se añadió una solución acuosa de HCl al 3,5% (10ml), y la mezcla se agitó durante 10 minutos. El sólido se aisló por filtración, y el sólido se lavó con HCl acuoso al 3,5% adicional (20 ml) y acetonitrilo (20 ml), produciendo 1-(3,5-dimetil-fenil)-3-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-urea como un sólido blanco (280 mg, 67%). HPLC: Waters Symmetry C-18, 3,9 X 150 mm, 5 micro, 1 ml/min, 240 nm, 40/60 CH_3CN/ H_3PO_4 al 0,1% en H_2O: t_R = 3,4 min (96%); mp. 289-291 °C. ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 1,92 -2,06 (m, 1H, CHH), 2,19 (s, 6H, CH_3+CH_3), 2,38 (qd, J= 4,4, 13,1 Hz, 1H, CHH), 2,54 -2,66 (m, 1H, CHH), 2,80 -3,02 (m, 1H, CHH), 4,17 -4,58 (m, 4H, CH_2+CH_2), 5,11 (dd, J= 5,2, 13,3 Hz, 1H, CHN), 6,54 (s, 1H, Ar), 6,69 (t, J= 5,9 Hz, 1H, Ar), 7,03 (s, 2H, Ar), 7,44 (d, J= 7,9 Hz, 1H, Ar), 7,51 (s, 1H, NH), 7,69 (d, J = 7,7 Hz, 1H, Ar), 8,45 (s, 1H, NH), 10,98 (s, 1H, NH). ^{13}C RMN (DMSO-d_6) δ 21,12, 22,49, 31,20, 42,76, 47,10, 51,56, 115,54, 121,88, 122,78, 122,93, 126,91, 130,27, 137,49, 140,19, 142,38, 144,93, 155,21, 167,95,1 70,99, 172,85; LCMS MH = 421. Análisis calculado para: $C_{23}H_{24}N_4O_4$ + 0,1 H_2O: C, 65,42, H, 5,78, N, 13,27; experimental: C, 65,15, H, 5,58, N 13,18.

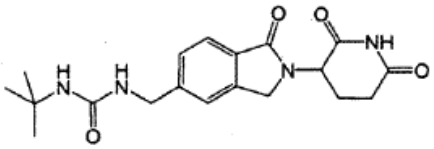
5.150 1-(3,4-dicloro-fenil)-3-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-urea (como referencia)



Se añadió 3,4-diclorofenilisocianato (0,19 g, 1,0 mmol) a una mezcla de hidrocloruro de 3-(5-(aminometil)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (0,31 g, 1,0 mmol) en DMF (20ml), seguido por la adición en gotas de trietilamina (0,31 ml). Después de 1 hora, se añadió agua (20 ml). El precipitado sólido se filtró y se lavó con HCl acuoso al 4%, y se secó al vacío proporcionando 1-(3,4-dicloro-fenil)-3-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-urea como un sólido blanco (0,43 g, 60% de rendimiento); mp 238-240 °C; HPLC, Waters Symmetry C_{18}, 5µm, 3,9 x 150 mm, 1 ml/min, 240 nm, 40/60 CH_3CN/ H_3PO_4 al 0,1%, 7,87 (99,70%) ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 1,98-2,01 (m, 1H), 2,33-2,46 (m, 1H), 2,57-2,62 (m,1 H), 2,86-3,00 (m, 1H), 4,34 (d, 1H, J=17,4), 4,35-4,79 (m,3H), 5,11 (dd,1H, J=13,2, J=5,4), 6,93 (t,1H, J=5,7), 7,27 (dd,1H, 1=8,7, J=2,4), 7,46 (m,3H), 7,70 (d, I H, J=7,8), 7,86 (d, 1H, J=2,1), 9,00 (s,1H), 10,97 (s,1H). ^{13}C RMN (DMSO-d_6) δ 22,5, 31,2, 42,8, 47,1, 51,5, 117,8, 118,9, 121,9, 122,3, 122,9, 123,0, 127,0, 130,3, 130,9, 140,6, 142,4, 144,5, 154,9, 167,9, 171,0, 172,9. Análisis calculado para $C_{21}H_{18}Cl_2N_4O_4$ + 0,9 CH_2C1_2: C, 48,92; II, 3,71; N, 10,42. Experimental: C, 48,87; H, 3,48; N,

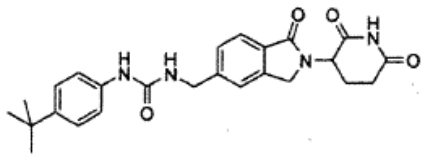
10,73.

5.151 1-terc-butil-3-12-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-urea (como referencia)



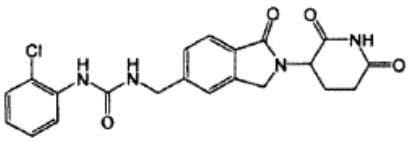
A una mezcla agitada de hidrocloruro de 3-(5-aminometil-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piperidina-2,6-diona (0,50 g, 1,60 mmol) y terc-butilisocianato (0,19 ml, 1,60 mmol) en N,N-dimetilformamida (10 ml), se añadió trietilamina (0,45 ml, 3,20 mmol) a temperatura ambiente bajo nitrógeno. Después de 18 horas, se añadió agua (200 ml) y el producto se extrajo con CH_2Cl_2 (5 x 100 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron al vacío. El residuo resultante se trituró en Et_2O (50 ml) durante 18 horas. El producto se aisló por filtración y se secó al vacío para dar 1-terc-butil-3-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-urea como un sólido blanco (0,24 g, 40% de rendimiento): HPLC: Waters Symmetry C_is, 5µm, 3,9 x 150 mm, 1 ml/min, 240 nm, 20/80 CH_3CN/ H_3PO_4 al 0,1%, 7,51 min (98,18 %); mp: 260-262 °C; ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 1,24 (s, 9H, 3 CH_3), 1,89 -2,11 (m, 1H, CHH), 2,28 -2,48 (m, 1H, CHH), 2,60 (d, J= 17,6 Hz, 1H, CHH), 2,80 -3,04 (m, 1H, CHH), 4,17 -4,36 (m, 3H, CHH, CH_2), 4,44 (d, J= 17,4 Hz, 1H, CHH), 5,11 (dd, J= 5,0, 13,1 Hz, 1H, CH), 5,78 (s, 1H, Ar), 6,20 (t, J= 5,9 Hz, 1H, NH), 7,37 (d, J= 7,9 Hz, 1H, Ar), 7,44 (s, 1H, NH), 7,67 (d, J= 7,7 Hz, 1H, Ar), 10,98 (s, 1H, NH); ^{13}C RMN ((DMSO-d_6) δ 22,50, 29,30, 31,21, 42,58, 47,10. 49,11. 51,56. 121,73, 122,87, 126,75, 130,14, 142,32, 145,55, 157,28, 167,98, 171,00, 172,85; LCMS: MH = 373; Análisis calculado para $C_{19}H_{24}N_4O_4$: C, 61,28; H, 6,50;N, 15,04. Experimental: C, 61,00; H, 6,57;N, 15,03.

5.152 1-(4-terc-butil-fenil)-3,12-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro -1H-isoindol-5-ilmetil]-urea (como referencia)



A una mezcla agitada de metanosulfonato de 3-(5-aminometil-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piperidina-2,6-diona (0,37 g, 1,0 mmol) y isocianato de 4-(terc-butil) fenilo (0,18 g, 1,0 mmol) en DMF (20 ml) se añadió trietilamina (0,22 g, 2,2 mmol) a temperatura ambiente bajo nitrógeno. Después de 2 horas, se añadió HCl acuoso al 4% (30ml) y los sólidos se filtraron y se secaron al vacío proporcionando 1-(4-terc-butil-fenil)-3-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-urea como un sólido blanco, (0,34 g, 76% de rendimiento); mp 254-256 °C; HPLC, Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 mm, 5 µm, 1 ml/min, 240 nm, 40/60 CH_3CN/H_3PO_4 al 0,1%, 7,71 (96,94 %); ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 1,24 (s, 9H), 1,97-2,01 (m, 1H), 2,35-2,45 (m, 1H), 2,54-2,62 (m, 1H), 2,85-2,97 (m, 1H), 4,30 (d, 2H, J= 17,3 Hz), 4,45 (d,2H, J= 17,3 Hz), 5,10 (dd, 1H, J= 12,9 Hz, J= 4,5 Hz), 6,68 (t, 1H, J= 4,8 Hz), 7,23 (dd, 2H, J= 8,4 Hz, J= 1,5), 7,31 (dd, 2H, J= 8,4 Hz, J= 1,5 Hz), 7,44 (d, 1H, J= 7,8 Hz), 7,51 (s,1 H), 7,69 (d, 1H, J= 7,8 Hz), 8,54 (s, 1H), 10,98 (s,1 H); ^{13}C RMN (DMSO-d_6) δ 22,5, 31,2, 31,3, 33,8, 42,7, 47,1, 51,6, 117,6, 121,8, 122,9, 125,2, 126,9, 130,3, 137,7, 142,4, 143,4, 144,9, 155,3, 167,9, 170,9, 172,8; LCMS: MH = 449; Análisis calculado para $C_{25}H_{28}N_4O_4$ + 0,5 H_20: C, 65,63; H, 6,39; N, 12,25. Experimental: C, 65,24; H, 6,17; N, 12,29.

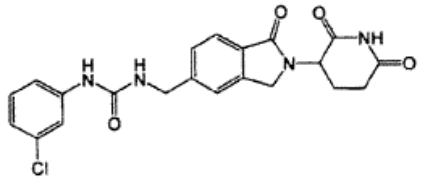
5.153 1-(2-cloro-fenil)-3-I2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-urea (como referencia)



A una mezcla agitada de hidrocloruro de 3-(5-aminometil-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piperidina-2,6-diona (0,50 g, 1,40 mmol) y 2-clorofenilisocianato (0,16 ml, 1,40 mmol) en N,N-dimetilformamida (10 ml), se añadió trietilamina (0,38 ml, 2,7 mmol) a temperatura ambiente bajo nitrógeno. Después de 2 horas, se añadió HCl acuoso 1N (40 ml) y los sólidos se aislaron por filtración y se lavaron con agua (20 ml). El producto crudo se trituró en EtOAc (50 ml) durante 0,5 horas. El producto se aisló por filtración y se secó al vacío para dar 1-(2-clorofenil)-3-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-urea como un sólido blanco (0,56 g, 97% de rendimiento): HPLC: Waters Symmetry $C_{18,}$ 5µm, 3,9 x 150 mm, 1 ml/min, 240 nm, 30/70 CH_3CN/ H_3PO_4 al 0,1%, 6,35 min (98,37 %); mp: 235-237 °C; ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 1,77 -2,14 (m, 1H, CHH), 2,23 -2,47 (m, 1H, CHH), 2,60 (d, J = 17,2 Hz, 1H, CHH), 2,77 -3,04 (m, 1H, CHH), 4,32 (d, J = 17,4 Hz, 1H, CHH), 4,39 -4,61 (m, 3H, CHH, CH_2), 5,11 (dd, J = 4,9, 13,2 Hz, 1H, CH), 6,88 -7,04 (m, 1H, Ar), 7,15 -7,32 (m, 1H, Ar), 7,34 -7,50 (m, 2H, Ar), 7,54 (s, 1H, NH), 7,58 (t, J= 5,8 Hz, 1H, NH), 7,71 (d, J= 7,7 Hz, 1H,Ar),8,17(d, J=6,0Hz,2H,Ar), 10,98 (s, 1H, NH); ^{13}C RMN (DMSO-d_6) δ 22,50, 31,21, 42,83, 47,14, 51,59, 120,86, 121,28, 122,01, 122,61, 123,03, 127,00, 127,45, 129,08,

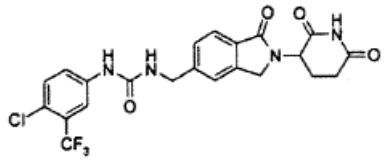
130,44, 136,57, 142,48, 144,30, 154,83, 167,92, 171,00, 172,85; LCMS: MH = 427/ 429; Análisis calculado para $C_{21}H_{19}N_4O_4Cl$: C, 59,09; H, 4,49; N, 13,13; Cl, 8,31. Experimental: C, 58,86; H, 4,26; N, 12,88; Cl, 8,32.

5.154 1-(3-cloro-fenil)-3-12-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-urea (como referencia)



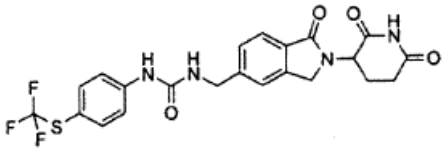
A una mezcla agitada de hidrocloruro de 3-(5-aminometil-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piperidina-2,6-diona (0,50 g, 1,40 mmol) y 3-clorofenilisocianato (0,16 ml, 1,40 mmol) en N,N-dimetilformamida (10 ml), se añadió trietilamina (0,38 ml, 2,7 mmol) a temperatura ambiente bajo nitrógeno. Después de 2 horas, se añadió HCl acuoso 1N (40 ml) y los sólidos se aislaron por filtración y se lavaron con agua (20 ml). El producto crudo se trituró en EtOAc (50 ml) durante 0,5 horas. El producto se aisló por filtración y se secó al vacío para dar 1-(3-clorofenil)-3-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-urea como un sólido blancuzco (0,52 g, 90% de rendimiento): HPLC: Waters Symmetry C_{18}, 5µm, 3,9 x 150 mm, 1 ml/min, 240 nm, 30/70 CH_3CN/H_3PO_4 al 0,1%, 9,26 min (96,05 %); mp: 215-217 °C; ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 1,88 -2,12 (m, 1H, CHH), 2,27 -2,47 (m, 1H, CHH), 2,60 (d, J= 17,2 Hz, 1H, CHH), 2,77 -3,03 (m, 1H, CHH), 4,31 (d, J= 17,4 Hz, 1H, CHH), 4,37 -4,54 (m, 3H, CHH, CH_2), 5,11 (dd, J= 5,1, 13,2 Hz, 1H, CH), 6,85 (t, J= 5,9 Hz, 1H, NH), 6,90 -7,07 (m, 1H, Ar), 7,10 -7,34 (m, 2H, Ar), 7,45 (d, J= 7,9 Hz, 1H, Ar), 7,52 (s, 1H, Ar), 7,61-7,78 (m, 2H, Ar), 8,88 (s, 1H, NH), 10,98 (s, 1H, NH); ^{13}C RMN (DMSO-d_6) δ 22,50, 31,21, 42,80, 47,13, 51,59, 116,12, 117,10, 120,73, 121,91, 122,94, 126,91, 130,22, 130,33, 133,09, 141,95, 142,39, 144,64, 155,00, 167,93, 171,00, 172,85; LCMS: MH = 427/ 429; Análisis calculado para $C_{21}H_{19}N_4O_4Cl$: C, 59,09; H, 4,49; N, 13,13; Cl, 8,31. Experimental: C, 58,82; H, 4,22; N, 13,03; Cl, 8,32.

5.155 1-(4-cloro-3-trifluorometil-fenil)-3-l2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]urea (como referencia)



Se añadió TEA (0,28 g, 2,8 mmol) a una mezcla de metanosulfonato de 3-(5-aminometil-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piperidina-2,6-diona (0,5g, 1,4mmol) y isocianato de 4-cloro-3-(trifluorometil)fenil (0,31 g, 1,4 mmol) en DMF (30ml) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 3 horas, y después se añadió HCl acuoso al 4% (30ml). El precipitado sólido se filtró y se secó al vacío proporcionando 1-(4-cloro-3-trifluorometil-fenil)-3-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-urea como un sólido blanco,(0,57 g, 86% de rendimiento); mp 261-263 °C; HPLC, Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 mm, 5 µm, 1 ml/min, 240 nm, 40/60 CH_3CN/H_3PO_4 al 0,1%, 8,57 (98,52 %); ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 1,98-2,02 (m, 1H), 2,13-2,46 (m, 1H), 2,58-2,63 (m, 1H), 2,86-2,98 (m, 1H), 4,28-4,48 (m, 4H), 5,11 (dd, 1H, J= 13,2 Hz, J= 5,1 Hz), 6,98 (t, 1H, J= 6,0 Hz), 7,45 (d, 1H, 3= 8,1 Hz), 7,54 (d, 2H, J= 11,7 Hz), 7,61 (dd, 1H, J= 8,7 Hz, J=2,1 Hz), 7,70 (d, I H, J= 7,8 Hz), 8,09 (d, 1H, J= 2,4 Hz), 9,18 (s, 1H), 10,99 (s,1 H); ^{13}C RMN (DMSO-d_6) δ 22,5, 31,2, 42,8, 47,1, 51,6, 116,2 (q, J= 5,6 Hz), 121,5, 121,9, 122,4, 122,8 (q, J= 271 Hz), 122,9, 126,6 (q, J= 30 Hz), 126,9, 130,3, 131,8, 140,0, 142,4, 144,5, 154,9, 167,9, 171,0, 172,8; LCMS: MH = 495, 497; Análisis calculado para $C_{22}H_{18}ClF_3N_4O_4$ + 0,1 H_2O: C, 53,20; H, 3,69; N, 11,28. Experimental: C, 52,83; H, 3,47; N, 11,15.

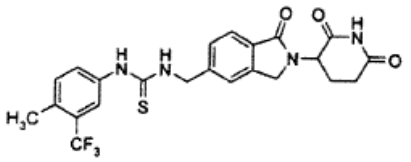
5.156 1-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-3-(4-trifluorometilsulfanil-fenil)-urea (como referencia)



TEA (0,28g, 2,8mmol) se añadió a una mezcla de metanosulfonato de 3-(5-aminometil-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piperidina-2,6-diona (0,50 g, 1,4 mmol) y isocianato de 4-(trifluorometiltio)fenilo (0,31 g, 1,4 mmol) en acetonitrilo (30 ml) a 0 °C. La reacción se agitó a 0 °C durante 2 horas y después se añadió HCl acuoso al 4% (30 ml). El precipitado sólido se filtró y se secó al vacío proporcionando 1-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-3-(4-trifluorometilsulfanil-fenil)-urea como un sólido blanco (0,34 g, 51% de rendimiento); mp 218-220 °C; HPLC, Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 mm, 5 µm, 1 ml/min, 240 nm, 50/50 CH_3CN/H_3PO_4 al 0,1%,

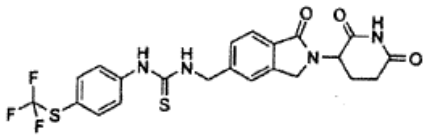
3,18 (97,19%); ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 1,97-2,02 (m, 1H), 2,31-2,46 (m, 1H), 2,57-2,63 (m, 1H), 2,87-2,98 (m, 1H), 4,28-4,48 (m, 4H), 5,11 (dd, 1H, J= 13,2 Hz, J= 5,1 Hz), 6,92 (t, 1H, J= 6,0 Hz), 7,45 (d, 1H, J= 8,1 Hz), 7,52-7-,64 (m, 5H), 7,70 (d, 1H, J= 7,8 Hz), 9,08 (s, 1 H), 10,98 (s, 1H); ^{13}C RMN (DMSO-d_6) δ 22,5, 31,2, 42,8, 47,1, 51,5, 113,0, 118,4, 121,9, 122,9, 126,9, 129,6 (q, J= 306 Hz), 130,3, 137,3, 142,4, 143,6, 144,5, 154,8, 167,9, 171,0, 172,8; LCMS: MH = 493; Análisis calculado para $C_{22}H_{19}F_3N_4O_4S$ + 0,2 H_20: C, 53,27; H, 3,94; N, 11,29. Experimental: C, 53,06; H, 3,59; N, 11,12.

