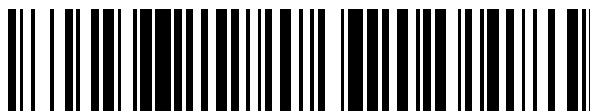


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 712 652**

51 Int. Cl.:

C07D 401/04

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **08.08.2013 PCT/US2013/054099**

87 Fecha y número de publicación internacional: **13.02.2014 WO14025978**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.08.2013 E 13753229 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.01.2019 EP 2882736**

54 Título: **Procesos para la preparación de (S)-3-4-((4-(morfolinometil) bencil) oxi) -1-oxoisindolin-2il-) piperidin-2, 6-diona y formas farmacéuticas aceptables de las mismas**

30 Prioridad:

09.08.2012 US 201261681477 P

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

14.05.2019

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**TRAVERSE, JOHN, F.;
ZHANG, CHENGMIN;
FEIGELSON, GREGG, B.;
COHEN, BENJAMIN, M. y
LEONG, WILLIAM, W.**

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 712 652 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

Procesos para la preparación de (S)-3-4-((4-(morfolinometil) bencil) oxi) -1-oxoisindolin-2-il-) piperidin-2, 6-diona y formas farmacéuticas aceptables de las mismas

1. CAMPO

- 5 Aquí se proporcionan los procesos para la preparación de 3-4-((4-(morfolinometil)bencil)oxi)-1-oxoisindolin-2-il)piperidin-2,6-diona enantioméricamente enriquecida o enantioméricamente pura, o una forma farmacéuticamente aceptable de la misma, que es útil para tratar, prevenir y manejar diversos trastornos.

2. Antecedentes

- 10 Muchos tipos de cánceres están asociados con la formación de nuevos vasos sanguíneos, un proceso conocido como angiogénesis. Se han esclarecido varios de los mecanismos implicados en la angiogénesis inducida por tumores. El más directo de estos mecanismos es la secreción por las células del tumor de citoquinas con las características angiogénicas, incluyendo el factor de necrosis tumoral α (TNF- α).

- 15 Una variedad de otras enfermedades o trastornos también están asociadas a la angiogénesis no deseada o están caracterizadas por ella. Por ejemplo, la angiogénesis aumentada o no regulada se ha implicado en varias enfermedades y afecciones médicas incluyendo, pero sin limitación, enfermedades oculares neovasculares, enfermedades coroidales neovasculares, enfermedades de la retina neovasculares, rubeosis (neovascularización del ángulo), enfermedades virales, enfermedades genéticas, enfermedades inflamatorias, enfermedades alérgicas y enfermedades autoinmunes. Los ejemplos de tales enfermedades y condiciones incluyen, pero sin limitación: retinopatía diabética; retinopatía de la prematuridad; rechazo del injerto corneal; glaucoma neovascular; fibroplasia fibroplasia; artritis y vitreoretinopatía proliferativa.

- 20 Ciertos compuestos de 4'-arilmetoxi isoindolina, incluyendo 3-4-((4-(morfolinometil)bencil)oxi)-1-oxoisindolin-2-il)piperidin-2, 6-diona, se han divulgado por ser capaces de controlar la angiogénesis o inhibir la producción de ciertas citoquinas, incluyendo TNF- α , y son de utilidad en el tratamiento y la prevención de diversas enfermedades y condiciones. Ver publicación de patente US N.º 2011/0196150.

- 25 Los métodos para sintetizar 3-4-((4-(morfolinometil)bencil)oxi)-1-oxoisindolin-2-il)piperidin-2, 6-diona racémica se han descrito previamente en la publicación de patente N.º 2011/0196150. Una necesidad todavía existe para los procesos eficientes y escalables para la preparación de 3-4-((4-(morfolinometil)bencil)oxi)-1-oxoisindolin-2-il)piperidin-2,6-diona enantioméricamente enriquecida o enantioméricamente pura, o una de sus formas farmacéuticamente aceptables.

- 30 Entre los enfoques generales para proporcionar compuestos enantioméricamente enriquecidos o enantioméricamente puros, utilizando materiales de partida de enantiopuros en forma natural o comercial es el enfoque más sencillo y a menudo más preferido para procesos en escala industrial. Uno de los desafíos a menudo encontrados por este enfoque es la racemización total o parcial durante el proceso sintético, lo que conduce a la disminución del exceso enantiomérico (ee) del material. Con el fin de minimizar la posibilidad de racemización, las condiciones de reacción severas a menudo se evitan, siempre que sea posible.

- 35 Además de la necesidad de procesos sintéticos para la preparación de un compuesto enantioméricamente enriquecido o enantioméricamente puro, todavía existe una necesidad de un método que pueda aumentar la enantiopureza de un compuesto, porque las desviaciones del proceso pueden resultar en menor ee incluso si el proceso es capaz de proporcionar el compuesto con un alto ee. Además, el desarrollo de un método que puede aumentar el ee del producto puede permitir rutas sintéticas alternativas al compuesto enantioméricamente enriquecido o enantioméricamente puro, dando por resultado un coste más bajo de mercancías y un proceso de fabricación más aerodinámico.

- 40 Se han notificado métodos generales para la mejora del EE mediante la cristalización basada en la relación termodinámica entre la mezcla racémica y las especies enantiopuras (Wang et al., Org.Proc. Res.Dev., 2005, 9, 670; Wang et al., Org.Proc. Res.Dev., 2008, 12, 282; Jacques, J.; Collet, A.; Wilen, S.H. Enantiomers, Racemates and Resolution; John Wiley & Sons: New York, 1981). El desarrollo de un método de cristalización para una mejora directa de EE incluye normalmente tres pasos: (1) determinar la fase termodinámicamente estable del racemato (conglomerado, compuesto racémico o pseudoracemato) a la temperatura de interés, (2) obtener los datos clave de solubilidad, y (3) diseñar el proceso de cristalización.

- 45 La mayoría de las mezclas racémicas forman preferentemente compuestos racémicos (referencia libro de Jacques). La solubilidad de la saturación de un compuesto racémico y del enantiómero puro en presencia de un solvente se conoce como el punto eutéctico. El cociente de la solubilidad, es decir, el "enantioexceso eutéctico" (ee_{eu}), es un parámetro útil para evaluar la capacidad de actualización quiral para un sistema dado. El ee_{eu} se calcula a partir de la solubilidad relativa de los enantiómeros R y S: $ee_{eu} = ([mayor] - [menor]) / ([mayor] + [menor])$, donde $[mayor]$ es la solubilidad del principal enantiómero en el eutéctico, y $[menor]$ es la solubilidad del enantiómero menor en el eutéctico.
- 50 Siempre que se utilicen las formas cristalinas más estables del compuesto racémico y del enantiómero único, en las soluciones diluidas, $la_{ee_{eu}}$ debe ser independiente de la selección de disolventes, a menos que una o ambas formas

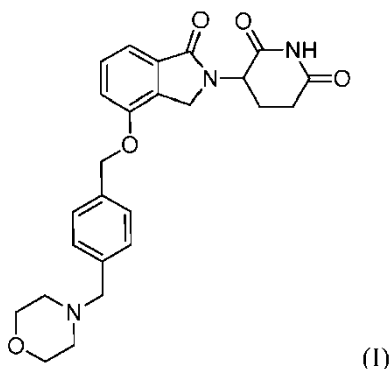
sean solvatos y/o el disolvente en estudio sea quiral. El ee_{eu} puede depender de la temperatura en todos los casos.

En el caso del compuesto racémico, se desea incrementar el ee_{eu} de un compuesto en los sólidos. Esto ocurre cuando el compuesto racémico tiene relativamente alta solubilidad en comparación con el enantiómero simple. En el caso de un bajo ee_{eu} , puede producirse una purificación fácil mediante una trituración o recristalización de la mezcla cruda en un disolvente especificado, seguida de una filtración, que producirá sólidos enantioméricamente enriquecidos o enantioméricamente puros con una mezcla de ambos enantiómeros disueltos en el filtrado.

La identificación de una condición de ee_{eu} bajo a menudo requiere una amplia detección de la solubilidad de un rango de formas cristalinas, disolventes y condiciones, y en muchos casos todavía no se puede lograr.

3. COMPENDIO

- 10 Aquí se proporcionan los procesos para la preparación de un compuesto enantioméricamente enriquecido o enantioméricamente puro de la fórmula (I):

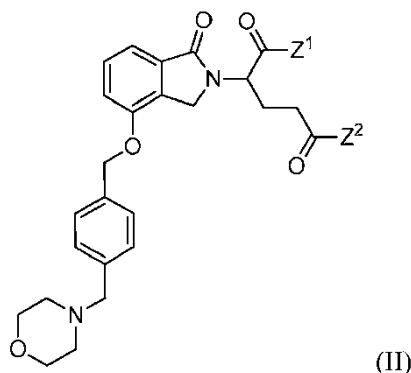


(I)

- 15 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Un compuesto de fórmula (I) tiene el nombre químico de 3-(4-((4-(morfolinometil)bencil)oxi)-1-oxoisindolin-2-il)piperidin-2,6-diona. En una realización, el compuesto es (S)-3-(4-((4-(morfolinometil)bencil)oxi)-1-oxoisindolin-2-il)piperidin-2,6-diona, o una forma farmacéutica aceptable del mismo. En una realización, compuesto es (S)-3-(4-((4-(morfolin-4-ilmetil)bencil)oxi)-1-oxo-1,3-dihidro-2H-isindol-2-il)piperidin-2,6-diona clorhidrato, que también se conoce como (3S)-3-(4-[[4-(morfolin-4-ilmetil)bencil]oxi]-1-oxo-1,3-dihidro-2H-isindol-2-il)-, (3S)-, clorhidrato (1:1), o 2,6-piperidindiona, 3-[1,3-dihidro-4-[[4-(4-morfolinilmetil)fenil]metoxi]-1-oxo-2H-isindol-2-il]-, (3S)-, clorhidrato (1:1).

- 20 En una realización, aquí se proporcionan los procesos para la preparación de un compuesto enantioméricamente enriquecido o enantioméricamente puro de la fórmula (I), o una sal farmacéutica aceptable del mismo, que comprende:

(paso 1.1) transformar un compuesto enantioméricamente enriquecido o enantioméricamente puro de la fórmula (II):



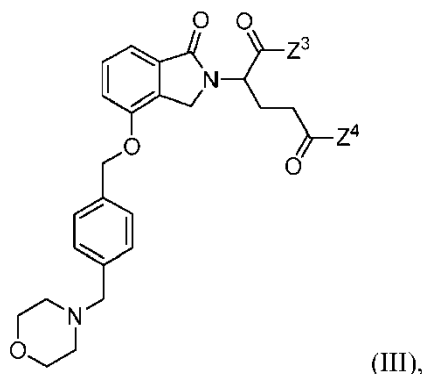
(II)

o una sal del mismo, donde

- 25 (i) Z^1 es NHY, y Z^2 es OR; o

(II) Z^1 es OR, y Z^2 es NHY; donde R e Y se definen aquí en otro lugar;

en un compuesto enantioméricamente enriquecido o enantioméricamente puro de la fórmula (III):



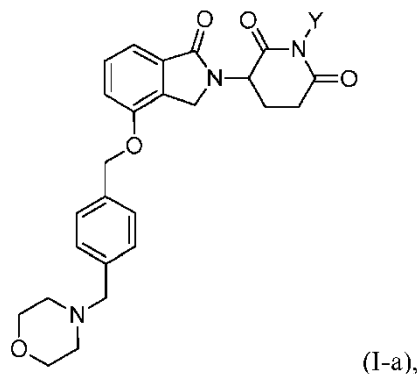
o una sal del mismo, donde

(i) Z^3 es NHY, y Z^4 es OH; o

(ii) Z^3 es OH, y Z^4 es NHY;

- 5 en condiciones adecuadas para la transformación de éster en ácido; donde el paso 1.1 se produce en presencia de un ácido;

(paso 1.2) ciclar el compuesto enantioméricamente enriquecido o enantioméricamente puro de la fórmula (III) en un compuesto enantioméricamente enriquecido o enantioméricamente puro de la fórmula (I-a):



- 10 en condiciones adecuadas para la ciclación;

(paso 1.3) donde Y no es hidrógeno, desprotegiendo el compuesto enantioméricamente enriquecido o enantioméricamente puro de la fórmula (I-a) en un compuesto enantioméricamente enriquecido o enantioméricamente puro de la fórmula (I) en condiciones convenientes para la desprotección; y

- 15 (paso 1.4) transformar opcionalmente el compuesto enantioméricamente enriquecido o enantioméricamente puro de la fórmula (I) en una sal farmacéutica aceptable del mismo en condiciones apropiadas para la formación de sal; opcionalmente, donde el paso 1.1 y el paso 1.2 ocurren en un solo recipiente.

También se describen en este documento métodos para aumentar la enantipureza de un compuesto de fórmula (I), o una sal y/o solvato del mismo. Sin ser limitado por ninguna teoría particular, tales métodos se pueden basar en la relación termodinámica entre (S)-y 3-(4-((4-(morfolinometil)bencil)oxi)-1-oxoisindolin-2-il)piperidin-2,6-diona racémica o una sal y/o solvato de la misma.

4. BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

Fig. 1 representa un termograma calorimétrico de barrido diferencial (DSC) de (S)-3-(4-((4-(morfolinometil)bencil)oxi)-1-oxoisindolin-2-il)piperidin-2,6-diona clorhidrato.

25 **Fig. 2** representa un difractograma en polvo de rayos X (XRD) de (S)-3-(4-((4-(morfolinometil)bencil)oxi)-1-oxoisindolin-2-il)piperidin-2,6-diona clorhidrato.

Fig. 3 representa un termograma termogravimétrico (TGA) de (S)-3-(4-((4-(morfolinometil)bencil)oxi)-1-oxoisindolin-2-il)piperidin-2,6-diona clorhidrato.

Fig. 4 representa la solubilidad eutéctica de la sal de HCl de (S)-3-(4-((4-(morfolinometil)bencil)oxi)-1-oxoisindolin-2-il)piperidin-2,6-diona en IPA/agua.

Fig. 5 representa la solubilidad eutéctica de la sal de HCl de (S)-3-(4-((4-(morfolinometil)bencil)oxi)-1-oxoisindolin-2-il)piperidin-2,6-diona en función de la temperatura en varios sistemas solventes.

4. DESCRIPCIÓN DETALLADA

5.1 Definición

- 5 Como se utiliza en este documento y a menos que se indique lo contrario, el término "proceso(s)" proporcionado en la presente se refiere a los métodos divulgados aquí que son útiles para preparar un compuesto provisto en este documento. Las modificaciones de los métodos aquí divulgados (e.g. los materiales de partida, los reactivos, los grupos protectores, los disolventes, las temperaturas, los tiempos de reacción, la purificación) también están comprendidos en la presente divulgación.
- 10 Tal como se utiliza en este documento, y a menos que se indique lo contrario, el término "añadir", "reaccionar", "tratar" o los medios similares que entran en contacto con un reactivo, un solvente, un catalizador, un grupo reactivo o un tipo similar con otro reactivo, solvente, catalizador, grupo reactivo o similar. Reactantes, reactivos, disolventes, catalizadores, grupos reactivos o similares se pueden añadir en forma individual, simultánea o por separado y se pueden añadir en cualquier orden. Se pueden añadir en presencia o ausencia de calor y se pueden añadir
- 15 opcionalmente bajo una atmósfera inerte. "Reaccionar" puede referirse a la formación *in situ* o a la reacción intramolecular donde los grupos reactivos están en la misma molécula.

Como se utiliza en este documento, y a menos que se indique lo contrario, el término "transformar" se refiere a someter el compuesto a la mano a condiciones de reacción adecuadas para efectuar la formación del compuesto deseado a mano.

- 20 Como se utiliza en este documento, y a menos que se especifique lo contrario, un proceso en "un recipiente" se refiere a un proceso de preparación de un producto deseado, en el que todos los reactivos se añaden simultánea o sucesivamente, y donde ninguna separación, aislamiento y/o purificación de cualquier intermedio formado se lleva a cabo antes de que la formación del producto deseado esté sustancialmente completa. Un proceso en "un recipiente" se lleva a cabo preferiblemente en un solo recipiente, pero puede llevarse a cabo en más de un recipiente.

- 25 Tal como se utiliza en este documento, y a menos que se indique lo contrario, una reacción que sea "sustancialmente completa" o que sea conducida a "finalización sustancial" significa que la reacción contiene más de un 50% por ciento de rendimiento, en una realización superior a aproximadamente el 60% de rendimiento, en una realización más de alrededor de 70% de rendimiento, en una realización más de alrededor de 80% de rendimiento, en una realización más de un 90% de rendimiento, en otra realización más de un 95% de rendimiento, y en otra realización aproximadamente 97% de rendimiento del producto deseado.
- 30

Tal como se utiliza en este documento, y a menos que se especifique lo contrario, una "forma farmacéutica aceptable" incluye cualesquiera sales, solvatos, estereoisómeros, polimorfos o profármacos de un compuesto farmacéuticamente aceptables.

- 35 Como se utiliza en este documento, y a menos que se indique lo contrario, el término "sal" incluye, pero sin limitación, sales de grupos ácidos o básicos que pueden estar presentes en los compuestos divulgados en este documento. Los compuestos que son básicos por naturaleza pueden formar una amplia variedad de sales con diversos ácidos inorgánicos y orgánicos. Los ácidos que pueden utilizarse para preparar sales farmacéuticamente aceptables de tales compuestos básicos son aquellos que forman sales tales como aniones farmacéuticamente aceptables que incluyen, de modo no taxativo, acetato, bencensulfonato, benzoato, bicarbonato, bitartrato, bromuro, edetato de calcio, camsilato, carbonato, cloruro, bromuro, yoduro, citrato, clorhidrato, edetato, edisilato, estolato, esilato, fumarato, gluceptato, gluconato, glutamato, glicilarsanilato, hexilresorcinato, hidrabamina, hidroxinaftoato, isetionato, lactato, lactobionato, malato, maleato, mandelato, metanosulfonato (mesilato), metilsulfato, muscato, napsilato, nitrato, pantotenato, fosfato/difosfato, poligalacturonato, salicilato, estearato, succinato, sulfato, tanato, tartrato, teocato, trietyoduro y pamoato. Los compuestos que incluyen un grupo amino también pueden formar sales con varios aminoácidos, además de los ácidos mencionados anteriormente. Compuestos que son ácidos en la naturaleza son capaces de formar sales de base con varios cationes. Los ejemplos de dichas sales incluyen sales de metales alcalinos o metales alcalinotérreos y, en algunas realizaciones, sales de calcio, magnesio, sodio, litio, cinc, potasio y hierro. Compuestos que son ácidos en la naturaleza también son capaces de formar sales base con compuestos que incluyen un grupo amino.
- 40
- 45

- 50 Como se utiliza en este documento, y a menos que se especifique lo contrario, el término "solvato" significa un compuesto que incluye además una cantidad estequiométrica o no estequiométrica de disolvente unido por fuerzas intermoleculares no covalentes. Cuando el solvente es agua, el solvato es un hidrato.

- Como se utiliza en este documento, y a menos que se especifique lo contrario, el término "profármaco" significa un derivado de un compuesto que puede hidrolizar, oxidar o reaccionar de otra manera en condiciones biológicas (*in vitro* o *in vivo*) para proporcionar el compuesto. Los ejemplos de profármacos incluyen, pero sin limitación, compuestos que comprenden restos biohidrolizables como amidas biohidrolizables, ésteres biohidrolizables, carbamatos biohidrolizables, carbonatos biohidrolizables, ureídos biohidrolizables y análogos de fosfato biohidrozables. Otros
- 55

ejemplos de profármacos incluyen compuestos que comprenden restos -NO, -NO₂, -ONO u -ONO₂. Por lo general, los profármacos se pueden preparar utilizando métodos conocidos, como los descritos en Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery, 172-178, 949-982 (Manfred E. Wolff Ed., 5th Ed. 1995), y Design of Prodrugs (H. Bundgaard Ed., Elsevier, Nueva York 1985).

- 5 Tal como se utiliza en este documento, y a menos que se especifique lo contrario, las expresiones "carbamato biohidrozable", "carbonato biohidrozable", "ureído biohidrozable" y "fosfato biohidrozable" significan un carbamato, carbonato, ureído y fosfato, respectivamente, de un compuesto que: 1) no interfiere con la actividad biológica del compuesto, pero puede conferir a ese compuesto propiedades ventajosas *in vivo*, tales como la absorción, la duración de la acción, o el inicio de la acción; o 2) es biológicamente inactivo pero se convierte *in vivo* en el compuesto biológicamente activo. Ejemplos de carbamatos biohidrolizables incluyen, pero sin limitación, los carbamatos que incluyen alquilamina inferior, etilendiamina sustituida, aminoácido, hidroxialquilamina, amina heterocíclica y heteroaromática, y los restos de poliéter amina.

- 10 Como se usa aquí, y a menos que se especifique lo contrario, el término "estereoisómero" abarca todos los compuestos enantioméricamente/estereoméricamente puros y enantioméricamente/estereoméricamente enriquecidos proporcionados en este documento.

Si no se indica la estereoquímica de una estructura o de una parte del mismo, *e.g.*, con las líneas en negrita o de puntos, la estructura o su porción debe ser interpretada como que abarca todos los compuestos enantioméricamente puros, enantioméricamente enriquecidos, diastereoméricamente puros, diastereoméricamente enriquecidos, y mezclas racémicas de los compuestos.

- 20 A menos que se indique lo contrario, las expresiones "enantioméricamente enriquecidos" y "enantioméricamente puros", como se utilizan indistintamente en este documento, se refieren a las composiciones en las que el porcentaje en peso de un enantiómero es mayor que la cantidad de aquel enantiómero en una mezcla de control de la composición racémica (*e.g.*, mayor que 1:1 en peso). Por ejemplo, una preparación enantioméricamente enriquecida del (S)-enantiómero significa una preparación del compuesto que tiene más de 50% en peso del (S)-enantiómero relativo al (R)-enantiómero, por ejemplo por lo menos el 75% en peso, y hasta como mínimo el 80% en peso. En algunas realizaciones, el enriquecimiento puede ser mucho mayor que el 80% en peso, proporcionando una preparación "sustancialmente ópticamente enriquecida", "sustancialmente enantioméricamente enriquecida", "sustancialmente enantioméricamente pura" o una preparación "sustancialmente no racémica", que se refiere a preparaciones de composiciones que tienen al menos el 85% en peso de un enantiómero en relación con otros enantiómeros, como al menos el 90% en peso, y como mínimo el 95% en peso. En algunas realizaciones, la composición enantioméricamente enriquecida tiene una mayor potencia con respecto a la utilidad terapéutica por unidad de masa que la mezcla racémica de esa composición.

- 30 Como se utiliza aquí, y a menos que se especifique lo contrario, "polimorfo" se refiere a un compuesto cristalino que existe en más de una forma/estructura cristalina. Cuando el polimorfismo existe como resultado de la diferencia en el empaquetamiento cristalino se llama polimorfismo del empaquetamiento. El polimorfismo también puede resultar de la existencia de diferentes conformadores de la misma molécula en el polimorfismo conformacional. En el pseudopolimorfismo, los diferentes tipos de cristales son el resultado de la hidratación o la solvatación.

Como se utiliza en este documento, y a menos que se indique lo contrario, el término "halo", "halógeno", o similares significa -F, -Cl, -Br o -I.

- 40 Como se utiliza en este documento, y a menos que se especifique lo contrario, el término "alquilo" se refiere a una cadena lineal saturada o hidrocarburo ramificado que tiene un número de átomos de carbono como se especifica en este documento. En algunas realizaciones, los grupos alquilo tienen 1 a 15, 1 a 10, 1 a 6, o 1 a 3 átomos de carbono. Los alquilos de cadena lineal saturados representativos incluyen -metilo, -etilo, -n-propilo, -n-butilo, -n-pentilo y -n-hexilo; mientras que los alquilos ramificados saturados incluyen -isopropilo, -sec-butilo, -isobutilo, -ter-butilo, -isopentilo, 2-metilbutilo, 3-metilbutilo, 2-metilpentilo, 3-metilpentilo, 4-metilpentilo, 2-metilhexilo, 3-metilhexilo, 4-metilhexilo, 5-metilhexilo, 2,3-dimetilbutilo, y similares. El término "alquilo" también abarca cicloalquilo.