5.157 1-(2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-3-(4-metil-3-trifluorometil-fenil)-tiourea (como referencia)



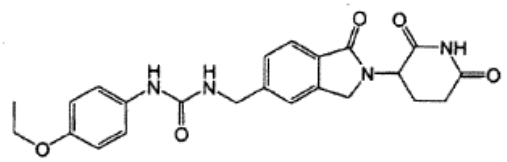
TEA (0,28g, 2,8mmol) se añadió a una mezcla de metanosulfonato de 3-(5-aminometil-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piperidina-2,6-diona (0,50 g, 1,4 mmol) e isotiocianato de (trifluorometil)-4-metilfenil (0,30g, 1,4 mmol) en acetonitrilo (30 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó at temperatura ambiente durante 60 horas y después se añadió solución de HCl acuosa al 10% (30 ml). El precipitado sólido se filtró y se secó al vacío proporcionando 1-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-3-(4-metil-3-trifluorometil-fenil)-tiourea como un sólido blanco (0,50 g, 76% de rendimiento); mp 238-240 °C; HPLC, Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 mm, 5 µm, 1 ml/min, 240 nm, 40/60 CH_3CN/H_3PO_4 al 0,1%, 8,02 (98,09 %); ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 1,99-2,07 (m, 1 H), 2,27-2,47 (m, 4H), 2,58-2,63 (m, 1H), 2,86-2,98 (m, 1H), 4,32 (d, 1H, J= 17,4 Hz), 4,46 (d, 1H, J= 17,4 Hz), 4,87 (d, 2H, J= 5,4 Hz), 5,11 (dd, 1H, J= 13,2 Hz, J= 5,1 Hz), 7,38 (d, 1H, J= 8,4 Hz), 7,48 (d, 1H, J= 7,8 Hz), 7,55-7,60 (m, 2H), 7,71 (d, 1H, J= 7,8 Hz), 7,85 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 9,83 (s, 1H), 10,99 (s, 1 H); ^{13}C RMN (DMSO-d_6) δ 18,1, 22,5, 31,2, 47,1, 51,6, 120,4, 122,1, 122,9, 124,3 (q, J= 272), 126,6, 126,8, 127,0, 127,1, 127,4, 130,4, 131,3, 132,4, 137,5, 143,2, 167,9, 171,0, 172,8, 181,2; LCMS: MH = 491; Análisis calculado para $C_{22}H_{19}F_3N_4O_4S$: C, 56,32; H, 4,32; N, 11,42. Experimental: C, 56,31; H, 4,12; N, 11,36.

5.158 1-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-3-(4-trifluorometilsulfanil-fenil)-tiourea (como referencia)



TEA (0,28 g, 2,8 mmol) se añadió a una mezcla de metanosulfonato de 3-(5-aminometil-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piperidina-2,6-diona (0,50 g, 1,4 mmol) e isotiocianato de (trifluorometiltio)fenilo (0,33 g, 1,4 mmol) en acetonitrilo (30 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 16 horas, y después se añadió solución de HCl acuosa al 4% (30ml). El precipitado sólido se filtró y se secó al vacío proporcionando 1-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-3-(4-trifluorometilsulfanil-fenil)-tiourea como un sólido blanco (0,33 g, 48% de rendimiento); mp 229-231 °C; HPLC, Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 mm, 5 µm, 1 ml/min, 240 nm, 50/50 CH_3CN/H_3PO_4 al 0,1%, 4,08 (98,31 %); ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 1,98-2,04 (m,1H), 2,32-2,47 (m,1H), 2,57-2,63 (m,1H), 2,86-2,98 (m,1H), 4,32 (d, 1H, J= 17,4 Hz), 4,46 (d, 1H, J= 17,4 Hz), 4,89 (d,2H, J= 5,4 Hz), 5,12 (dd,1H, J= 13,2 Hz, J= 5,1 Hz), 7,48 (d, 1H, J= 8,4 Hz), 7,56 (s,1H), 7,64-7,73 (m,5H), 8,60 (s,1H), 10,02 (s, l H), 10,99 (s,1H); ^{13}C RMN (DMSO-d_6) δ 22,5, 31,2, 47,0, 47,1, 51,6, 116,2, 122,2, 122,8, 122,9, 127,2, 129,6 (q, J= 306), 130,5, 136,8, 142,3, 142,7, 143,0, 167,9, 171,0, 172,8, 180,8; LCMS: MH = 509; Análisis calculado para $C_{22}H_{19}F_3N_4O_3S_2$ + 0,1 H_2O: C, 51,78; H, 3,79; N, 10,98. Experimental: C, 51,55; H, 3,55;N, 10,85.

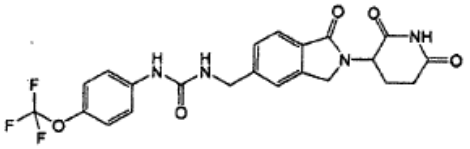
5.159 1-(2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil] -3-(4-etoxi-fenil)-urea (como referencia)



A una mezcla agitada de metano sulfonato de 3-(5-aminometil-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piperidina-2,6-diona (0,50 g, 1,40 mmol) y 4-etoxifenilisocianato (0,20 ml, 1,40 mmol) en N,N-dimetilformamida (10 ml), se añadió trietilamina (038 ml, 2,7 mmol) a temperatura ambiente bajo nitrógeno. Después de 2 horas, se añadió HCl acuoso 1N (15 ml) y los sólidos se aislaron por filtración, se lavaron con agua (30 ml). Los sólidos crudos se suspendieron

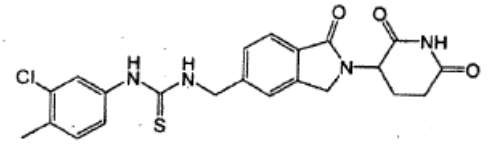
en EtOAc (15 ml) durante 4 horas después se filtraron, se lavaron con EtOAc (15 ml) y se secaron al vacío para dar 1-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-3-(4-etoxi-fenil)-urea como un sólido blancuzco (0,66 g, 100% de rendimiento): HPLC: Waters Symmetry C_{18}, 5µm, 3,9 x 150 mm, 1 ml/min, 240 nm, 10/90 a 90/10 CH_3CN/ H_3PO_4 al 0,1% gradiente en 15 minutos, 7,43 min (99,34 %); mp: 277-279 °C; ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 1,29 (t, J= 7,0 Hz, 3H, CH_3), 1,85 -2,14 (m, 1H, CHH), 2,23 -2,47 (m, 1H, CHH), 2,59 (d, J= 17,6 Hz, 1H, CHH), 2,79 -3,07 (m, 1H, CHH), 3,94 (q, J = 7,0 Hz, 2H, CH_2), 4,23 -4,36 (m, 1H, CHH), 4,36 -4,55 (m, 3H, CHH, CH_2), 5,11 (dd, J= 4,9, 13,2 Hz, 1H, CH), 6,62 (t, J= 5,9 Hz, 1H, NH), 6,80 (d, J= 8,9 Hz, 2H, Ar), 7,29 (d, J= 8,9 Hz, 2H, Ar), 7,44 (d, J= 7,9 Hz, 1H, Ar), 7,51 (s, 1H, Ar), 7,69 (d, J= 7,7 Hz, 1H, Ar), 8,40 (s, 1H, NH), 10,98 (s, 1H, NH); ^{13}C RMN (DMSO-d_6) δ 14,72, 22,49, 31,20, 42,79, 47,10, 51,56, 63,04, 114,44, 119,52, 121,85, 122,91, 126,88, 130,25, 133,39, 142,36, 145,03, 153,24, 155,44, 167,96, 170,99, 172,86; LCMS: MH = 437; Análisis calculado para $C_{23}H_{24}N_4O_5$: C, 63,29; H, 5,54; N, 12,84. Experimental: C, 63,27; H, 5,46;N, 12,73.

5.160 1-(2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-3-(4-trifluorometoxi-fenil)-urea (como referencia)



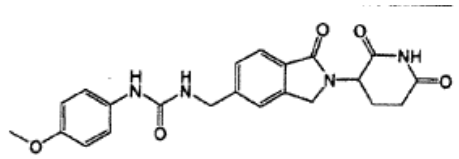
A una mezcla agitada de metano sulfonato de 3-(5-aminometil-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piperidina-2,6-diona (0,50 g, 1,40 mmol) y 4-(trifluorometoxi)fenilisocianato (0,20 ml, 1,40 mmol) en N,N-dimetilformamida (10 ml), se añadió trietilamina (038 ml, 2,7 mmol) a temperatura ambiente bajo nitrógeno. Después de 2 horas, se añadió HCl acuoso 1N (15 ml) y los sólidos se aislaron por filtración y se lavaron con agua (30 ml). Los sólidos crudos se suspendieron en EtOAc (15 ml) durante 4 horas después se filtraron, se lavaron con EtOAc (15 ml) y se secaron al vacío para dar 1-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-3-(4-trifluorometoxi-fenil)-urea como un sólido blancuzco (0,43 g, 67% de rendimiento): HPLC: Waters Symmetry C_{18}, 5µm, 3,9 x 150 mm, 1 ml/min, 240 nm, 10/90 a 90/10 CH_3CN/ H_3PO_4 al 0,1% gradiente en 15 minutos, 8,87 min (98,89 %); mp: 269-271 °C; ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 1,85 -2,13 (m, 1H, CHH), 2,25 -2,47 (m, 1H, CHH), 2,60 (d, J = 17,2 Hz, 1H, CHH), 2,79 -3,08 (m, 1H, CHH), 4,22 -4,38 (d, J= 17,4 Hz, 1H, CHH), 4,38 -4,57 (m, 3H, CHH, $_{CH2)}$, 5,11 (dd, J= 5,0, 13,1 Hz, 1H, CH), 6,81 (t, J = 5,9 Hz, 1H, NH), 7,23 (d, J = 8,7 Hz, 2H, Ar), 7,45 (d, J= 7,9 Hz, 1H, Ar), 7,48 -7,60 (m, 3H, Al), 7,70 (d, J= 7,7 Hz, 1H, Ar), 8,87 (s, 1H, NH), 10,99 (s, 1H, NH); ^{13}C RMN (DMSO-d_6) δ 22,49, 31,18, 42,79, 47,12, 51,56, 120,08 (q, Mo_3), 118,80, 120,08 (q, J = 250 Hz), 121,56, 121,86, 122,93, 126,88, 130,30, 139,71, 142,07, 142,38, 144,69, 155,10, 167,93, 170,99, 172,85; LCMS: MH = 477; Análisis calculado para $C_{22}H_{19}N_4O_5F_3$: C, 55,47; H, 4,02; N, 11,76; F, 11,96. Experimental: C, 55,27; H, 3,88; N, 11,73; F, 11,99.

5.161 1-(3-cloro-4-metil-fenil)-3-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-tiourea (como referencia)



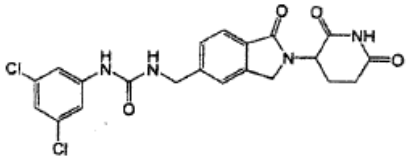
Se añadió TEA (0,28g, 2,8mmol) a una mezcla de metanosulfonato de 3-(5-aminometil-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piperidina-2,6-diona (0,50 g, 1,4 mmol) e isotiocianato de 3-cloro-4-metilfenilo (0,26g, 1,4 mmol) en acetonitrilo (30 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas y después se añadió solución acuosa de HCl al 10% (30 ml). El precipitado sólido se filtró y se secó al vacío proporcionando 1-(3-cloro-4-metil-fenil)-3-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-tiourea como un sólido blanco (0,52 g, 84% de rendimiento); mp 240-242 °C; HPLC, Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 mm, 5 µm, 1 ml/min, 240 nm, 40/60 CH_3CN/H_3PO_4 al 0,1%: 7,11 (97,48 %); ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 1,95 -2,06 (m, 1H, CHH), 2,29 (s, 3H, CH_3), 2,35 -2,47 (m, 1H, CHH), 2,55 -2,67 (m, 1H, CHH), 2,84 -3,00 (m, 1H, CHH), 4,32 (d, 1H, CHH), 4,46 (d, m, CHH), 4,86 (d, J= 5,1 Hz, 2H, CH_2 y CHH), 5,11 (dd, 1H, CH), 7,25 (dd, 1H, Ar), 7,28 (d, 1H, Ar), 7,47 (d, 1H, Ar), 7,54 (s, 1H, Ar), 7,61 (s, 1H, Ar), 7,70 (d, 1H, Ar), 8,37 (t, 1H, NH), 9,73 (s, 1H, NH), 11,00 (s, 1H, NH); ^{13}C RMN (DMSO-d_6) δ 18,96, 22,49, 31,20, 47,13, 51,58, 122,14, 122,88, 123,48, 127,13, 130,39, 130,97, 131,12, 132,67, 138,29, 142,27, 143,32, 167,92, 170,99, 172,86, 181,00; LCMS: MH = 457/459; Análisis calculado para $C_{22}H_{21}Cin_4O_3S$: C, 57,83; H, 4,63; N, 12,26. Experimental: C, 57,57; H, 4,51; N, 12,21.

5.162 1-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol -5-ilmetil]-3-(4-metoxi-fenil)-urea (como referencia)



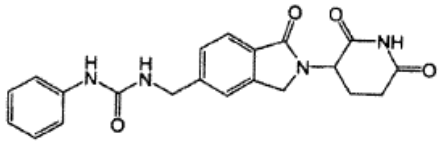
Se añadió TEA (0,28g, 2,8mmol) a una mezcla de metanosulfonato de 3-(5-aminometil-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piperidina-2,6-diona (0,50 g, 1,4 mmol) y 4-metoxifenilisocianato (0,21g, 1,4 mmol) en acetonitrilo (30 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y después se añadió solución acuosa de HCl al 10% (30 ml). El precipitado sólido se filtró y se secó al vacío proporcionando 1-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-3-(4-metoxi-fenil)-urea como un sólido blanco (0,48 g, 84% de rendimiento); mp 255-257 °C; HPLC, Waters Symmetry C-18,3,9 x 150 mm, 5µm, 1 ml/min, 240 nm, 30/70 CH_3CN/H_3PO_4 al 0,1%, 6,39 (99,34 %); ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 1,93 -2,06 (m, 1H, CHH), 2,29 -2,47 (m, 1H, CHH), 2,54 -2,66 (m, 1H, CHH), 2,83 -2,99 (m, 1H, CHH), 3,69 (s, 3H, CH_3), 4,30 (d, 1H, CHH), 4,36 -4,50 (m, 3H, CH_2 y CHH), 5,11 (dd, 1H, CH), 6,65 (t, 1H, NH), 6,81 (d, J = 8,9 Hz, 2H, Ar), 7,31 (d, 2H, Ar), 7,44 (d, 1H, Ar), 7,51 (s, 1H, Ar), 7,69 (d, 1H, Ar), 8,44 (s, 1H, NH), 10,99 (s, 1H, NH); ^{13}C RMN (DMSO-d_6) δ 8,60, 22,49, 31,20, 42,79, 45,69, 47,10, 51,56, 55,12, 113,86, 119,50, 121,85, 122,91, 126,88, 130,25, 133,50, 142,36, 145,03, 153,98, 155,45, 167,96, 170,99, 172,86; LCMS: MH = 423; Análisis calculado para $C_{22}H_{22}N_4O_5$ + 0,1 H_2O: C, 62,55; H, 5,25;N, 13,26. Experimental: C, 62,12; H, 5,36; N, 13,21.

5.163 1-(3,5-dicloro-fenil)-3-12-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-urea (como referencia)



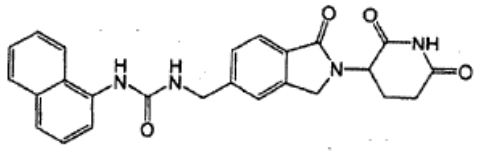
A una mezcla agitada de metano sulfonato de 3-(5-aminometil-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piperidina-2,6-diona (0,37 g, 1,0 mmol) y 3,5-diclorofenilisocianato (0,19 g, 1,0 mmol) en acetonitrilo (10 ml), se añadió trietilamina (0,28 ml, 2,0 mmol) a temperatura ambiente bajo nitrógeno. Después de 18 horas, se añadió HCl acuoso 1N (10 ml) y los sólidos se aislaron por filtración y se lavaron con agua (40 ml). Los sólidos se trituraron en EtOAc (10 ml) durante 18 horas, después se aislaron por filtración, se lavaron con EtOAc (40 ml) y se secaron al vacío para dar 1-(3,5-dicloro-fenil)-3-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-urea como un sólido blanco (0,36 g, 78% de rendimiento): HPLC: Waters Symmetry C_{18}, 5µm, 3,9 x 150 mm, 1 ml/min, 240 nm, 10/90 to 90/10 CH_3CN/ H_3PO_4 al 0,1% gradiente en 15 minutos, 9,14 min (96,29 %); mp: 274-276 °C; ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 1,86 -2,12 (m, 1H, CHH), 2,24 -2,47 (m, 1H, CHH), 2,60 (d, J= 16,4 Hz, 1H, CHH), 2,77 -3,05 (m, 1H, CHH), 4,31 (d, J= 17,4 Hz, 1H, CHH), 4,38 -4,56 (m, 3H, CHH, CH_2), 5,11 (dd, J= 5,1, 13,2 Hz, 1H, CH), 7,00 (t, J= 5,9 Hz, 1H, NH), 7,08 (t, J= 1,7 Hz, 1H, Ar), 7,44 (d, J= 7,7 Hz, 1H, Ar), 7,48 -7,59 (m, 3H, Ar), 7,70 (d, J= 7,7 Hz, 1H, Ar), 9,08 (s, 1H, NH), 10,99 (s, 1H, NH); ^{13}C RMN (DMSO-d_6) δ 22,49, 31,20, 42,83, 47,12, 51,58, 115,78, 120,16, 121,92, 122,94, 126,92, 130,35, 133,93, 142,39, 142,93, 144,43, 154,77, 167,92, 170,98, 172,85; LCMS: MH = 461/463/465; Análisis calculado para $C_{21}H_{18}N_4O_4C1_2$: C, 54,68; H, 3,93; N, 12,15; Cl, 15,37. Experimental: C, 54,61; H, 3,78; N, 11,84; Cl, 15,10.

5.164 1-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-3-fenil-urea (como referencia)



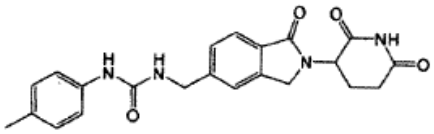
A una mezcla agitada de metano sulfonato de 3-(5-aminometil-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piperidina-2,6-diona (0,37 g, 1,0 mmol) y fenilisocianato (0,12 g, 1,0 mmol) en acetonitrilo (10 ml), se añadió trietilamina (0,28 ml, 2,0 mmol) a temperatura ambiente bajo nitrógeno. Después de 2 horas, se añadió HCl acuoso 1N (10 ml) y los sólidos se aislaron por filtración y se lavaron con agua (20 ml). Los sólidos se trituraron en EtOAc (10 ml) durante 18 horas, después se aislaron por filtración, se lavaron con EtOAc (40 ml) y se secaron al vacío para dar 1-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-3-fenil-urea como un sólido blanco (0,38 g, 97% de rendimiento): HPLC: Waters Symmetry C_{18}, 5µm, 3,9 x 150 mm, 1 ml/min, 240 nm, 10/90 a 90/10 CH_3CN/ H_3PO_4 al 0,1% gradiente en 15 minutos, 6,94 min (96,31 %); mp: 243-245 °C; ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 1,88 -2,12 (m, 1H, CH), 2,27 -2,47. (m, 1H, CHH), 2,59 (d, J = 17,6 Hz, 1H, CHH), 2,77 -3,06 (m, 1H, CHH), 4,31 (d, J= 17:4 Hz, 1H, CHH), 4,37 -4,56 (m, 3H, CHH, CH_2), 5,11 (dd, J= 5,0, 13,1 Hz, 1H, CH), 6,73 (t, J= 5,9 Hz, 1H, Ar), 6,82 -6,98 (m, 1H, Ar), 7,22 (t, ,1= 7,9 Hz, 2H, Ar), 7,33 -7,49 (m, 3H, Ar), 7,52 (s, 1H, NH), 7,70 (d, J= 7,7 Hz, 1H, Ar), 8,62 (s, 1H, NH), 10,98 (s, 1H, NH); ^{13}C RMN (DMSO-d_6) δ 22,49, 31,20, 42,76, 47,12, 51,56, 117,72, 121,13, 121,86, 122,93, 126,88, 128,61, 130,29, 140,36, 142,39, 144,85, 155,22, 167,95, 170,99, 172,85; LCMS: MH = 393; Análisis calculado para $C_{21}H_{20}N_4O_4$: C, 64,28; H, 5,14; N, 14,28. Experimental: C, 64,23; H, 4,94; N, 14,20.

5.165 1-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil] -3-naftalen-1-il-urea (como referencia)



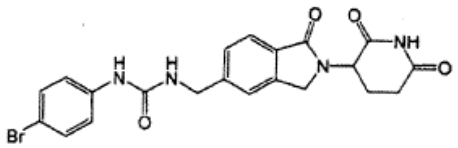
A una mezcla agitada de metanosulfonato DE 3-(5-aminometil-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piperidina-2,6-diona (0,37 g, 1,00 mmol) y 1-naftilisocianato (0,17g, 1,00 mmol) en acetonitrilo (30 ml) a 0 °C se añadió TEA (0,20g, 2,0 mmol) en gotas durante 10 minutos. La mezcla se agitó at temperatura ambiente durante 3 horas y después se añadió solución acuosa de HCl al 10% (30 ml). El precipitado sólido se filtró y se secó al vacío proporcionando 1-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-3-naftalen-1-il-urea como un sólido blanco (0,39 g, 89% de rendimiento); mp 250-252 °C; HPLC, Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 mm, 5µm, 1 ml/min, 240 nm, 40/60 CH_3CN/H_3PO_4 al 0,1%, 6,96 (97,91 %); ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 1,94 -2,06 (m, 1H, CHH), 2,29 -2,47 (m, 1H, CHH), 2,54 2,67 (m, 1H, CHH), 2,84 -3,00 (m, 1H, CHH), 4,26 -4,46 (m, 2H, CHH), 4,50 (d, J= 4,9 Hz, 2H, CH_2 y CHH), 5,11 (dd, 1H, CH), 7,17 (t, 1H, NH), 7,38 -7,62 (m, 6H, Ar), 7,72 (d, J = 7,7 Hz, 1H, Ar), 7,90 (d, 1H, Ar), 8,01 (d, 1H, Ar), 8,12 (d, 1H, Ar), 8,69 (s, 1H, NH), 10,99 (s, 1H, NH); ^{13}C RMN (DMSO-d_6) δ 22,49, 31,20, 42,95, 47,13, 51,58, 116,73, 121,38, 121,98, 122,26, 123,00, 125,43, 125,61, 125,74, 125,89, 126,97, 128,34, 130,36, 133,69, 134,98, 142,45, 144,72, 155,66, 167,95, 170,99, 172,85; LCMS: MH = 443; Análisis calculado para $C_{25}H_{22}N_4O_4$: C, 67,86; H, 5,01;N, 12,66. Experimental: C, 67,50; H, 4,96; N, 12,34.

5.166 1-(2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2$_4$3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-3-p-tolil-urea (como referencia)



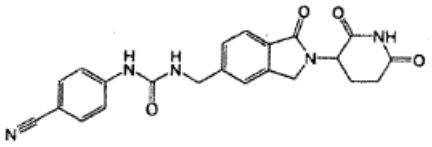
A una mezcla agitada de metanosulfonato de 3-(5-aminometil-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piperidina-2,6-diona (0,37 g, 1,00 mmol) y p-tolil-isocianato (0,13g, 1,00 mmol) en acetonitrilo (30 ml) a 0 °C se añadió TEA (0,20g, 2,0 mmol) en gotas durante 10 minutos. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas y después se añadió solución acuosa de HCl al 10% (30 ml). El precipitado sólido se filtró, se lavó con agua (20 ml) y se secó al vacío proporcionando 1-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-3-p-tolil-urea como un sólido blanco (0,19 g, 46% de rendimiento); mp 267-269 °C; HPLC, Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 mm, 5 µm, 1 ml/min, 240 nm, 30/70 CH_3CN/H_3PO_4 al 0,1%, 4,30 (99,66 %); ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 1,91-2,08 (m, 1H, CHH), 2,21 (s, 3H, CH_3), 2,28 -2,47 (m, 1H, CHH), 2,53 -2,68 (m, 1H, CHH), 2,80 -3,02 (m, 1H, CHH), 4,31 (d, 1H, CHH), 4,36 -4,52 (m, 3H, CH_2 y CHH), 5,11 (dd, J= 4,8, 13,1 Hz, 114, CH), 6,69 (t, 1H, NH), 7,02 (d, 2H, Ar), 7,29 (d, J= 8,1 Hz, 2H, Ar), 7,42 (d, 1H, Ar), 7,51 (s, 1H, Ar), 7,69 (d, 1H, Ar), 8,52 (s, 1H, NH), 10,98 (s, 1H, NH); ^{13}C RMN (DMSO-d_6) δ 20,28, 22,49, 31,20, 42,76, 45,72, 47,12, 51,56, 117,84, 121,86, 122,91, 126,89, 129,01, 129,84, 130,27, 137,81, 142,38, 144,93, 155,28, 167,95, 170,99, 172,85; LCMS: MH = 407; Análisis calculado para $C_{22}H_{22}N_4O_4$: C, 65,01; H, 5,46;N, 13,78. Experimental: C, 6435; H, 5,48; N, 13,66.

5.167 1-(4-bromo-fenil)-3-[2-(2,6-dioxo-P1PERIDin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-urea (como referencia)



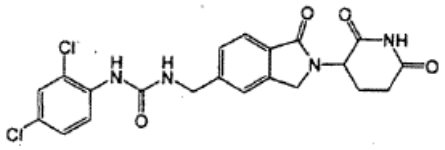
A una mezcla agitada de metanosulfonato de 3-(5-aminometil-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piperidina-2,6-diona (0,37 g, 1,00 mmol) y 4-bromofenilisocianato (0,20g, 1,00 mmol) en acetonitrilo (30 ml) a 0 °C se añadió TEA (0,20g, 2,0 mmol) en gotas durante 10 minutos. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y después se añadió solución acuosa de HCl al 10% (30 ml). El precipitado sólido se filtró, se lavó con agua (30 ml) y se secó al vacío proporcionando 1-(4-bromo-fenil)-3-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-urea como un sólido blanco (0,42 g, 89% de rendimiento); mp 278-280 °C; HPLC, Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 mm, 5µm, 1 ml/min, 240 nm, 40/60 $CH_3CN/$ H_3PO_4 al 0,1 %, 3,00 (99,50 %); ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 1,93 -2,06 (m, 1H, CHH), 2,29 -2,46 (m, 1H, CHH), 2,54 -2,67 (m, 1H, CHH), 2,81-3,02 (m, 1H, CHH), 4,30 (d, 1H, CHH), 4,36 -4,52 (m, 3H, CH_2 y CHH), 5,11 (dd, J= 4,8, 13,1 Hz, 1H, CH), 6,80 (t, J= 5,7 Hz, 1H, NH), 7,31-7,47 (m, 5H, Ar), 7,51 (s, 1H, Ar), 7,69 (d, 1H, Ar), 8,81 (s, 1H, NH), 10,98 (s, 1H, NH); ^{13}C RMN (DMSO-d_6) δ 22,49, 3L20, 42,77, 47,12, 51,56, 112,42, 119,66, 121,88, 122,93, 126,89, 130,30, 13132, 139,81, 142,38, 144,69, 155,03, 167,93, 170,99, 172,85;. LCMS: MH = 472; Análisis calculado para $C_{21}H_{19}BrN_4O_4$: C, 53,52; H, 4,06; N, 11,89. Experimental: C, 53,32; H, 3,97; N, 11,77.

5.168 1-(4-ciano-fenil)-3-12-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H -isoindol-5-ilmetil]-urea (como referencia)



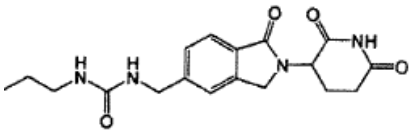
A una mezcla agitada de metano sulfonato de 3-(5-aminometil-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piperidina-2,6-diona (0,37 g, 1,0 mmol) y 4-cianofenilisocianato (0,14 g, 1,0 mmol) en acetonitrilo (10 ml), se añadió trietilamina (0,28 ml, 2,0 mmol) a temperatura ambiente bajo nitrógeno. Después de 18 horas, se añadió HCl acuosa 1N (15 ml) y los sólidos se aislaron por filtración, se lavaron con agua (40 ml). El producto crudo se purificó por prep-HPLC (MeCN/ H_2O, gradiente 10/90 a 90/10 en 15 minutos). Las fracciones de producto se combinaron, se trituraron en Et_2O después se filtraron y se secaron al vacío para dar 1-(4-ciano-fenil)-3-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-urea como un sólido blanco (0,16 g, 38% de rendimiento): HPLC: Waters Symmetry C_{18}, 5µm, 3,9 x 150 mm, 1 ml/min, 240 nm, gradiente 10/90 a 90/10 CH_3CN/H_3PO_4 al 0,1% en 15 minutos, 7,31 min (97,64 %); mp: 258-260 °C; ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 1,86 -2,06 (m, 1H, CHH), 2,27 -2,47 (m, 1H, CHH), 2,60 (d, J = 17,0 Hz, 1H, CHH), 2,78 -3,03 (m, 1H, CHH), 4,31 (d, J= 17,2 Hz, 1H, CHH), 4,38 -4,59 (m, 3H. CHH. CH)). 5,11 (dd, J= 4,9, 13,2 Hz, 1H, CH), 7,00 (t, J= 5,7 Hz, 1H, NH), 7,45 (d, J= 7,9 Hz, 1H, Ar), 7,52 (s, 1H, Ar), 7,56 -7,63 (m, 2H, Ar), 7,64 -7,82 (m, 3H, Ar), 9,23 (s, 1H, NH), 10,99 (s, 1H, NH); ^{13}C RMN, (DMSO-d_6) δ 22,49, 31,20, 42,79, 47,12, 51,56, 102,50, 117,56, 119,40, 121,89, 122,96, 126,91, 130,36, 133,15, 142,39, 144,39, 144,84, 154,68, 167,92, 170,98, 172,85; LCMS: MH = 418; Análisis calculado para $C_{22}H_{19}N_5O_4$: C, 62,76; H, 4,64; N, 16,63. Experimental: C, 62,65; H, 4,55; N, 16,69.

5.169 1-(2,4-dicloro-fenil)-3-[2-(2$_1$6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-urea (como referencia)



A una mezcla agitada de metano sulfonato de 3-(5-aminometil-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piperidina-2,6-diona (0,37 g, 1,0 mmol) y 2,4-diclorofenilisocianato (0,19 g, 1,0 mmol) en acetonitrilo (10 ml), se añadió trietilamina (0,28 ml, 2,0 mmol) a temperatura ambiente bajo nitrógeno. Después de 2 horas, se añadió HCl acuoso 1N (15 ml) y los sólidos se aislaron por filtración, se lavaron con agua (3 x 20 ml) y se secaron al vacío para dar 1-(2,4-dicloro-fenil)-3-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-urea como un sólido blanco (0,44 g, 96% de rendimiento): HPLC: Waters Symmetry C_{18}, 5µm, 3,9 x 150 mm, 1 ml/min, 240 nm, gradiente 10/90 a 90/10 CH_3CN/H_3PO_4 al 0,1% en 15 minutos, 8,99 min (96,51 %); mp: 265-267 °C: ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 1,89 -2,06 (m, 1H, CHH), 2,29 -2,47 (m, 1H, CHH), 2,54 -2,70 (m, 1H, CHH), 2,78 -3,06 (m, 1H, CHH), 4,32 (d, J = 17,4 Hz, 1H, CNN), 4,38 -4,53 (m, 3H, CHH, CH2), 5,11 (dd, J = 5,0, 13,3 Hz, 1H, CH), 7,33 (dd, J = 2,5, 9,1 Hz, 1H, Ar), 7,46 (d, J = 7,7 Hz, 1H, Ar), 7,53 (s, 1H, Ar), 7,57 (d, J = 2,5 Hz, 1H, Ar), 7,62 (t, J = 5,8 Hz, 1H, NH), 7,71 (d, J= 7,7 Hz, 1H, Ar), 8,20 (d, J = 8,9 Hz, 1H, Ar), 8,26 (s, 1H, NH), 10,99 (br. s., 1H, NH); ^{13}C RMN (DMSO-d_6) δ 22,49, 31,20, 42,82, 47,13, 51,58, 121,63, 121,92, 122,02, 123,04, 125,33, 126,99, 127,50, 128,39, 130,45, 135,81, 142,48, 144,12, 154 67, 167,90, 170,99, 172,86; LCMS; MH= 461/463/465; Análisis calculado para $C_{21}H_{18}N_4O_4Cl_2$; C, 54,68; H, 3,93; N, 12,15; Cl, 15,37. Experimental: C, 54,37; H, 3,84; N, 12,15; Cl, 15,50.

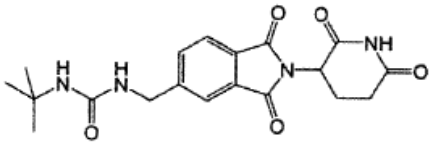
5.170 1-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil] -3-propil-urea (como referencia)



A una mezcla agitada de metano sulfonato de 3-(5-aminometil-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piperidina-2,6-diona (0,37 g, 1,0 mmol) y propilisocianato (0,09 ml, 1,0 mmol) en acetonitrilo (10 ml), se añadió trietilamina (0,28 ml, 2,0 mmol) a temperatura ambiente bajo nitrógeno. Después de 2 horas, se añadió HCl acuoso 1N (15 ml) y los sólidos se aislaron por filtración, se lavaron con agua (2 x 20 ml). El producto se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml) y CH_2Cl_2 (3 x 50 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se concentraron y el residuo se trituró en Et_2O (20 ml). El producto se aisló por filtración y se secó al vacío para dar 1-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-3 -propil-urea como un sólido blanco (0,20 g, 53% de rendimiento): HPLC: Waters Symmetry C_{18}, 5µm, 3,9 x 150 mm, 1 ml/min, 240 nm, gradiente 10/90 a 90/10 CH_3CN/ H_3PO_4 al 0,1% en 15 minutos, 5,84 min (98,91 %); mp: 250-252 °C; ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 0,84 (t, J= 7,4 Hz, 3H, CH_3), 1,22 -1,59 (m, 2H, CH_2), 1,85 -2,10 (m, 1H, CHH), 2,25 -2,47 (m, 1H, CHH), 2,60 (d, J= 17,4 Hz, 1H, CHH), 2,78 -3,10 (m, 3H, CH_2, CHH), 4,21-4,37 (m, 3H, CH_2, CHH), 4,44 (d, J= 17,4 Hz, 1H, CHH), 5,11 (dd, J= 5,1, 13,2 Hz, 1H, CH), 5,99 (t, J= 5,7 Hz, 1H, NH), 6,40 (t, J= 5,9 Hz, 1H, NH), 7,38 (d, J = 7,7 Hz, 1H, Ar), 7,45 (s, 1H, Ar), 7,67 (d, J= 7,9 Hz, 1H, Ar), 10,98 (s, 1H, NH); ^{13}C RMN

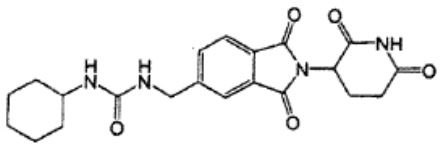
(DMSO-d_6) δ 11,32, 22,49, 23,19, 31,20, 41,18, 42,92, 47,09, 51,55, 121,73, 122,83, 126,78, 130,11, 142,29, 145,55, 158,02, 167,98, 171,01, 172,86; LCMS: MH = 359; Análisis calculado para $C_{18}H_{22}N_4O_4$: C, 60,32; H, 6,19; N, 15,63. Experimental: C, 60,21; H, 6,15; N, 15,51.

5.171 1-terc-butil-3-12-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-urea (como referencia)



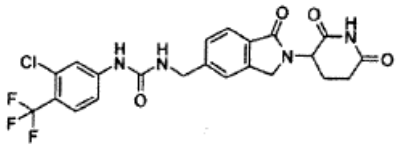
A una mezcla agitada de hidrocloruro de 5-aminometil-2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-isoindol-1,3-diona (1,00 g, 3,10 mmol) y t-butilisocianato (0,31 g, 3,10 mmol) en THF (35 ml), se añadió trietilamina (0,88 ml, 6,20 mmol) a temperatura ambiente bajo nitrógeno. La mezcla se calentó hasta 40 °C durante 18 horas después se enfrió hasta temperatura ambiente. La mezcla se filtró y el filtrado se diluyó con EtOAc (100 ml). La capa orgánica se lavó con HCl acuoso diluido (100 ml), agua (2 x 100 ml), se secó ($MgSO_4$) y se concentró. El producto crudo se purificó por prep-HPLC (35/65 CH_3CN/ 11_20). Las fracciones de producto se combinaron, se concentraron y se secaron al vacío para dar 1-terc-butil-3-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-urea como un sólido blanco (0,40 g, 84% de rendimiento): HPLC: Waters Symmetry C_{18}, 5µm, 3,9 x 150 mm, 1 ml/min, 240 nm, 30/70 CH_3CN/ H_3PO_4 al 0,1% 4,89 min (97,00 %); mp: 202-204 °C; ^1H RMN (DMSO-d_6) δ 1,24 (s, 9H), 1,97 -2,14 (m, 1H), 2,53 -2,71 (m, 2H), 2,79 -3,02 (m, 1H), 4,34 (d, J= 5,9 Hz, 2H), 5,14 (dd, J= 5,4, 12,9 Hz, 1H), 5,89 (s, 1H), 6,34 (t, J= 6,0 Hz, 1H), 7,65 -7,79 (m, 2H), 7,87 (d, J= 7,7 Hz, 1H), 11,08 (s, 1H); ^{13}C RMN (DMSO-d_6) δ 22,0, 29,2, 30,9, 42,3, 489, 49,2, 121,4, 123,4, 129,5, 131,5, 133,0, 149,6, 157,3, 167,0, 167,2, 169,8, 172,7; Análisis calculado para $C_{14}H_{22}N_4O_5$ + 0,3 H_2O: C, 58,24; H, 5,81; N, 14,30. Experimental: C, 58,15; H, 5,52; N, 14,16.