- 45 Como se utiliza en este documento, y a menos que se especifique lo contrario, el término "heteroalquilo" se refiere a un alquilo en el que uno o más, en algunas realizaciones, de 1 a 3 átomos de carbono son reemplazados por heteroátomos tales como, pero sin limitación, N, S, O y Si, y donde los átomos de nitrógeno y azufre pueden estar opcionalmente oxidados y el átomo de nitrógeno puede estar opcionalmente cuaternizado. Los ejemplos incluyen -CH₂-CH₂-O-CH₃, -CH₂-CH₂-NH-CH₃, -CH₂-CH₂-N(CH₃)₂, -CH₂-S-CH₂-CH₃, -CH₂-CH₂-S(O)-CH₃, -CH₂-CH₂-S(O)₂-CH₃, -Si(CH₃)₃, and -CH₂-CH=N-OCH₃. Hasta dos heteroátomos pueden ser consecutivos, tales como, por ejemplo, -CH₂-NH-OCH₃ y -CH₂-O-Si(CH₃)₃. Cuando un prefijo tal como C₂₋₆ se utiliza para referirse a un grupo heteroalquilo, el número de carbonos (2-6, en este ejemplo) significa que incluye los heteroátomos también. Por ejemplo, un grupo heteroalquilo C₂₋₆ está destinado a incluir, por ejemplo, -CH₂OH (un átomo de carbono y un heteroátomo reemplazando un átomo de carbono) y -CH₂SH. En algunas realizaciones, los grupos alquilo tienen 2 a 15, 2 a 10, 2 a 6, o 2 a 3 átomos de carbono.

Como se utiliza en este documento, y a menos que se especifique lo contrario, el término «cicloalquilo» significa una

especie de alquilo, que es cíclico y contiene de 3 a 15, 3 a 9, 3 a 6, o de 3 a 5 átomos de carbono, sin alternar o resonar enlaces dobles entre los átomos de carbono. Puede contener de 1 a 4 anillos. Los ejemplos de cicloalquilo no sustituidos incluyen, pero sin limitación, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y adamantilo. Un cicloalquilo puede estar sustituido con uno o más sustituyentes. En algunas realizaciones, un cicloalquilo puede ser un cicloalquilo fusionado con grupos arilo o heteroarilo.

Como se utiliza en este documento, y a menos que se especifique lo contrario, el término "heterocicloalquilo" significa un cicloalquilo en el cual uno o más, en algunas realizaciones, de 1 a 3 átomos de carbono son reemplazados por heteroátomos tales como, pero sin limitación, N, S y O. En algunas realizaciones, un grupo heterocicloalquilo contiene de 3 a 15, 3 a 9, 3 a 6, o 3 a 5 átomos de carbono y heteroátomos. En algunas realizaciones, un heterocicloalquilo puede ser un heterocicloalquilo fundido con los grupos arilo o heteroarilo. Cuando un prefijo tal como C₃₋₆ se utiliza para referirse a un grupo heteroalquilo, el número de carbonos (3-6, en este ejemplo) significa que incluye los heteroátomos también. Por ejemplo, un grupo heterocicloalquilo C₃₋₆ está destinado a incluir, por ejemplo, tetrahidropirranilo (cinco átomos de carbono y un heteroátomo reemplazando un átomo de carbono).

Como se utiliza en este documento, y a menos que se especifique lo contrario, el término "arilo" significa un anillo aromático carbocíclico que contiene de 5 a 14 átomos de anillo. Los átomos de anillo de un grupo arilo carbocíclico son todos los átomos de carbono. Las estructuras del anillo arilo incluyen los compuestos que tienen una o más estructuras del anillo tales como compuestos mono-, bi- o tricíclicos, así como las mitades carbocíclicas benzofusionadas tales como 5, 6, 7, 8-tetrahidronaftilo, y similares. Específicamente, el grupo arilo puede ser un anillo mono-, bi- o tricíclico. Los grupos representativos de arilo incluyen fenilo, antracilo, fluorenilo, indenilo, azulenilo, fenantrenilo y naftilo.

Como se utiliza en este documento, y a menos que se especifique lo contrario, el término «heteroarilo» se refiere a un sistema de anillos aromáticos monocíclicos o multicíclicos, en ciertas realizaciones, de aproximadamente 5 a aproximadamente 15 miembros donde uno o más, en algunas realizaciones, de 1 a 3 de los átomos en el sistema de anillo es un heteroátomo, es decir, un elemento que no sea el carbono, incluyendo, pero sin limitación, N, O o S. El grupo heteroarilo puede fusionarse opcionalmente con un anillo benceno. Los grupos heteroarilo incluyen, pero sin limitación, furilo, imidazolilo, indolinilo, pirrolidinilo, pirimidinilo, tetrazolilo, tienilo, piridilo, pirrolilo, N-metilpirrolilo, quinolinilo e isoquinolinilo.

Como se utiliza en este documento, y a menos que se especifique lo contrario, el término "aralquilo" se refiere a un grupo alquilo en el que uno de los átomos de hidrógeno del alquilo está reemplazado por un grupo arilo.

Cuando no se especifique el número de sustituyente determinado (e.g., "haloalquilo"), puede haber uno o más sustituyentes presentes. Por ejemplo, "haloalquilo" puede incluir uno o más halógenos iguales o diferentes.

Como se utiliza en este documento, y a menos que se indique lo contrario, el término "alcohol" significa cualquier compuesto sustituido por un grupo -OH.

Como se utiliza aquí, y a menos que se indique lo contrario, el término "amino" o "grupo amino" significa un grupo monovalente de la fórmula -NH₂, -NH(alquilo), -NH(arilo), -N(alquilo)₂, -N(arilo)₂ o -N(alquil)(arilo).

A menos que se indique lo contrario, los compuestos proporcionados en este documento, incluidos los intermedios útiles para la preparación de los compuestos aquí proporcionados que contengan grupos funcionales reactivos (tales como, sin limitación, restos carboxi, hidroxilo y aminoácidos) también incluyen derivados protegidos de los mismos. "Derivados protegidos" son aquellos compuestos en los que un sitio o sitios reactivos están bloqueados con uno o más grupos protectores (también conocidos como grupos de bloqueo). Los grupos protectores adecuados son bien conocidos por expertos en la técnica. La elección y el uso de los grupos protectores y las condiciones de reacción para instalar y eliminar los grupos protectores se describen en T.W. Green, *Protective Groups in Organic Synthesis* (Third Ed., Wiley, New York, 1999).

Los grupos protectores amino son bien conocidos en la técnica e incluyen los descritos detalladamente en T.W. Green, *Protective Groups in Organic Synthesis*. Los grupos de protección amino incluyen, pero sin limitación, -OH, -OR^{aa}, -N(R^{cc})₂, -C(=O)R^{aa}, -C(=O)N(R^{cc})₂, -CO₂R^{aa}, -SO₂R^{aa}, -C(=NR^{cc})R^{aa}, -C(=NR^{cc})OR^{aa}, -C(=NR^{cc})N(R^{cc})₂, -SO₂N(R^{cc})₂, -SO₂R^{cc}, -SO₂OR^{cc}, -SOR^{aa}, -C(=S)N(R^{cc})₂, -C(=O)SR^{cc}, -C(=S)SR^{cc}, C₁₋₁₀ alkyl (e.g., grupos aralquilo), C₂₋₁₀ alquenoilo, C₂₋₁₀ alquinoilo, C₃₋₁₀ carbocicilo, heterociclico de 3-14 miembros, C₆₋₁₄ arilo y grupos heteroarilo de 5-14 miembros, en donde cada alquilo, alquenoilo, alquinoilo, carbocicilo, heterocicilo, aralquilo, arilo y heteroarilo está sustituido, de modo independiente, con 0, 1, 2, 3, 4 ó 5 grupos R^{dd}; en donde cada instancia de R^{aa} está seleccionada, independientemente, de C₁₋₁₀ alquilo, C₁₋₁₀ perhaloalquilo, C₂₋₁₀ alquenoilo, C₂₋₁₀ alquinoilo, C₃₋₁₀ carbocicilo, heterocicilo de 3-14 miembros, C₆₋₁₄ arilo, y heteroarilo de 5-14 miembros, en donde cada alquilo, alquenoilo, alquinoilo, carbocicilo, heterocicilo, arilo y heteroarilo está sustituido independientemente con 0, 1, 2, 3, 4 ó 5 grupos de R^{dd}; cada instancia de R^{bb} está seleccionada, independientemente, de hidrógeno, -OH, -OR^{aa}, -N(R^{cc})₂, -CN, -C(=O)R^{aa}, -C(=O)N(R^{cc})₂, -CO₂R^{aa}, -SO₂R^{aa}, -C(=NR^{cc})OR^{aa}, -C(=NR^{cc})N(R^{cc})₂, -SO₂N(R^{cc})₂, -SO₂R^{cc}, -SO₂OR^{cc}, -SOR^{aa}, -C(=S)N(R^{cc})₂, -C(=O)SR^{cc}, -C(=S)SR^{cc}, -P(=O)₂R^{aa}, -P(=O)(R^{aa})₂, -P(=O)₂N(R^{cc})₂, -P(=O)(NR^{cc})₂, C₁₋₁₀ alquilo, C₁₋₁₀ perhaloalquilo, C₂₋₁₀ alquenoilo, C₂₋₁₀ alquinoilo, C₃₋₁₀ carbocicilo, heterocicilo de 3-14 miembros, C₆₋₁₄ arilo y heteroarilo de 5-14 miembros o dos grupos R^{cc} unidos a un átomo de N se unen para formar un heterocicilo de 3-14 miembros o anillo heteroarilo de 5-14

miembros, en donde cada alquilo, alqueno, alquino, carbocicilo, heterocicilo, arilo y heteroarilo está sustituido independientemente con 0, 1, 2, 3, 4 ó 5 grupos R^{dd} ; cada instancia de R^{cc} es, independientemente, seleccionada de hidrógeno, C_{1-10} alquilo, C_{1-10} perhaloalquilo, C_{2-10} alqueno, C_{2-10} alquino, C_{3-10} carbocicilo, heterocicilo de 3-14 miembros, C_{6-14} arilo, y heteroarilo de 5-14 miembros o dos grupos de R^{cc} unidos a un átomo N se unen para formar un heterocicilo de 3-14 miembros o un anillo heteroarilo de 5-14 miembros, en el que cada alquilo, alqueno, alquino, carbocicilo, heterocicilo, arilo y heteroarilo está sustituido de forma independiente por grupos de 0, 1, 2, 3, 4 ó 5 R^{dd} ; cada instancia de R^{dd} está seleccionada, independientemente, de halógeno, -CN, -NO₂, -N₃, -SO₂H, -SO₃H, -OH, -OR^{ee}, -ON(R^{ff})₂, -N(R^{ff})₂, -N(R^{ff})₃X⁻, -N(OR^{ee})R^{ff}, -SH, -SR^{ee}, -SSR^{ee}, -C(=O)R^{ee}, -CO₂H, -CO₂R^{ee}, -OC(=O)R^{ee}, -OCO₂R^{ee}, -C(=O)N(R^{ff})₂, -OC(=O)N(R^{ff})₂, -NR^{ff}C(=O)R^{ee}, -NR^{ff}CO₂R^{ee}, -NR^{ff}C(=O)N(R^{ff})₂, -C(=NR^{ff})OR^{ee}, -OC(=NR^{ff})R^{ee}, -OC(=NR^{ff})OR^{ee}, -C(=NR^{ff})N(R^{ff})₂, -OC(=NR^{ff})N(R^{ff})₂, -NR^{ff}C(=NR^{ff})N(R^{ff})₂, -NR^{ff}SO₂R^{ee}, -SO₂N(R^{ff})₂, -SO₂R^{ee}, -SO₂OR^{ee}, -OSO₂R^{ee}, -S(=O)R^{ee}, -Si(R^{ee})₃, -OSi(R^{ee})₃, -C(=S)N(R^{ff})₂, -C(=O)SR^{ee}, -C(=S)SR^{ee}, -SC(=S)SR^{ee}, -P(=O)₂R^{ee}, -P(=O)(R^{ee})₂, -OP(=O)(R^{ee})₂, -OP(=O)(OR^{ee})₂, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} perhaloalquilo, C_{2-6} alqueno, C_{2-6} alquino, C_{3-10} carbocicilo, heterocicilo de 3-10 miembros, C_{6-10} arilo, heteroarilo de 5-10 miembros, en donde cada alquilo, alqueno, alquino, carbocicilo, heterocicilo, arilo y heteroarilo está sustituido de modo independiente con 0, 1, 2, 3, 4 ó 5 grupos R^{gg} o dos sustituyentes geminales R^{dd} se pueden unir para formar =O o =S; cada instancia de R^{ee} está seleccionada, independientemente, de C_{1-6} alquilo, C_{1-6} perhaloalquilo, C_{2-6} alqueno, C_{2-6} alquino, C_{3-10} carbocicilo, heterocicilo de 3-10 miembros, C_{6-10} arilo, y heteroarilo de 3-10 miembros, en donde cada alquilo, alqueno, alquino, carbocicilo, heterocicilo, arilo y heteroarilo está sustituido independientemente con 0, 1, 2, 3, 4 ó 5 grupos R^{gg} ; cada instancia de R^{ff} es, independientemente, seleccionada de hidrógeno, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} perhaloalquilo, C_{2-6} alqueno, C_{2-6} alquino, C_{3-10} carbocicilo, heterocicilo de 3-10 miembros, C_{6-10} arilo, y heteroarilo de 5-10 miembros o dos grupos de R^{ff} unidos a un átomo N se unen para formar un heterocicilo de 3-14 miembros o un anillo heteroarilo de 5-14 miembros, en el que cada alquilo, alqueno, alquino, carbocicilo, heterocicilo, arilo y heteroarilo está sustituido de forma independiente por grupos de 0, 1, 2, 3, 4 ó 5 R^{gg} ; cada instancia de R^{gg} es, de modo independiente, halógeno, -CN, -NO₂, -N₃, -SO₂H, -SO₃H, -OH, -OC₁₋₆ alquilo, -ON(C₁₋₆ alquil)₂, -N(C₁₋₆ alquilo)₂, -N(C₁₋₆ alquilo)₃X⁻, -NH(C₁₋₆ alquil)₂X, -NH₂(C₁₋₆ alquil)X, -NH₃X, -N(OC₁₋₆ alquil)(C₁₋₆ alquil), -N(OH)(C₁₋₆ alquil), -NH(OH), -SH, -SC₁₋₆ alquilo, -SS(C₁₋₆ alquilo), -C(=O)(C₁₋₆ alquilo), -CO₂H, -CO₂(C₁₋₆ alquilo), -OC(=O)(C₁₋₆ alquilo), -OCO₂(C₁₋₆ alquilo), -C(=O)NH₂, -C(=O)N(C₁₋₆ alquilo)₂, -OC(=O)NH(C₁₋₆ alquilo), -NHC(=O)(C₁₋₆ alquilo), -N(C₁₋₆ alquil)C(=O)(C₁₋₆ alquilo), -NHCO₂(C₁₋₆ alquilo), -NHC(=O)N(C₁₋₆ alquilo)₂, -NHC(=O)NH(C₁₋₆ alquilo), -NHC(=O)NH₂, -C(=NH)O(C₁₋₆ alquilo), -OC(=NH)(C₁₋₆ alquilo), -OC(=NH)OC₁₋₆ alquilo, -C(=NH)N(C₁₋₆ alquilo)₂, -C(=NH)NH(C₁₋₆ alquilo), -C(=NH)NH₂, -OC(=NH)N(C₁₋₆ alquilo)₂, -OC(NH)NH(C₁₋₆ alquilo), -OC(NH)NH₂, -NHC(NH)N(C₁₋₆ alquilo)₂, -NHC(=NH)NH₂, -NHCO₂(C₁₋₆ alquilo), -SO₂N(C₁₋₆ alquil)₂, -SO₂NH(C₁₋₆ alquilo), -SO₂NH₂, -SO₂C₁₋₆ alquilo, -SO₂OC₁₋₆ alquilo, -OSO₂C₁₋₆ alquilo, -SOC₁₋₆ alquilo, -Si(C₁₋₆ alquilo)₃, -OSi(C₁₋₆ alquilo)₃, -C(=S)N(C₁₋₆ alquilo)₂, C(=S)NH(C₁₋₆ alquilo), C(=S)NH₂, -C(=O)S(C₁₋₆ alquilo), -C(=S)SC₁₋₆ alquilo, -SC(=S)SC₁₋₆ alquilo, -P(=O)₂(C₁₋₆ alquilo), -P(=O)(C₁₋₆ alquilo)₂, -OP(=O)(C₁₋₆ alquilo)₂, -OP(=O)(OC₁₋₆ alquilo)₂, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} perhaloalquilo, C_{2-6} alqueno, C_{2-6} alquino, C_{3-10} carbocicilo, C_{6-10} arilo, heterocicilo de 3-10 miembros, heteroarilo de 5-10 miembros; o dos sustituyentes geminales R^{gg} se pueden unir para formar =O o =S; donde X⁻ es un contraión.

Como se utiliza aquí, un "contraión" es un grupo cargado negativamente asociado con una amina cuaternario cargada positivamente con el fin de mantener la neutralidad electrónica. Los contraiones de ejemplo incluyen los iones haluro (por ejemplo, F⁻, Cl⁻, Br⁻, I⁻), NO₃⁻, ClO₄⁻, OH⁻, H₂PO₄⁻, HSO₄⁻, iones sulfonato (e.g., metansulfonato, trifluorometansulfonato, p-toluensulfonato, bencensulfonato, canfor-10-sulfonato, naftalen-2-sulfonato, naftalen-1-sulfónico-5-sulfonato, etan-1-sulfónico-2-sulfonato, y similares) y iones carboxilato (por ejemplo, acetato, etanoato, propanoato, benzoato, glicerol, lactato, tartrato, glicolato, y similares).

Por ejemplo, grupos protectores de amino tales como grupos amida (e.g., -C(=O)R^{aa}) incluyen, pero sin limitación, formamida, acetamida, cloroacetamida, tricloroacetamida, trifluoroacetamida, fenilacetamida, 3-fenilpropanamida, picolinamida, 3-piridilcarboxamida, derivado de *N*-benzoilfenilalanilo, benzamida, *p*-fenilenzamida, *o*-nitrofenilacetamida, *o*-nitrofenoxiacetamida, acetoacetamida, (*N*-ditiobenciloxycarbonilamino)acetamida, 3-(*p*-hidroxifenil)propanamida, 3-(*o*-nitrofenil)propanamida, 2-metil-2-(*o*-nitrofenoxi)propanamida, 2-metil-2-(*o*-fenilazofenoxi)propanamida, 4-clorobutanamida, 3-metil-3-nitrobutanamida, *o*-nitrocinnamida, derivado de *N*-acetilmetionina, *o*-nitrobenzamida y *o*-(benzoiloximetil)benzamida.

Los grupos protectores de amino tales como grupos carbamato (e.g., -C(=O)OR^{aa}) incluyen, pero sin limitación, carbamato de metilo, carbamato de etilo, carbamato de 9-fluorenilmetilo (Fmoc), carbamato de 9-(2-sulfo)fluorenilmetilo, carbamato de 9-(2,7-dibromo)fluorenilmetilo, carbamato de 2,7-di-*t*-butil-[9-(10,10-dioxo-10,10,10-tetrahidrotioxantil)]metilo (DBD-Tmoc), carbamato de 4-metoxifenacilo (Phenoc), carbamato de 2,2,2-tricloroetilo (Troc), carbamato de 2-trimetilsililetilo (Teoc), carbamato de 2-feniletilo (hZ), carbamato de 1-(1-adamantil)-1-metiletilo (Adpoc), carbamato de 1,1-dimetil-2-haloetilo, carbamato de 1,1-dimetil-2,2-dibromoetilo (DB-*t*-BOC), carbamato de 1,1-dimetil-2,2,2-tricloroetilo (TCBOC), carbamato de 1-metil-1-(4-bifenilil)etilo (Bpoc), carbamato de 1-(3,5-di-*t*-butilfenil)-1-metiletilo (*t*-Bumeoc), carbamato de 2-(2'- y 4'-piridil)etilo (Pyoc), carbamato de 2-(*N,N*-dicitclohexilcarboxamido)etilo, carbamato de *t*-butilo (BOC), carbamato de 1-adamantilo (Adoc), carbamato de vinilo (Voc), carbamato de alilo (Alloc), carbamato de 1-isopropilalilo (Ipaoc), carbamato de cinamilo (Coc), carbamato de 4-nitrocinnamilo (Noc), carbamato de 8-quinolilo, carbamato de *N*-hidroxipiperidinilo, carbamato de alquilditio, carbamato de bencilo (Cbz), carbamato de *p*-metoxibencilo (Moz), carbamato de *p*-nitobencilo, carbamato de *p*-bromobencilo, carbamato de *p*-clorobencilo, carbamato de 2,4-diclorobencilo, carbamato de 4-metilsulfonilbencilo (Msz), carbamato de 9-antrilmetilo, carbamato de difenilmetilo, carbamato de 2-metiltoetilo, carbamato de 2-metilsulfoniletilo, carbamato

de 2-(*p*-toluensulfonyl)etilo, carbamato de [2-(1,3-ditianil)]metilo (Dmoc), carbamato de 4-metiltiofenilo (Mtpc), carbamato de 2,4-dimetiltiofenilo (Bmpc), carbamato de 2-fosfonioetilo (Peoc), carbamato de 2-trifenilfosfonioisopropilo (Ppoc), carbamato de 1,1-dimetil-2-cianoetilo, carbamato de *m*-cloro-*p*-aciloxibencilo, carbamato de *p*-(dihidroxiboril)bencilo, carbamato de 5-benzisoxazolimetilo, carbamato de 2-(trifluorometil)-6-cromonilmetilo (Tcroc), carbamato de *m*-nitrofenilo, carbamato de 3,5-dimetoxibencilo, carbamato de *o*-nitrobencilo, carbamato de 3,4-dimetoxi-6-nitrobencilo, fenil(*o*-nitrofenil)metilo, carbamato de *t*-amilo, tiocarbamato de *S*-bencilo, carbamato de *p*-cianobencilo, carbamato de ciclobutilo, carbamato de ciclohexilo, carbamato de ciclopentilo, carbamato de ciclopropilmetilo, carbamato de *p*-deciloxibencilo, carbamato de 2,2-dimetoxycarbonilvinilo, carbamato de *o*-(*N,N*-dimetilcarboxamido)bencilo, carbamato de 1,1-dimetil-3-(*N,N*-dimetilcarboxamido)propilo, carbamato de 1,1-dimetilpropinilo, carbamato de di(2-piridil)metilo, carbamato de 2-furanilmetilo, carbamato de 2-yodoetilo, carbamato de isoborinilo, carbamato de isobutilo, carbamato de isonicotinilo, carbamato de *p*-(*p*'-metoxifenilazo)bencilo, carbamato de 1-metilciclobutilo, carbamato de 1-metilciclohexilo, carbamato de 1-metil-1-ciclopropilmetilo, carbamato de 1-metil-1-(3,5-dimetoxifenil)etilo, carbamato de 1-metil-1-(*p*-fenilazofenil)etilo, carbamato de 1-metil-1-feniletilo, carbamato de 1-metil-1-(4-piridil)etilo, carbamato de fenilo, carbamato de *p*-(fenilazo)bencilo, carbamato de 2,4,6-tri-*t*-butilfenilo, carbamato de 4-(trimetilamonio)bencilo y carbamato de 2,4,6-trimetilbencilo.

Grupos protectores de amino tales como grupos sulfonamida (e.g., -S(=O)₂R^{aa}) incluyen, pero sin limitación, *p*-toluensulfonamida (TS), bencensulfonamida, 2,3,6-trimetil-4-metoxibencensulfonamida (Mtr), 2,4,6-trimetoxibencensulfonamida (Mtb), 2,6-dimetil-4-metoxibencensulfonamida (Pme), 2,3,5,6-tetrametil-4-metoxibencensulfonamida (Mte), 4-metoxibencensulfonamida (Mbs), 2,4,6-trimetilbencensulfonamida (MTs), 2,6-dimetoxi-4-metilbencensulfonamida (iMds), 2,2,5,7,8-pentametilcroman-6-sulfonamida (Pmc), metansulfonamida (Ms), β-trimetilsililetansulfonamida (SES), 9-antracensulfonamida, 4-(4',8'-dimetoxinaftilmetil)bencensulfonamida (DNMBS), bencilsulfonamida, trifluorometilsulfonamida y fenacilsulfonamida.