5.172 1-CICLOhexil-3-t2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-urea (como referencia)



A una mezcla agitada de 5-aminometil-2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-isoindol-1,3-diona hidrocloruro (1,00 g, 3,10 mmol) y ciclohexilisocianato (0,39 g, 3,10 mmol) en THF (35 ml), se añadió trietilamina (0,88 ml, 6,20 mmol) a temperatura ambiente bajo nitrógeno. La mezcla se calentó hasta 40 °C durante 18 horas después se enfrió hasta temperatura ambiente. La mezcla se filtró y el filtrado se diluyó con EtOAc (100 ml). La capa orgánica se lavó con HCl acuoso diluido (100 ml), agua (2 x 100 ml), se secó ($MgSO_4$) y se concentró. El producto crudo se purificó por prep-HPLC (40/60 CH_3CN/ H_2O). Las fracciones de producto se combinaron, se concentraron y se secaron al vacío para dar 1-ciclohexil-3-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-urea como un sólido blanco (0,65 g, 77% de rendimiento): HPLC: Waters Symmetry C_{18}, 5µm, 3,9 x 150 mm, 1 ml/min, 240 nm, 40/60 CH_3CN/H_3PO_4 al 0,1%, 3,16 min (99,05 %); mp: 208-210 °C; ^1H RMN (DMSO-d_6) δ 1,01-1,36 (m, 5H), 1,46 -1,83 (m, 5H), 2,00 -2,14 (m, 1H), 2,53 -2,66 (m, 2H), 2,79 -3,01 (m, 1H), 3,34-3,44 (m, 1H), 4,36 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 5,14 (dd, J = 5,3, 12,8 Hz, 1H), 6,00 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 6,42 (t, J= 5,9 Hz, 1H), 7,67 -7,79 (m, 2H), 7,87 (d, J= 7,6 Hz, 1H), 11,12 (s, 1H); ^{13}C RMN (DMSO-d_6) δ 22,01, 24,50, 25,27, 30,93, 33,23, 42,67, 47,97, 48,97, 121,54, 123,39, 129,50, 131,53, 133,07, 149,49, 157,28, 167,05, 167,22, 169,83, 172,73; LCMS: MH = 413; Análisis calculado para $C_{21}H_{24}N_4O_5$ + 0,2 H_2O: C, 60,76; H, 5,90; N, 13,47. Experimental: C, 60,61; H, 5,74; N, 13,31.

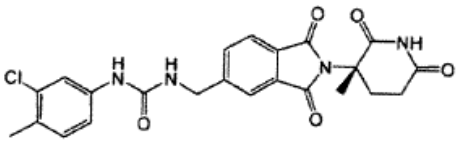
5.173 1-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-3-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)urea (como referencia)



A una solución de 3-cloro-4-(trifluorometil)anilina (0,60 g, 3,07 mmol), piridina (0,24 g, 3,07 mmol), y DIEA (1,10 ml, 6,14 mmol) en acetonitrilo (5 ml) se añadió fosgeno (1,54 ml, 2,91 mmol, 20% en tolueno) a través de jeringa a 0°C. Después de 30 minutos, se añadió metanosulfonato de (2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metanaminio (0,84 g, 2,27 mmol) en una porción seguido por DIEA adicional (1,1 ml, 6,14 mmol). La suspensión resultante se agitó durante 1,5 horas y se permitió que se calentara hasta temperatura ambiente. Después de1,5 horas, la reacción se desactivó mediante la adición de HCl 1 N (20 ml) y el sólido precipitado se filtró, se lavó con agua y se secó con aire. El producto crudo se purificó además mediante la resuspensión con acetonitrilo (10 ml) seguido por la precipitación a partir de DMF (5 ml)/ agua. El producto se aisló por filtración, se lavó con Et_2O y se secó al vacío para

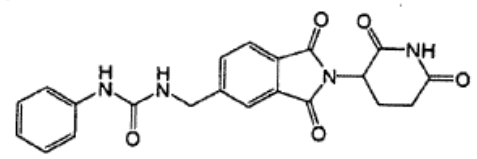
dar 1-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-3-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)urea como un sólido blancuzco (420 mg, 40%). HPLC: Waters Symmetry C_{18}, 5µm, 3,9 x 150 mm, 1 ml/min, 240 nm, 45/55, CH_3CN/H_3PO_4 al 0,1%, 4,76 min (98,7%); mp: 274-276 °C; ^1H RMN (DMSO-d_6) δ 1,90 -2,16 (m, 1H), 2,26 -2,45 (m, 1H), 2,59 (d, J= 19,6 Hz, 1H), 2,82 -3,00 (m, 1H), 4,25 -4,52 (m, 4H), 5,11 (dd, J= 5,0, 13,3 Hz, 1H), 7,05 (t, J= 5,9 Hz, 1H), 7,39 -7,49 (m, 2H), 7,53 (s, 1H), 7,69 (dd, J= 4,2, 8,2 Hz, 2H), 7,91 (s, 1H), 9,32 (s, 1H), 10,98 (s, 1H); ^{13}C RMN (DMSO-d_6) δ 22,50, 31,20, 42,83, 47,12, 51,58, 115,58, 118,19, 118,60, 118,98, 121,44, 121,94, 122,96, 125,05, 126,93, 128,31, 128,38, 130,38, 131,14, 142,41, 144,32, 145,28, 154,66, 167,92, 171,00, 172,85. LCMS: MH = 495; Análisis calculado para $C_{22}H_{18}ClF_3N_4O_4$ + 0,28 H_2O: C, 52,86%; H, 3,74%; N, 11,21%; Cl, 7,09%; F; 11,40%. Experimental: C, 52,60%; H, 3,41% N, 11,01%; Cl, 7,23%; F, 11,63%.

5.174 1-(3-cloro-4-metil-fenil)-3-[2-(3-metil-2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5ilmetil]-urea (como referencia)



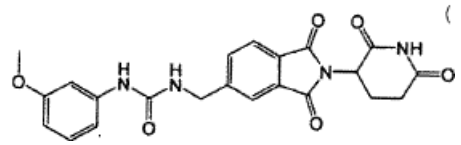
A una mezcla agitada de hidrocloruro de 5-aminometil-2-(3-metil-2,6-dioxo-piperidin-3-il)-isoindol-1,3-diona (0,50 g, 1,50 mmol) e isocianato de 3-cloro-4-metil-fenilo (0,25 g, 1,50 mmol) en THF (25 ml), se añadió trietilamina (0,42 ml, 3,00 mmol) a temperatura ambiente bajo nitrógeno. Después de 2 horas, se añadió HCl acuoso al 2% (75 ml). El producto se extrajo con EtOAc (75 ml) y la capa orgánica se separó y se lavó con agua (2 x 75 ml), se secó ($MgSO_4$) y se concentró al vacío para dar 1-(3-cloro-4-metil-fenil)-3-[2-(3-metil-2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-urea como un sólido blanco (0,40 g, 58% de rendimiento): HPLC: Waters Symmetry C_{18}, 5µm, 3,9 x 150 mm, 1 ml/min, 240 nm, 50/50 CH_3CN/ H_3PO_4 al 0,1%, 4,37 min (98,73 %); mp: 232-234 °C; ^1H RMN (DMSO-d_6) δ 1,89 (s, 3H), 1,98 -2,13 (m, 1H), 2,23 (s, 3H), 2,52 -2,79 (m, 3H), 4,44 (d, J= 6,0 Hz, 2H), 6,89 (t, J= 5,9 Hz, 1H), 7,08 -7,21 (m, 2H), 7,64 (d, J= 1,9 Hz, 1H), 7,72 -7,88 (m, 3H), 8,82 (s, 1H), 11,01 (s, 1H); ^{13}C RMN (DMSO-d_6) δ 18,74, 21,02, 28,58, 29,1 1, 42,65, 58,76, 116,53, 117,74, 121,37, 123,13, 127,53, 129,49, 131,02, 131,37, 132,97, 133,21, 139,49, 148,47, 155,10, 167,77, 167,93, 172,13, 172,21; LCMS: MH = 469/471; Análisis calculado para $C_{23}H_{21}Cin_4O_5$: C, 58,91; H, 4,51;N, 11,95. Experimental: C, 58,63; H, 4,40; N, 11,82.

5.175 1-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-3-fenil-urea (como referencia)



A una mezcla agitada de hidrocloruro de 5-aminometil-2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-isoindol-1,3-diona (0,97 g, 3,00 mmol) y fenilisocianato (0,36 g, 3,30 mmol) en THF (20 ml), se añadió DIPEA (1,05 ml, 6,00 mmol) a temperatura ambiente bajo nitrógeno. La mezcla se calentó hasta 40 °C durante 18 horas después se enfrió hasta temperatura ambiente. El disolvente se eliminó al vacío y el residuo se disolvió en EtOAc (100 ml). La capa orgánica se lavó con HCl acuoso diluido (2 x 150 ml), agua (100 ml), se secó ($MgSO_4$) y después se concentró. El producto se secó al vacío para dar 1-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-3-fenil-urea como un sólido blanco (0,77 g, 63% de rendimiento): HPLC: Waters Symmetry C_{18}, 5µm, 3,9 x 150 mm, 1 ml/min, 240 nm, 40/60 CH_3CN/0,1%H_3PO_4, 2,38 min (99,57 %); mp: 288-290 °C; ^1H RMN (DMSO-d_6) δ 1,99 -2,07 (m, 1H, CHH), 2,44 -2,62 (m, 2H, CHH, CHH), 2,82 -2,96 (m, 3H, CHH, CH_2), 4,47 (d, J= 5,9 Hz, 2H, CH_2), 5,15 (dd, J= 5,3, 12,5 Hz, 1H, CH), 6,82 -6,93 (m, 2H, Ar), 7,22 (t, J= 7,6 Hz, 2H, Ar), 7,40 (d, J= 8,0 Hz, 2H, Ar), 7,78 -7,91 (m, 3H, Ar, NH), 8,72 (s, 1H, NH), 11,13 (s, 1H, NH); ^{13}C RMN (DMSO-d_6) δ 22,01, 30,93, 42,62, 48,99, 117,83, 121,26, 121,69, 123,48, 128,64, 129,67, 131,60, 133,21, 140,27, 148,79, 155,28, 167,03, 167,20, 169,83, 172,74; LCMS: MH = 407; Análisis calculado para $C_{21}H_{18}N_4O_5$ + 0,2 H_2O: C, 61,52; H, 4,52; N, 13,66. Experimental: C, 61,33; H, 4,36; N, 13,46.

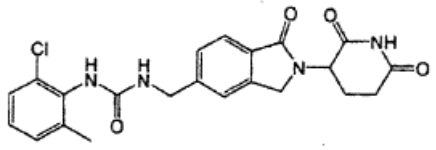
5.176 1-(2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-3-(3-metoxi-fenil)-urea (como referencia)



A una mezcla agitada de hidrocloruro de 5-aminometil-2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-isoindol-1,3-diona (0,97 g, 3,00 mmol) y 3-metoxifenilisocianato (0,45 g, 3,30 mmol) en THF (20 ml), se añadió DIPEA (1,05 ml, 6,00 mmol) a temperatura ambiente bajo nitrógeno. La mezcla se calentó hasta 40 °C durante 18 horas después se enfrió hasta

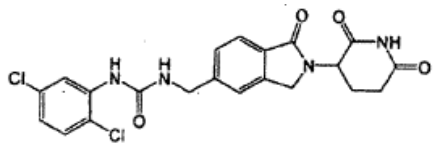
temperatura ambiente. El disolvente se eliminó al vacío y el residuo se disolvió en EtOAc (100 ml). La capa orgánica se lavó con HCl acuoso diluido (2 x 150 ml), agua (100 ml), se secó ($MgSO_4$) y después se concentró. El residuo se trituró en Et_2O (50 ml) durante 3 horas a temperatura ambiente, después se sometió a reflujo en acetona (50 ml) durante 1 hora. El producto se aisló por filtración y se secó al vacío para dar 1-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-3-(3-metoxi-fenil)-urea como un sólido blanco (0,08 g, 6% de rendimiento): HPLC: Waters Symmetry C_{18}, 5µm, 3,9 x 150 mm, 1 ml/min, 240 nm, 30/70 CH_3CN/ H_3PO_4 al 0,1%, 8,01 min (99,44 %); mp: 323-325 °C; ^1H RMN (DMSO-d_6) δ 2,03 -2,09 (m, 1H, CHH), 2,49 -2,63 (m, 2H, CHH, CHH), 2,85 -2,91 (m, 1H, CHH), 3,70 (s, 3H, CH_3), 4,47 (d, J= 6,0 Hz, 2H, CH_2), 5,15 (dd, J= 5,4, 13,5 Hz, 1H, CH), 6,47 -6,50 (m, 1H, Ar o NH), 6,82 -6,91 (m, 2H, Ar o NH), 7,09 -7,15 (m, 2H, Ar o NH), 7,78 -7,91 (m, 3H, Ar o NH), 8,74 (s, 1H, NH), 11,12 (s, 1H, NH); ^{13}C RMN (DMSO-d_6) δ 21,98, 30,90, 42,57, 48,96, 54,81, 103,52, 106,72, 110,14, 121,63, 123,47, 129,36, 129,65, 131,57, 133,17, 141,49, 143,07, 148,75, 155,16, 159,60, 167,02, 167,18, 169,80, 172,72; LCMS: MH = 437; Análisis calculado para $C_{22}H_{20}N_4O_6$: C, 58,38; H, 4,85; N, 12,38. Experimental: C, 58,36; H, 4,45; N, 11,98.

5.177 1-(2-cloro-6-metil-fenil)-3-(2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-urea (como referencia)



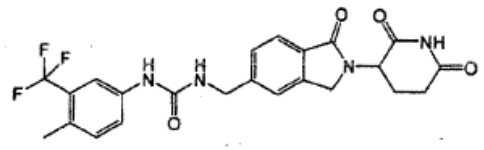
A una mezcla agitada de CC-16313 (0,412 g, 1,11 mmol) y 2-cloro-6-metilfenil isocianato (0,152 ml, 1,11 mmol) en acetonitrilo (10 ml), se añadió trietilamina (0,31 ml, 2,23 mmol) a temperatura ambiente bajo nitrógeno. Después de 1 hora, se añadió HCl acuoso 1N (10 ml) y la mezcla se agitó durante 10 minutos. El producto se aisló por filtración, se lavó con HCl acuoso 1N (20 ml), acetonitrilo (20 ml) y se secó durante toda la noche al vacío para dar 1-(2-cloro-6-metil-fenil)-3-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-urea como un sólido blanco (0,37 g, 75% de rendimiento): HPLC: Waters Symmetry C_{18}, 5µm, 3,9 x 150 mm, 1 ml/min, 240 nm, 30/70 CH_3CN/H_3PO_4 al 0,1%, 3,55 min (99,6 %); mp: 243-245 °C; ^1H RMN (DMSO-d_6) δ 1,90 -2,10 (m, 1H, CH), 2,22 (s, 3H, CH_3), 2,32 -2,47 (m, 1H, CH), 2,60 (d, J = 17,4 Hz, 1H, CH), 2,84 -3,00 (m, 1H, CH), 4,25 -4,50 (m, 4H, CH_2CH_2), 5,11 (dd, J= 5,1, 13,2 Hz, 1H, NCH), 6,88 (t, J= 5,9 Hz, 1H, NH), 7,09 -7,24 (m, 2H, Ar), 7,31 (dd, J= 1,2, 7,6 Hz, 1H, Ar), 7,45 (d, J = 7,7 Hz, 1H, Ar), 7,51 (s, 1H, Ar), 7,69 (d, J= 7,7 Hz, 1H, Ar), 7,90 (s, 1H, NH), 10,99 (s, 1H, NH); ^{13}C RMN (DMSO-d_6) δ 18,57, 22,48, 31,20, 43,02, 47,09, 51,56, 121,67, 122,85, 126,73, 126,94, 128,96, 130,20, 131,92, 134,59, 138,63, 142,30, 145,15, 155,60, 167,96, 171,01, 172,86; LCMS: MH = 441, 443; Análisis calculado para $C_{22}H_{21}N_4O_4Cl$: C, 59,93; H, 4,80; N, 12,71; Cl, 8,04. Experimental: C, 59,61; H, 4,78; N, 12,55; Cl, 7,87.

5.178 1-(2,5-dicloro-fenil)-3-l2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-urea (como referencia)



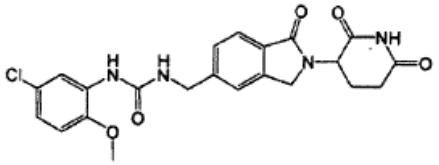
A una mezcla agitada de CC-16313 (0,421 g, 1,14 mmol) e isocianato de 2,5-diclorofenil (0,214 g, 1,14 mmol) en acetonitrilo (10 ml), se añadió trietilamina (0,31 ml, 2,28 mmol) a temperatura ambiente bajo nitrógeno. Después de 1 hora, se añadió HCl acuoso 1N (10 ml) y la mezcla se agitó durante 10 minutos. El producto se aisló por filtración, se lavó con HCl acuoso 1N (20 ml), acetonitrilo (20 ml) y se secó durante toda la noche al vacío para dar 1-(2,5-dicloro-fenil)-3-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-urea como un sólido blanco (0,41 g, 78% de rendimiento): HPLC: Waters Symmetry C_{18}, 5µm, 3,9 x 150 mm, 1 ml/min, 240 nm, 40/60 CH_3CN/H_3PO_4 al 0,1%, 5,34 min (99,3 %); mp: 269-271 °C; ^1H RMN (DMSO-d_6) δ 1,94 -2,06 (m, 1H, CH), 2,30 -2,47 (m, 1H, CH), 2,60 (d, J = 17,0 Hz, 1H, CH), 2,83 -3,01 (m, 1H, CH), 4,27 -4,52 (m, 41-I, CH_2, CH_2), 5,12 (dd, J = 5,0, 13,3 Hz, 1H, NCH), 7,02 (dd, J= 2,5, 8,6 Hz, 1H, Ar), 7,41-7,51 (m, 2H, Ar), 7,54 (s, 1H, Ar), 7,67 -7,79 (m, 2H, Ar y $NHCH_2$), 8,27 -8,39 (m, 2H, NH y Ar), 10,99 (s, 1H, NH); ^{13}C RMN (DMSO-d_6) δ 22,49, 31,20, 42,80, 47,13, 51,58, 101,19, 119,43, 121,92, 122,05, 123,06, 127,02, 130,38, 130,48, 131,83, 137,81, 142,49, 143,99, 154,58, 167,89, 170,98, 172,86, 183,55; LCMS: MH = 461, 463; Análisis calculado para $C_{21}H_{18}N_4O_4C1_2$: C, 54,68; H, 3,93;N, 12,15; Cl, 15,37. Experimental: C, 54,46; H, 3,73; N, 12,00; Cl, 15,11.

5.179 1-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-34 -metil-3-trifluorometil-fenil)-urea (como referencia)



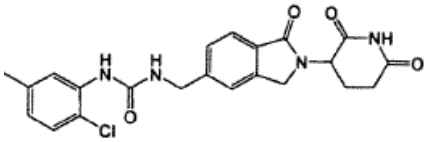
A una mezcla agitada de CC-16313 (0,419 g, 1,13 mmol) y isocianato de 3-(trifluorometil)-4-metil-fenil (0,177 ml, 1,13 mmol) en acetonitrilo (10 ml), se añadió trietilamina (0,31 ml, 2,27 mmol) a temperatura ambiente bajo nitrógeno. Después de 1 hora, se añadió HCl acuoso 1N (10 ml) y la mezcla se agitó durante 10 minutos. El producto se aisló por filtración, se lavó con HCl acuoso 1N (20 ml), acetonitrilo (20 ml) y se secó durante toda la noche al vacío para dar 1-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-3-(4-metil-3-trifluorometil-fenil)urea como un sólido blanco (0,36 g, 67% de rendimiento): HPLC: Waters Symmetry C_{18}, 5µm, 3,9 x 150 mm, 1 ml/min, 240 nm, 40/60 CH_3CN/ H_3PO_4 al 0,1%, 5,88 min (99,5 %); mp: 273-275 °C; ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 1,93 -2,06 (m, 1H, CH), 2,27 -2,46 (m, 4H, CH_3, CH), 2,60 (d, J = 17,0 Hz, 1H, CH), 2,82 -3,01 (m, 1H, CH), 4,24 -4,52 (m, 4H, CH_2, CH_2), 5,11 (dd, J = 5,0, 13,3 Hz, 1H, NCH), 6,84 (t, J= 5,9 Hz, 1H, NH), 7,27 (d, J = 8,5 Hz, 1H, Ar), 7,40 -7,50 (m, 2H, Ar), 7,52 (s, 1H, Ar), 7,70 (d, J= 7,7 Hz, 1H, Ar), 7,90 (d, J= 2,1 Hz, 1H, Ar), 8,91 (s, 1H, NH), 10,99 (s, 1H, NH); ^{13}C RMN (DMSO-d_6) δ 18,00, 22,49, 31,18, 42,79, 47,10, 51,56, 114,62 (q, J_{C-CF3} = 5,8 Hz), 121,10, 121,88, 122,93, 124,52 (q, J_{CF3} = 274 Hz), 126,89, 127,15, 127,53, 127,80, 130,30, 132,48, 138,69, 142,38, 144,71, 155,15, 167,93, 170,99, 172,85; LCMS: MH = 475; Análisis calculado para $C_{23}H_{21}N_4O_4F_3$: C, 58,23; H, 4,46;N, 11,81; F, 12,01. Experimental: C, 57,99; H, 4,28;N, 11,83; F, 11,88.

5.180 1-(5-cloro-2-metoxi-fenil)-3-(2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-urea (como referencia)



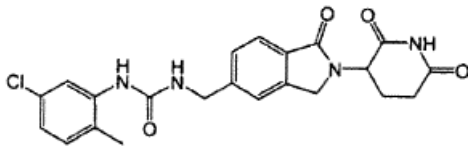
A una mezcla agitada de CC-16313 (0,433 g, 1,17 mmol) e isocianato de 5-cloro-2-metoxifenilo (0,215 g, 1,17 mmol) en acetonitrilo (10 ml), se añadió trietilamina (0,33 ml, 2,34 mmol) a temperatura ambiente bajo nitrógeno. Después de 1,5 horas, se añadió HCl acuoso 1N (10 ml) y la mezcla se agitó durante 10 minutos. El producto se aisló por filtración, se lavó con HCl acuoso 1N (20 ml), acetonitrilo (20 ml) y se secó durante toda la noche al vacío para dar 1-(5-cloro-2-metoxi-fenil)-3-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-urea como un sólido blanco (0,49 g, 91% de rendimiento): HPLC: Waters Symmetry C_{18}, 5µm, 3,9 x 150 mm, 1 ml/min, 240 nm, 40/60 CH_3CN/H_3PO_4 al 0,1% 3,95 min (99,4 %); mp: 283-285 °C; ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 1,92 -2,05 (m, 1H, CH), 2,27 -2,47 (m, 1H, CH), 2,60 (d, J = 16,8 Hz, 1H, CH), 2,82 -3,01 (m, 1H, CH), 3,84 (s, 3H, OCH_3), 4,24 -4,53 (m, 4H, CH_2, CH_2), 5,11 (dd, J= 4,9, 13,2 Hz, 1H, NCH), 6,85 -7,04 (m, 2H, Ar), 7,44 (d, J= 7,9 Hz, 1H, Ar), 7,49 -7,60 (m, 2H, Ar y NH), 7,71 (d, J= 7,7 Hz, 1H, Ar), 8,22 (d, J= 2,5 Hz, 1H, Ar), 8,25 (s, 1H, NH), 10,99 (s, 1H, NH); ^{13}C RMN (DMSO-d_6) δ 22,49, 31,20, 42,70, 47,12, 51,58, 56,05, 111,79, 117,02, 120,13, 121,94, 123,01, 124,28, 126,92, 130,39, 130,64, 142,46, 144,36, 146,01, 154,96, 167,90, 170,98, 172,85; LCMS: MH = 457, 459; Análisis calculado para $C_{22}H_{21}N_4O_5Cl$: C, 57,84; H, 4,63; N, 12,26; Cl, 7,76. Experimental: C, 57,77; H, 4,55; N, 12,55; Cl, 7,74.

5.181 1-(2-cloro-5-metil-fenil}-3-(2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-urea



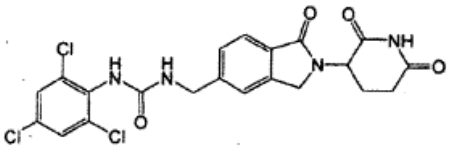
A una mezcla agitada de CC-16313 (0,426 g, 1,15 mmol) e isocianato de 2-cloro-5-metilfenil (0,193 g, 1,15 mmol) en acetonitrilo (10 ml), se añadió trietilamina (0,32 ml, 2,31 mmol) a temperatura ambiente bajo nitrógeno. Después de 1,2 hora, se añadió HCl acuoso 1N (10 ml) y la mezcla se agitó durante 10 minutos. El producto se aisló por filtración, se lavó con HCl acuoso 1N (20 ml), acetonitrilo (20 ml) y se secó durante toda la noche al vacío para dar 1-(2-cloro-5-metil-fenil)-3-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-urea como un sólido blanco (0,46 g, 90% de rendimiento): HPLC: Waters Symmetry C_{18}, 5µm, 3,9 x 150 mm, 1 ml/min, 240 nm, 40/60 CH_3CN/0,1% H_3PO_4, 3,75 min (99,5 %); mp: 278-280 ^{0}C; ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 1,94 -2,06 (m, 1H, CH), 2,25 (s, 3H, CH_3), 2,30 -2,47 (m, 1H, CH), 2,60 (d, J= 16,8 Hz, 1H, CH), 2,83 -3,02 (m, 1H, CH), 4,24 -4,54 (m, 4H, CH_2, CH_2), 5,12 (dd, J= 5,0, 13,3 Hz, 1H, NCH), 6,78 (dd, J = 1,5, 8,1 Hz, 1H, Ar), 7,27 (d, J = 8,1 Hz, 1H, Ar), 7,46 (d, J= 7,9 Hz, 1H, Ar), 7,53 (s, 1H, Ar), 7,58 (t, J= 5,9 Hz, 1H, NH), 7,71 (d, J= 7,9 Hz, 1H, Ar), 8,01 (d, J= 1,3 Hz, 1H, Ar), 8,08 (s, 1H, NH), 10,99 (s, 1H, NH); ^{13}C RMN (DMSO-d_6) δ 20,90, 22,49, 31,20, 42,82, 47,13, 51,58, 118,33, 121,28, 121,99, 123,01, 123,29, 126,99, 128,64, 130,41, 136,16, 136,86, 142,46, 144,34, 154,81, 167,92, 170,99, 172,85; LCMS: MH = 441, 443; Análisis calculado para $C_{22}H_{21}N_4O_4Cl$: C, 59,93; H, 4,80; N, 12,71; Cl, 8,04. Experimental: C, 59,89; H, 4,63; N, 12,87; Cl, 7,95.

5.182 1-(5-cloro-2-metil-fenil)-3-(2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-urea (como referencia)



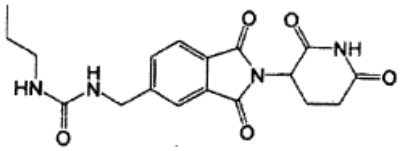
A una mezcla agitada de CC-16313 (0,432 g, 1,17 mmol) e isocianato de 5-cloro-2-metilfenil (0,16 ml, 1,15 mmol) en acetonitrilo (10 ml), se añadió trietilamina (0,33 ml, 2,34 mmol) a temperatura ambiente bajo nitrógeno. Después de 1 hora, se añadió HCl acuoso 1N (10 ml) y la mezcla se agitó durante 10 minutos. El producto se aisló por filtración, se lavó con HCl acuoso 1N (20 ml), acetonitrilo (20 ml) y se secó durante toda la noche al vacío para dar 1-(5-cloro-2-metil-fenil)-3-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-urea como un sólido blanco (0,48 g, 93% de rendimiento): HPLC: Waters Symmetry C_{18}, 5µm, 3,9 x 150 mm, 1 ml/min, 240 nm, 40/60 CH_3CN/ H_3PO_4 al 0,1%, 3,67 min (99,1 %); mp: 358-360 °C; ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 1,94 -2,06 (m, 1H, CH), 2,17 (s, 3H, CH_3), 2,29 -2,47 (m, 1H, CH), 2,60 (d, J= 17,0 Hz, 1H, CH), 2,83 -3,01 (m, 1H, CH), 4,26 -4,54 (m, 4H, CH_2, CH2), 5,12 (dd, J= 4,9, 13,2 Hz, 1H, NCH), 6,90 (dd, J = 2,2, 8,0 Hz, 1H, Ar), 7,14 (d, J= 8,3 Hz, 1H, Ar), 7,30 (t, J= 5,8 Hz, 1H, NH), 7,46 (d, J= 7,9 Hz, 1H, Ar), 7,54 (s, 1H, Ar), 7,71 (d, J= 7,9 Hz, 1H, Ar), 7,91 (s, 1H, NH), 8,07 (d, J= 2,3 Hz, 1H, Ar), 10,99 (s, 1H, NH); ^{13}C RMN (DMSO-d_6) δ 17,36, 22,49, 31,20, 42,80, 47,13, 51,58, 118,74, 121,03, 122,02, 123,00, 124,62, 126,99, 130,29, 130,41, 13137, 139,52, 142,45, 144,42, 155,09, 167,92, 170,98, 172,85; LCMS: MH = 441, 443; Análisis calculado para $C_{22}H_{21}N_4O_4Cl$: C, 59,93; H, 4,80; N, 12,71; Cl, 8,04. Experimental: C, 59,96; H, 4,64;N, 12,83; Cl, 7,95.

5.183 1-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-3-(2,4,6-tricloro-fenil)-urea (como referencia)



A una mezcla agitada de CC-16313 (0,450 g, 1,22 mmol) e isocianato de 2,4,6-triclorofenilo (0,271 g, 1,22 mmol) en acetonitrilo (10 ml), se añadió trietilamina (0,34 ml, 2,44 mmol) a temperatura ambiente bajo nitrógeno. Después de 1 hora, se añadió HCl acuoso 1N (10 ml) y la mezcla se agitó durante 10 minutos. El producto se aisló por filtración, se lavó con HCl acuoso 1N (20 ml), acetonitrilo (20 ml) y se secó durante toda la noche al vacío para dar 1-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-3-(2,4,6-tricloro-fenil)-urea como un sólido blanco (0,42 g, 69% de rendimiento): HPLC: Waters Symmetry C_{18}, 5µm, 3,9 x 150 mm, 1 ml/min, 240 nm, 40/60 CH_3CN/H_3PO_4 al 0,1%, 3,22 min (99,7 %); mp: 264-266 °C; ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 1,91-2,06 (m, 1H, CH), 2,31-2,47 (m, 1H, CH), 2,60 (d, J=17,0 Hz, 1H, CH), 2,83 -3,02 (m, 1H, CH), 4,21-4,54 (m, 4H, CH_2, CH2), 5,11 (dd, J= 4,9, 13,2 Hz, 1H, NCH), 7,01 (t, J= 5,9 Hz, 1H, NH), 7,44 (d, J=7,9 Hz, 1H, Ar), 7,51 (s, 1H, Ar), 7,66 -7,75 (m, 3H, Ar), 8,24 (s, 1H, NH), 10,99 (s, 1H, NH); ^{13}C RMN (DMSO-d_6) δ 22,48, 31,20, 43,02, 47,07, 51,56, 121,66, 122,87, 126,72, 128,09, 130,23, 131,24, 13334, 134,87, 142,29, 144,84, 154,97, 167,95, 170,99, 172,86; LCMS: MH = 495, 497; Análisis calculado para $C_{21}H_{17}N_40_4C1_3$: C, 50,51; H, 3,45; N, 11,22; Cl, 22,01. Experimental: C, 50,28; H, 3,17; N, 11,13; Cl, 21,96.

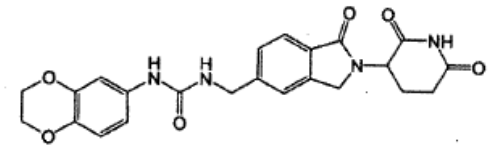
5.184 1-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil] -3-propil-urea (como referencia)



A una mezcla agitada de hidrocloruro de 5-aminometil-2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-isoindol-1,3-diona (0,97 g, 3,00 mmol) y propilisocianato (0,26 g, 3,30 mmol) en THF (20 ml), se añadió DIPEA (1,05 ml, 6,00 mmol) a temperatura ambiente bajo nitrógeno. La mezcla se calentó hasta 40 °C durante 18 horas después se enfrió hasta temperatura ambiente. El disolvente se eliminó al vacío y el residuo se disolvió en EtOAc (100 ml). La capa orgánica se lavó con HCl acuoso diluido (2 x 150 ml), agua (2 x 150 ml), se secó ($MgSO_4$) y después se concentró. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna (0-5% MeOH/ CH_2Cl_2, gradiente en 15 minutos). Las fracciones de producto se combinaron, se concentraron y se trituraron en Et_20/CH_2Cl_2 (50 ml) durante 18 horas. El producto se aisló por filtración se secó al vacío para dar 1-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-3-propil-urea como un sólido blanco (0,24 g, 29% de rendimiento): HPLC: Waters Symmetry C_{18}, 5µm, 3,9 x 150 mm, 1 ml/min, 240 nm, 40/60 CH_3CN/0,1% H_3PO_4, 1,63 min (98,92 %); mp: 166-168 °C; ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 0,83 (t, J= 7,3 Hz, 3H, CH_3), 1,31-1,46 (m, 2H, CH_2), 2,03 -2,08 (m, 1H, CHH), 2,45 -2,62 (m, 2H, CHH, CHH), 2,82 -3,01 (m,

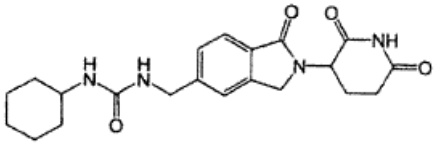
3H, CHH, CH_2), 4,36 (d, J= 5,9 Hz, 2H, CH_2), 5,14 (dd, J= 5,3, 12,6 Hz, 1H, CH), 6,10 (t, J= 5,7 Hz, 1H, NH), 6,53 (t, J= 6,0 Hz, 1H, NH), 7,71-7,89 (m, 3H, Ar), 11,13 (s, 1H, NH); ^{13}C RMN (DMSO-d_6) δ 11,31, 22,01, 23,16, 30,94, 41,20, 42,74, 48,98, 121,54, 123,39, 129,51, 131,53, 133,07, 149,53, 158,03, 167,06, 167,24, 169,84, 172,74; LCMS: MH = 373; Análisis calculado para $C_{18}H_{20}N_4O_{4}\}5$ + 0,1 H_2O: C, 57,78; H, 5,44; N, 14,97. Experimental: C, 57,52; H, 5,37; N, 14,76.

5.185 1-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-3-12-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3 -dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-urea (como referencia)



A una mezcla agitada de 3-(5-aminometil-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piperidina-2,6-diona (0,37 g, 1,00 mmol) y 6-isocianato-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxina (0,18 g, 1,00 mmol) en acetonitrilo (10 ml), se añadió trietilamina (0,28 ml, 2,00 mmol) a temperatura ambiente bajo nitrógeno. Después de 2 horas, se añadió HCl acuoso diluido (25 ml). Los sólidos se recolectaron por filtración y se lavó con agua (3 x 30 ml). El producto se suspendió en EtOAc durante 24 horas, después se filtró y se secó al vacío para dar 1-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-3-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-urea como un sólido blanco (0,41 g, 91% de rendimiento): HPLC: Waters Nova-Pak C18 columna, 3,9x150 mm, 4 µm; 10/90 a 90/10 CH_3CN/H_3PO_4, acuoso al 0,1% Gradiente en 15 minutos, 1,0 ml/min, 7,26 min (99,20 %); mp: 230-232 °C; ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 1,86 -2,10 (m, 1H, CHH), 2,27 -2,47 (m, 1H, CHH), 2,59 (d, J= 17,6 Hz, 1H, CHH), 2,79 -3,04 (m, 1H, CHH), 4,17 (q, J= 4,8 Hz, 4H, CH_2, CH_2), 4,30 (d, J= 17,4 Hz, 1H, CHH), 4,36 -4,53 (m, 3H, CHH, CH_2), 5,11 (dd, J= 5,1, 13,2 Hz, 1H, CH), 6,62 (t, J= 5,9 Hz, 1H, NH), 6,66 -6,83 (m, 2H, Ar), 7,05 (d, J= 2,1 Hz, 1H, Ar), 7,43 (d, J = 7,7 Hz, 1H, Ar), 7,50 (s, 1H, Ar), 7,69 (d, J= 7,7 Hz, 1H, Ar), 8,41 (s, 1H, NH), 10,98 (s, 1H, NH); ^{13}C RMN (DMSO-d_6) δ 22,49, 31,18, 42,76, 47,10, 51,56, 63,81, 64,19, 107,05, 111,15, 116,66, 121,85, 122,91, 126,86, 130,26, 134,08, 137,90, 142,36, 142,99, 144,94, 155,28, 167,95, 170,99, 172,85; LCMS: MH = 451; Análisis calculado para $C_{23}H_{22}N_4O_6$: C, 61,33; H, 4,92; N, 12,44. Experimental: C, 61,14; H, 4,82; N, 12,40.

5.186 1-ciclohexil-3-12-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-urea (como referencia)

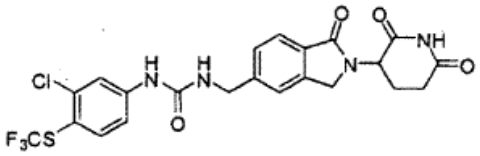


A una mezcla agitada de metano sulfonato de 3-(5-aminometil-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piperidina-2,6-diona (0,43 g, 1,16 mmol) y ciclohexilisocianato (0,148 ml, 1,16 mmol) en acetonitrilo (8 ml), se añadió trietilamina (0,32 ml, 2,33 mmol) a temperatura ambiente bajo nitrógeno. Después de 2 horas, se añadió HCl acuoso diluido (10 ml). Los sólidos se recolectaron por filtración y se lavaron con HCl acuoso diluido (20 ml) y acetonitrilo (10 ml). El producto se secó al vacío para dar 1-ciclohexil-3-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-urea como un sólido blanco (0,24 g, 52% de rendimiento): HPLC: Waters Nova-Pak C18 columna, 3,9x150 mm, 4 µm; 25/75 CH_3CN/ H_3PO_4 acuoso al 0,1 %$_i$ 10 min, 1,0 ml/min, 5,94 min (99,50 %); mp: 265-267 °C; ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 0,99 -1,36 (m, 5H, CH_2, CH_2, CH), 1,44 -1,84 (m, 5H, CH_2, CH_2: CH), 1,92 -2,06 (m, 1H, CH), 2,25 -2,47 (m, 1H, CH), 2,59 (d, J= 17,4 Hz, 1H, CH), 2,82 -3,02 (m, 1H, CH), 3,33 -3,47 (m, 1H, CH), 4,22 -4,50 (m, 4H, CH_2 y CH_2), 5,10 (dd, J= 5,0, 13,3 Hz, 1H, NCH), 5,88 (d, J = 7,9 Hz, 1H, NH), 6,29 (t, J= 5,9 Hz, 1H, NH), 7,38 (d, J = 7,7 Hz, 1H, Ar), 7,44 (s, 1H, Ar), 7,67 (d, J= 7,7 Hz, 1H, Ar), 10,98 (s, 1H, NH); ^{13}C RMN (DMSO-d_6) δ 22,49, 24,49, 25,28, 31,20, 33,28, 42,86, 47:09, 47,89, 51,55, 121,76, 122,84, 126,81, 130,13, 142,30, 145,51, 157,26, 167,98, 170,99, 172,85; LCMS: MH = 399; Análisis calculado para $C_{21}H_{26}N_4O_4$: C, 63,30; H, 6,58; N, 14,06. Experimental: C, 63,30; H, 6,51; N, 13,76.