Otros grupos protectores de amino incluyen, pero sin limitación, derivado de fenotiazinil-(10)-carbonilo, derivado de *N*-*p*-toluensulfonilaminocarbonilo, derivado de *N*-fenilaminotiocarbonilo, derivado de *N*-benzoilfenilalanilo, derivado de *N*-acetilmetionina, 4,5-difenil-3-oxazolin-2-ona, *N*-ftalimida, *N*-ditiasuccinimida (Dts), *N*-2,3-difenilmaleimida, *N*-2,5-dimetilpirrol, aducto de *N*-1,1,4,4-tetrametildisililazaciclopentano (STABASE), 5-sustituida, 1,3-dimetil-1,3,5-triazaciclohexan-2-ona 5-sustituida, 1,3-dibencil-1,3,5-triazaciclohexan-2-ona 1-sustituida, 3,5-dinitro-4-piridona, *N*-metilamina, *N*-alilamina, *N*-[2-(trimetilsilil)etoxi]metilamina (SEM), *N*-3-acetoxipropilamina, *N*-(1-isopropil-4-nitro-2-oxo-3-pirrolin-3-il)amina, sales de amonio cuaternario, *N*-bencilamina, *N*-di(4-metoxifenil)metilamina, *N*-5-dibenzosuberilamina, *N*-trifenilmetilamina (Tr), *N*-[(4-metoxifenil)difenilmetil]amina (MMTr), *N*-9-fenilfluorenilamina (PhF), *N*-2,7-dicloro-9-fluorenilmetilamina, *N*-ferrocenilmetilamina (Fcm), *N*-2-picolilamino *N*-óxido, *N*-1,1-dimetiltiofenilmetilamina, *N*-bencilidenamina, *N*-*p*-metoxibencilidenamina, *N*-difenilmetilmetilamina, *N*-[(2-piridil)mesitil]metilmetilamina, *N*-(*N,N*-dimetilaminometil)amina, *N,N*-isopropilidendiamina, *N*-*p*-nitrobencilidenamina, *N*-salicilidenamina, *N*-5-clorosalicilidenamina, *N*-(5-cloro-2-hidroxifenil)fenilmetilmetilamina, *N*-ciclohexilidenamina, *N*-(5,5-dimetil-3-oxo-1-ciclohexenil)amina, derivado de *N*-borano, derivado de ácido *N*-difenilborónico, *N*-[fenil(pentacarbonilcromo o tungsteno)carbonil]amina, quelato de *N*-cobre, quelato de *N*-zinc, *N*-nitroamina, *N*-nitrosoamina, amina *N*-óxido, difenilfosfinamida (Dpp), dimetiltiofosfinamida (Mpt), difeniltiofosfinamida (Ppt), fosforamidatos de dialquilo, fosforamidato de dibencilo, fosforamidato de difenilo, bencensulfenamida, *o*-nitrobencensulfenamida (Nps), 2,4-dinitrobencensulfenamida, pentaclorobencensulfenamida, 2-nitro-4-metoxibencensulfenamida, trifenilmetilsulfenamida y 3-nitropiridinsulfenamida (Npys).

Como se utiliza en este documento, y a menos que se indique lo contrario, los acrónimos o símbolos para grupos o reactivos tienen la siguiente definición: HPLC = cromatografía líquida de alto rendimiento; TFA = ácido trifluoroacético; TFE = 2,2,2-trifluoroetanol, THF = tetrahidrofurano; CH₃CN = acetonitrilo; HOAc = ácido acético; DCM = diclorometano.

Como se utiliza en este documento, y a menos que se indique lo contrario, el término "sustituido" o "sustitución", cuando se utiliza para describir una estructura química o fracción, se refiere a un derivado de esa estructura o fracción en la que uno o más de sus átomos de hidrógeno se sustituye con un sustituyente tal como, pero sin limitación: alquilo, alquenilo, alquinilo y cicloalquilo; alcoxialquilo; aroilo; halo; haloalquilo (e.g. trifluorometilo); heterocicloalquilo; haloalcoxi (e.g., trifluorometoxi); hidroxialcoxi cicloalquilo; heterociclooxi; oxo alcanoil aril heteroarilo (e.g., indolilo, imidazolilo, furilo, tienilo, tiazolilo, pirrolidilo, piridilo, y pirimidilo); arilalquilo; alquilario; heteroarilo; heteroarilalquilo; alquilheteroarilo; heterociclo; heterocicloalquil-alquilo; ariloxi, alcanooiloxi; amino; alquilamino; arilamino; arilalquilamino; cicloalquilamino; heterocicloamino; amino mono- y disustituido; alcanoilamino; aroilamino; aralcanoilamino; aminoalquilo; carbamilo (e.g., CONH₂); carbamilo sustituido (e.g., CONH-alquilo, CONH-arilo, CONH-arilalquilo o casos donde hay dos sustituyentes en el nitrógeno); carbonilo; alcoxicarbonilo; carboxi; ciano; éster; éter; guanidino; nitro; sulfonilo; alquilsulfonilo; arilsulfonilo; arilalquilsulfonilo; sulfonamido (e.g., SO₂NH₂); sulfonamido sustituido; tiol alquiltio; ariltio; arilalquiltio; cicloalquiltio; heterociclotio; alquiltio; ariltio; y arilalquiltio. En algunas realizaciones, un sustituyente en sí mismo puede ser sustituido por uno o más restos químicos tales como, pero sin limitación, los descritos en este documento.

Como se utiliza en este documento, y a menos que se indique lo contrario, el término "aproximadamente" se utiliza para especificar que los valores dados son aproximados. Por ejemplo, el término "aproximadamente", cuando se utiliza en relación con las temperaturas de reacción, indica que las desviaciones de temperatura dentro del 30%, 25%, 20%, 15%, 10% o 5% están abarcadas por la temperatura indicada. Del mismo modo, el término "aproximadamente", cuando se utiliza en relación con el tiempo de reacción, indica que las desviaciones del período de tiempo dentro del 30%,

25%, 20%, 15%, 10% o 5% están abarcadas por el período de tiempo indicado.

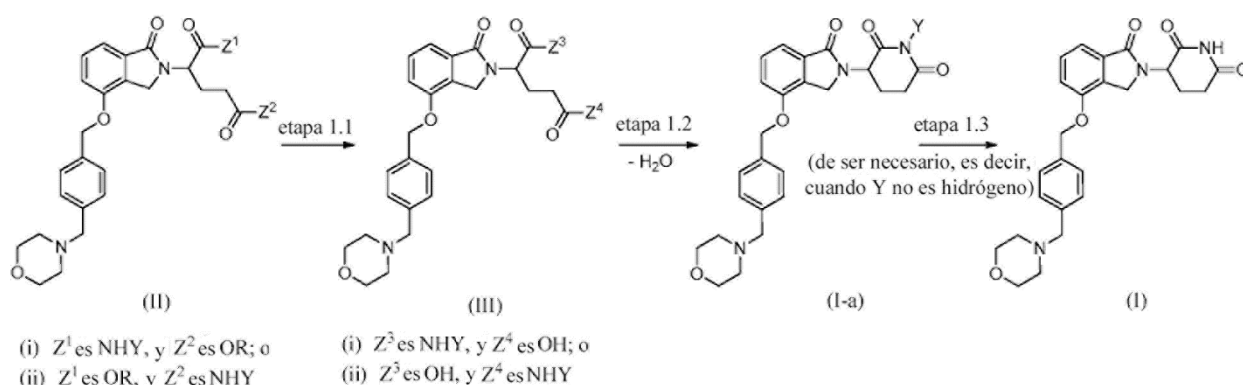
Como se utiliza en este documento, y a menos que se especifique lo contrario, un «grupo saliente adecuado» se refiere a cualquier átomo o grupo de átomos que pueda dejar el átomo de carbono al que se une. Específicamente, un grupo saliente adecuado es uno que puede ser desplazado por un nucleófilo que se aproxima. Los expertos en la técnica pueden determinar qué átomo o grupo de átomos pueden servir como un grupo saliente adecuado. Además, la experimentación rutinaria puede identificar si algún átomo o grupo de átomos específico puede servir como un grupo saliente adecuado. Los grupos salientes apropiados preferidos incluyen los que son primarios (e.g., un halo primario), aunque también se pueden utilizar grupos salientes que son secundarios. Algunos ejemplos de grupos salientes adecuados incluyen halógenos ésteres sulfonato. Entre los halógenos, se prefieren bromo, cloro, yodo, y fluoro, siendo bromo y cloro grupos salientes de tipo halógeno particularmente preferidos. Con respecto a los ésteres del sulfonato, se prefieren en particular metansulfonato, trifluorometansulfonato, triclorometansulfonato, 2,2,2-trifluoroetansulfonato, 2,2,2-tricloroetansulfonato y para-toluensulfonat, aunque otros los ésteres del sulfonato y los grupos salientes de constitución semejante conocidos por los expertos en la técnica también pueden ser utilizados.

Cabe destacar que, de haber una discrepancia entre una estructura ilustrada y un nombre otorgado a esa estructura, prevalecerá la estructura ilustrada. Además, si la estereoquímica de una estructura o porción de una estructura no se indica, por ejemplo, en negrita o con líneas punteadas, se interpretará que la estructura o porción de la estructura comprende todos los estereoisómeros de esta.

5.2 Procesos

5.2.1 Preparación del compuesto (I)

Como se muestra en el Esquema 1 de abajo, aquí se proporcionan los procesos para la preparación de un compuesto enantioméricamente enriquecido o enantioméricamente puro de la fórmula (I), o una sal farmacéutica aceptable del mismo, que comprende: (paso 1.1) transformar un compuesto enantioméricamente enriquecido o enantioméricamente puro de la fórmula (II), o de una sal del mismo, en un compuesto enantioméricamente enriquecido o enantioméricamente puro de la fórmula (III), o una sal de él; (paso 1.2) ciclar el compuesto enantioméricamente enriquecido o enantioméricamente puro de la fórmula (III) en un compuesto enantioméricamente enriquecido o enantioméricamente puro de la fórmula (I-a); (paso 1.3) donde Y no es hidrógeno, desprotegiendo el compuesto enantioméricamente enriquecido o enantioméricamente puro de la fórmula (I-a) en un compuesto enantioméricamente enriquecido o enantioméricamente puro de la fórmula (I); y (paso 1.4) transformar opcionalmente el compuesto enantioméricamente enriquecido o enantioméricamente puro de la fórmula (I) en una sal farmacéuticamente aceptable. En una realización, la formación del anillo glutarimida en el compuesto de la fórmula (I) ocurre con la alta preservación de la configuración del centro quiral. En una realización, el proceso es eficiente y escalable.



Esquema 1

R puede ser un grupo protector carboxi adecuado, incluyendo metilo, *ter*-butilo, bencilo, y similares. Otros grupos protectores adecuados son bien conocidos por los expertos en la técnica. Y puede ser cualquier grupo protector de amino adecuado. La elección y el uso de los grupos protectores y las condiciones de reacción para instalar y eliminar los grupos protectores se describen en T.W.Green, Protective Groups in Organic Synthesis (Third Ed., Wiley, New York, 1999).

En una realización, se proporciona en la presente un proceso de preparación de un compuesto enantioméricamente enriquecido o enantioméricamente puro de la fórmula (I), o de una sal farmacéutica aceptable del mismo, que comprende:

(paso 1.1) transformar un compuesto enantioméricamente enriquecido o enantioméricamente puro de la fórmula (II), o una sal del mismo, en donde

(i) Z¹ es NHY, y Z² es OR; o

(II) Z¹ es OR, y Z² es NHY;

R es alquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, aralquilo sustituido o no sustituido, o un grupo protector adecuado de un grupo carboxi; y

Y es hidrógeno, o un grupo protector de amino adecuado;

en un compuesto enantioméricamente enriquecido o enantioméricamente puro de la fórmula (III), o una sal del mismo, en donde

(i) Z³ es NHY, y Z⁴ es OH; o

(II) Z³ es OR, y Z⁴ es NHY;

en condiciones adecuadas para la transformación de éster en ácido; donde el paso 1.1 se produce en presencia de un ácido;

(paso 1.2) ciclar el compuesto enantioméricamente enriquecido o enantioméricamente puro de la fórmula (III) en un compuesto enantioméricamente enriquecido o enantioméricamente puro de la fórmula (I-a) en condiciones convenientes para la ciclación;

(paso 1.3) donde Y no es hidrógeno, desprotegiendo el compuesto enantioméricamente enriquecido o enantioméricamente puro de la fórmula (I-a) en un compuesto enantioméricamente enriquecido o enantioméricamente puro de la fórmula (I) en condiciones convenientes para la desprotección; y

(paso 1.4), opcionalmente, transformar el compuesto enantioméricamente enriquecido o enantioméricamente puro de la fórmula (I) en una sal farmacéutica aceptable del mismo en condiciones aptas para la formación de sal.

En una realización, el compuesto de la fórmula (I) es (S)-3-(4-((4-(morfolinometil)bencil)oxi)-1-oxoisindolin-2-il)piperidini-2,6-diona, que también se conoce como (3S)-3-(4-[[4-(morfolin-4-ilmetil)bencil]oxi]-1-oxo-1,3-dihidro-2H-isindol-2-il)piperidin-2,6-diona, o 2,6-piperidindiona, 3-[1,3-dihidro-4-[[4-(4-morfolinilmetil)fenil]metoxi]-1-oxo-2H-isindol-2-il]-, (3S)-.

En una realización, R es C₁₋₆ alquilo; C₃₋₆ cycloalquilo; C₁₋₆ haloalquilo; C₂₋₁₀ heteroalquilo; C₃₋₆ heterocicloalquilo; C₁₋₆ alquilo o C₂₋₁₀ heteroalquilo sustituido con 1 a 3 arilo; o -SiR^a₃ en donde cada R^a es independientemente C₁₋₆ alquilo o C₅₋₁₄ arilo.

En una realización, R es metilo, etilo, propilo, isopropilo, ciclopropilo, butilo, isobutilo, *ter*-butilo, metoximetilo (MOM), metiltiommetilo (MTM), tetrahidropiraniolo (THP), metoxietoximetilo (MEM), 2-(trimetilsilil)etoximetilamina (SEM), benciloximetilo (BOM), 2-(trimetilsilil)etilo (TMSE), 2,2,2-tricloroetilo, bencilo, trifenilmetilo, *p*-metoxibencilo, 2,6-dimetoxibencilo, trimetilsililo (TMS), trietilsililo (TES), triisopropilsililo (TIPS), dimetilisopropilsililo (IPDMS), dietilisopropilsililo (DEIPS), *t*-butildimetilsililo (TBDMS), o *t*-butildifenilsililo (TBDPS). En una realización, R es metilo, *ter*-butilo, o bencilo. En una realización, R es metilo. En otra realización, R es *ter*-butilo. En otra realización, R es bencilo.

En una realización, Y es hidrógeno.

En una realización, Y es un grupo protector de amino adecuado. En una realización, Y es alilo, *t*-butilo, metoximetilo (MOM), metiltiommetilo (MTM), benciloximetilo (BOM), 2,2,2-tricloroetoximetilo, *t*-butildimetilsiloximetilo, pivaloiloxyetilo, cianometilo, pirrolidinometilo, metoxi, benciloxi, metiltio, trifenilmetiltio, *t*-butildimetilsililo (TBDMS), triisopropilsililo (TIPS), 4-metoxifenilo, 4-(metiloxi)fenilo, 2-metoxi-1-naftilo, bencilo, 4-metoxibencilo, 2,4-dimetoxibencilo, 3,4-dimetoxibencilo, 2-acetoxi-4-metoxibencilo, 2-nitrobencilo, bis(4-metoxifenil)metilo (DAM), bis(4-metoxifenil)fenilmetilo, bis(4-metilsulfonilfenil)metilo, trifenilmetilo (Tr), 9-fenilfluorenilo (Pf), bis(trimetilsilil)metilo, *t*-butoxicarbonilo (BOC), benciloxicarbonil (Cbz), metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, *p*-toluensulfonilo (Ts), butenilo, (*E*)-2-(metoxicarbonil)vinilo, dietoximetilo, 1-metoxi-2,2-dimetilpropilo o 2-(4-metilfenilsulfonil)etilo. En una realización, Y es bencilo, 4-metoxibencilo, *t*-butildimetilsililo, *t*-butoxicarbonilo o benciloxicarbonilo. En una realización, Y es bencilo.

Los métodos para transformar un éster en un ácido (paso 1.1) son bien conocidos por los expertos en la técnica. Ver *generalmente*, T.W.Green, Protective Groups in Organic Synthesis (Third Ed., Wiley, New York, 1999).

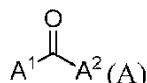
Como se proporciona en la presente, el paso 1.1 ocurre en presencia de un ácido. En algunas realizaciones, el ácido se genera *in situ*. En una realización, el paso 1.1 se produce en presencia de un ácido orgánico. En una realización, el paso 1.1 se produce en presencia de R^bCOOH en el que R^b es hidrógeno, C₁₋₁₀ alquilo sustituido o no sustituido, C₁₋₁₀ haloalquilo sustituido o no sustituido o C₅₋₁₄ arilo sustituido o no sustituido. En una realización, el paso 1.1 se produce en presencia de ácido fórmico, ácido acético, ácido trifluoroacético o ácido benzoico.

En una realización, el paso 1.1 se produce en presencia de R^bSO₃H, en donde R^b es hidrógeno, C₁₋₁₀ alquilo sustituido

o no sustituido, C₁₋₁₀ haloalquilo sustituido o no sustituido o C₅₋₁₄ arilo sustituido o no sustituido. En una realización, el paso 1.1 ocurre en presencia del ácido sulfónico, ácido bencensulfónico, ácido *p*-toluensulfónico, ácido canforsulfónico, ácido metansulfónico o ácido trifluorometansulfónico. En una realización, el paso 1.1 ocurre en la presencia de ácido bencensulfónico, ácido *p*-toluensulfónico, ácido canforsulfónico o ácido metansulfónico. En una realización, el paso 1.1 se produce en presencia de un ácido bencensulfónico. En otra realización, el paso 1.1 ocurre en presencia de ácido *p*-toluensulfónico. En otra realización, el paso 1.1 se produce en presencia de ácido canforsulfónico. En otra realización, el paso 1.1 se produce en presencia de ácido metansulfónico.

En una realización, el paso 1.1 ocurre en presencia de un ácido inorgánico. En una realización, el paso 1.1 se produce en presencia de ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico o ácido fosfórico. En una realización, el paso 1.1 se produce en presencia de un ácido clorhídrico.

La ciclación de un compuesto de fórmula (III) (paso 1.2) puede ocurrir con cualquier agente deshidratante o cualquier combinación de agentes deshidratantes de acuerdo con un experto en la técnica. En algunas realizaciones, el agente deshidratante es (o la combinación de agentes deshidratantes son) generado in situ. En algunas realizaciones, el agente deshidratante es (o la combinación de agentes deshidratantes contiene) cloruro de tionilo, cloruro de sulfurilo, 4-dimetilaminopiridina, fosgeno, difosgeno, trifosgeno, cloruro de oxalilo, una carbodiimida, un anhídrido o un anhídrido mixto, un fenol o un compuesto de fórmula (A):



donde cada uno de ¹ y ² es independientemente un grupo heteroarilo no sustituido o sustituido. En algunas realizaciones, el agente deshidratante es (o la combinación de agentes deshidratantes contiene) hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxi-tris-(dimetilamino)-fosfonio (BOP), N,N'-carbonildiimidazol (CDI), 3-(dietoxifosforiloxi)-1,2,3-benzotriazin-4(3H)-ona (DEPBT), 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (edci), hexafluorofosfato de 2-(7-aza-1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (HATU), hexafluorofosfato de 2-(1H-Benzotriazol-1-il)-1, 1, 3, 3-tetrametiluronio (HBTU), 1-hidroxibenzotriazol (HOBt), hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxi-tris-pirrolidino-fosfonio (PyBOP), tetrafluoroborato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (TBTU), tetrafluoroborato de O-(3,4-dihidro-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3-il)-N,N,N,N-tetrametiluronio (TDBTU), 3-(dietiloxifosforiloxi)-1,2,3-benzotriazin-4(3H)-ona (DEPBT), dicitclohexilcarbodiimida (DCC), N,N'-diisopropilcarbodiimida (DIC), o 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (HOAt). En algunas realizaciones, el agente deshidratante es 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (EDCI) o tetrafluoroborato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (TBTU). En otra realización, el agente deshidratante es tamiz molecular.

La ciclación de un compuesto de fórmula (III) (paso 1.2) puede producirse cuando se extrae agua de la mezcla de reacción. En una realización del paso 1.2, el agua es removida por destilación azeotrópica. Otras técnicas para eliminar el agua de una mezcla de reacción son bien conocidas por los expertos en la técnica.

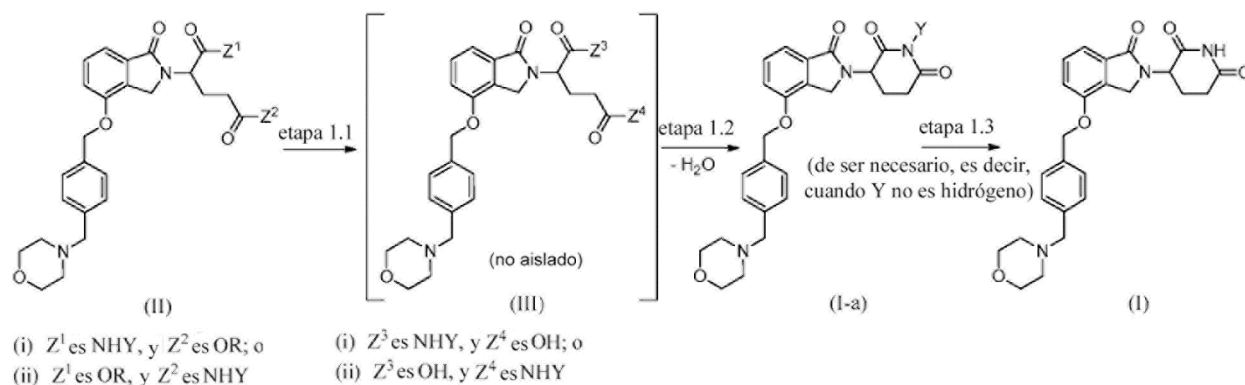
La ciclación de un compuesto de fórmula (III) (paso 1.2) también puede ocurrir en ausencia de agente deshidratante o sin extracción de agua.

En una realización, en donde Y es hidrógeno, un compuesto de fórmula (I-a) es un compuesto de fórmula (I), y el paso 1.3 no es necesario.

En una realización, en donde Y no es un hidrógeno, un compuesto de fórmula (I-a) no es un compuesto de fórmula (I), y el paso 1.3 es necesario. Las condiciones de reacción para instalar y para extraer los grupos protectores de amino adecuados son bien conocidas por los expertos en la técnica, incluyendo las descritas en T.W.Green, Protective Groups in Organic Synthesis (Third Ed., Wiley, New York, 1999). En una realización, Y es bencilo, y el paso 1.3 ocurre por la hidrogenación.

Opcionalmente, el compuesto de fórmula (I), o una sal del mismo, puede transformarse en una sal farmacéutica aceptable diferente al reaccionar con un ácido (paso 1.4). En una realización, el paso 1.4 comprende la transformación de una base libre de un compuesto de fórmula (I) en una sal farmacéutica aceptable del mismo. En otra realización, el paso 1.4 comprende transformar una sal de un compuesto de fórmula (I) en una base libre, y transformar la base libre en una sal farmacéutica aceptable del mismo. En otras realizaciones, el paso 1.4 comprende la transformación directa de una sal de un compuesto de fórmula (I) en una sal farmacéutica aceptable diferente del mismo. En una realización particular, la sal farmacéuticamente aceptable es clorhidrato.

En una realización, como se muestra en el Esquema 1a a continuación, el paso 1.1 y el paso 1.2 ocurren en un recipiente, sin aislamiento del compuesto de la fórmula (III).



Esquema 1a

En una realización, se proporciona en la presente un proceso de preparación de un compuesto enantioméricamente enriquecido o enantioméricamente puro de la fórmula (I), o de una sal farmacéutica aceptable del mismo, que comprende:

- 5 (paso 1.1) transformar un compuesto enantioméricamente enriquecido o enantioméricamente puro de la fórmula (II), o una sal del mismo, en donde

(i) Z^1 es NHY, y Z^2 es OR; o

(II) Z^1 es OR, y Z^2 es NHY;

- 10 R es alquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, aralquilo sustituido o no sustituido, o un grupo protector adecuado de un grupo carboxi; y

Y es hidrógeno, o un grupo protector de amino adecuado;

en un compuesto enantioméricamente enriquecido o enantioméricamente puro de la fórmula (III), o una sal del mismo, en donde

- 15 (i) Z^3 es NHY, y Z^4 es OH; o

(II) Z^3 es OR, y Z^4 es NHY;

en condiciones adecuadas para la transformación de éster en ácido; donde el paso 1.1 se produce en presencia de un ácido;

- 20 (paso 1.2) ciclar el compuesto enantioméricamente enriquecido o enantioméricamente puro de la fórmula (III) en un compuesto enantioméricamente enriquecido o enantioméricamente puro de la fórmula (I-a) en condiciones convenientes para la ciclación;

(paso 1.3) donde Y no es hidrógeno, desprotegiendo el compuesto enantioméricamente enriquecido o enantioméricamente puro de la fórmula (I-a) en un compuesto enantioméricamente enriquecido o enantioméricamente puro de la fórmula (I) en condiciones convenientes para la desprotección; y

- 25 (paso 1.4), opcionalmente, transformar el compuesto enantioméricamente enriquecido o enantioméricamente puro de la fórmula (I) en una sal farmacéutica aceptable del mismo en condiciones aptas para la formación de sal;

donde el paso 1.1 y el paso 1.2 ocurren en un recipiente.

En una realización, el compuesto de la fórmula (I) es (S)-3-(4-((4-(morfolinometil)bencil)oxi)-1-oxoisindolin-2-il)piperidin-2,6-diona.

- 30 En una realización, el paso 1.1 y el paso 1.2 se producen en un recipiente; y R es C_{1-6} alquilo; C_{3-6} cicloalquilo; C_{1-6} haloalquilo; C_{2-10} heteroalquilo; C_{3-6} heterocicloalquilo; C_{1-6} alquilo o C_{2-10} heteroalquilo sustituido con 1 a 3 arilo; o $-SiR^a_3$ en donde cada R^a es independientemente C_{1-6} alquilo o C_{5-14} arilo.

- 35 En una realización, el paso 1.1 y el paso 1.2 ocurren en un recipiente. R es metilo, etilo, propilo, isopropilo, ciclopropilo, butilo, isobutilo, ter-butilo, metoximetilo (MOM), metiltiommetilo (MTM), tetrahidropirano (THP), metoxietoximetilo (MEM), 2-(trimetilsilil)etoximetilamina (SEM), benciloximetilo (BOM), 2-(trimetilsilil)etilo (TMSE), 2,2,2-tricloroetilo, bencilo, trifenilmetilo, *p*-metoxobencilo, 2,6-dimetoxibencilo, trimetilsililo (TMS), trietilsililo (TES), triisopropilsililo (TIPS), dimetilisopropilsililo (IPDMS), dietilisopropilsililo (DEIPS), *t*-butildimetilsililo (TBDMS), o *t*-butildifenilsililo

(TBDPS). En una realización, el paso 1.1 y el paso 1.2 ocurren en un recipiente; y R es metilo, *ter*-butilo o bencilo. En una realización, el paso 1.1 y el paso 1.2 ocurren en un recipiente; y R es metilo. En otra realización, el paso 1.1 y el paso 1.2 ocurren en un recipiente; y R es *ter*-butilo. En otra realización, el paso 1.1 y el paso 1.2 ocurren en un recipiente; y R es bencilo.

- 5 En una realización, el paso 1.1 y el paso 1.2 ocurren en un recipiente; e Y es hidrógeno.

En una realización, el paso 1.1 y el paso 1.2 ocurren en un recipiente; e Y es un grupo protector de amino adecuado. En una realización, el paso 1.1 y el paso 1.2 ocurren en un recipiente; e Y es alilo, *t*-butilo, metoximetilo (MOM), metiltiommetilo (MTM), benciloximetilo (BOM), 2,2,2-tricloroetoximetilo, *t*-butildimetilsiloximetilo, pivaloiloxymetilo, cianometilo, pirrolidinometilo, metoxi, benciloxi, metiltio, trifenilmetiltio, *t*-butildimetilsililo (TBDMS), triisopropilsililo (TIPS), 4-metoxifenilo, 4-(metiloxi)fenilo, 2-metoxi-1-naftilo, bencilo, 4-metoxibencilo, 2,4-dimetoxibencilo, 3,4-dimetoxibencilo, 2-acetoxi-4-metoxibencilo, 2-nitrobencilo, bis(4-metoxifenil)metilo (DAM), bis(4-metoxifenil)fenilmetilo, bis(4-metilsulfenil)fenilmetilo, trifenilmetilo (Tr), 9-fenilfluorenilo (Pf), bis(trimetilsilil)metilo, *t*-butoxicarbonilo (BOC), benciloxicarbonil (Cbz), metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, *p*-toluensulfonilo (Ts), butenilo, (*E*)-2-(metoxicarbonil)vinilo, dietoximetilo, 1-metoxi-2,2-dimetilpropilo o 2-(4-metilfenilsulfonil)etilo. En una realización, el

10

15 paso 1.1 y el paso 1.2 ocurren en un recipiente; e Y es bencilo, 4-metoxibencilo, *t*-butildimetilsililo, *t*-butoxicarbonilo o benciloxicarbonilo. En una realización, el paso 1.1 y el paso 1.2 ocurren en un recipiente; e Y es bencilo.

En una realización, el paso 1.1 y el paso 1.2 ocurren en un recipiente por hidrogenación. En una realización, R es bencilo, y el paso 1.1 y el paso 1.2 ocurren en un recipiente por hidrogenación.

- 20 En una realización, el paso 1.1 y el paso 1.2 ocurren en un recipiente por hidrogenación/ciclación, en donde la ciclación es promovida por un ácido.

Como se proporciona en este documento, el paso 1.1 y el paso 1.2 ocurren en un recipiente en presencia de un ácido. En algunas realizaciones, el ácido se genera in situ. En una realización, el paso 1.1 y el paso 1.2 ocurren en un recipiente en presencia de un ácido orgánico. En una realización, el paso 1.1 y el paso 1.2 se producen en presencia de R^bCOOH en el que R^b es hidrógeno, C₁₋₁₀ alquilo sustituido o no sustituido, C₁₋₁₀ haloalquilo sustituido o no sustituido o C₅₋₁₄ arilo sustituido o no sustituido. En una realización, el paso 1.1 y el paso 1.2 ocurren en un recipiente en presencia de ácido fórmico, ácido acético, ácido trifluoroacético o ácido benzoico. En una realización, R es *ter*-butilo, y el paso 1.1 y el paso 1.2 ocurren en un recipiente en presencia de ácido trifluoroacético.

25

En una realización, el paso 1.1 y el paso 1.2 ocurren en un recipiente en presencia de un ácido de Bronsted o de Lewis. En algunas realizaciones, el ácido se genera in situ.

- 30 En una realización, el paso 1.1 y el paso 1.2 se producen en presencia de R^bSO₃H en donde R^b es hidrógeno, C₁₋₁₀ alquilo sustituido o no sustituido, C₁₋₁₀ haloalquilo sustituido o no sustituido o C₅₋₁₄ arilo sustituido o no sustituido. En una realización, el paso 1.1 y el paso 1.2 ocurren en un recipiente en presencia de ácido sulfónico, ácido bencensulfónico, ácido *p*-toluensulfónico, ácido canforsulfónico, ácido metansulfónico, o ácido trifluorometansulfónico. En una realización, el paso 1.1 y el paso 1.2 ocurren en un recipiente en presencia de ácido bencensulfónico, ácido *p*-toluensulfónico, ácido canforsulfónico o ácido metansulfónico. En una realización, el paso 1.1 y el paso 1.2 ocurren en un recipiente en presencia de un ácido bencensulfónico. En otra realización, el paso 1.1 y el paso 1.2 ocurren en un recipiente en presencia de ácido *p*-toluensulfónico. En otra realización, el paso 1.1 y el paso 1.2 ocurren en un recipiente en presencia de ácido camphorsulfónico. En otra realización, el paso 1.1 y el paso 1.2 ocurren en un recipiente en presencia de ácido metansulfónico. En una realización, R es *ter*-butilo, y el paso 1.1 y el
- 35
- 40 paso 1.2 ocurren en un recipiente en presencia de ácido bencensulfónico.

En una realización, el paso 1.1 y el paso 1.2 ocurren en un recipiente en presencia de un ácido inorgánico. En una realización, el paso 1.1 y el paso 1.2 ocurren en un recipiente en presencia de ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico o ácido fosfórico. En una realización, el paso 1.1 y el paso 1.2 ocurren en un recipiente en presencia de ácido clorhídrico. En una realización, R es *ter*-butilo, y el paso 1.1 y el paso 1.2 ocurren en un recipiente en presencia de ácido clorhídrico.

45

El paso 1.1 y el paso 1.2, por separado o en un recipiente pueden ocurrir en cualquier disolvente o en cualquier combinación de disolventes. En algunas realizaciones, el disolvente es o la combinación de disolventes contiene éter dietílico, 1,4-dioxano, tetrahidrofurano, acetato de etilo, acetato de isopropilo, acetonitrilo, metanol, etanol, alcohol isopropílico, dimetilformamida, dimetilsulfóxido, glicina, diglicina, dimetilacetamida o N-metil-2-pirrolidona. En algunas

50

realizaciones, el solvente orgánico es acetonitrilo.

El paso 1.1 y el paso 1.2, por separado o en un recipiente, pueden producirse a cualquier temperatura de reacción. En algunas realizaciones, la temperatura de reacción es de -100 °C a 200 °C. En algunas realizaciones, la temperatura de reacción es de -50 °C a 150 °C. En algunas realizaciones, la temperatura de reacción es de 0 °C a 100 °C. En algunas realizaciones, la temperatura de reacción es de 85 °C a 95 °C. En algunas realizaciones, la temperatura de

55

reacción es 90 °C.

El paso 1.1 y el paso 1.2, por separado o en un recipiente pueden ocurrir en cualquier momento de reacción. En algunas realizaciones, el tiempo de reacción es de 1 minuto a 14 días. En algunas realizaciones, el tiempo de reacción es de 5

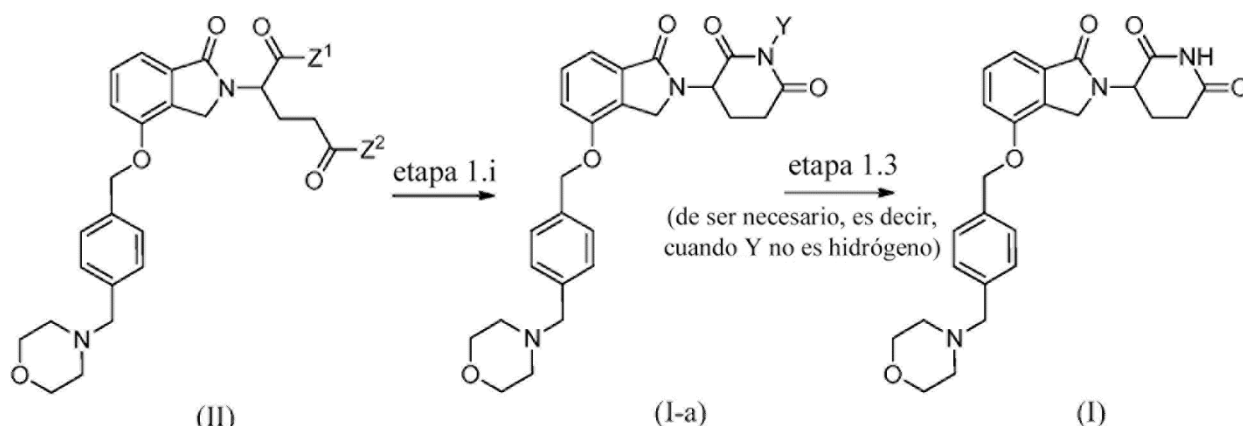
minutos a 48 horas. En algunas realizaciones, el tiempo de reacción es de 1 hora a 24 horas. En algunas realizaciones, el tiempo de reacción es de 3 minutos a 12 horas. En algunas realizaciones, el tiempo de reacción es de 8 minutos a 9 horas.

- 5 En una realización de ejemplo, Y es hidrógeno, R es *ter*-butilo, y el paso 1.1 y el paso 1.2 ocurren en un recipiente en presencia de ácido bencensulfónico, donde el disolvente es acetonitrilo, la temperatura de reacción es 90 °C, y el tiempo de reacción es de 8 horas a 9 horas.

En una realización de ejemplo, Y es hidrógeno, R es *ter*-butilo, y el paso 1.1 y el paso 1.2 ocurren en un recipiente en presencia de ácido bencensulfónico, en donde el disolvente es acetonitrilo, la temperatura de la reacción es 90 °C, el tiempo de la reacción es de 8 horas a 9 horas, y el agua es removida por destilación azeotrópica.

- 10 Los pasos 1.3 y 1.4 son los descritos arriba y en la presente.

En otra realización, como se muestra en el Esquema 1b de abajo, sin limitarse a cualquier intermedio o cualquier teoría, un compuesto de fórmula (I-a) puede prepararse a partir de un compuesto de fórmula (II) en un solo paso.



(i) Z^1 es NHY, y Z^2 es OR; o

(ii) Z^1 es OR, y Z^2 es NHY

Esquema 1b

- 15 En una realización, se proporciona en la presente un proceso de preparación de un compuesto enantioméricamente enriquecido o enantioméricamente puro de la fórmula (I), o de una sal farmacéutica aceptable del mismo, que comprende:

(paso 1.i) transformar un compuesto enantioméricamente enriquecido o enantioméricamente puro de la fórmula (II), o una sal del mismo, en donde

(i) Z^1 es NHY, y Z^2 es OR; o

- 20 (II) Z^1 es OR, y Z^2 es NHY;

R es alquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, aralquilo sustituido o no sustituido, o un grupo protector adecuado de un grupo carboxi; y

- 25 Y es hidrógeno, o un grupo protector de amino adecuado; en un compuesto enantioméricamente enriquecido o enantioméricamente puro de la fórmula (I-a), o una sal del mismo, en condiciones apropiadas para la ciclación; donde el paso 1.i ocurre en presencia de un ácido;

(paso 1.3) donde Y no es hidrógeno, desprotegiendo el compuesto enantioméricamente enriquecido o enantioméricamente puro de la fórmula (I-a) en un compuesto enantioméricamente enriquecido o enantioméricamente puro de la fórmula (I) en condiciones convenientes para la desprotección; y

- 30 (paso 1.4), opcionalmente, transformar el compuesto enantioméricamente enriquecido o enantioméricamente puro de la fórmula (I) en una sal farmacéutica aceptable del mismo en condiciones aptas para la formación de sal.

En una realización, el compuesto de la fórmula (I) es (*S*)-3-(4-((4-(morfolinometil)bencil)oxi)-1-oxoisindolin-2-il)piperidin-2,6-diona.

En una realización, R es C_{1-6} alquilo; C_{3-6} cicloalquilo; C_{1-6} haloalquilo; C_{2-10} heteroalquilo; C_{3-6} heterocicloalquilo; C_{1-6}

alquilo o C₂₋₁₀heteroalquilo sustituido con 1 a 3 arilo; o -SiR^a₃ en donde cada R^a es independientemente C₁₋₆ alquilo o C₅₋₁₄ arilo.

En una realización, R es metilo, etilo, propilo, isopropilo, ciclopropilo, butilo, isobutilo, ter-butilo, metoximetilo (MOM), metiltiommetilo (MTM), tetrahidropirano (THP), metoxietoximetilo (MEM), 2-(trimetilsilil)etoximetilamina (SEM), benciloximetilo (BOM), 2-(trimetilsilil)etilo (TMSE), 2,2,2-tricloroetilo, bencilo, trifenilmetilo, *p*-metoxobencilo, 2,6-dimetoxibencilo, trimetilsililo (TMS), trietilsililo (TES), triisopropilsililo (TIPS), dimetilisopropilsililo (IPDMS), dietilisopropilsililo (DEIPS), *t*-butildimetilsililo (TBDMS), o *t*-butildifenilsililo (TBDPS). En una realización, R es metilo, ter-butilo, o bencilo. En una realización, R es metilo. En otra realización, R es ter-butilo. En otra realización, R es bencilo.

En una realización, Y es hidrógeno.

En una realización, Y es un grupo protector de amino adecuado. En una realización, Y es alilo, *t*-butilo, metoximetilo (MOM), metiltiommetilo (MTM), benciloximetilo (BOM), 2,2,2-tricloroetoximetilo, *t*-butildimetilsiloximetilo, pivaloiloxyetilo, cianometilo, pirrolidinometilo, metoxi, benciloxi, metiltio, trifenilmetiltio, *t*-butildimetilsililo (TBDMS), triisopropilsililo (TIPS), 4-metoxifenilo, 4-(metiloxi)fenilo, 2-metoxi-1-naftilo, bencilo, 4-metoxibencilo, 2,4-dimetoxibencilo, 3,4-dimetoxibencilo, 2-acetoxi-4-metoxibencilo, 2-nitrobencilo, bis(4-metoxifenil)metilo (DAM), bis(4-metoxifenil)fenilmetilo, bis(4-metilsulfonilfenil)metilo, trifenilmetilo (Tr), 9-fenilfluorenilo (Pf), bis(trimetilsilil)metilo, *t*-butoxicarbonilo (BOC), benciloxycarbonil (Cbz), metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, *p*-toluensulfonilo (Ts), butenilo, (*E*)-2-(metoxycarbonil)vinilo, dietoximetilo, 1-metoxi-2,2-dimetilpropilo o 2-(4-metilfenilsulfonil)etilo. En una realización, Y es bencilo, 4-metoxibencilo, *t*-butildimetilsililo, *t*-butoxicarbonilo o benciloxycarbonilo. En una realización, Y es bencilo.

En una realización, el paso 1. i ocurre por hidrogenación. En una realización, R es bencilo, y el paso 1. i ocurre por hidrogenación.

Como se proporciona en la presente, el paso 1. i ocurre en presencia de un ácido. En algunas realizaciones, el ácido se genera in situ. En una realización, el paso 1. i se produce en presencia de un ácido orgánico. En una realización, el paso 1. i se produce en presencia de R^bCOOH en el que R^b es hidrógeno, C₁₋₁₀ alquilo sustituido o no sustituido, C₁₋₁₀ haloalquilo sustituido o no sustituido o C₅₋₁₄ arilo sustituido o no sustituido. En una realización, el paso 1. i se produce en presencia de ácido fórmico, ácido acético, ácido trifluoroacético o ácido benzoico. En una realización, R es *ter*-butilo, y el paso 1. i ocurre en presencia de ácido trifluoroacético.

En una realización, el paso 1. i ocurre en presencia de un ácido Bronsted o de Lewis. En algunas realizaciones, el ácido se genera in situ.

En una realización, el paso 1. i se produce en presencia de R^bSO₃H, en donde R^b es hidrógeno, C₁₋₁₀ alquilo sustituido o no sustituido, C₁₋₁₀ haloalquilo sustituido o no sustituido o C₅₋₁₄ arilo sustituido o no sustituido. En una realización, el paso 1. i ocurre en presencia del ácido sulfónico, ácido bencensulfónico, ácido *p*-toluensulfónico, ácido canforsulfónico, ácido metansulfónico o ácido trifluorometansulfónico. En una realización, el paso 1. i ocurre en la presencia de ácido bencensulfónico, ácido *p*-toluensulfónico, ácido canforsulfónico o ácido metansulfónico. En una realización, el paso 1. i se produce en presencia de un ácido bencensulfónico. En otra realización, el paso 1. i ocurre en presencia de ácido *p*-toluensulfónico. En otra realización, el paso 1. i se produce en presencia de ácido canforsulfónico. En otra realización, el paso 1. i se produce en presencia de ácido metansulfónico. En una realización, R es *ter*-butilo, y el paso 1. i ocurre en presencia de ácido bencensulfónico.

En una realización, el paso 1. i ocurre en presencia de un ácido inorgánico. En una realización, el paso 1. i se produce en presencia de ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico o ácido fosfórico. En una realización, el paso 1. i se produce en presencia de un ácido clorhídrico. En una realización, R es *ter*-butilo, y el paso 1. i ocurre en presencia de ácido clorhídrico.

El paso 1. i puede ocurrir en cualquier disolvente o en cualquier combinación de disolventes. En algunas realizaciones, el disolvente es o la combinación de disolventes contiene éter dietílico, 1,4-dioxano, tetrahidrofurano, acetato de etilo, acetato de isopropilo, acetonitrilo, metanol, etanol, alcohol isopropílico, dimetilformamida, dimetilsulfóxido, glicina, diglicina, dimetilacetamida o N-metil-2-pirrolidona. En algunas realizaciones, el solvente orgánico es acetonitrilo.

El paso 1. i puede ocurrir a cualquier temperatura de reacción. En algunas realizaciones, la temperatura de reacción es de -100 °C a 200 °C. En algunas realizaciones, la temperatura de reacción es de -50 °C a 150 °C. En algunas realizaciones, la temperatura de reacción es de 0 °C a 100 °C. En algunas realizaciones, la temperatura de reacción es de 85 °C a 95 °C. En algunas realizaciones, la temperatura de reacción es 90 °C.

El paso 1. i puede ocurrir en cualquier tiempo de reacción. En algunas realizaciones, el tiempo de reacción es de 1 minuto a 14 días. En algunas realizaciones, el tiempo de reacción es de 5 minutos a 48 horas. En algunas realizaciones, el tiempo de reacción es de 1 hora a 24 horas. En algunas realizaciones, el tiempo de reacción es de 3 minutos a 12 horas. En algunas realizaciones, el tiempo de reacción es de 8 minutos a 9 horas.

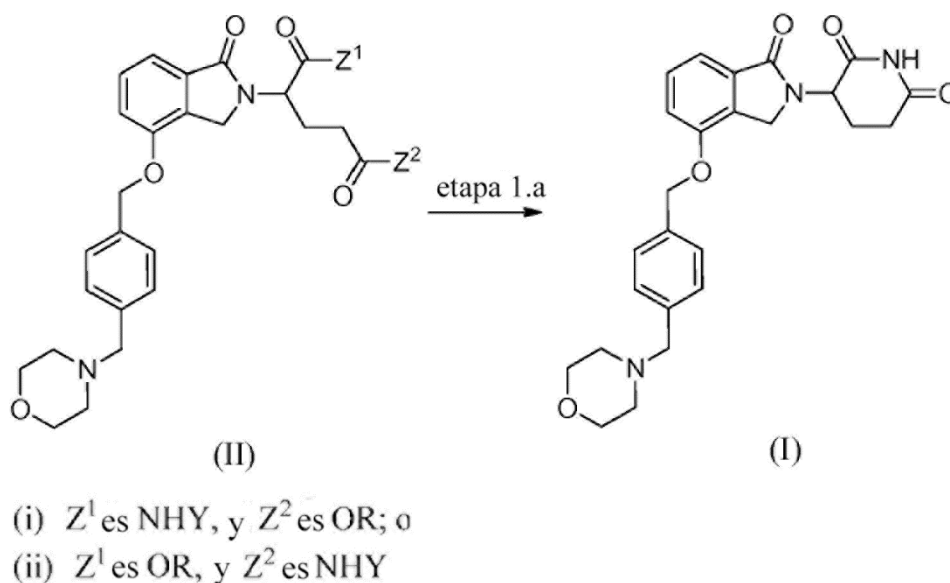
En una realización de ejemplo, Y es hidrógeno, R es *ter*-butilo, y el paso 1. i ocurre en presencia de ácido bencensulfónico, donde el disolvente es acetonitrilo, la temperatura de reacción es 90 °C, y el tiempo de reacción es de 8 horas a 9 horas.