5.187 ESQUEMA SINTÉTICO GENERAL B

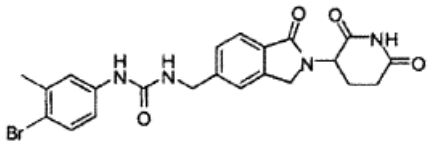
Los siguientes compuestos pueden fabricarse utilizando el Esquema Sintético B, que se describe en la Sección 5.110.

5.187.1 1-(3-cloro-4-(trifluorometiltio)fenil)-3-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)urea (como referencia)



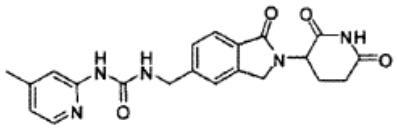
Utilizando el Esquema Sintético B, 1-(3-cloro-4-(trifluorometiltio)fenil)-3-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)urea puede prepararse a partir de 3-cloro-4-(trifluorometiltio)anilina.

5.187.2 1-(4-bromo-3-metilfenil)-3-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin -5-il)metil)urea (como referencia)



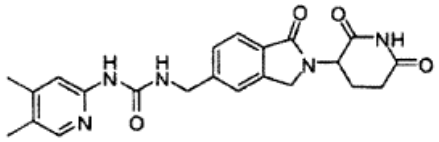
Utilizando el Esquema Sintético B, 1-(4-bromo-3-metilfenil)-3-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il) metil)urea puede prepararse a partir de 4-bromo-3-metilanilina.

5.187.3 1-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-3-(4-metilpiridin-2-il)urea (como referencia)



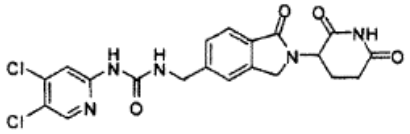
Utilizando el Esquema Sintético B, 1-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-3-(4-metilpiridin-2-il)urea puede prepararse a partir de 4-metilpiridin-2-amina.

5.187.4 1-(4,5-dimetilpiridin-2-il)-3-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin -5-il) metil)urea (como referencia)



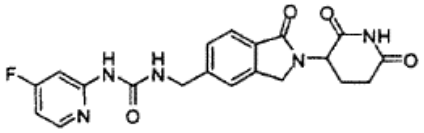
Utilizando el Esquema Sintético B, 1-(4,5-dimetilpiridin-2-il)-3-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil) urea puede prepararse a partir de 4,5-dimetilpiridin-2-amina.

5.187.5 1-(4,5-dicloropiridin-2-il)-3-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin -5-il)metil)urea (como referencia)



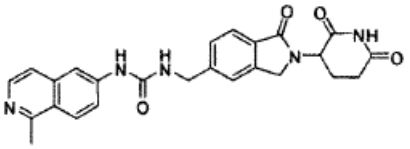
Utilizando el Esquema Sintético B, 1-(4,5-dicloropiridin-2-il)-3-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil) urea puede prepararse a partir de 4,5-dicloropiridin-2-amina.

5.187.6 1-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-3-(4-fluoropiridin-2-il)urea (como referencia)



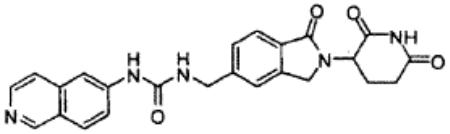
Utilizando el Esquema Sintético B, 1-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-3-(4-fluoropiridin-2-il)urea puede prepararse a partir de 4-fluoropiridin-2-amina.

5.187.7 1-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-3-(1-metilisoquinolin-6-il)urea (como referencia)



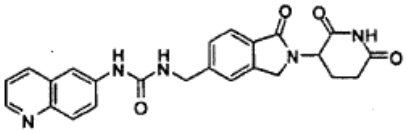
Utilizando el Esquema Sintético B, 1-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-3-(1-metilisoquinolin-6-il)urea puede prepararse a partir de 1-metilisoquinolin-6-amina.

5.187.8 1-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-3-(isoquinolin-6-il)urea (como referencia)



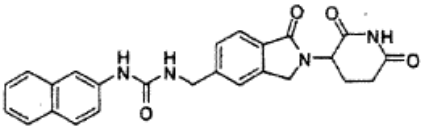
Utilizando el Esquema Sintético B, 1-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-3-(isoquinolin-6-il)urea puede prepararse a partir de Isoquinolin-6-amina.

5.187.9 1-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-3-(quinolin-6-il)urea (como referencia)



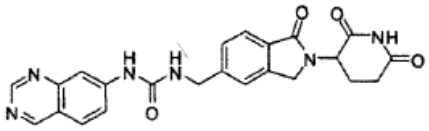
Utilizando el Esquema Sintético B, 1-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-3-(quinolin-6-il)urea puede prepararse a partir de quinolin-6-amina.

5.187.10 1-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-3-(naftalen-2-il)urea (como referencia)



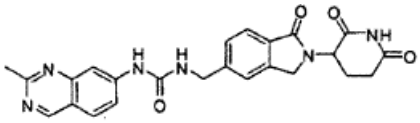
Utilizando el Esquema Sintético B, 1-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-3-(naftalen-2-il)urea puede prepararse a partir de naftalen-2-amina.

5.187.11 1-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-3-(quinazolin-7-il)urea (como referencia)



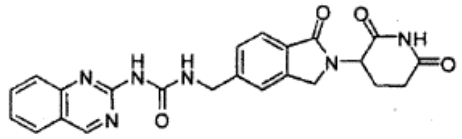
Utilizando el Esquema Sintético B, 1-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-3-(quinazolin-7-il)urea puede prepararse a partir de quinazolin-7-amina.

5.187.12 1-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-3-(2-metilquinazolin-7-il)urea (como referencia)



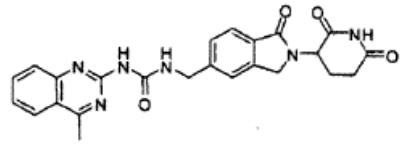
Utilizando el Esquema Sintético B, 1-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-3-(2-metilquinazolin-7-il) urea puede prepararse a partir de 2-metilquinazolin-7-amina.

5.187.13 1-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-3-(quinazolin-2-il)urea (como referencia)



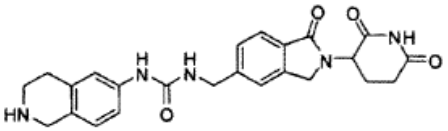
Utilizando el Esquema Sintético B, 1-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-3-(quinazolin-2-il)urea puede prepararse a partir de quinazolin-2-amina.

5.187.14 1-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-3-(4-metilquinazolin-2-il)urea (como referencia)



Utilizando el Esquema Sintético B, 1-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-3-(4-metilquinazolin-2-il) urea puede prepararse a partir de 4-metilquinazolin-2-amina.

5.187.15 1-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-3-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)urea (como referencia)



Etapa 1: Utilizando el Esquema Sintético B, 6-(3-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1oxoisoindolin-5-il)metil)ureido)-3,4-dihidroisoquinolina-2(1H)-carboxilato de terc-butilo puede prepararse a partir de 6-amino-3,4-dihidroisoquinolina-2(1H)-carboxilato de terc-butilo.

Etapa 2: Una mezcla de 6-(3-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)ureido)-3,4-dihidroisoquinolina-2(1H)-carboxilato de terc-butilo (0,55 g, 1,0 mmol) en cloruro de metileno (100 ml) es tratada con HCl (5 ml de una solución 2N en éter dietílico), y se agita a temperatura ambiente durante 48 horas. La mezcla se evapora al vacío, y se tritura en acetato de etilo (10 ml), se filtra, y se seca al vacío.

5.188 ENSAYOS

5.188.1 Ensayo de inhibición de TNF-α en PMBC

Se obtuvieron células mononucleares de sangre periférica (PBMC) de donantes normales mediante centrifugación por densidad de Ficoll Hypaque (Pharmacia, Piscataway, NJ, Estados Unidos). Las células se cultivaron en RPMI 1640 (Life Technologies, Grand Island, NY, Estados Unidos) complementado con suero humano AB+ al 10% (Gemini Bioproducts, Woodland, CA, Estados Unidos), L-glutamina 2 mM, penicilina 100 U/ml y estreptomicina 100 µg/ml (Life Technologies) .

Las PBMC (2 x 105 células) se cultivaron en placas de cultivo tisular Costar de fondo plano de 96 pocillos (Coming, NY, Estados Unidos) por triplicado. Las células se estimularon con LPS (procedente de Salmonella abortus equi, Sigma cat Nº L-1887, St. Louis, MO, Estados Unidos) a 1 ng/ml final en ausencia o presencia de compuestos. Los compuestos de la presente memoria se disolvieron en DMSO (Sigma) y se realizaron diluciones adicionales en medio de cultivo inmediatamente antes del uso. La concentración final de DMSO en todos los ensayos puede ser aproximadamente 0, 25%. Los compuestos se añadieron a las células 1 hora antes de la estimulación con LPS. Después, las células se incubaron durante 18-20 horas a 37 °C en CO2 al 5%, y los sobrenadantes se recogieron después, se diluyeron con medio de cultivo y se sometieron a ensayo con respecto a los niveles de TNF-α mediante ELISA (Endogen, Boston, MA, Estados Unidos). Las CI50 se calcularon usando respuesta a la dosis sigmoidal de regresión no lineal, que restringe el máximo a 100% y el mínimo a 0%, permitiendo una pendiente variable (GraphPad Prism v3.02).

5.188.2 Producción de il-2 y MIP-3a por células T

Las PBMC se privan de monocitos adherentes colocando 1 x 108 PBMC en 10 ml de medio completo (RPMI 1640 complementado con suero bovino fetal al 10% inactivado térmicamente, L-glutamina 2 mM, penicilina 100 U/ml y estreptomicina 100 µg/ml) por disco de cultivo tisular de 10 cm, en una incubadora a 37 ºC, CO2 al 5%, durante 30-60 minutos. El disco se enjuagó con medio para eliminar todas las PBMC no adherentes. Las células T se purificaron por selección negativa usando la siguiente mezcla de anticuerpos (Pharmingen) y Dynabead (Dynal) para cada 1 x 108 PBMC no adherentes: perlas anti-IgG de ratón ovina 0, 3 ml, anti-CD16 15 µl, anti-CD33 15 µl, anti-CD56 15 µl, perlas anti-CD19 0, 23 ml, perlas anti-HLA de clase II 0, 23 ml y perlas anti-CD14 56 µl. Las células y la mezcla de perlas/anticuerpos se hacen girar por completo verticalmente durante 30-60 minutos a 4 °C. Las células T purificadas se retiraron de las perlas usando un imán Dynal. El rendimiento típico es de aproximadamente 50% de células T, 8795% de CD3+ por citometría de flujo..

Las placas de cultivo tisular de fondo plano de 96 pocillos se recubrieron con anticuerpo anti-CD3 OKT3 a 5 µg/ml en PBS, 100µl por pocillo, se incubaron a 37 ºC durante 3-6 horas y después se lavaron cuatro veces con medio completo, 100 µl/pocillo, justo antes de añadir las células T. Los compuestos se diluyeron hasta 20 veces del final en una placa de cultivo tisular de fondo redondo de 96 pocillos. Las concentraciones finales fueron aproximadamente de 10 µM a aproximadamente 0, 00064 µM. Una reserva de 10 mM de compuestos proporcionada en la presente memoria se diluyó 1:50 al completo para la primera dilución de 20 veces de 200 µM en DMSO al 2% y se diluyó en serie 1:5 en DMSO al 2%. El compuesto se añadió en 10 µl por 200 µl de cultivo, para dar una concentración final de DMSO de 0, 1%. Los cultivos se incubaron a 37 ºC, CO_2 al 5%, durante 2-3 días y los sobrenadantes se analizaron con respecto a il-2 y MIP-3a por ELISA (R&D Systems) . Los niveles de il-2 y MIP-3a se normalizaron hasta la cantidad producida en presencia de una cantidad de un compuesto proporcionado en la presente memoria, y los valores CE50 se calcularon usando respuesta a la dosis sigmoidal de regresión no lineal, que restringe el máximo a 100% y el mínimo a 0%, permitiendo una pendiente variable (GraphPad Prism v3.02) .

5.188.3 Ensayo de proliferación celular

Se obtuvieron líneas celulares Namalwa, MUTZ-5 y UT-7 del Deutsche Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen GmbH (Braunschweig, Alemania) . La línea celular KG-1 se obtiene de la American Type Culture Collection (Manassas, VA, Estados Unidos). La proliferación celular, indicada por la incorporación de 3H-timidina, se mide en todas las líneas celulares de la siguiente manera

Las células se cultivaron en placas de 96 pocillos a 6000 células por pocillo de media. Las células se trataron previamente con compuestos a aproximadamente 100, 10, 1, 0, 1, 0, 01, 0, 001, 0, 0001 y 0 µM en una concentración final de aproximadamente 0, 25% de DMSO por triplicado a 37 °C en una incubadora humidificada, con CO2 al 5% durante 72 horas. Después, a cada pocillo, se añadió un microcurio de 3H-timidina (Amersham) y las células se incubaron de nuevo a 37 ºC en una incubadora humidificada, con CO2 al 5% durante 6 horas. Las células se recogen sobre placas de filtro UniFilter GF/C (Perkin Elmer) usando un recogedor de células (Torntec) y las placas se dejan secar durante la noche. Se añadió Microscint 20 (Packard) (25 µl/pocillo), y las placas se analizaron en TopCount NXT (Packard) . Cada pocillo se contó durante un minuto. El porcentaje de inhibición de la proliferación celular se calculó promediando todos los triplicados y normalizando hasta el control de DMSO (0% de inhibición). Cada compuesto se sometió a ensayo en cada línea celular en tres experimentos separados. Los valores CI50 finales se calcularon usando respuesta a la dosis sigmoidal de regresión no lineal, que restringe el máximo a 1º0% y el mínimo a 0%, permitiendo una pendiente variable (GraphPad Prism v3.02) .

5.188.4 Inmunoprecipitación e inmunotransferencia

Se trataron células Namalwa con DMSO a una cantidad de un compuesto proporcionado en la presente memoria durante 1 hora y después se estimularon con 10 U/ml de Epo (R&D Systems) durante 30 minutos. Se prepararon lisados celulares y bien se inmunoprecipitaron con Ab receptor de Epo o bien se separan inmediatamente por SDS-PAGE. Las inmunotransferencias se sondaron con Abs Akt, fosfo-Akt (Ser473 o Thr308), fosfo-Gab1 (Y627), Gab1, IRS2, actina e IRF-I y se analizaron en un Storm 860 Imager usando un programa informático ImageQuant (Molecular Dynamics) .

5.188.5 Análisis del ciclo celular

Las células se trataron con DMSO o una cantidad de un compuesto proporcionado en la presente memoria durante la noche. Se realizó tinción con Yoduro de Propidio para el ciclo celular usando CycleTEST PLUS (Becton Dickinson) de acuerdo con el protocolo del fabricante. Después de la tinción, las células se analizaron por citometría de flujo mediante un FACSCalibur usando el programa informático ModFit LT (Becton Dickinson) .

5.188.6 Análisis apoptosis

Las células se trataron con DMSO a una cantidad de un compuesto proporcionado en la presente memoria en diversos puntos temporales y después se lavaron con tampón de lavado de anexina-V (BD Biosciences) . Las células se incubaron con proteína de unión a anexina-V y yoduro de propidio (BD Biosclences) durante 10 minutos. Las muestras se analizaron usando citometría de flujo.

5.188.7 Ensayo de Luciferasa

Las células Namalwa se transfectaron con 4 !g de AP1-luciferasa (Stratagene) por 1 x 106 células y 3 !l de reactivo Lipofectamine 2000 (Invitrogen) de acuerdo con las instrucciones del fabricante. Seis horas después de la transfección, las células se trataron con DMSO o una cantidad de un compuesto proporcionado en la presente memoria. La actividad de luciferasa se sometió a ensayo usando tampón de lisis de luciferasa y sustrato (Promega) y se midió usando un luminómetro (Turner Designs) .

5.188.8 Detección de la actividad de antiproliferación

La actividad de anti-proliferación de los compuestos descritos en este documento puede ser evaluada utilizando el siguiente protocolo ejemplar:

Día 1: Las células se siembran a la placa de 96 pocillos con 50ul/pocillo en RPMI de FBS al 10% (w / Glutamina, sin pen-strip) durante toda la noche, con las siguientes células:

células de cáncer colorrectal: 3200 células Colo 205 / pocillo; células de cáncer de páncreas con irinotecan de control positivo: 1200 células BXPC-3/ pocillo; células de cáncer de próstata con gemcitabina de control positivo: 1200 células PC3 / pocillo; células de cáncer de mama con docetaxel de control positivo: MDA-MB-231 2400cells / pocillo; paclitaxel control positivo.

Día 2: Los compuestos se diluyen en serie de 0,00001 µm-10µm con 50 µl/ pocillo (de 2x) y se añaden a las placas por duplicado con control positivo relativo. Las placas se incubaron a continuación a 37 ° C durante 72 horas.

Días 5: Los resultados fueron detectados por el procedimiento de CellTiter Glo. 100 µl/ pocillo de reactivo CellTiter Glo se añade a las placas y se incuban durante 10 minutos a temperatura ambiente, y luego se analizan en el lector Top Count. El IC50 de cada compuesto se basa en el resultado de dos experimentos por separado.

5.189 ENSAYO DE inHIBICIÓN DE TNF-α (I) (como referencia)

En un experimento, el efecto inhibidor de TNF-α de ciertos compuestos proporcionados por el presente documento se ensayaron según el ensayo sustancialmente similar al descrito en el 5.188.1 anterior.