En una realización de ejemplo, Y es hidrógeno, R es *ter*-butilo, y el paso 1.i ocurre en presencia de ácido bencensulfónico, en donde el disolvente es acetonitrilo, la temperatura de la reacción es 90 °C, el tiempo de la reacción es de 8 horas a 9 horas, y el agua es removida por destilación azeotrópica.

- 5 En una realización de ejemplo, Y es bencilo, R es metilo, y el paso 1.i ocurre en presencia de ácido *p*-toluensulfónico. En una realización de ejemplo, Y es bencilo, R es metilo, y el paso 1.i ocurre en la presencia de ácido *p*-toluensulfónico, en donde el solvente es ácido acético, la temperatura de la reacción es 100 °C, el tiempo de la reacción es 8 horas.

Los pasos 1.3 y 1.4 son los descritos arriba y en la presente.

- 10 En otra realización, la desprotección de Y puede ocurrir simultáneamente con la formación del anillo glutarimida. Como se muestra en el esquema 1c de abajo, sin limitarse a cualquier intermedio o cualquier teoría, un compuesto de fórmula (I) se puede preparar a partir de un compuesto de fórmula (II) en un solo paso.



Esquema 1c

- 15 En una realización, se proporciona en la presente un proceso de preparación de un compuesto enantioméricamente enriquecido o enantioméricamente puro de la fórmula (I), o de una sal farmacéutica aceptable del mismo, que comprende:

(paso 1.a) transformar un compuesto enantioméricamente enriquecido o enantioméricamente puro de la fórmula (II), o una sal del mismo, en donde

(i) Z^1 es NHY, y Z^2 es OR; o

(II) Z^1 es OR, y Z^2 es NHY;

- 20 R es alquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, aralquilo sustituido o no sustituido, o un grupo protector adecuado de un grupo carboxi; y

Y es hidrógeno, o un grupo protector de amino adecuado;

- 25 a un compuesto enantioméricamente enriquecido o enantioméricamente puro de la fórmula (I), o una sal de él, bajo condiciones convenientes para la ciclación y la desprotección; donde el paso 1.a ocurre en presencia de un ácido;

(paso 1.4), opcionalmente, transformar el compuesto enantioméricamente enriquecido o enantioméricamente puro de la fórmula (I) en una sal farmacéutica aceptable del mismo en condiciones aptas para la formación de sal.

En una realización, el compuesto de la fórmula (I) es (S)-3-(4-((4-(morfolinometil)bencil)oxi)-1-oxoisindolin-2-il)piperidin-2,6-diona.

- 30 En una realización, R es C_{1-6} alquilo; C_{3-6} cicloalquilo; C_{1-6} haloalquilo; C_{2-10} heteroalquilo; C_{3-6} heterocicloalquilo; C_{1-6} alquilo o C_{2-10} heteroalquilo sustituido con 1 a 3 arilo; o $-SiR^a_3$ en donde cada R^a es independientemente C_{1-6} alquilo o C_{5-14} arilo.

En una realización, R es metilo, etilo, propilo, isopropilo, ciclopropilo, butilo, isobutilo, *ter*-butilo, metoximetilo (MOM), metiltiommetilo (MTM), tetrahidropirano (THP), metoxietoximetilo (MEM), 2-(trimetilsilil)etoximetilamina (SEM), benciloximetilo (BOM), 2-(trimetilsilil)ethyl (TMSE), 2,2,2-tricloroetilo, bencilo, trifenilmetilo, *p*-metoxibencilo, 2,6-dimetoxibencilo, trimetilsililo (TMS), trietilsililo (TES), triisopropilsililo (TIPS), dimetilisopropilsililo (IPDMS), dietilisopropilsililo (DEIPS), *t*-butildimetilsililo (TBDMS), o *t*-butildifenilsililo (TBDPS). En una realización, R es metilo, *ter*-butilo, o bencilo. En una realización, R es metilo. En otra realización, R es *ter*-butilo. En otra realización, R es bencilo.

En una realización, Y es hidrógeno.

En una realización, Y es un grupo protector de amino adecuado. En una realización, Y es alilo, *t*-butilo, metoximetilo (MOM), metiltiommetilo (MTM), benciloximetilo (BOM), 2,2,2-tricloroetoximetilo, *t*-butildimetilsiloximetilo, pivaloiloximetilo, cianometilo, pirrolidinometilo, metoxi, benciloxi, metiltio, trifenilmetiltio, *t*-butildimetilsililo (TBDMS), triisopropilsililo (TIPS), 4-metoxifenilo, 4-(metiloxi)fenilo, 2-metoxi-1-naftilo, bencilo, 4-metoxibencilo, 2,4-dimetoxibencilo, 3,4-dimetoxibencilo, 2-acetoxi-4-metoxibencilo, 2-nitrobencilo, bis(4-metoxifenil)metilo (DAM), bis(4-metoxifenil)fenilmetilo, bis(4-metilsulfenil)fenilmetilo, trifenilmetilo (Tr), 9-fenilfluorenilo (Pf), bis(trimetilsilil)metilo, *t*-butoxicarbonilo (BOC), benciloxycarbonil (Cbz), metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, *p*-toluensulfonilo (Ts), butenilo, (*E*)-2-(metoxycarbonil)vinilo, dietoximetilo, 1-metoxi-2,2-dimetilpropilo o 2-(4-metilfenilsulfonil)etilo. En una realización, Y es bencilo, 4-metoxibencilo, *t*-butildimetilsililo, *t*-butoxicarbonilo o benciloxycarbonilo. En una realización, Y es bencilo.

En una realización, el paso 1.a ocurre por hidrogenación. En una realización, R es bencilo, y el paso 1.a ocurre por hidrogenación.

Como se proporciona en la presente, el paso 1.a ocurre en presencia de un ácido. En algunas realizaciones, el ácido se genera in situ. En una realización, el paso 1.a se produce en presencia de un ácido orgánico. En una realización, el paso 1.a se produce en presencia de R^bCOOH en el que R^b es hidrógeno, C₁₋₁₀ alquilo sustituido o no sustituido, C₁₋₁₀ haloalquilo sustituido o no sustituido o C₅₋₁₄ arilo sustituido o no sustituido. En una realización, el paso 1.a se produce en presencia de ácido fórmico, ácido acético, ácido trifluoroacético o ácido benzoico. En una realización, R es *ter*-butilo, y el paso 1.a ocurre en presencia de ácido trifluoroacético.

En una realización, el paso 1.a se produce en presencia de R^bSO₃H, en donde R^b es hidrógeno, C₁₋₁₀ alquilo sustituido o no sustituido, C₁₋₁₀ haloalquilo sustituido o no sustituido o C₅₋₁₄ arilo sustituido o no sustituido. En una realización, el paso 1.a ocurre en presencia del ácido sulfónico, ácido bencensulfónico, ácido *p*-toluensulfónico, ácido canforsulfónico, ácido metansulfónico o ácido trifluorometansulfónico. En una realización, el paso 1.a ocurre en la presencia de ácido bencensulfónico, ácido *p*-toluensulfónico, ácido canforsulfónico o ácido metansulfónico. En una realización, el paso 1.a se produce en presencia de un ácido bencensulfónico. En otra realización, el paso 1.a ocurre en presencia de ácido *p*-toluensulfónico. En otra realización, el paso 1.a se produce en presencia de ácido canforsulfónico. En otra realización, el paso 1.a se produce en presencia de ácido metansulfónico. En una realización, R es *ter*-butilo, y el paso 1.a ocurre en presencia de ácido bencensulfónico.

En una realización, el paso 1.a ocurre en presencia de un ácido inorgánico. En una realización, el paso 1.a se produce en presencia de ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico o ácido fosfórico. En una realización, el paso 1.a se produce en presencia de un ácido clorhídrico. En una realización, R es *ter*-butilo, y el paso 1.a ocurre en presencia de ácido clorhídrico.

El paso 1.a puede ocurrir en cualquier disolvente o en cualquier combinación de disolventes. En algunas realizaciones, el disolvente es o la combinación de disolventes contiene éter dietílico, 1,4-dioxano, tetrahidrofurano, acetato de etilo, acetato de isopropilo, acetonitrilo, metanol, etanol, alcohol isopropílico, dimetilformamida, dimetilsulfóxido, glicina, diglicina, dimetilacetamida o N-metil-2-pirrolidona. En algunas realizaciones, el solvente orgánico es acetonitrilo.

El paso 1.a puede ocurrir a cualquier temperatura de reacción. En algunas realizaciones, la temperatura de reacción es de -100 °C a 200 °C. En algunas realizaciones, la temperatura de reacción es de -50 °C a 150 °C. En algunas realizaciones, la temperatura de reacción es de 0 °C a 100 °C. En algunas realizaciones, la temperatura de reacción es de 85 °C a 95 °C. En algunas realizaciones, la temperatura de reacción es 90 °C.

El paso 1.a puede ocurrir en cualquier tiempo de reacción. En algunas realizaciones, el tiempo de reacción es de 1 minuto a 14 días. En algunas realizaciones, el tiempo de reacción es de 5 minutos a 48 horas. En algunas realizaciones, el tiempo de reacción es de 1 hora a 24 horas. En algunas realizaciones, el tiempo de reacción es de 3 minutos a 12 horas. En algunas realizaciones, el tiempo de reacción es de 8 minutos a 9 horas.

El paso 1.4 es como se describió arriba y en la presente.

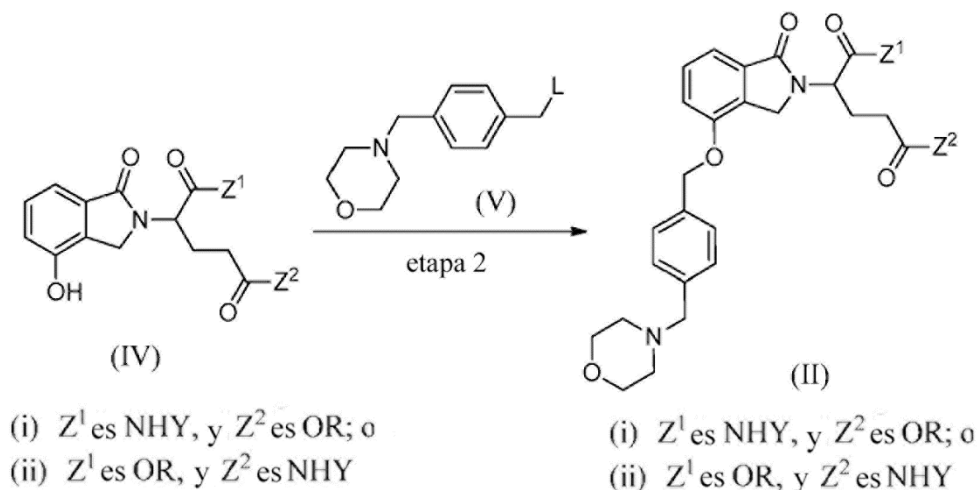
2.2 Preparación del compuesto (II)

En una realización, tal como se muestra en el Esquema 2 de abajo, se proporciona en la presente un proceso para preparar un compuesto enantioméricamente enriquecido o enantioméricamente puro de fórmula (II), o una sal del mismo, que comprende: (paso 2) poner en contacto un compuesto enantioméricamente enriquecido o enantioméricamente puro de la fórmula (IV) con un compuesto con fórmula (V), o una sal del mismo, en donde

Z¹ y Z² son los definidos arriba y en la presente; y

L es halógeno, -OSO₂CH₃, -OSO₂CF₃, -OSO₂CCl₃, -OSO₂CH₂CF₃, -OSO₂CH₂CCl₃, -OSO₂C₆H₄-*p*-Me (*para*-toluensulfonato) o un grupo saliente apropiado; en condiciones apropiadas

para el desplazamiento.



Esquema 2

5

L puede ser cualquier grupo saliente apropiado conocido por los expertos en la técnica. En una realización, L es halógeno, -OSO₂CH₃, -OSO₂CF₃, -OSO₂CCl₃, -OSO₂CH₂CF₃, -OSO₂CH₂CCl₃, or -OSO₂C₆H₄-*p*-Me (*para*-toluensulfonato). En una realización, L es halógeno. En una realización, L es fluoro. En otra realización, L es cloro. En otra realización, L es bromo. En otra realización, L es yodo.

10 Z¹, Z², R e Y son como se define arriba y en la presente. La selección del grupo R es importante para el paso 2. Un grupo R estéricamente impedido, tal como *ter*-butilo, generalmente da como resultado una mayor conversión de un compuesto de fórmula (IV) en un compuesto de la fórmula (II), que un grupo R no estéricamente impedido, como metilo.

15 El desplazamiento del grupo saliente L con el grupo fenol en un compuesto de la fórmula (IV) (paso 2) puede ocurrir en presencia de una base. En algunas realizaciones, la base se genera in situ. En una realización, el paso 2 se produce en presencia de una base de metal alcalino. En una realización, el paso 2 ocurre en presencia de un hidróxido de metal alcalino, carbonato, hidrógeno-carbonato, fosfato, hidrógeno-fosfato o dihidrógeno-fosfato. En una realización, la etapa 2 ocurre en presencia de LiOH, NaOH, KOH, Na₂CO₃, K₂CO₃, Cs₂CO₃, NaHCO₃, KHCO₃, Na₃PO₄, K₃PO₄, Na₂HPO₄, K₂HPO₄, NaH₂PO₄ o KH₂PO₄. En una realización, el paso 2 ocurre en presencia de K₂CO₃.

20 En una realización, el paso 2 ocurre en presencia de M-R^c o M-OR^c, en donde m es metal alcalino; y R^c es C₁₋₁₀ alquilo sustituido o no sustituido. En una realización, el paso 2 ocurre en presencia de metóxido de sodio, etóxido de sodio, *t*-butóxido de sodio, metóxido de potasio, etóxido de potasio o *t*-butóxido de potasio.

25 En una realización, el paso 2 se produce en presencia de una base que contiene nitrógeno. En una realización, el paso 2 ocurre en presencia de trietilamina, diisopropilamina, piridina, 4-dimetilaminopyridina, o 1,8-diazabicyclo [5.4.0]undec-7-eno (DBU).

30 El paso 2.a puede ocurrir en cualquier disolvente o en cualquier combinación de disolventes. En algunas realizaciones, el disolvente es o la combinación de disolventes contiene éter dietílico, 1,4-dioxano, tetrahidrofurano, acetato de etilo, acetato de isopropilo, acetonitrilo, metanol, etanol, alcohol isopropílico, dimetilformamida, dimetilsulfóxido, glicina, diglicina, dimetilacetamida o N-metil-2-pirrolidona. En una realización, el solvente es acetonitrilo. En otras realizaciones, el solvente es dimetilformamida.

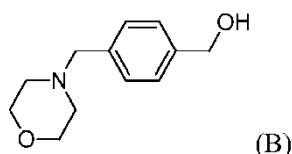
El paso 2 puede ocurrir a cualquier temperatura de reacción. En algunas realizaciones, la temperatura de reacción es de -100 °C a 200 °C. En algunas realizaciones, la temperatura de reacción es de -50 °C a 150 °C. En algunas realizaciones, la temperatura de reacción es de 0 °C a 100 °C. En algunas realizaciones, la temperatura de reacción es de 40 °C a 50 °C.

35 El paso 2 puede ocurrir en cualquier momento de la reacción. En algunas realizaciones, el tiempo de reacción es de 1 minuto a 14 días. En algunas realizaciones, el tiempo de reacción es de 5 minutos a 48 horas. En algunas realizaciones, el tiempo de reacción es de 1 hora a 24 horas. En algunas realizaciones, el tiempo de reacción es de 12 minutos a 24 horas.

El paso 2 puede ocurrir en cualquier proporción molar del compuesto de fórmula (IV) al compuesto de fórmula (V). En algunas realizaciones, la proporción molar del compuesto de fórmula (IV) al compuesto de fórmula (V) es de 10:1 a 1:10. En algunas realizaciones, la proporción molar del compuesto de fórmula (IV) al compuesto de fórmula (V) es de 5:1 a 1:5. En algunas realizaciones, la proporción molar del compuesto de fórmula (IV) al compuesto de fórmula (V) es de 3:1 a 1:3. En algunas realizaciones, la proporción molar del compuesto de fórmula (IV) al compuesto de fórmula (V) es de 1,5:1 a 1:1,5. En algunas realizaciones, la proporción molar del compuesto de fórmula (IV) al compuesto de fórmula (V) es de 1,1:1 a 1:1,1. En algunas realizaciones, la proporción molar del compuesto de fórmula (IV) al compuesto de fórmula (V) es 1:1.

En una realización, Y es hidrógeno, R es ter-butilo y L es cloro. En una realización, Y es hidrógeno, R es ter-butilo y L es cloro, donde el paso 2 se produce en la presencia de K_2CO_3 . En una realización de ejemplo, Y es hidrógeno, R es ter-butilo y L es cloro, donde el paso 2 ocurre en la presencia de K_2CO_3 , el solvente es dimetilformamida, la temperatura de reacción es de 40 °C a 50 °C, el tiempo de reacción es de 12 horas a 24 horas, y la proporción molar del compuesto de fórmula (IV) al compuesto de fórmula (V) es de aproximadamente 1:1.

La formación de la ligación de éter en un compuesto de fórmula (II) puede lograrse mediante otras transformaciones químicas conocidas por los expertos en la técnica. Por ejemplo, una reacción de Mitsunobu entre un compuesto de la fórmula (IV), en su forma racémica, y un alcohol de la fórmula (B), en presencia de diisopropilazodicarboxilato (DIAD) y de PPH_3 , se ha divulgado en la publicación de patente US N.º 2011/0196150.



La cromatografía en gel de sílice se requiere a menudo para la purificación del producto de acoplamiento de una reacción de Mitsunobu. El proceso de desplazamiento básico descrito en el Esquema 2 tiene las siguientes ventajas sobre la reacción de Mitsunobu informada: (1) eficiente y escalable; (2) alta conversión; y (3) la purificación simple sin la necesidad de la cromatografía en gel de sílice.

5.2.3 Preparación del compuesto (V)

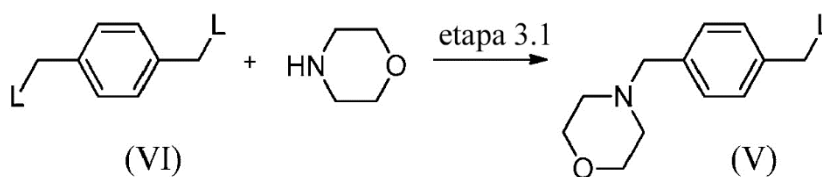
En una realización, tal como se muestra en el Esquema 3 de abajo, se proporciona en la presente un proceso para preparar un compuesto de la fórmula (V), o una sal del mismo, que comprende:

(paso 3.1) poner en contacto un compuesto de fórmula (VI),

en donde cada L es, de modo independiente, halógeno, $-OSO_2CH_3$, $-OSO_2CF_3$, $-OSO_2CCl_3$, $-OSO_2CH_2CF_3$, $-OSO_2CH_2CCl_3$, $-OSO_2C_6H_4-p-Me$ (*para*-toluensulfonato) o un grupo saliente apropiado;

con morfolina, o una sal de la misma, en condiciones adecuadas para el desplazamiento; y

(paso 3.2), opcionalmente, purificar el compuesto de fórmula (V) mediante extracción selectiva.



Esquema 3

L puede ser cualquier grupo saliente apropiado conocido por los expertos en la técnica. En una realización, L es halógeno, $-OSO_2CH_3$, $-OSO_2CF_3$, $-OSO_2CCl_3$, $-OSO_2CH_2CF_3$, $-OSO_2CH_2CCl_3$, u $-OSO_2C_6H_4-p-Me$ (*para*-toluensulfonato). En una realización, cada L es independientemente halógeno. En una realización, ambos L son cloro. En otra realización, una L es cloro y la otra L es $-OSO_2Me$.

El desplazamiento del grupo de salida L con morfolina (paso 3.1) puede producirse en presencia de una base. En algunas realizaciones, la base se genera in situ. En una realización, el paso 3.1 se produce en presencia de una base de metal alcalino. En una realización, el paso 3.1 ocurre en presencia de un hidróxido de metal alcalino, carbonato, hidrógeno-carbonato, fosfato, hidrógeno-fosfato o dihidrógeno-fosfato. En una realización, el paso 3.1 ocurre en la presencia de LiOH, NaOH, KOH, Na_2CO_3 , K_2CO_3 , Cs_2CO_3 , $NaHCO_3$, $KHCO_3$, Na_3PO_4 , K_3PO_4 , Na_2HPO_4 , K_2HPO_4 , NaH_2PO_4 , o KH_2PO_4 .

En una realización, el paso 3.1 ocurre en presencia de $M-R^c$ o $M-OR^c$, en donde M es metal alcalino; y R^c es C_{1-10} alquilo sustituido o no sustituido. En una realización, el paso 3.1 ocurre en presencia de metóxido de sodio, etóxido de

sodio, *t*-butóxido de sodio, metóxido de potasio, etóxido de potasio o *t*-butóxido de potasio.

En una realización, el paso 3.1 se produce en presencia de una base que contiene nitrógeno. En una realización, el paso 3.1 ocurre en presencia de trietilamina, diisopropilamina, piridina, 4-dimetilaminopiridina, o 1,8-diazabicyclo [5.4.0]undec-7-eno (DBU). En una encarnación, el paso 3.1 ocurre en presencia de diisopropiletilamina. En otra realización, la morfolina en sí sirve como la base.

El paso 3.1 puede ocurrir en cualquier disolvente o en cualquier combinación de disolventes. En algunas realizaciones, el disolvente es o la combinación de disolventes contiene éter dietílico, 1,4-dioxano, tetrahidrofurano, acetato de etilo, acetato de isopropilo, acetonitrilo, metanol, etanol, alcohol isopropílico, dimetilformamida, dimetilsulfóxido, glima, diglima, dimetilacetamida o N-metil-2-pirrolidona. En una realización, el solvente es acetonitrilo. En otra realización, el disolvente es tetrahidrofurano. En otra realización, el disolvente es acetato de isopropilo.

La temperatura de reacción, el tiempo de reacción y la relación molar del compuesto de la fórmula (VI) a la morfolina son importantes para lograr la conversión óptima del compuesto de fórmula (V). En ciertos casos, la temperatura de reacción elevada, el tiempo de reacción prolongado y/o el exceso de morfolina pueden dar lugar a la formación de una gran cantidad de subproducto 1, 4-bis(morfolinometil)benceno o de una sal del mismo.

El paso 3.1 puede producirse a cualquier temperatura de reacción. En algunas realizaciones, la temperatura de reacción es de -100 °C a 200 °C. En algunas realizaciones, la temperatura de reacción es de -50 °C a 150 °C. En algunas realizaciones, la temperatura de reacción es de 0 °C a 100 °C. En algunas realizaciones, la temperatura de la reacción es aproximadamente temperatura ambiente.

El paso 3.1 puede producirse en cualquier momento de reacción. En algunas realizaciones, el tiempo de reacción es de 1 minuto a 14 días. En algunas realizaciones, el tiempo de reacción es de 5 minutos a 48 horas. En algunas realizaciones, el tiempo de reacción es de 1 hora a 24 horas. En algunas realizaciones, el tiempo de reacción es de 20 minutos a no más de 24 horas.

El paso 3.1 puede ocurrir en cualquier proporción molar del compuesto de la fórmula (VI) a la morfolina. En algunas realizaciones, la proporción molar del compuesto de la fórmula (VI) a la morfolina es de 10:1 a 1:10. En algunas realizaciones, la proporción molar del compuesto de la fórmula (VI) a la morfolina es de 5:1 a 1:5. En algunas realizaciones, la proporción molar del compuesto de la fórmula (VI) a la morfolina es de 3:1 a 1:3. En algunas realizaciones, la proporción molar del compuesto de la fórmula (VI) a la morfolina es de 1,5:1 a 1:1,5. En una realización, la relación molar del compuesto de la fórmula (VI) a la morfolina es 1:1,5. En otra realización, la proporción molar del compuesto de la fórmula (VI) a la morfolina es 1:1.

El paso 3.1 generalmente da como resultado una mezcla del compuesto de la fórmula (V), o de una sal del mismo, y del subproducto 1, 4-bis (morfolinometil)benceno, o una sal del mismo. La mezcla puede separarse opcionalmente mediante extracción selectiva en un disolvente adecuado o una combinación de disolventes adecuados (paso 3.2). En algunas realizaciones, el disolvente es o la combinación de disolventes contiene éter dietílico, 1,4-dioxano, tetrahidrofurano, acetato de etilo, acetato de isopropilo, acetonitrilo, metanol, etanol, alcohol isopropílico, dimetilformamida, dimetilsulfóxido, glima, diglima, dimetilacetamida o N-metil-2-pirrolidona. En una realización preferida, el disolvente es metanol.

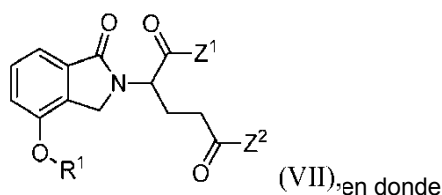
En una realización de ejemplo, tanto L son cloro, donde el paso 3.1 se produce en un disolvente de acetato de isopropilo, la temperatura de la reacción es la temperatura ambiente, el tiempo de reacción es de 20 horas a no más de 24 horas, y la proporción molar del compuesto de la fórmula (VI) a la morfolina es 1:1,5; y el compuesto de fórmula (V) es opcionalmente purificado por extracción selectiva en metanol.

En otra realización de ejemplo, una L es cloro, y la otra L es -OSO₂CH₃, donde el paso 3.1 ocurre en presencia de diisopropiletilamina y el solvente es acetonitrilo.

5.2.4 Preparación del compuesto (IV)

El compuesto de la fórmula (IV) puede prepararse utilizando métodos conocidos por los expertos en la técnica. Por ejemplo, la preparación de un compuesto de fórmula (IV), donde R es metilo y el compuesto está en su forma racémica, se ha divulgado en la publicación de patente N.º 2011/0196150.

En una realización, en el presente se proporciona un proceso para preparar un compuesto enantioméricamente enriquecido o enantioméricamente puro de la fórmula (IV), que comprende (paso 4) desproteger un compuesto enantioméricamente enriquecido o enantioméricamente puro de la fórmula (VII):



(i) Z¹ es NHY, y Z² es OR; o

(II) Z¹ es OR, y Z² es NHY; y

R¹ es un grupo protector de fenol adecuado;

5 condiciones adecuadas para la desprotección.

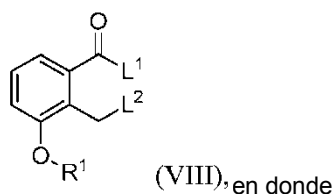
Los grupos protectores adecuados son bien conocidos por expertos en la técnica. La elección y el uso de los grupos protectores y las condiciones de reacción para instalar y eliminar los grupos protectores se describen en T.W.Green, Protective Groups in Organic Synthesis (Third Ed., Wiley, New York, 1999). En una realización, R¹ es metilo, isopropilo, ciclopropilmetilo, *ter*-butilo, ciclohexilo, alilo, propargilo, cianometilo, 2-bromoetilo, metoximetilo (MOM), metiltiommetilo (MTM), metoxietoximetilo (MEM), 2-(trimetilsilil)etoximetilamina (SEM), tetrahidropiranilo (THP), bencilo, *p*-metoxibencilo, 2,6-dimetoxibencilo, 2,6-diclorobencilo, trimetilsililo (TMS), trietilsililo (TES), triisopropilsililo (TIPS), dimetilisopropilsililo (IPDMS), dietilisopropilsililo (DEIPS), *t*-butildimetilsililo (TBDMS), o *t*-butildifenilsililo (TBDPS), formiato, acetato, benzoato, carbonato de metilo, carbonato de *t*-butilo (BOC), carbonato de bencilo, dimetilfosfinilo, metanulfonato o toluensulfonato.

15 En una realización de ejemplo, Y es hidrógeno, R es *ter*-butilo y R¹ es *t*-butildimetilsililo (TBDMS), en donde la reacción ocurre en metanol en presencia de fluoruro de tetrabutilamonio (TBAF).

5.2.5 Preparación del compuesto (VII)

20 El compuesto de la fórmula (VII) puede prepararse utilizando métodos conocidos por los expertos en la técnica. Por ejemplo, la preparación de un compuesto de fórmula (VII), donde R es metilo, R¹ es *t*-butildimetilsililo (TBDMS), y el compuesto está en su forma racémica, se ha divulgado en la publicación de patente N.º US 2011/0196150.

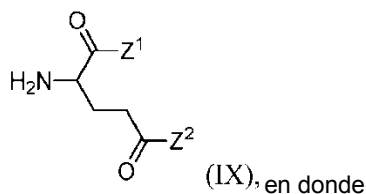
En una realización, en la presente se proporciona un proceso para preparar un compuesto enantioméricamente enriquecido o enantioméricamente puro de la fórmula (VII), que comprende (paso 5) poner en contacto un compuesto de fórmula (VIII):



25 R¹ es un grupo protector de denol adecuado; L¹ y L² son, independientemente, halógeno, OR², OCOR², OSO₂R², OPO₃R² o un grupo saliente adecuado;

donde R² es C₁-₁₀alquilo saturado, parcialmente saturado, o insaturado, opcionalmente sustituido con uno o más halógenos; o arilo o heteroarilo de 5 a 10 miembros, opcionalmente sustituido por uno o más halógenos;

30 con un compuesto enantioméricamente enriquecido o enantioméricamente puro de la fórmula (IX), o una sal del mismo:



(i) Z¹ es NHY, y Z² es OR; o

(II) Z¹ es OR, y Z² es NHY;

en condiciones adecuadas para la ciclación;

L¹ y L² pueden ser, de modo independiente, cualquier grupo saliente apropiado conocido por los expertos en la técnica. En una realización, L¹ y L² son, de modo independiente, halógeno, metoxi, -OSO₂CH₃, -OSO₂CF₃, -OSO₂CCl₃, -OSO₂CH₂CF₃, -OSO₂CH₂CCl₃, or -OSO₂C₆H₄-*p*-Me (*para*-toluensulfonato). En una realización, L¹ es metoxi, y L² es bromo.

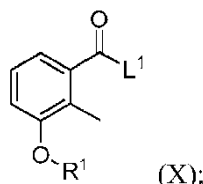
- 5 En una realización de ejemplo, Y es hidrógeno, R es *ter*-butilo, R¹ es *t*-butildimetilsililo (TBDMS), L¹ es metoxi, y L² es bromo, en donde la reacción ocurre en acetonitrilo en presencia de KH₂PO₄.

En otra realización de ejemplo, Y hidrógeno, R es metilo, R¹ es *t*-butildimetilsililo (TBDMS), L¹ es metoxi, y L² es bromo, donde la reacción ocurre en acetonitrilo en presencia de diisopropiletilamina.

5.2.6 Preparación del compuesto (VIII)

- 10 El compuesto de la fórmula (VIII) puede prepararse utilizando métodos conocidos por los expertos en la técnica. Por ejemplo, la preparación de un compuesto de fórmula (VIII), donde R¹ es *t*-butildimetilsililo, L¹ es metoxi, y L² es bromo, se ha divulgado en la publicación de patente N.º US2011/0196150.

En una realización, en este documento se proporciona un proceso para preparar un compuesto de fórmula (VIII), que comprende(paso 6) halogenar un compuesto de la fórmula (X) en su posición bencílica:



15 en condiciones adecuadas para halogenaciones.

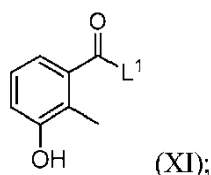
En una realización, la reacción de halogenación es la bromación de radicales libres. La bromación de radicales libres puede iniciarse por radiación ultravioleta, luz solar o calentamiento en presencia de un iniciador radicalico. Los reactivos de bromación y las condiciones para la bromación de radicales libres son bien conocidos por los expertos en la técnica.

- 20 En una realización de ejemplo, el reactivo de la bromación es 1-bromopirrolidin-2,5-diona (NBS), el iniciador radicalico es 2,2'-(diazene-1,2-diil)bis(2-metilpropanonitrilo) (AIBN), y el disolvente es acetato del alcohol isopropílico.

5.2.7 Preparación del compuesto (X)

- 25 El compuesto de la fórmula (X) puede prepararse utilizando métodos conocidos por los expertos en la técnica. Por ejemplo, la preparación de un compuesto de fórmula (X), donde R¹ es *t*-butildimetilsililo y L¹ es metoxi, se informó en la publicación de patente N.º US2011/0196150.

En una realización, en este documento se proporciona un proceso para preparar un compuesto de fórmula (X), que comprende(paso 7) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (XI):



con un grupo protector en condiciones adecuadas para la protección.

- 30 En una realización de ejemplo, L¹ es metoxi, en donde la protección ocurre en un disolvente de N,N-dimetilformamida, y en presencia de cloruro de *ter*-butildimetilsililo e imidazol.

5.2.8 Preparación del compuesto (XI)

- 35 El compuesto de la fórmula (XI) puede prepararse utilizando métodos conocidos por los expertos en la técnica. Por ejemplo, la preparación de un compuesto de fórmula (XI), en donde L¹ es metoxi, se ha divulgado en publicación de patente US N.º 2011/0196150.

En una realización, en este documento se proporciona un proceso para preparar un compuesto de fórmula (XI), que comprende(paso 8) hacer reaccionar ácido 3-hidroxi-2-metilbenzoico con un alcohol en condiciones convenientes para esterificación.

- 40 Los métodos para preparar un éster de un ácido son bien conocidos por los expertos en la técnica. En algunas realizaciones, la esterificación ocurre haciendo reaccionar el ácido con un alcohol en condición ácida. En una

realización de ejemplo, el alcohol es metanol y la reacción ocurre en presencia de ácido sulfúrico.

5.2.9 Realizaciones adicionales

En una realización, se proporciona aquí un proceso para preparar una (S)-3-(4-((4-(morfolinometil) bencil)oxi)-1-oxoisindolin-2-il)piperidin-2,6-diona enantioméricamente enriquecida o enantioméricamente pura, en donde Y es hidrógeno, R es *ter*-butilo, y el paso 1.1 y el paso 1.2 ocurren en un recipiente en presencia de ácido bencensulfónico; donde L es cloro, y el paso 2 ocurre en la presencia de K₂CO₃.

En una realización, se proporciona aquí un proceso para preparar una (S)-3-(4-((4-(morfolinometil)bencil)oxi)-1-oxoisindolin-2-il) piperidin-2,6-diona enantioméricamente enriquecida o enantioméricamente pura, en donde Y es el hidrógeno, R es *ter*-butilo, y el paso 1.1 y el paso 1.2 ocurren en un recipiente en presencia de ácido bencensulfónico; donde L es cloro, y el paso 2 ocurre en la presencia de K₂CO₃; donde el paso 3.1 se produce en un disolvente de acetato de isopropilo, la temperatura de reacción es la temperatura ambiente, el tiempo de reacción es de 20 horas a no más de 24 horas, y el cociente molar del compuesto de fórmula (VI) a la morfolina es 1:1,5; y el compuesto de fórmula (V) es opcionalmente purificado por extracción selectiva en metanol.

En una realización, se proporciona aquí un proceso para preparar una (S)-3-(4-((4-(morfolinometil) bencil)oxi)-1-oxoisindolin-2-il)piperidin-2,6-diona enantioméricamente enriquecida o enantioméricamente pura, en donde Y es el hidrógeno, R es *ter*-butilo, y el paso 1.1 y el paso 1.2 ocurren en un recipiente en presencia de ácido bencensulfónico; donde L es cloro, y el paso 2 ocurre en la presencia de K₂CO₃; donde R¹ es *t*-butildimetilsililo (TBDMS), el paso 4 ocurre en metanol en presencia de fluoruro de tetrabutilamonio (TBAF).

En una realización, se proporciona aquí un proceso para preparar una (S)-3-(4-((4-(morfolinometil)bencil)oxi)-1-oxoisindolin-2-il) piperidin-2,6-diona enantioméricamente enriquecida o enantioméricamente pura, o su sal farmacéutica aceptable, que comprende:

(paso 1.1) transformar un compuesto enantioméricamente enriquecido o enantioméricamente puro de la fórmula (II), o de una sal del mismo, en un compuesto enantioméricamente enriquecido o enantioméricamente puro de la fórmula (III), o una sal del mismo, en condiciones convenientes para la transformación de éster en ácido; donde el paso 1.1 se produce en presencia de un ácido;

(paso 1.2) ciclar el compuesto enantioméricamente enriquecido o enantioméricamente puro de la fórmula (III) en un compuesto enantioméricamente enriquecido o enantioméricamente puro de la fórmula (I-a) en condiciones convenientes para la ciclación;

(paso 1.3) donde Y no es hidrógeno, desprotegiendo el compuesto enantioméricamente enriquecido o enantioméricamente puro de la fórmula (I-a) en un compuesto enantioméricamente enriquecido o enantioméricamente puro de la fórmula (I) en condiciones convenientes para la desprotección; y

(paso 1.4), opcionalmente, transformar el compuesto enantioméricamente enriquecido o enantioméricamente puro de la fórmula (I) en una sal farmacéutica aceptable del mismo en condiciones aptas para la formación de sal;

en donde el paso 1.1 y el paso 1.2 ocurren en un recipiente; y donde el compuesto enantioméricamente enriquecido o enantioméricamente puro de la fórmula (II) es preparado por un proceso que comprende: (paso 2) poner en contacto un compuesto enantioméricamente enriquecido o enantioméricamente puro de la fórmula (IV) con un compuesto con la fórmula (V), o una sal del mismo, en condiciones convenientes para el desplazamiento; donde el compuesto de la fórmula (V) se prepara por un proceso que comprende:

(paso 3.1) en contacto con un compuesto de fórmula (VI) con morfolina, o una sal de la misma, en condiciones adecuadas para el desplazamiento; y

(paso 3.2), opcionalmente, purificar el compuesto de fórmula (V) mediante extracción selectiva;

donde el compuesto enantioméricamente enriquecido o enantioméricamente puro de la fórmula (IV) es preparado por un proceso que comprende: (paso 4) desproteger un compuesto enantioméricamente enriquecido o enantioméricamente puro de la fórmula (VII) en condiciones convenientes para la desprotección; donde el compuesto enantioméricamente enriquecido o enantioméricamente puro de la fórmula (VII) es preparado por un proceso que comprende: (paso 5) poner en contacto con un compuesto de fórmula (VIII) con un compuesto enantioméricamente enriquecido o enantioméricamente puro de la fórmula (IX), o una sal del mismo, en condiciones convenientes para la ciclación; donde el compuesto de la fórmula (VIII) se prepara por un proceso que comprende: (paso 6) halogenar un compuesto de la fórmula (X) en su posición bencílica en condiciones convenientes para la halogenación; donde el compuesto de la fórmula (X) es preparado por un proceso que comprende: (paso 7) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (XI) con un grupo protector en condiciones adecuadas para la protección; donde el compuesto de la fórmula (XI) se prepara por un proceso que comprende: (paso 8) hacer reaccionar ácido 3-hidroxi-2-metilbenzoico con un alcohol en condiciones convenientes para esterificación. en donde R, R¹, R², Y, L, L¹, y L² son como se definen antes y en la presente.

Todas las combinaciones de las realizaciones anteriores están abarcadas por esta invención.

Debe entenderse que los procesos de la presente invención son también adecuados para la preparación del enantiómero R o el racemato de 3-(4-((4-(morfolinometil)bencil)oxi)-1-oxoisindolin-2-il) piperidin-2,6-diona, a través de la sustitución el compuesto de fórmula (IX) con su correspondiente enantiómero R o racemato. Además, la racemización de 3-(4-((4-(morfolinometil)bencil)oxi)-1-oxoisindolin-2-il) piperidin-2,6-diona puede ser sintetizada por la racemización de cualquier compuesto enantioméricamente enriquecido o puro en la ruta sintética según los métodos conocidos en la técnica y proporcionados aquí.

5.3 Mejora de la enantiopureza

También se describen en este documento métodos para aumentar la enantiopureza de un compuesto de fórmula (I), o una sal y/o solvato del mismo. En general, la enantiopureza puede aumentarse mediante recristalización o trituración en condiciones que conducen a un ee_{e} óptimo.

También se describe en este documento un proceso para aumentar o mejorar la enantiopureza de (S)-3-(4-((4-(morfolinometil)bencil)oxi)-1-oxoisindolin-2-il)piperidin-2,6-diona, o una sal y/o solvato, que comprende la recristalización o la trituración de una primera muestra de (S)-3-(4-((4-(morfolinometil)bencil)oxi)-1-oxoisindolin-2-il) piperidin-2,6-diona, o una sal y/o solvato del mismo, en un disolvente o una mezcla de disolventes, resultando en una segunda muestra de (S)-3-(4-((4-(morfolinometil)bencil)oxi)-1-oxoisindolin-2-il) piperidin-2,6-diona, o una sal y/o solvato del mismo, en donde la segunda muestra tiene un ee más alto que la primera muestra.

La enantiopureza puede incrementarse por recristalización. La enantiopureza se puede aumentar por trituración.

La enantiopureza puede aumentar en 1%, 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30% o más después de la recristalización o trituración en comparación con la enantiopureza antes de la recristalización o trituración.

La primera muestra de (S)-3-(4-((4-(morfolinometil)bencil)oxi)-1-oxoisindolin-2-il)piperidin-2,6-diona (*es decir*, la muestra cuya enantiopureza debe aumentarse) puede estar en forma anhidra, forma de base libre, forma de hidrato, forma de solvato, forma de sal, o cualquier combinación de ellas. La primera muestra puede estar en la forma de base libre anhidra. La primera muestra puede estar en la forma de hidrato de la base libre. La primera muestra puede estar en la forma de solvato de THF de base libre. La primera muestra puede estar en la forma de sal de HCl. La primera muestra puede estar en la forma de sal de HCl anhidra.

El ee de la primera muestra puede ser del 0% a aproximadamente el 95%. El ee de la primera muestra puede ser de aproximadamente el 25% a aproximadamente el 90%. El ee de la primera muestra puede ser de aproximadamente el 50% a aproximadamente el 80%. El ee de la primera muestra puede ser de aproximadamente el 75%.

La recristalización o la trituración pueden producirse en cualquier disolvente o en cualquier combinación de disolventes. El disolvente es o la combinación de disolventes puede contener éter dietílico, 1,4-dioxano, tetrahidrofurano, acetato de etilo, acetato de isopropilo, acetonitrilo, metanol, etanol, alcohol isopropílico, dimetilformamida, dimetilsulfóxido, glima, diglima, dimetilacetamida o N-metil-2-pirrolidona. El disolvente puede ser acetonitrilo. El disolvente puede ser tetrahidrofurano.

El disolvente puede ser un alcohol. El disolvente puede ser metanol.

El disolvente puede ser una mezcla de alcohol y agua. El disolvente puede ser una mezcla de alcohol isopropílico y agua. El disolvente puede ser una mezcla 90:10 de alcohol isopropílico y agua. El disolvente puede ser una mezcla 95:5 de alcohol isopropílico y agua.

La recristalización o la trituración pueden producirse a cualquier temperatura. La temperatura puede ser de aproximadamente 0 °C a aproximadamente 100 °C. La temperatura puede ser de aproximadamente 10 °C a aproximadamente 80 °C. La temperatura puede ser de aproximadamente 22 °C. La temperatura puede ser de aproximadamente 55 °C.

La segunda muestra de (S)-3-(4-((4-(morfolinometil)bencil)oxi)-1-oxoisindolin-2-il) piperidin-2,6-diona (*es decir*, el compuesto después del aumento de la enantiopureza) puede estar en una misma forma o una forma diferente a la de la primera muestra de (S)-3-(4-((4-(morfolinometil)bencil)oxi)-1-oxoisindolin-2-il) piperidin-2,6-diona. La segunda muestra puede estar en una forma diferente a la de la primera muestra. La segunda muestra puede estar en la misma forma que la de la primera muestra. Tanto la primera como la segunda muestras pueden estar en la forma de sal de HCl.

El ee de la segunda muestra es más alto que el ee de la primera muestra. El ee de la segunda muestra puede ser no menos que cerca de 50%, no menos que el cerca de 60%, no menos que el cerca de 70%, no menos que el cerca de 80%, no menos que el cerca de 85%, no menos que el cerca de 90%, no menos que el cerca de 91%, no menos que el cerca de 92%, no menos que cerca de 93%, no menos que cerca de 94%, no menos que el cerca de 95%, no menos que el cerca de 96%, no menos que el cerca de 97%, no menos que el cerca de 98%, no menos que el cerca de 99%, no menos que el cerca de 99,5%, no menos que el cerca de 99,9%, no menos de aproximadamente 99,99%,

o aproximadamente 100%.

La primera muestra de (S)-3-(4-((4-(morfolinometil)encil)oxi)-1-oxoisindolin-2-il) piperidin-2,6-diona puede estar en la forma de sal de HCl que tiene un ee de 75%, la trituración se produce en metanol a 55 °C, lo que resulta en una segunda muestra de (S)-3-(4-((4-(morfolinometil)encil)oxi)-1-oxoisindolin-2-il) piperidin-2,6-diona en la forma de sal de HCl que tiene un ee de 97,5%.

Todas las combinaciones de las realizaciones anteriores están abarcadas por esta invención.

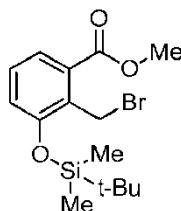
6.EJEMPLOS

Como se utiliza en este documento, los símbolos y convenciones utilizados en estos procesos, esquemas y ejemplos, independientemente de si una abreviatura concreta está específicamente definida, son consistentes con las utilizadas en la literatura científica contemporánea, por ejemplo, Journal of the American Chemical Society or the Journal of Biological Chemistry. Concretamente, pero sin limitación, se pueden utilizar las siguientes abreviaturas en los ejemplos y a lo largo de la especificación: g (gramos); mg (miligramos); mL (mililitros); μ L (microlitros); M (molar); mM (milimolar); μ M (micromolar); eq.(equivalente); mmol (milimoles); Hz (Hertz); MHz (megahercios); hr o hrs (hora u horas); min (minutos); y MS (espectrometría de masas). A menos que se especifique lo contrario, el contenido de agua en un compuesto proporcionado aquí está determinado por el método de Karl Fisher (KF).

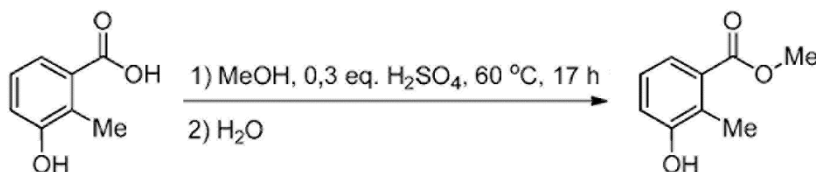
Para todos los ejemplos siguientes, a menos que se especifique lo contrario, se pueden utilizar métodos estándar de elaboración y purificación conocidos por los expertos en la técnica. A menos que se especifique lo contrario, todas las temperaturas se expresan en °C (grados centígrados). Todas las reacciones se realizaron a temperatura ambiente a menos que se indique lo contrario. Las metodologías sintéticas ilustradas en este documento están destinadas a ejemplificar la química aplicable mediante el uso de ejemplos específicos y no son indicativas del alcance de la divulgación.