Los compuestos ensayados incluyeron los siguientes: 5-{[(benzofuran-2-ilmetil)-amino]-metil}-2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-isoindol-1,3-diona; 3,4-dicloro-N-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-benzamida; éster hexílico de ácido [2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-carbámico; [2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-amida de ácido hexanoico; N-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-4-trifluorometoxibenzamida; [2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]amida de ácido tiofeno-2-carboxílico; N-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-4-metilbenzamida; éster terc-butílico de ácido 5-{[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-carbamoil)-pentanoico; ácido 5-{[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-carbamoil}-pentanoico; [2-[(35)-3-metil-2,6-dioxopiperidin-3-il]-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-amida de ácido hexanoico; [2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-amida de ácido heptanoico; 4-cloro-N-[2-[(3S)-3-metil-2,6-dioxo-piperidin-3-il]-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-benzamida; éster hexílico de ácido (2-[(3S)-3-metil-2,6-dioxo-piperidin-3-il]-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil}-carbámico; N-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-4-trifluorometoxi-benzamida; N-[2-[(3S)-3-metil-2,6-dioxo-piperidin-3-il]-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-4-trifluorometoxi-benzamida; [2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]amida de ácido furan-2-carboxílico; 2-(4-cloro-fenil)-N-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-acetamida; [2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-amida de ácido hexanoico; [2-[(3S)-3-metil-2,6-dioxo-piperidin-3-il]-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-amida de ácido piridina-2-carboxílico; N-[2-[(3S)-3-metil-2,6-dioxo-piperidin-3-il]-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-4-trifluorometil-benzamida; N-[2-[(3S)-3-metil-2,6-dioxo-piperidin-3-il]-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-isonicotinamida; 4-fluoro-N-[2-[(3S)-3-metil-2,6-dioxo-piperidin-3-il]-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-benzamida; N-[2-(3S)-(3-metil-2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-6-trifluorometilnicotinamida; [2-[(3S)-3- metil-2,6-dioxo-piperidin-3-il]-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-amida de ácido tiofeno-2-carboxílico; N-((2- (2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)metil)-4-(trifluorometiltio)benzamida; N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)- 1,3-dioxoisoindolin-5-il)metil)-4-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)benzamida; 4-bromo-N-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-benzamida; N-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-4-etil-benzamida; N-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-4-etoxi-benzamida; N-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-4-metanosulfonil-benzamida; N-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-4-iodo-benzamida; N-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-4-metilsulfanil-benzamida; N-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-4-etilsulfanil-benzamida; N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)metil)-2-(4-(trifluorometiltio)fenil)acetamida; 4-terc-butil-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)metil)benzamida; 5-bromo-N-[[2-[(3S)-3-metil-2,6-dioxopiperidin-3-il]-1,3-dioxoisoindolin-5-il]metil]picolinamida; N-[[2-[(3S)-3-metil-2,6-dioxopiperidin-3-il]-1,3-dioxoisoindolin-5-il]metil]-4-(metilsulfonil)benzamida; 4-etil-N-[[2-[(3S)-3-metil-2,6-dioxopiperidin-3-il]-1,3-dioxoisoindolin-5-il]metil]benzamida; N-[[2-[(3S)-3-metil-2,6-dioxopiperidin-3-il]-1,3-

dioxoisoindolin-5-il]metil]-4-(trifluorometiltio)benzamida; N-[[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il]metil]-4-(trifluorometiltio)benzamida; 4-etilsulfanil-N-[[2-[(3S)-3-metil-2,6-dioxopiperidin-3-il]-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-benzamida; 4-etoxi-N-[[2-[(3S)-3-metil-2,6-dioxopiperidin-3-il]-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-benzamida; 1-(3,4-dicloro-fenil)-3-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-urea; 1-(3,4-dimetil-fenil)-3-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-urea; 1-(3-cloro-4-metil-fenil)-3-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-urea; 1-[2-(2,6-Dioxo-piperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-3-hexil-urea; 1-(3-cloro-fenil)-3-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-urea; 1-(4-cloro-fenil)-3-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-urea; 1-(3-cloro-4-metil-fenil)-3-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-urea; 1-(4-cloro-fenil)-3-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-urea; 1-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-3-hexil-urea; 1-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-3-(4-metoxi-fenil)-urea; 1-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-3-(2-metoxifenil)-urea; 1-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-3-(4-trifluorometoxi-fenil)-urea; 1-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-3-naftalen-1-il-urea; 1-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-3-hexil-urea; 1-(4-cloro-3-metil-fenil)-3-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-urea; 1-(4-ciano-fenil)-3-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-urea; 1-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-3-p-tolil-urea; 1-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-3-m-tolil-urea; 1-butil-3-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-urea; 1-(4-cloro-fenil)-3-[2-(35)-(3-metil-2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-urea; 1-hexil-3-[2-[(35)-3-metil-2,6-dioxo-piperidin-3-il]-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-urea; y 1-[2-[(3S)-3-metil-2,6-dioxo-piperidin-3-il]-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-3-(4-trifluorometoxi-fenil)-urea.

Estos compuestos exhibieron valores IC_{50} en el intervalo de 0,002 a 15 μM.

5,190 ENSAYO DE inHIBICIÓN DE TNF-α (II)

En otra realización, el efecto inhibidor de TNF-α de [2-(3-metil-2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-amida de ácido 6-etoxi-piridazina-3-carboxílico; [2-(3-metil-2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-amida de ácido 6-etilsulfanil-piridazina-3-carboxílico; y [2-(2,6-dioxo -piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-amida de ácido 6-etoxi-piridazina-3-carboxílico proporcionados en la presente memoria se ensayaron de acuerdo al ensayo sustancialmente similar al descrito en 5.188.1 más arriba. Dichos compuestos exhibieron valores de IC_{50} en el intervalo de 0,0001 a 15 μM.

Los compuestos de referencia también ensayados incluyeron los siguientes: N-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-iso indol-5-ilmetil]-4-trifluorometil-benzamida; N-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-6-trifluorometil-nicotinamida; N-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-3-trifluorometil-benzamida; 3,4-dicloro-N-[2-(3-metil-2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-benzamida; N-[2-(3-metil-2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-4-trifluorometoxi-benzamida; 2-(4-cloro-fenil)-N-[2-(3-metil-2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-acetamida; [2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-amida de ácido 5-metanosulfonil-piridina-2-carboxílico; [2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-amida de ácido 5-etilsulfanil-piridina-2-carboxílico; [2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-amida de ácido 5-etanosulfonil-piridina-2-carboxílico; [2-(3-metil-2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-amida de ácido 5-etanosulfonil-piridina-2-carboxílico; [2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-amida de ácido 5-etoxi-piridina-2-carboxílico; [2-(3-metil-2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-amida de ácido 5-etoxi-piridina-2-carboxílico; N-[2-(3-metil-2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-4-metilsulfanil-benzamida; [2-(3-metil-2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-amida de ácido 5-metilsulfanilpiridina-2-carboxílico; 6-etoxi-N-[2-(3-metil-2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-nicotinamida; 4-etanosulfonil-N-[2-(3-metil-2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-benzamida; N-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-4-etanosulfonil-benzamida; N-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-2-(4-trifluorometilsulfanil-fenil)-acetamida; N-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-2-(4-trifluorometil-fenil)-acetamida; 3-cloro-N-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-4-metil-benzamida; 2-(3,4-dicloro-fenil)-N-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-acetamida; 4-cloro-N-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-benzamida; N-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-4-fluoro-benzamida; 3-cloro-N-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3y1)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-benzamida; N-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-4-metanosulfonil-benzamida; N-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-4-etilsulfanil-benzamida; N-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-4-etanosulfonil-benzamida; N-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-6-etoxi-nicotinamida; N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2-(quinolin-6-il)acetamida; N-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-benzamida; N-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-4-etoxi-benzamida; 4-terc-butil-N-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil}-benzamida; 1-(3,4-diclorofenil)-3-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-urea; 1-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-3-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)urea; 1-(3-cloro-4-metil-fenil)-3-[2-(3-metil-2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-urea; 1-(4-terc-butil-fenil)-3-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-

isoindol-5-ilmetil]-urea; 1-(2-cloro-fenil)-3-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-urea; 1-(3-cloro-fenil)-3-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-urea; 1-(4-cloro-3-trifluorometil-fenil)-3-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-urea; 1-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-3-(4-trifluorometilsulfanil-fenil)-urea; 1-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-3-(4-metil-3-trifluorometil-fenil)-tiourea; 1-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-3-(4-trifluorometilsulfanil-fenil)-tiourea; 1-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-3-(4-etoxi-fenil)-urea; 1-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-3-(4-trifluorometoxi-fenil)-urea; 1-(3-cloro-4-metilfenil)-3-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-tiourea; 1-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-3-(4-metoxi-fenil)-urea; 1-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-3-(4-fluoro-fenil)-urea; 1-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-3-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-urea; 1-(3,4-dimetil-fenil)-3-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-urea; 1-(3,4-dimetoxi-fenil)-3-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-urea; 1-(4-cloro-2-metil-fenil)-3-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-urea; 1-(3,5-dicloro-fenil)-3-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-urea; 1-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-3-fenil-urea; 1-(3,4-dimetoxi-fenil)-3-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-urea; 1-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-3-naftalen-1-il-urea; 1-(2,5-dicloro-fenil)-3-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-urea; 1-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-3-(4-metil-3-trifluorometil-fenil)-urea; 1-(5-cloro-2-metoxi-fenil)-3-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-urea; 1-(2-cloro-5-metil-fenil)-3-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-urea; 1-(5-cloro-2-metil-fenil)-3-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-urea; 1-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-3-(2,4,6-tricloro-fenil)-urea; 1-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-3-p-tolil-urea; 1-(4-bromo-fenil)-3-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-urea; 1-(4-ciano-fenil)-3-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-urea; 1-(2,4-dicloro-fenil)-3-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-urea; 1-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-3-propil-urea; 1-(3-cloro-2-metilfenil)-3-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-urea; 1-(2-cloro-5-trifluorometil-fenil)-3-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-urea; 1-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-3-(4-etil-fenil)-urea; y 1-(3,5-dimetil-fenil)-3-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-urea.

Los compuestos de referencia inhibieron valores IC_{50} en el intervalo de 0,0001 a 15 μM.

5.191 ENSAYO DE PRODUCCIÓN DE IL-2 (I) (como referencia)

En un experimento, el efecto de producción de il-2 de ciertos fueron ensayados de acuerdo al ensayo sustancialmente similar a aquel que se describe en 5.188.2 más arriba.

Los compuestos ensayados incluyeron los siguientes: [2-[(35)-3-metil-2,6-dioxo-piperidin-3-il]-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-amida de ácido hexanoico; 4-cloro-N-[2-[(3S)-3-metil-2,6-dioxo-piperidin-3-il]-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-benzamida; éster hexílico de ácido {2-[(3S)-3-metil-2,6-dioxo-piperidin-3-il]-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil}-carbámico; N-{2-[(3S)-3-metil-2,6-dioxo-piperidin-3-il]-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-4-trifluorometoxi-benzamida; [2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]amida de ácido furan-2-carboxílico; [2-[(3S)-3-metil-2,6-dioxo-piperidin-3-il]-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-amida de ácido piridina-2-carboxílico; N-[2-[(3S)-3-metil-2,6-dioxo-piperidin-3-il]-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-4-trifluorometil-benzamida; N-[2-[(3S)-3-metil-2,6-dioxo-piperidin-3-il]-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-isonicotinamida; 4-fluoro-N-[2-[(3S)-3-metil-2,6-dioxo-piperidin-3-il]-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-benzamida; N-[2-(3S)-(3-metil-2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-6-trifluorometilnicotinamida; 3,4-dicloro-N-[2-[(35)-3-metil-2,6-dioxo-piperidin-3-il]-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-benzamida; [2-[(35)-3-metil-2,6-dioxo-piperidin-3-il]-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-amida de ácido tiofeno-2-carboxílico; [2-[(35)-3-metil-2,6-dioxo-piperidin-3-il]-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-amida de ácido isoquinolina-3-carboxílico; 5-bromo-N-[[2-[(3S)-3-metil-2,6-dioxopiperidin-3-il]-1,3-dioxoisoindolin-5-il]metil] picolinamida; N-[[2-[(3S)-3-metil-2,6-dioxopiperidin-3-il]-1,3-dioxoisoindolin-5-il]metil]-4-(metilsulfonil)benzamida; 4-[etil-N-[[2-[(3S)-3-metil-2,6-dioxopiperidin-3-il]-1,3-dioxoisoindolin-5-il]metil]benzamida; N-[[2-[(3S)-3-metil-2,6-dioxopiperidin-3-il]-1,3-dioxoisoindolin-5-ilmetil]-4-(trifluorometiltio)benzamida; 4-etilsulfanil-N-[[2-[(3S)-3-metil-2,6-dioxopiperidin-3-il]-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-benzamida; 4-etoxi-N-[[2-[(3S)-3-metil-2,6-dioxopiperidin-3-il]-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-benzamida; 1-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil}-3-(4-trifluorometoxi-fenil)-urea; 1-(4-ciano-fenil)-3-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-urea; 1-(4-cloro-fenil)-3-[2-(3S)-(3-metil-2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-urea; 1-hexil-3-[2-[(3S)-3-metil-2,6-dioxo-piperidin-3-il]-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-urea; y 1-[2-[(3S)-3-metil-2,6-dioxo-piperidin-3-il]-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-3-(4-trifluorometoxi-fenil)-urea.

Estos compuestos exhibieron valores EC_{50} en el intervalo de 0,015 a 3 μM.

5.192 ENSAYO DE PRODUCCIÓN DE IL-2 (II)

En otro experimento, el efecto de producción de il-2 de [2-(3-metil-2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-

isoindol-5-ilmetil]-amida de ácido 6-etoxi-piridazina-3-carboxílico y [2-(3-metil-2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5ilmetil]-amida de ácido 6-etilsulfanil-piridazina-3-carboxílico proporcionados en la presente memoria se ensayaron de acuerdo al ensayo sustancialmente similar al descrito en 5.188.2, más arriba. Dichos compuestos exhibieron valores EC_{50} en el intervalo de 0.003 a 5μM.

Los compuestos de referencia también ensayados incluyeron los siguientes: [2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-amida de ácido furan-2-carboxílico; N-[2-(3-metil-2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-4-trifluorometoxi-benzamida; [2-(3-metil-2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-amida de ácido 5-etanosulfonil-piridina-2-carboxílico; N-[2-(3-metil-2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-4-metilsulfanil-benzamida; [2-(3-metil-2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-amida de ácido 5-metilsulfanil-piridina-2-carboxílico; [2-(3-metil-2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-amida de ácido 5-etoxi-piridina-2-carboxílico; 6-etoxi-N-[2-(3-metil-2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-nicotinamida; 4-etanosulfonil-N-[2-(3-metil-2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-benzamida; N-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-2-(4-trifluorometilsulfanil-fenil)-acetamida; N-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-2-(4-trifluorometilfenil)-acetamida; 4-cloro-N-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-benzamida; N-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-4-fluoro-benzamida; 3-cloro-N-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3yl)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-benzamida; N-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-4-metanosulfonil-benzamida; N-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-4-etanosulfonil-benzamida; N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2-(quinolin-6-il)acetamida; N-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-benzamida; N-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-4-etoxi-benzamida; 1-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-3-propil-urea; y 1-terc-butil-3-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-urea.

Los compuestos de referencia exhibieron valores EC_{50} en el intervalo de 0,003 a 5 μM.

5.192 ACTIVIDAD ANTI-PROLIFERATIVA CONTRA TUMOR DE PRÓSTATA (I)

En un experimento, el efecto anti-proliferativo de ciertos compuestos fueron ensayados utilizando células PC3 (tumor de próstata) de acuerdo al ensayo de proliferación de células sustancialmente similar al descrito en 5.188.8, más arriba.

Los compuestos ensayados incluyeron los siguientes: 3,4-dicloro-N-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-benzamida; 2-(4-cloro-fenil)-N-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-acetamida; N-[[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il]metil]-4-(trifluorometiltio)benzamida; 1-(3,4-dicloro-fenil)-3-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-urea; 1-(3,4-dimetilfenil)-3-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-urea; 1-(4-cloro-fenil)-3-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-urea; 1-(3-cloro-4-metil-fenil)-3-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-urea; 1-(4-cloro-fenil)-3-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-urea; 1-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-3-hexil-urea; 1-(4-terc-butil-fenil)-3-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-urea; 1-(4-cloro-fenil)-3-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-tiourea; 1-(4-cloro-3-metil-fenil)-3-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-metil-urea; y 1-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-3-m-tolil-urea.

Estos compuestos exhibieron valores IC_{50} en el intervalo de 0,006-11 μM.

5.193 ACTIVIDAD ANTI-PROLIFERATIVA CONTRA TUMOR DE PRÓSTATA (II) (como referencia)

En otro experimento, el efecto anti-proliferativo de ciertos compuestos fueron ensayados utilizando células PC3 (tumor de próstata) de acuerdo con el ensayo de proliferación de células sustancialmente similar al descrito en el 5.188.8, arriba.

Los compuestos ensayados incluyeron los siguientes; N-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-2-(4-trifluorometilsulfanil-fenil)-acetamida; 3-cloro-N-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-4-metil-benzamida; 2-(3,4-dicloro-fenil)-N-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil) acetamida; N-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-4-etilsulfanil-benzamida; 4-terc-butil-N-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-benzamida; 1-(3,4-dicloro-fenil)-3-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-urea; 1-(3-cloro-4-(trifluorometilfenil)-3-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)urea; 1-(4-terc-butil-fenil)-3-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-urea; 1-(2-cloro-fenil)-3-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil)-urea; 1-(3-cloro-fenil)-3-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-urea; 1-(4-cloro-3-trifluorometil-fenil)-312-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-urea; 1-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-3-(4-trifluorometilsulfanil-fenil)-urea; 1-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-3-(4-metil-3-trifluorometil-fenil)-tiourea; 1-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-3-(4-trifluorometilsulfanil-fenil)-tiourea; 1-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-3-(4-

trifluorometoxifenil)-urea; 1-(3-cloro-4-metil-fenil)-3-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-tiourea; 1-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil1-3-(4-metoxi-fenil)-urea; 1-[2-(2,6-dioxo- piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-3-(4-fluoro-fenil)-urea; 1-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-3-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-urea; 1-(3,4-dimetil-fenil)-3-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]urea; 1-(3,5-dicloro-fenil)-3-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-urea; 1-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-3-fenil-urea; 1-(4-cloro-2-metil-fenil)-3-(2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil)-urea; dimetoxi-fenil)-3-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-Isoindol-5-ilmetil)urea; 1-(2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil1-3-naphthalen-1-ilurea; 1-(2,5-dicloro-fenil)-3-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-urea; 142-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil)-3-(4-metil-3-trifluorometil-fenil)-urea; 1-(5-cloro-2-metoxi-fenil)-3-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-urea; 1-(2-cloro-5-metil-fenil)-3-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-urea; 1-(5-cloro-2-metil-fenil)-3-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-urea; 1-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-3-(2,4,6-tricloro-fenil)-urea; 1-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-3-p-tolil-urea; 1-(4-bromofenil)-3-(2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil)-urea; 1-(2,4-dicloro-fenil)-3-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-urea; 1-(3-cloro-2-metil-fenil)-3-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-urea; 1-(2-cloro-5-trifluorometil-fenil)-3-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-urea; 1-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-3-(4-etil-fenil)-urea; y 1-(3,5-dimetil-fenil)-3-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-urea.

Estos compuestos exhibieron valores IC50 en el intervalo de 0,005-3μM.

5.194 ACTIVIDAD ANTI-PROLIFERATIVA CONTRA CÁNCER DE COLON (I) (como referencia)

En un experimento, el efecto anti-proliferativo de ciertos compuestos fueron ensayados utilizando células Colo205 (tumor de colon) de acuerdo con el ensayo de proliferación de células sustancialmente similar al descrito en el 5.188.8, arriba.

Los compuestos ensayados fueron los siguientes: N-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-4-trifluorometoxi-benzamida; 3,4-dicloro-N-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-benzamida; 2-(4-cloro-fenil)-N-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-acetamida; N-[[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il]metil]-4-(trifluorometiltio)benzamida; 4-terc-butil-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)metil)benzamida; 1-(3,4-diclorofenil)-3-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-urea; 1-(3,4-dimetil-fenil)-3-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-urea; 1-(4-cloro-fenil)-3-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-urea; 1-(3-cloro-4-metil-fenil)-3-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-urea; 1-(4-cloro-fenil)-3-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-urea; 1-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-3-hexil-urea; 1-(4-terc-butil-fenil)-3-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-urea; 1-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-3-(4-trifluorometoxi-fenil)-urea; 1-(4-cloro-fenil)-3-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-tiourea; 1-(4-cloro-3-metil-fenil)-3-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-urea; y 1-(2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-iso indol-5-ilmetil]-3-m-tolil-urea.