Ejemplo 1

Síntesis de 2-(bromometil)-3-((*ter*-butildimetilsilil)oxi)benzoato de metilo

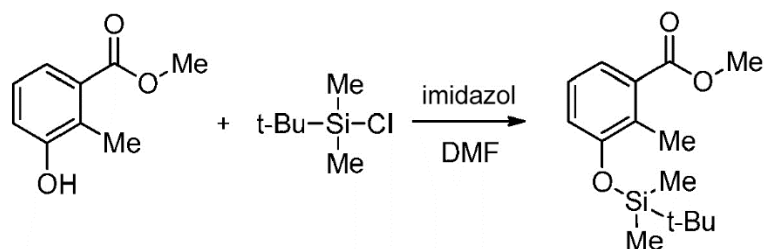


Etapa 1:



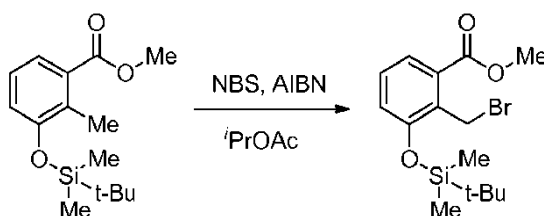
El ácido 3-hidroxi-2-metilbenzoico (250 g, 1,32 mol) fue agregado al metanol (2500 mL, 10X) en un matraz con camisa inferior de tres bocas bajo nitrógeno. Se añadió ácido sulfúrico (48,3 g, 0,49 mol) a la solución anterior. La mezcla se calentó a 60 °C y se agitó durante 8 a 17 horas. Una vez que la conversión fue >98%, la mezcla se destiló atmosféricamente a 3X volumen. El residuo se enfrió a 20 °C y se añadió lentamente al agua (500 mL, 2X) durante al menos 30 minutos. Se añadieron semillas (2 g, 0,01 X) y la mezcla se agitó a 20 °C durante al menos 1 hora. Se añadió agua (1500 mL, 6X) a 20 °C durante al menos 3 horas y la mezcla se agitó a 20 °C durante al menos una hora adicional. El sólido se filtró y se lavó tres veces con agua 9:1: metanol (500 mL, 2X cada uno) hasta el pH $\geq$ 3. El sólido se secó bajo vacío de 35 a 45 °C hasta KF $\leq$ 0,1% para dar 3-hidroxi-2-metilbenzoato de metilo (235,3 g, 86% rendimiento); ^1H RMN (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 9.68 (s, 1H), 7.18 (dd, J = 7.5, 1.2 Hz, 1H), 7.08 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.00 (dd, J = 8.1, 1.2 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 2.29 (s, 3H) ppm.

Etapa 2:



Se agregó 3-hidroxi-2-metilbenzoato de metilo (110 g, 662 mmol) a DMF (660 ml, 6X) en un reactor de goteo inferior con camisa de 3 litros. La mezcla se enfrió a 5 °C, y se añadió imidazol (113 g, 1655 mmol, 1.03 X) a la solución. Se añadió cloruro de *ter*-butildimetilsililo (110 g, 728 mmol, 1x) y la mezcla se agitó a 5 °C durante 1 hora. La mezcla se calentó hasta 20 °C y se agitó durante al menos 2 horas hasta que no se dejó más del 0,2% del fenol inicial. Se añadió acetato de isopropilo (770 mL, 7X), luego se añadió agua (1100 mL, 10X) lentamente, manteniendo la temperatura por debajo de 30 °C. La mezcla se agitó, se depositó y se separó. La capa orgánica se lavó tres veces más con agua (770 mL, 7X cada una) y se destiló en vacío a 40 a 55 °C a 6X de volumen y hasta que KF no fuera más del 0,05%. El producto 3-((*ter*-butildimetilsilil)oxi)-2-metilbenzoato de metilo se almacenó como solución de acetato de isopropilo, que fue utilizado en el paso siguiente sin la purificación adicional (esperado 168 g, rendimiento del 90%); ¹H RMN (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 7.15 (dd, *J* = 7.8, 1.2 Hz, 1H), 6.97 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.82 (dd, *J* = 8.1, 1.2 Hz, 1H), 3.60 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 0.97 (s, 9H), 0.18 (s, 6H) ppm.

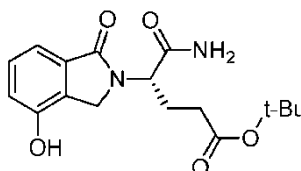
Etapas 3:



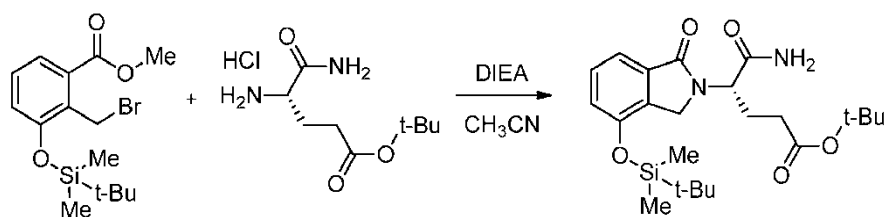
La solución de acetato de isopropilo de 3-((*ter*-butildimetilsilil)oxi)-2-metilbenzoato de metilo (157 g, 560 mmol, del paso 2, con una cantidad de fenol libre de residuos ≤ 0,2%) se añadió a un reactor de goteo inferior con camisa de 3 litros. Se añadió acetato de isopropilo adicional y la mezcla se destiló en vacío a 40 a 55 °C, si fuera necesario, para llevar el volumen total a alrededor de 9X (1410 mL, KF ≤ 0,05%). Se agregaron a la solución 1-bromopirrolidin-2,5-diona (NBS, 103,6 g, 580 mmol, 0,66 X) y 2,2'-(diazene-1,2-diil)bis(2-metilpropanonitrilo) (AIBN, 1,9 g, 11 mmol, 0.012X). La mezcla de reacción se calentó a 70 °C durante al menos 2 horas y se agitó a 70 °C durante 2 horas. El color cambió de naranja a amarillo. Si la conversión fue inferior al 95%, se añadieron 0,05 equivalentes molares de NBS y la mezcla se agitó a 70 °C durante 1 hora. El proceso se repitió, en necesario, hasta que la conversión alcanzó el 95%. La mezcla se enfrió a 20 °C y se mantuvo a 20 °C durante al menos 1 hora. El sólido (succinimida) se filtró y se lavó con acetato de isopropilo (75 mL, 0,5 X). El filtrado se lavó con solución de sulfito sódico (157 g, 1X) en agua (1413 mL, 9X), seguido de agua (315 mL, 2X). La capa orgánica se destiló al vacío a 30 a 40 °C a ~2x volumen. Se añadió acetato de isopropilo adicional (315 mL, 2X) y se destiló de nuevo al volumen 2X, si fuera necesario, hasta que KF no fuera más del 0,1%. Luego, la capa orgánica se destiló a 30 a 40 °C para dar 2-(bromometil)-3-((*ter*-butildimetilsilil)oxi)benzoato de metilo como un aceite (esperado 180 g, 90% rendimiento); ¹H RMN (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 7.47 (dd, *J* = 7.8, 1.2 Hz, 1H), 7.37 (t, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.15 (dd, *J* = 8.1, 1.2 Hz, 1H), 4.96 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 1.03 (s, 9H), 0.30 (s, 6H) ppm.

Ejemplo 2

Síntesis de (S)-*ter*-Butil 5-amino-4-(4-hidroxi-1-oxoisindolin-2-il)-5-oxopentanoato

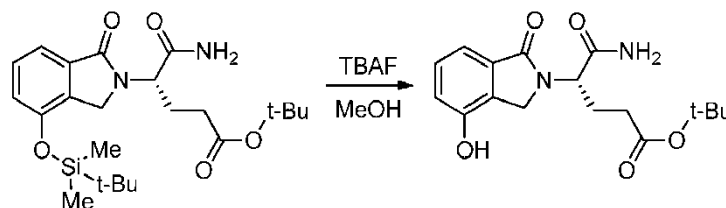


Etapas 1:



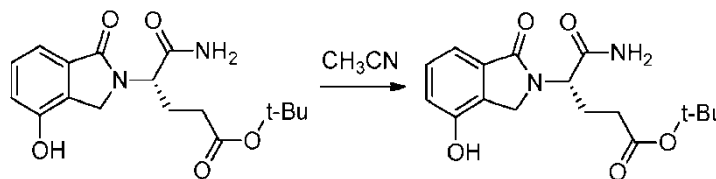
Se añadieron 2-(bromometil)-3-((*ter*-butildimetilsilil)oxi)benzoato de metilo (250 g, 696 mmol) y (*S*)-*ter*-butilo 4,5-diamino-5-oxopentanoato clorhidrato (183 g, 765 mmol) a acetonitrilo (2150 ml, 8.6 X) en un recipiente de goteo inferior con camisa de 5 litros con agitación superior bajo nitrógeno. Se agregó diisopropiletilamina (DIEA, 303 mL, 1.74 mmol, 1.2 X), y la mezcla se calentó de 45 a 50 °C durante 24 a 45 horas. Una vez que la conversión fue $\geq 97\%$, la mezcla se destiló bajo vacío por debajo de 50 °C a 4X de volumen. Se preparó una solución acuosa de lavado de KH_2PO_4 (190 g, 1.32 mmol, 0.75 x) en agua (2500 ml, 10X) en un recipiente separado. La mezcla de la reacción se enfrió a 20 a 25 °C, y se añadió éter *ter*-butílico (MTBE, 1500 mL, 6X). La mezcla se lavó dos veces con la mitad de la solución de fosfato y dos veces con agua (500 mL, 2X). La mezcla se destiló atmosféricamente a 4X de volumen (1000 mL). Se añadió MTBE adicional y la mezcla se destiló de nuevo al volumen 4X, si fuera necesario, hasta que KF fuera $\leq 0.2\%$. Luego se añadió metanol (1500 mL, 6X) y la mezcla se destiló al vacío de 25 a 35 °C a 4X de volumen. Se añadió metanol adicional y la mezcla se destiló de nuevo al volumen 4X, si fuera necesario, hasta que el MTBE no fuera más del 5% con respecto al metanol por mol. El (*S*)-*ter*-Butil 5-amino-4-(4-((*ter*-butildimetilsilil)oxi)-1-oxoisindolin-2-il)-5-oxopentanoato crudo se usó en el paso siguiente sin purificación adicional.

Etap 2:



Se añadió metanol (1500 ml, 6X) al (*S*)-*ter*-Butil 5-amino-4-(4-((*ter*-butildimetilsilil)oxi)-1-oxoisindolin-2-il)-5-oxopentanoato crudo del paso 1. El fluoruro de tetrabutilamonio trihidrato (35 g, 0.14 X) se añadió. La mezcla se agitó a 15 a 25 °C durante 12 a 24 horas. La agitación se prolongó, si fuera necesario, hasta que la conversión alcanzara el 99.5%. La mezcla se destiló al vacío por debajo de 45 °C a 3.5 a 4X de volumen (875 a 1000 mL). El deflector se insertó en el reactor, la temperatura se ajustó a 15 a 25 °C, y se añadieron semillas (1.25 g, 0.005 X). Se añadió agua (1750 mL, 7X) durante 7 horas. La mezcla se agitó durante 12 a 24 horas. El sólido se filtró, se lavó con agua (500 mL, 2X) y se secó a presión reducida con purga de nitrógeno a 40 °C hasta KF $\leq 0.5\%$. El (*S*)-*ter*-Butil 5-amino-4-(4-hidroxi-1-oxoisindolin-2-il)-5-oxopentanoato crudo se usó en el paso siguiente sin purificación adicional.

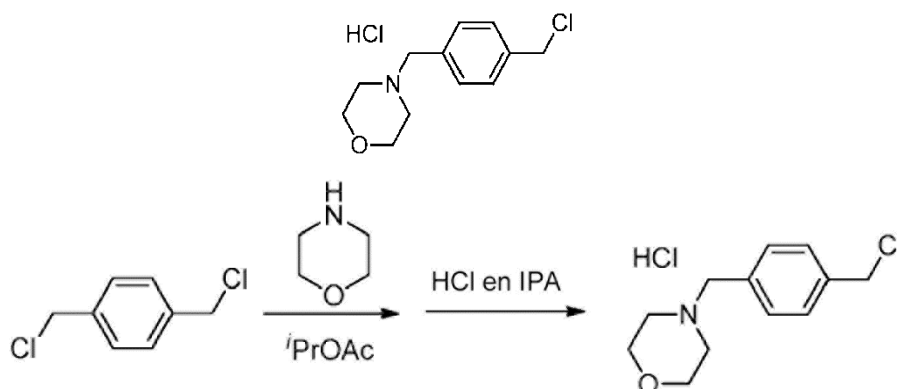
Etap 3:



El (*S*)-*ter*-Butil 5-amino-4-(4-hidroxi-1-oxoisindolin-2-il)-5-oxopentanoato crudo del paso 2 se añadió a acetonitrilo (750 ml, 3x) en un frasco de 2 litros con agitación aérea, termocupla y atmósfera de nitrógeno. La mezcla se calentó a 60 a 70 °C y se agitó en esta gama durante 4 a 5 horas. La mezcla se enfrió a 15 a 25 °C durante 4 a 5 horas y se agitó en este rango durante 12 a 24 horas. El sólido se filtró, se lavó con acetonitrilo (250 mL, 1X), y se secó a presión reducida con barrido de nitrógeno a 35 a 45 °C hasta la pérdida de secado (LOD) $\leq 1\%$ para dar (*S*)-*ter*-butil 5-amino-4-(4-hidroxi-1-oxoisindolin-2-il)-5-oxopentanoato (182 g, 78% de rendimiento); MS *m/z*: 335.1 (M+1); ^1H RMN (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 10.03 (s, 1H), 7.56 (br s, 1H), 7.31 (dd, $J = 7.8, 7.8$ Hz, 1H), 7.18 (br s, 1H), 7.15 (dd, $J = 7.5, 0.6$ Hz, 1H), 6.98 (dd, $J = 7.8, 0.6$ Hz, 1H), 4.71 (dd, $J = 10.2, 4.2$ Hz, 1H), 4.49 (d, $J = 17.7$ Hz, 1H), 4.32 (d, $J = 17.4$ Hz, 1H), 2.21 - 1.93 (m, 4H), 1.34 (s, 9H) ppm.

Ejemplo 3

Síntesis de clorhidrato de 4-(4-(clorometil)bencil)morfolina

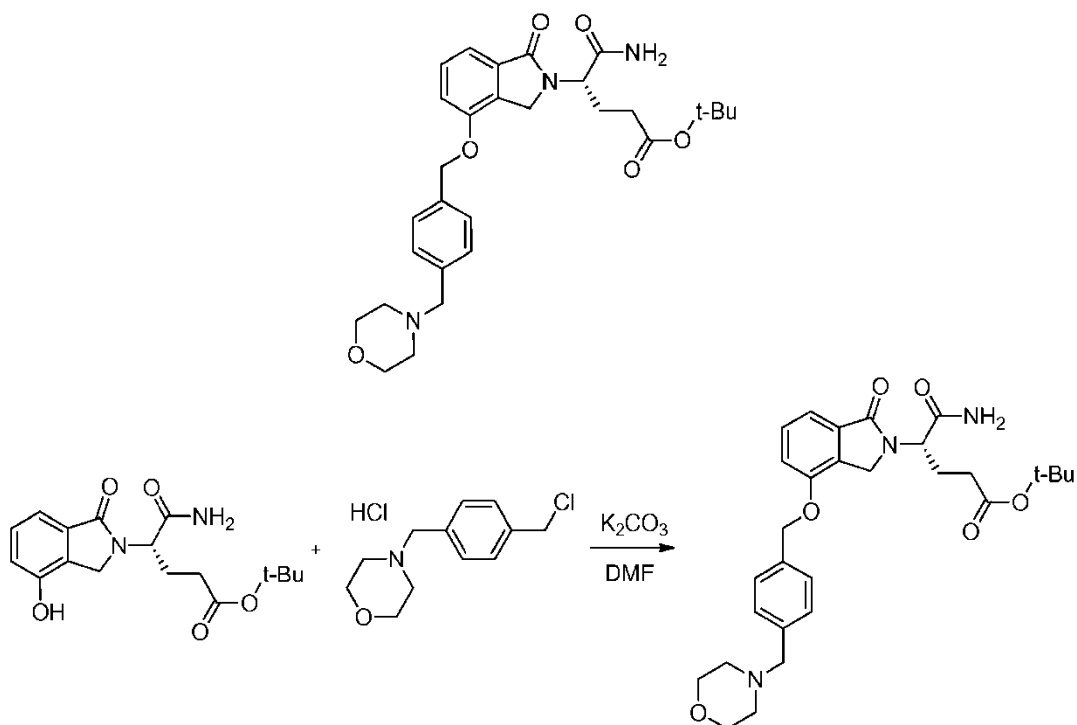


Se añadió 1, 4-bis (clorometil)benceno (50 g, 286 mmol) al acetato de isopropilo (500 ml, 10X) en un recipiente de reacción. Una vez que el sólido se disolvió, se añadió morfolina (37,5 mL, 428 mmol) en una sola porción. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 a no más de 24 horas. El sólido (morfolina-HCl y subproducto de bis-morfolina) se filtró y se lavó con acetato de isopropilo (50 mL). El filtrado se lavó dos veces con agua (125 mL) y una vez con 5% de salmuera (100 mL). La fase orgánica se secó azeotrópicamente o con MgSO_4 . Se añadió HCl en 2-propanol (IPA, 50 mL, 5-6 N) a la fase orgánica seca. Los primeros 20 mL se agregaron lentamente para establecer un buen lecho de semilla. El sólido blanco resultante se filtró, se lavó con acetato de isopropilo (100 mL), se secó en el filtro a peso constante para dar producto crudo (39,4 g, incluyendo producto al 80,3% y 19,7% de subproducto de bis-morfolina, 56,4% rendimiento).

El producto crudo (2,0 g, al 80,3%, 48,8 mmol) se añadió al metanol (20 ml, 10X), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. El sólido (subproducto de bis-morfolina) se filtró y no se enjuagó. El acetato de isopropilo (20 mL) se añadió al filtrado, y el metanol se eliminó por destilación a presión atmosférica. La remoción de metanol se consideró suficientemente completa cuando la temperatura de cabeza cayó rápidamente de la temperatura de ebullición del metanol (64-65 °C). La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se agitó durante la noche. El sólido resultante se filtró por filtración rápida de vacío, se lavó con acetato de isopropilo (1-2 mL), se secó en embudo sobre vacío a peso constante, para dar clorhidrato de 4-(4-(clorometil)benzil)morfolina en forma de producto de cristal blanco (1,3 g, 81% de rendimiento); MS m/z : 226.1, 228.0 ($M+1$); ^1H RMN (DMSO-d_6 , 300 MHz) δ 11.56 (br s, 1H), 7.65 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.51 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 4.79 (s, 2H), 4.32 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 3.94 - 3.78 (m, 4H), 3.20 - 3.00 (m, 4H) ppm; ^{13}C RMN (DMSO-d_6 , 75 MHz) δ 138.9, 131.8, 129.3, 129.1, 63.0, 58.4, 50.6, 45.5 ppm.

Ejemplo 4

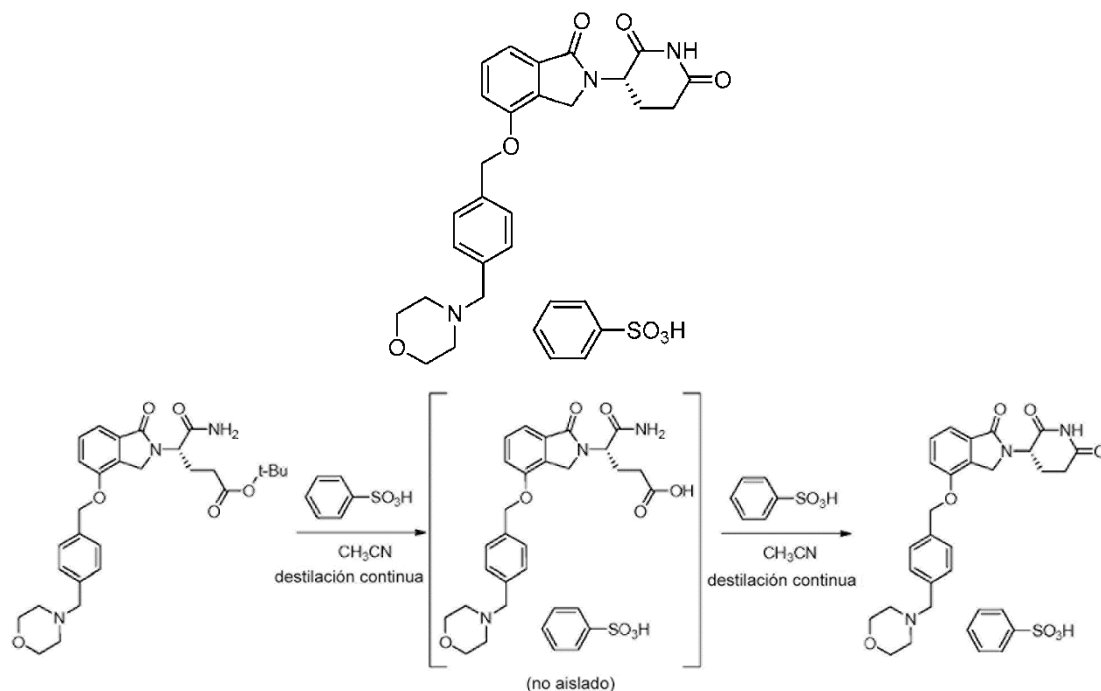
Síntesis de (S)-*ter*-butil 5-amino-4-(4-((4-(morfolinometil)benzil)oxi)-1-oxoisindolin-2-il) -5-oxopentanoato



(*S*)-*ter*-Butil 5-amino-4-(4-hidroxi-1-oxoisindolin-2-il) -5-oxopentanoato (160 g), clorhidrato de 4-(4-(clorometil)bencil)morfolina (138 g, 0.87 x) y carbonato de potasio (165 g, 1.04 x) se agregaron a DMF (960 mL, 6X) en un recipiente con camisa de 5 litros. La mezcla se calentó a 40 a 50 °C y se agitó en esta gama durante 12 a 24 horas. La mezcla se enfrió a 25 a 35 °C, luego se añadió acetato de etilo (1600 mL, 10X) y agua (1600 mL, 10X). La mezcla se agitó a 25 a 35 °C, se depositó y se dividió. Se añadieron acetato de etilo adicional (800 mL, 5X) y agua (800 mL, 5X). La mezcla se agitó a 25 a 35 °C, se depositó y se dividió. La fase orgánica combinada se lavó cuatro veces con agua (400 mL, 2.5 X). La fase orgánica se destiló al vacío por debajo de 50 °C a 6X de volumen. El acetato de etilo adicional (2880 mL, 18X) se añadió continuamente, y la destilación se continuó para mantener aprox. el volumen 6X. La temperatura se ajustó a 40 a 45 °C, luego se añadieron semillas (0,8 g, 0.005 X). La mezcla se mantuvo durante unos 30 minutos para construir el lecho de semilla, luego el heptano (960 mL, 6X) se añadió durante aproximadamente 1,5 horas. La mezcla se enfrió a 15 a 25 °C durante aproximadamente 1 a 1,5 horas, se agitó a 15 a 25 °C durante al menos una hora, y se mantuvo durante 16 horas. El sólido se filtró, se lavó con heptano: acetato de etilo (5X total, 2.5 X Heptano, 2.5 X acetato de etilo), y se secó a presión reducida con barrido de nitrógeno a 35 a 45 °C hasta LOD ≤ 1%, para dar (*S*)-*ter*-butil 5-amino-4-(4-((4-(morfolinometil)bencil)oxi)-1-oxoisindolin-2-il)-5-oxopentanoato como sólido blanco (215,3 g, 86% de rendimiento); MS *m/z*: 524.3 (M+1); ¹H RMN (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 7.57 (br s, 1H), 7.48 - 7.43 (m, 3H), 7.34 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.29 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.19 (br s, 1H), 5.21 (s, 2H), 4.71 (dd, *J* = 10.2, 4.2 Hz, 1H), 4.54 (d, *J* = 17.4 Hz, 1H), 4.40 (d, *J* = 17.7 Hz, 1H), 3.56 (dd, *J* = 4.5, 4.5 Hz, 4H), 3.45 (s, 2H), 2.34 (dd, *J* = 4.5, 4.5 Hz, 4H), 2.15 - 1.99 (m, 4H), 1.32 (s, 9H) ppm; ¹³C RMN (DMSO-d₆, 75 MHz) δ 171.8, 171.3, 167.8, 153.4, 137.7, 135.3, 133.3, 130.2, 129.5, 129.0, 127.6, 115.1, 114.6, 79.7, 69.4, 66.2, 62.1, 53.5, 53.1, 44.8, 31.8, 27.6, 24.8 ppm.