Estos compuestos exhibieron valores IC_{50} en el intervalo de 0,003 a 3,5 μM.

5.195 ACTIVIDAD ANTI-PROLIFERATIVA CONTRA TUMOR DE COLON (II) (como referencia)

En otro experimento, el efecto anti-proliferativo de ciertos compuestos se ensayaron utilizando células Colo205 (tumor de colon) de acuerdo con el ensayo de proliferación de células sustancialmente similar al descrito en el 5.188.8, arriba.

Los compuestos ensayados fueron los siguientes: N-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-2-(4-trifluorometilsulfanil-fenil)-acetamida; N-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-2-(4-trifluorometil-fenil)-acetamida; 3-cloro-N-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil)-4-metil-benzamida; 2-(3,4-dicloro-fenil)-N-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-acetamida; N-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-4-etilsulfanil-benzamida; 4-terc-butil-N-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil)-benzamida; 1-(3,4-dicloro-fenil)-3-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil)-urea; 1-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-3-[(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil]-urea; 1-(3-cloro-4-metil-fenil)-3-[2-(3-metil-2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-urea; 1-(4-terc-butil-fenil)-3-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-urea; 1-(2-cloro-fenil)-3-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-urea; 1-(3-cloro-fenil)-3-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-urea; 1-(4-cloro-3-trifluorometil-fenil)-3-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-urea; 1-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-3-(4-trifluorometilsulfanil-fenil)-urea; 1-(2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-3-(4-metil-3-trifluorometil-fenil)-tiourea; 1-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-3-(4-trifluorometilsulfanil-fenil)-tiourea; 1-(2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil1-3-(4-etoxi-

fenil)-urea; 1-(2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-3-(4-trifluorometoxi-fenil)-urea; 1-(3-cloro-4-metil-fenil)-3-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-tiourea; 1-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-3-(4-metoxi-fenil)-urea; 1-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-3-(4-fluoro-fenil)-urea; 1-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-3-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-urea; 1-(3,4-dirrietil-fenil)-3-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-urea; dicloro-fenil)-312-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-urea; 1-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-3-fenil-urea; 1-(4-cloro-2-metil-fenil)-3-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-urea; N-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-4-etoxi-benzamida; 1-(3,4-dimetoxi-fenil)-3-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-urea; 1-(2-Cloro-6-metil-fenil)-3-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-urea; 1-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-3-naftalen-1-il-urea; 1-(2,5-dicloro-fenil)-3-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-urea; 1-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-3-(4-metil-3-trifluorometil-fenil)-urea; 1-(5-cloro-2-metoxi-fenil)-3-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-urea; 1-(2-cloro-5-metil-fenil)-3-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-urea; 1-(5-cloro-2-metil-fenil)-3-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-urea; 1-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-3-(2,4,6-tricloro-fenil)-urea; 1-(2,6-dicloro-fenil)-3-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-urea; 1-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-3-p-tolil-urea; 1-(4-bromo-fenil)-3-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-urea; 1-(2,4-dicloro-fenil)-3-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-urea; 1-(3-cloro-2-metil-fenil)-3-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-urea; 1-(2-cloro-5-trifluorometil-fenil)-3-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-urea; 1-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-3-(4-etilfenil)-urea; y 1-(3,5-dimetil-fenil)-3-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-urea.

Estos compuestos exhibieron valores IC50 en el intervalo de 0,001 a 2,5 μM.

5.196 ACTIVIDAD ANTI-PROLIFERATIVA CONTRA TUMOR PANCREÁTICO (I) (como referencia)

En un experimento, el efecto anti-proliferativo de ciertos compuestos fueron ensayados utilizando células BxPC 3 (tumor de páncreas) de acuerdo con el ensayo de proliferación de células sustancialmente similar al descrito en el 5.188.8, arriba.

Los compuestos ensayados fueron los siguientes: 3,4-dicloro-N-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-benzamida; 2-(4-cloro-fenil)-N-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-acetamida; N-[[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il]metil]-4-(trifluorometiltio)benzamida; 1-(3,4-dicloro-fenil)-3-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-urea; 1-(3,4-dimetil-fenil)-3-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-urea; 1-(4-cloro-fenil)-3-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-urea; 1-(3-cloro-4-metil-fenil)-3-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-urea; 1-(4-cloro-fenil)-3-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-urea; 1-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-3-hexil-urea; 1-(4-terc-butil-fenil)-3-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-urea; 1-(4-cloro-3-metil-fenil)-3-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-urea; y 1-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-3-m-tolil-urea.

Estos compuestos exhibieron valores IC_{50} en el intervalo de 0,01 a 10 μM.

5.197 ACTIVIDAD ANTI-PROLIFERATIVA CONTRA TUMOR PANCREÁTICO (como referencia)

En otro experimento, el efecto anti-proliferativo de ciertos compuestos fueron ensayados utilizando células BxPC 3 (tumor de páncreas) de acuerdo con el ensayo de proliferación de células sustancialmente similar al descrito en el 5.188.8, arriba.

Los compuestos ensayados fueron los siguientes: 3-cloro-N-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-4-metil-benzamida; 2-(3,4-dicloro-fenil)-N-[2-(^{2},6-^{di}oxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-acetamida; N-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-4-etilsulfanil-benzamida; 4-terc-butil-N-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-benzamida; 143,4-dicloro-fenil)-3-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-urea; ^{1}-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-3-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)urea; 1-(4-terc-butil-fenil)-3-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-urea; 1-(2-cloro-fenil)-3-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-urea; 1-(3-cloro-fenil)-3-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-urea; 1-(4-cloro-3-trifluorometil-fenil)-3-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-urea; 1-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-3-(4-trifluorometilsulfanil-fenil)-urea; 1-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-3-(4-metil-3-trifluorometilfenil)-tiourea; 1-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-3-(4-trifluorometilsulfanil-fenil)-tiourea; 1-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-3-(4-trifluorometoxi-fenil)-urea; 1-(3-cloro-4-metil-fenil)-3-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-tiourea; 1-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-3-(4-metoxi-fenil)-urea; 1-[2-(2,6-^{di}oxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-3-(4-fluoro-fenil)-urea; 1-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-

3-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-urea; 1-(3,4-dimetil-fenil)-3-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-urea; 1-(3,5-dicloro-fenil)-3-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-urea; 1-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-3-fenil-urea; 1-(4-cloro-2-metil-fenil)-3-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-urea; 1-(3,4-dimetoxi-fenil)-3-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-urea; 1-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-3-naftalen-1-il-urea; 1-(2,5-dicloro-fenil)-3-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-urea; 1-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-3-(4-metil-3-trifluorometil-fenil)-urea; 1-(5-cloro-2-metoxi-fenil)-3-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-urea; 1-(2-cloro-5-metil-fenil)-3-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-urea; 1-(5-cloro-2-metil-fenil)-3-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-urea; 1-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-3-(2,4,6-tricloro-fenil)-urea; 1-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-3-p-tolil-urea; 1-(4-bromo-fenil)-3-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-urea; 1-(2,4-dicloro-fenil)-3-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-urea; 1-(3-cloro-2-metilfenil)-3-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-urea; 1-(2-cloro-5-trifluorometil-fenil)-3-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-urea; 1-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-3-(4-etil-fenil)-urea; y 1-(3,5-dimetil-fenil)-3-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-urea.

Estos compuestos exhibieron valores IC50 en el intervalo de 0,01 a 5 μM.

5.198 ACTIVIDAD ANTI-PROLIFERATIVA CONTRA TUMOR DE MAMA (I) (como referencia)

En un experimento, el efecto anti-proliferativo de ciertos compuestos fueron ensayados utilizando células MDAMB321 (cáncer de mama) de acuerdo con el ensayo de proliferación de células sustancialmente similar al descrito en el 5.188.8, arriba.

Los compuestos probados incluyeron los siguientes: 3,4-dicloro-N-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-benzamida; 2-(4-cloro-fenil)-N-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-acetamida; N-[[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il]metil]-4-(trifluorometiltio)benzamida; 4-terc-butil-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)metil)benzamida; 1-(3,4-dicloro-fenil)-3-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-urea; 1-(3,4-dimetilfenil)-3-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-urea; 1-(4-cloro-fenil)-3-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-urea; 1-(3-cloro-4-metil-fenil)-3-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-urea; 1-(4-cloro-fenil)-3-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-urea; 1-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-3-hexil-urea; 1-(4-terc-butil-fenil)-3-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-urea; 1-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-3-(4-trifluorometoxi-fenil)-urea; 1-(4-cloro-fenil)-3-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-tiourea; 1-(4-cloro-3-metilfenil)-3-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-urea; y 1-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-3-m-tolil-urea.

Estos compuestos exhibieron valores IC_{50} en el intervalo de 0,0004 a 4,5 μM.

5.199 ACTIVIDAD ANTI-PROLIFERATIVA CONTRA TUMOR DE MAMA (II) (como referencia)

En un experimento, el efecto anti-proliferativo de ciertos compuestos fueron ensayados utilizando células MDAMB321 (cáncer de mama) de acuerdo con el ensayo de proliferación de células sustancialmente similar al descrito en el 5.188.8, arriba.

Los compuestos probados incluyeron los siguientes: N-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-2-(4-trifluorometilsulfanil-fenil)-acetamida; 3-cloro-N-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-4-metil-benzamida; 2-(3,4-dicloro-fenil)-N-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-acetamida; N-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-4-etilsutfanyl-benzamida; 4-terc-butil-N-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-benzamida; 1-(3,4-dicloro-fenil)-3-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-urea; 1-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-3-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)urea; 1-(3-cloro-4-metil-fenil)-3-[2-(3-metil-2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-urea; 1-(4-tercbutil-fenil)-3-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-urea; 1-(2-cloro-fenil)-3-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-urea; 1-(3-cloro-fenil)-3-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-urea; 1-(4-cloro-3-trifluorometil-fenil)-3-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-urea; 1-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-3-(4-trifluorometilsulfanil-fenil)-urea; 1-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-3-(4-metil-3-trifluorometil-fenil)-tiourea; 1-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-3-(4-trifluorometilsulfanil-fenil)-tiourea; 1-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-3-(4-etoxifenil)-urea; 1-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-3-(4-trifluorometoxi-fenil)-urea; 1-(3-cloro-4-metil-fenil)-3-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-tiourea; 1-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-3-(4-metoxi-fenil)-urea; 1-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-3-(4-fluoro-fenil)-urea; 1-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-3-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-urea; 1-(3,4-dimetilfenil)-3-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-

isoindol-5-ilmetil]-urea; 1-(3,5-dicloro-fenil)-3-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-urea; 1-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-3-fenil-urea; 1-(4-cloro-2-metil-fenil)-3-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-urea; 1-(3,4-dimetoxi-fenil)-3-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-urea; 1-(2-Cloro-6-metil-fenil)-3-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-urea; 1-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-3-naftalen-1-il-urea; 1-(2,5-dicloro-fenil)-3-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-urea; 1-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-3-(4-metil-3-trifluorometil-fenil)-urea; 1-(5-cloro-2-metoxi-fenil)-3-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-urea; 1-(2-cloro-5-metil-fenil)-3-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-urea; 1-(5-cloro-2-metil-fenil)-3-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-urea; 1-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-3-(2,4,6-tricloro-fenil)-urea; 1-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-3-p-tolil-urea; 1-(4-bromo-fenil)-3-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-urea; 1-(2,4-dicloro-fenil)-3-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-urea; 1-(3-cloro-2-metil-fenil)-3-[2-(2,6-dioxoiperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-urea; 1-(2-cloro-5-trifluorometilfenil)-3-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-urea; 1-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-3-(4-etil-fenil)-urea; y 1-(3,5-dimetil-fenil)-3-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-urea.

Estos compuestos exhibieron valores IC_{50} en el intervalo de 0,001 a 3 μM.

5.200 ACTIVIDAD ANTI-PROLIFERATIVA ADICIONAL (como referencia)

En otros experimentos, el efecto anti-proliferativo de ciertos compuestos fueron ensayados utilizando células Namalwa, HN 5q, HT-1080, SK-MES-1, PC-3 y de acuerdo con el ensayo de proliferación celular sustancialmente similar al descrito en el 5.188.3, más arriba.

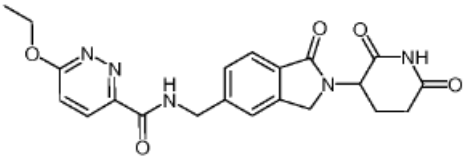
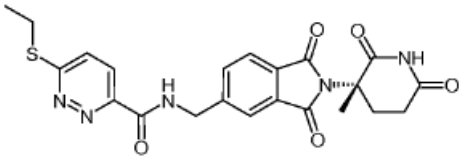
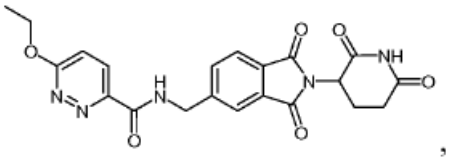
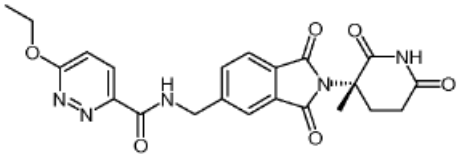
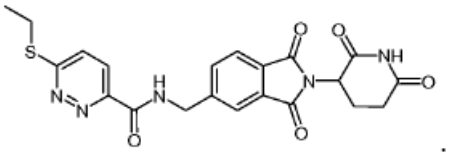
Los Compuestos ensayados exhibieron valores de CI50 en los intervalos de: 0,5 a 200 μM para las células Namalwa; 0,0001 a 10 μM para las células 5q HN; 0,01 a 20 μM para las células HT-1080; 0001 a 30 μM ensayadas para las células SK-MESA; y 0005 a. 10 μM para las células PC-3. Estos resultados muestran que los compuestos ensayados exhiben efecto anti-proliferativo en varias células cancerosas.

En otro experimento, dos líneas celulares de glioblastoma humanas, T98G (glioblastoma multiforme; p53 mutante) y U87MG (glioblastoma astrocitoma grado III de cerebro; p53 de tipo salvaje), y dos líneas celulares de neuroblastoma humano, SH-SY5Y (derivadas del sitio metastásico de médula ósea; trisomía del cromosoma lq; MYCN amplificado) y SK-N-MC (derivado del sitio metastásico del área supraorbital; pseudodiploide con el número de cromosomas modal de 46; tumorigénica en ratones desnudos) se obtuvieron de ATCC. Estas líneas celulares se cultivaron; los stocks de número de paso bajo se congelaron en nitrógeno líquido. Los compuestos se reconstituyeron en DMSO para obtener un stock 10 mM. Las células se sembraron en placas de 96 pocillos a 5 x 10^3 células / 100 μl de medios por pocillo. Las células se dejaron adherir durante toda la noche a 37 °C en una incubadora 94%humidificada con CO_2 al 5%. Después de la incubación durante toda la noche, las células se trataron por triplicado con los compuestos CC derivación a 100, 10, 0,1, 0,01, 0,001 y 0,0001 y 0μM en una concentración final de 0,1% de DMSO durante un período de 72 horas de tratamiento. La proliferación celular se determinó por el ensayo de proliferación celular de ^{3}H-timidina. IC_{50} se calcularon a partir de los datos transformados utilizando respuesta a la dosis sigmoidal, de regresión no lineal utilizando GraphPad Prism v4.0.

Los compuestos ensayados mostraron valores de IC_{50} en los rangos de: 0,1 μM a aproximadamente 1 mM para las células T98G; 0,05 a aproximadamente 150 μM para las células U87MG; 0,0001 a 0,5 μM para SH-SY5Y; y 0,0001 a 0,1 μM para las células SK-N-MC. Estos resultados también muestran que los compuestos ensayados poseen actividad anti-proliferativa contra diversas células cancerosas.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que se selecciona de:


,

,

,

y

.

2. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la reivindicación 1.

3. Un compuesto según la reivindicación 1 para su uso en un procedimiento para tratar, controlar o prevenir cáncer, un trastorno asociado con angiogénesis, dolor, degeneración macular o un síndrome relacionado, una enfermedad de la piel, un trastorno pulmonar, un trastorno relacionado con asbestos, una enfermedad parasitaria, un trastorno de inmunodeficiencia, un trastorno del SNC, lesión del SNC, aterosclerosis o un trastorno relacionado, sueño disfuncional o un trastorno relacionado, hemoglobinopatía o un trastorno relacionado, o un trastorno relacionado con TNF-α.

4. El compuesto para su uso de la reivindicación 3, en el que el cáncer es mieloma múltiple, leucemia, o linfoma.

5. El compuesto para uso de la reivindicación 3,

en el que el trastorno asociado con la angiogénesis es endometriosis, enfermedad de Crohn, insuficiencia cardíaca, insuficiencia cardíaca avanzada, insuficiencia renal, endotoxemia, síndrome de choque tóxico, osteoartritis, replicación de retrovirus, atrofia, meningitis, fibrosis, hipercalcemia, derrame cerebral, shock circulatorio, periodontitis, gingivitis, macrocítica anemia, anemia refractaria, o síndrome de deleción 5-q; o

en el que el dolor es dolor nociceptivo, dolor neuropático, dolor visceral, migraña, dolor de cabeza, o dolor post-operatorio, opcionalmente en el que el dolor neuropático es síndrome de dolor regional complejo, distrofia, o neuropatía diabética; o

en el que la degeneración macular o síndrome relacionado es degeneración macular atrófica, degeneración macular exudativa, maculopatía relacionada con la edad, neovascularización coroidea, desapego de epitelio pigmentario de retina, o atrofia del epitelio pigmentario de la retina; o

en el que la enfermedad de la piel es queratosis; o

en el que la enfermedad pulmonar es hipertensión pulmonar, hipertensión pulmonar idiopática, o enfermedad pulmonar obstructiva crónica; o

en el que la enfermedad parasitaria es malaria, babesiosis, leishmaniasis, queratitis, o esquistosomiasis; o

en el que el trastorno de inmunodeficiencia es deficiencia de anticuerpos, deficiencia de inmunoglobulina, ataxia-telangiectasia, síndrome de linfocito desnudo, disgenesia reticular, hipogammaglobulinemia, agammaglobulinemia ligada a X, síndrome de Wiskott-Aldrich, o inmunodeficiencia combinada grave ligada a X; o

en el que el trastorno del SNC es esclerosis lateral amiotrófica, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, esclerosis múltiple, o síndrome de Tourette; o

en el que el trastorno relacionado con TNF-α es artritis, síndrome del injerto contra huésped, inflamación, enfermedad inflamatoria pulmonar crónica, lesión por reperfusión, infarto de miocardio, choque séptico, psoriasis,

insuficiencia cardíaca congestiva, caquexia, o asma.

6. El compuesto para uso de la reivindicación 3, en el que el procedimiento además comprende la administración de uno o más agentes activos adicionales.

7. El compuesto para uso de la reivindicación 3, en el que el compuesto es administrado por vía oral o parenteral.

8. Una forma de dosificación unitaria simple que comprende un compuesto de la reivindicación 1.

9. La forma de dosificación unitaria simple de la reivindicación 8, que es apropiada para la administración oral o parenteral.

10. Un compuesto según la reivindicación 1 para uso como medicamento.