Ejemplo 5

Síntesis de besilato de (*S*)-3-(4-((4-(morfolinometil)bencil)oxi)-1-oxoisindolin-2-il) piperidin-2, 6-diona



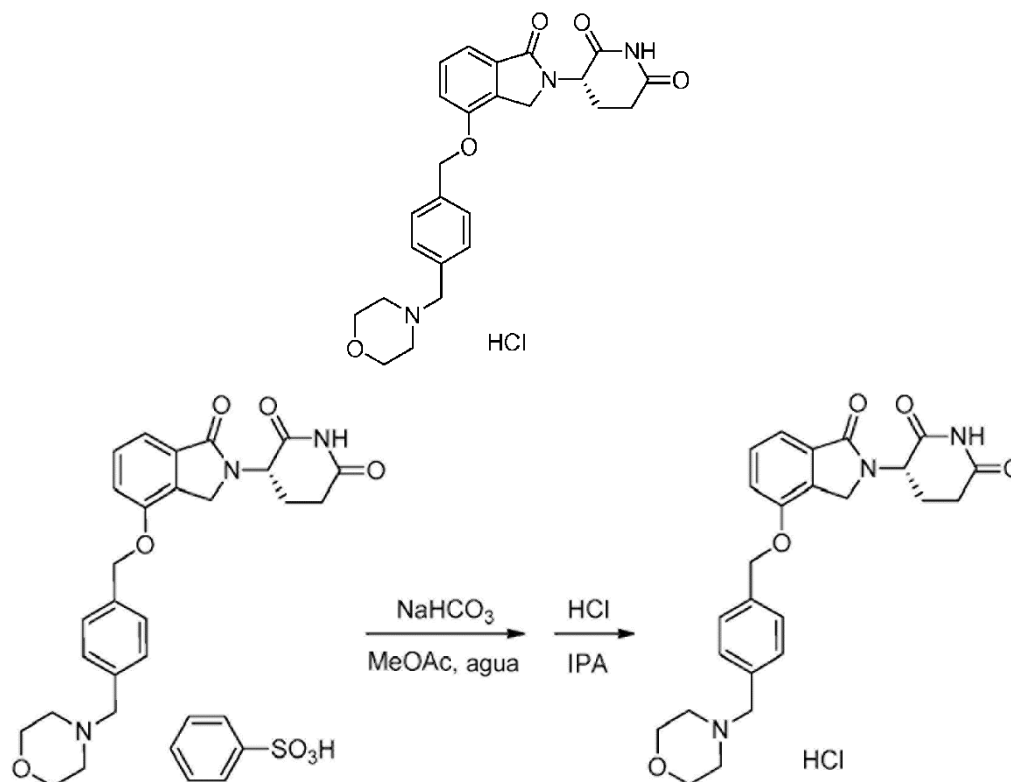
Se añadió ácido bencensulfónico (68,7 g, 0.39 x) a acetonitrilo (1400 mL, 8X) en un frasco con camisa de 5 litros equipado con agitación superior, termocupla, embudo de adición y una trampa Dean Stark con condensador, con nitrógeno que fluye del embudo de adición sobre la reacción y fuera del condensador. La mezcla se destiló atmosféricamente en forma continua con acetonitrilo, si es necesario, hasta KF ≤ 0,1%. Luego se añadió (*S*)-*ter*-butil 5-amino-4-(4-((4-(morfolinometil)bencil)oxi)-1-oxoisindolin-2-il) -5-oxopentanoato (175 g, 1x). La mezcla se destiló a 90 °C a una velocidad de 1 a 3X volumen de acetonitrilo por hora durante 4 horas. Se añadieron semillas (1,75 g, 0,01 X, como una mezcla en 17,5 mL de acetonitrilo). La mezcla se destiló continuamente a una velocidad de 1 a 3X de volumen de acetonitrilo por hora durante 4 a 5 horas adicionales (8 a 9 horas en total). La mezcla se enfrió a 15 a 25 °C durante aproximadamente 1 a 4 horas, y agitó a 15 a 25 °C durante al menos 1 hora. El sólido se filtró, se lavó con acetonitrilo (350 mL, 2x), y se secó a presión reducida a 35 a 50 °C con purga de nitrógeno, para dar besilato de (*S*)-3-(4-((4-(morfolinometil)bencil)oxi) -1-oxoisindolin-2-il)piperidin-2,6-diona como sólido blanco (169,1 g, 83% de rendimiento); MS *m/z*: 450.3 (M+1); ¹H RMN (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 10.98 (s, 1H), 9.74 (br s, 1H), 7.61 - 7.56 (m, 4H), 7.53 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.48 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.53 - 7.26 (m, 5H), 5.31 (s, 2H), 5.12 (dd, *J* = 13.2, 5.1 Hz, 1H), 4.44 (d, *J* = 17.4 Hz, 1H), 4.37 (br d, *J* = 4.8 Hz, 2H), 4.27 (d, *J* = 17.4 Hz, 1H), 3.96 (br d, *J* = 12.6 Hz, 2H), 3.61 (br dd, *J* = 11.4, 11.4 Hz, 2H), 3.26 (br d, *J* = 12.3 Hz, 2H), 3.17 - 3.10 (m, 2H), 2.92 (ddd, *J* = 17.7, 13.8, 5.4 Hz, 1H), 2.59 (br d, *J* = 16.5 Hz, 1H), 2.43 (dddd, *J* = 17.4, 13.2, 13.2, 4.2 Hz, 1H), 2.01 - 1.97 (m, 1H) ppm; ¹³C RMN (DMSO-d₆, 75 MHz)

δ 172.9, 171.0, 168.0, 153.3, 148.2, 138.3, 133.4, 131.5, 130.0, 129.9, 128.8, 128.5, 127.9, 127.7, 125.5, 115.4, 115.0, 69.0, 63.2, 59.0, 51.6, 50.9, 45.1, 31.2, 22.4 ppm.

Ejemplo 6

Síntesis de besilato de (S)-3-(4-((4-(morfolinometil)bencil)oxi)-1-oxoisindolin-2-il) piperidin-2, 6-diona

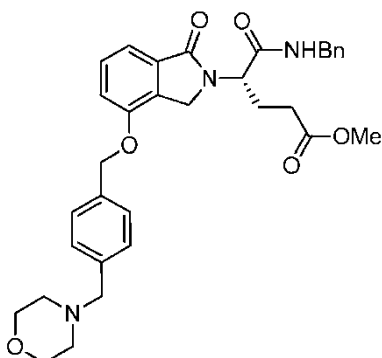
5



Besilato de (S)-3-(4-((4-(morfolinometil)bencil)oxi)-1-oxoisindolin-2-il) piperidin-2,6-diona (75 g, 1x) y bicarbonato de sodio (11,4 g, 0.15 x) se agregaron al acetato de metilo (1350 ml, 18x) y agua (300 ml, 4x) en un 3 litro recipiente de goteo inferior con camisa con agitación superior y camisa de nitrógeno. La mezcla se agitó a 15 a 25 °C hasta que el sólido se disolvió. La mezcla se depositó y se dividió. Se añadió agua (75 mL, 1X) a la fase orgánica, se agitó durante 5 minutos a 15 a 25 °C, se depositó y se dividió. Se añadió 6M HCl (24,7 mL, 0.33 X) al isopropanol (IPA, 300 mL, 4X) en un recipiente separado con buena agitación. Las semillas (1,5 g, 0.02 X) se agregaron a la solución HCl/IPA y la temperatura se ajustó a 35 a 45 °C. La solución de acetato de metilo se añadió a la solución de HCl/IPA durante 4 a 5 horas. Después de la adición, la mezcla se agitó a 40 °C durante 0,5 horas, se enfrió a 22 °C durante 0,5 horas, y se mantuvo a 22 °C durante la noche (~16 horas). El sólido se filtró, se lavó dos veces con acetato de metilo (225 mL, 3X, cada vez), y se secó a presión reducida con purga de nitrógeno a 40 °C, para dar clorhidrato de (S)-3-(4-((4-(morfolinometil)bencil)oxi)-1-oxoisindolin-2-il) piperidin-2,6-diona como sólido blanco (48,1 g, 80% de rendimiento, 99,55% de pureza (HPLC), 98,3% ee; análisis para $C_{25}H_{28}ClN_3O_5$ calculado: C 61,79, H 5,81, N 8,65, Cl 7,30; experimental C 61,70, H 5,71, N 8,58, Cl 7,46; MS m/z : 450.2 (M+1); 1H RMN (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 11.56 (s, 1H), 10.97 (s, 1H), 7.67 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.57 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.49 (dd, J = 7.8, 7.8 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 5.29 (s, 2H), 5.12 (dd, J = 13.2, 5.1 Hz, 1H), 4.44 (d, J = 17.4 Hz, 1H), 4.33 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 4.28 (d, J = 17.4 Hz, 1H), 3.93 - 3.79 (m, 4H), 3.19 (d, J = 11.7 Hz, 2H), 3.17 - 3.00 (m, 2H), 2.91 (ddd, J = 18.9, 13.8, 5.4 Hz, 1H), 2.58 (d, J = 18.3 Hz, 1H), 2.43 (dddd, J = 17.4, 13.2, 13.2, 4.2 Hz, 1H), 2.02 - 1.95 (m, 1H) ppm; ^{13}C RMN (DMSO- d_6 , 75 MHz) δ 172.8, 171.0, 168.0, 153.4, 138.0, 133.4, 131.7, 130.0, 129.8, 128.9, 127.8, 115.4, 115.0, 69.0, 63.0, 58.6, 51.6, 50.6, 45.1, 31.2, 22.4 ppm; el termograma por calorimetría diferencial de barrido (DSC) se representa en la FIG. 1; el difractograma de polvos por rayos X (XRD) se representa en la FIG. 2; el termograma termogravimétrico (TGA) se representa en la FIG. 3.

Ejemplo 7

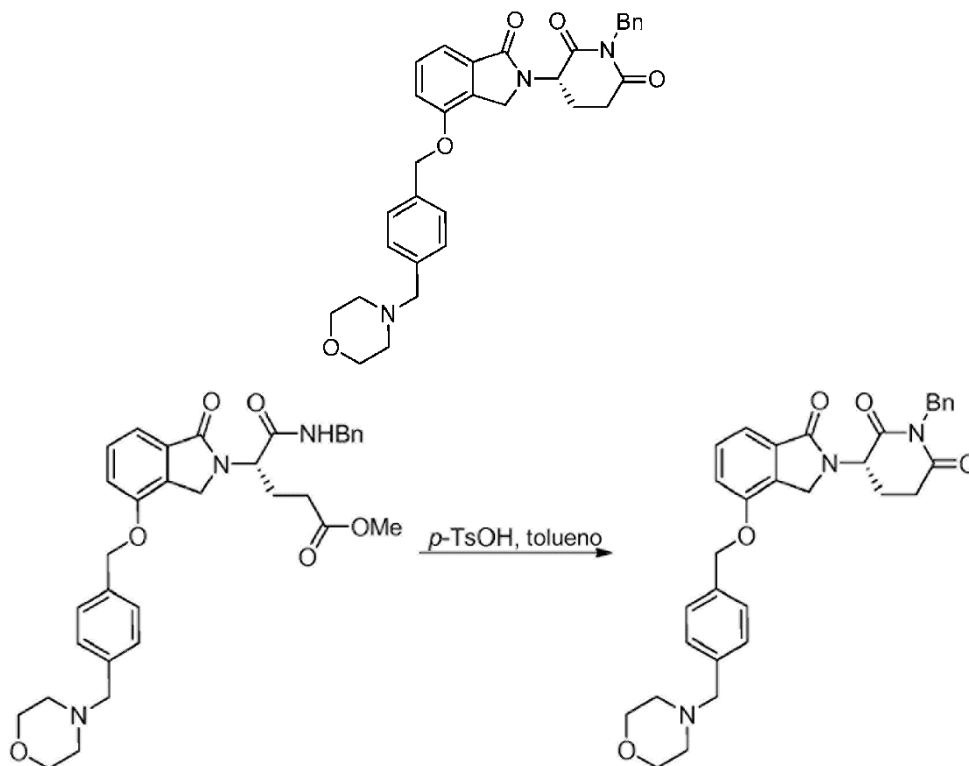
Síntesis de (S)-metil 5-(bencilamino)-4-(4-((4-(morfolinometil)bencil)oxi)-1-oxoisindolin-2-il) -5-oxopentanoato



(S)-metil 5-(bencilamino)-4-(4-((4-(morfolinometil)bencil)oxi)-1-oxoisindolin-2-il)-5-oxopentanoato se preparó en las mismas condiciones que los ejemplos 2 y 4 reemplazando clorhidrato de (S)-*ter*-butil 4,5-diamino-5-oxopentanoato con (S)-metil 4-amino-5-(bencilamino)-5-oxopentanoato.

5 Ejemplo 8

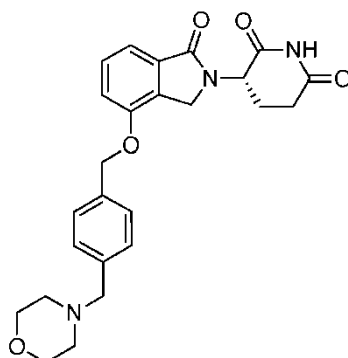
Síntesis de besilato de (S)-1-bencil-3-(4-((4-(morfolinometil)bencil)oxi)-1-oxoisindolin-2-il) piperidin-2, 6-diona



10 Una mezcla de (S)-metil 5-(bencilamino)-4-(4-((4-(morfolinometil)bencil)oxi)-1-oxoisindolin-2-il)-5-oxopentanoato (2,5 mmol) y *p*-TsOH monohidrato (1,25 mmol) en tolueno, bajo argón, se calentó a reflujo durante 8 horas. El disolvente se evaporó. El crudo se extrajo en éter (50 mL) y se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado (2 x 20 mL). La capa orgánica se secó y se purificó por cromatografía en gel de sílice para obtener (S)-1-bencil-3-(4-((4-(morfolinometil)bencil)oxi)-1-oxoisindolin-2-il)piperidin-2,6-diona.

Ejemplo 9

15 Síntesis de (S)-3-(4-((4-(morfolinometil)bencil)oxi)-1-oxoisindolin-2-il)piperidin-2,6-diona



(S)-3-(4-((4-(morpholinomethyl) benzil)oxi)-1-oxoisindolin-2-il) piperidin-2,6-diona se preparó a partir de (S) -1-bencil-3-(4-((4-(morpholinomethyl)benzil)oxi)-1-oxoisindolin-2-il)piperidin-2,6-diona por hidrogenación en ácido acético en presencia de PD/C durante 2 días.

5 Ejemplo 10

Condiciones de cribado para la mejora de la enantiopureza de (S)-3-(4-((4-(morpholinomethyl)benzil)oxi)-1-oxoisindolin-2-il) piperidin-2,6-diona

inicialmente el ee_{eu} se evaluó usando base libre de (S)-3-(4-((4-(morpholinomethyl)benzil)oxi) -1-oxoisindolin-2-il)piperidin-2,6-diona y su correspondiente compuesto racémico anhidro de base libre en acetonitrilo a 22 °C, y se halló desfavorablemente alto (94,7%). Una forma hidratada de base libre de (S)-3-(4-((4-(morpholinomethyl) benzil)oxi)-1-oxoisindolin-2-il)piperidin-2,6-diona se obtuvo posteriormente, y el ee_{eu} del hidrato de (S)-3-(4-((4-(morpholinomethyl)benzil)oxi)-1- oxoisindolin-2-il) piperidin-2,6-diona con su compuesto racémico del hidrato correspondiente en 22 °C seguía siendo desfavorablemente alto (89,2%). También se obtuvo un solvato de THF de (S)-3-(4-((4-(morpholinomethyl)benzil)oxi)-1-oxoisindolin-2-il)piperidin-2,6-diona, y se mejoró el ee_{eu} del solvato con su correspondiente compuesto racémico del anhidrato en 22 °C (68,5%). Sin embargo, un solvato de THF de (S)-3-(4-((4-(morpholinomethyl)benzil)-1-oxoisindolin-2-il)piperidin-2,6-diona no es una sustancia farmacológica apropiada debido a la toxicidad del THF, y así se buscó un acercamiento alternativo.

Se estudió ee_{eu} de la sal del HCl de (S)-3-(4-((4-(morpholinomethyl)benzil)oxi)-1-oxoisindolin-2-il)piperidin-2,6-diona y la sal del HCl del compuesto racémico correspondiente y se halló que era dependiente del cociente de agua: cosolvente (el isopropanol fue utilizado como co-solvente) en 22 °C, lo que sugirió la presencia de un hidrato de uno o ambos del enantiómero (S) o del compuesto racémico (Fig. 4). La caracterización física confirmó que la sal del ácido clorhídrico del compuesto racémico era un hidrato, que fue determinado para ser una forma cristalina termodinámicamente estable. La sal del HCl del enantiómero individual permanecía como la forma anhidra termodinámicamente estable. E_{eu} en fracciones bajas de agua (~ 5%) fue favorablemente bajo (~ 70%) pero la solubilidad absoluta fue bastante baja. Las cantidades de disolvente y la capacidad del equipo necesarias para proporcionar la actualización quiral serían imprácticas y poco económicas. Por ejemplo, para actualizar de 90% de ee a 98% ee , se calculó para requerir 200 L de disolvente por kg de material de partida.

Se produjo un solvato de metanol de la sal de HCl de 3-(4-(4-(morpholinomethyl)benzil)oxi)-1-oxoisindolin-2-il) piperidin-2,6-diona posteriormente y mostró un patrón de XRPD ligeramente modificado del hidrato correspondiente. En presencia de metanol, a temperatura ambiente (22 °C), se logró ee_{eu} favorable entre las sales de HCl de (S)-3-(4-((4-(morpholinomethyl)benzil)oxi)-1-oxoisindolin-2-il)piperidin-2,6-diona y el correspondiente compuesto racémico (72,4%). De este ee_{eu} , se calculó que logrando una mejora del 90% ee a 98% ee se requerirían 46 L de disolvente por kg de material de partida que, si bien es una mejora, sigue siendo indeseable.

Las formas cristalinas solvatadas tienen a menudo puntos de fusión más bajos que sus contrapartes anhidras, y por la extensión tienen una solubilidad relativamente más grande mientras que la temperatura se aumenta, con respecto al anhidrato correspondiente. Este fenómeno se utilizó para obtener un ee_{eu} mejorado. La solubilidad eutéctica de la sal HCl se determinó en función de la temperatura para el metanol ordenado, 90/10 isopropanol/agua y 95/5 isopropanol/agua (FIG. 5). En los tres sistemas, se confirmó que ee_{eu} disminuía a medida que aumentaba la temperatura, como se esperaba de la relación termodinámica general de solvato/anhidrato.

El sistema de metanol mostró la sensibilidad más fuerte a la temperatura y generalmente un ee_{eu} bajo. El ee_{eu} más bajo obtenido en todas las formas cristalinas de (S)-3-(4-((4-(morpholinomethyl)benzil)-oxi)-1-oxoisindolin-2-il) piperidin-2,6-diona, disolventes y temperaturas ocurrieron con la sal de HCl en metanol a 55 °C, con ee_{eu} = 8%. Sobre la base de este resultado, se calculó que para actualizar de 90% de ee a 98% de ee a 55 °C en metanol se requerirían 2,1 L de disolvente por kg de material de partida, que es una gran mejora respecto de otras condiciones.

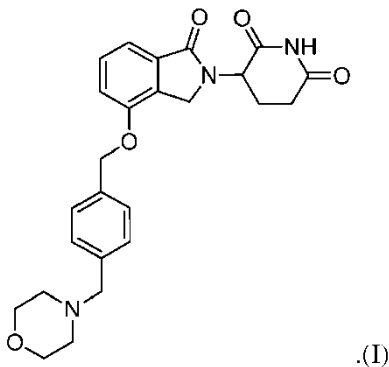
Ejemplo 11

Ensayo para la mejora de la enantiopureza de clorhidrato de (S)-3-(4-((4-(morfolinometil)bencil)oxi)-1-oxoisindolin-2-il) piperidin-2,6-diona

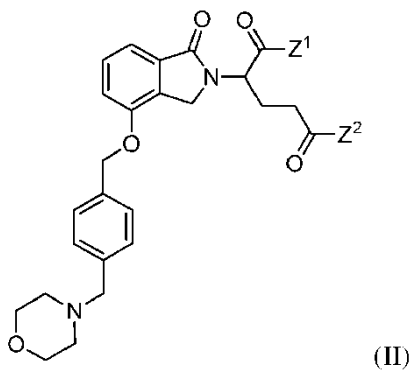
- 5 Mezcla cruda de clorhidrato de (S)-3-(4-((4-(morfolinometil)bencil)oxi)-1-oxoisindolin-2-il) piperidin-2,6-diona (4 g) con 75% ee se trituró en 28 ml de metanol a 55 °C durante aprox. 1,5 horas y luego se filtró a 55 °C. El producto húmedo se lavó con metanol y se secó en un horno de vacío. La enantiopureza resultante del producto seco se determinó en 97,5% ee (2,5 g, 70% de rendimiento de recuperación del *enantiómero* (S)).

REIVINDICACIONES

1. Un proceso para preparar un compuesto enantioméricamente enriquecido o enantioméricamente puro de la fórmula (I):



5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que comprende(paso 1.1) transformar un compuesto enantioméricamente enriquecido o enantioméricamente puro de la fórmula (II):



o una sal del mismo, donde

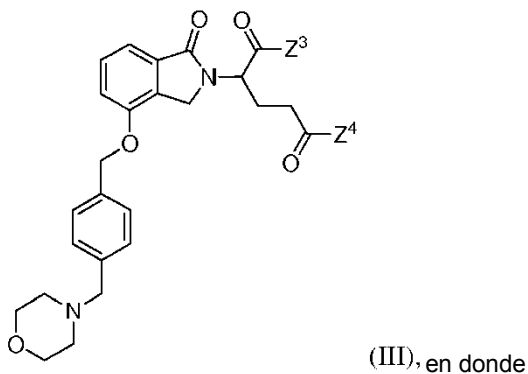
(i) Z¹ es NHY, y Z² es OR; o

10 (ii) Z¹ es OR, y Z² es NHY;

R es alquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, aralquilo sustituido o no sustituido, o un grupo protector adecuado de un grupo carboxi; y

Y es hidrógeno, o un grupo protector de amino adecuado;

15 en un compuesto enantioméricamente enriquecido o enantioméricamente puro de la fórmula (III), o una sal del mismo:

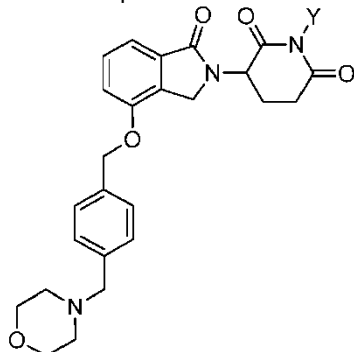


(i) Z³ es NHY, y Z⁴ es OH; o

(ii) Z³ es OH, y Z⁴ es NHY;

en condiciones adecuadas para la transformación de éster en ácido; donde el paso 1.1 se produce en presencia de un ácido;

(paso 1.2) ciclar el compuesto enantioméricamente enriquecido o enantioméricamente puro de la fórmula (III) en un compuesto enantioméricamente enriquecido o enantioméricamente puro de la fórmula (I-a):



(I-a)

en condiciones adecuadas para la ciclación;

(paso 1.3) donde Y no es hidrógeno, desprotegiendo el compuesto enantioméricamente enriquecido o enantioméricamente puro de la fórmula (I-a) en un compuesto enantioméricamente enriquecido o enantioméricamente puro de la fórmula (I) en condiciones convenientes para la desprotección; y

10 (paso 1.4), opcionalmente, transformar el compuesto enantioméricamente enriquecido o enantioméricamente puro de la fórmula (I) en una sal farmacéutica aceptable del mismo en condiciones aptas para la formación de sal;

donde el paso 1.1 y el paso 1.2 ocurren en un recipiente.

2. El proceso de la reivindicación 1, caracterizado porque el paso 1.1 se produce en presencia de $R^b\text{COOH}$ en el que R^b es hidrógeno, C_{1-10} alquilo sustituido o no sustituido, C_{1-10} haloalquilo sustituido o no sustituido o C_{5-14} arilo sustituido o no sustituido; o

en presencia de $R^b\text{SO}_3\text{H}$, donde R^b es hidrógeno, C_{1-10} alquilo sustituido o no sustituido, C_{1-10} haloalquilo sustituido o no sustituido o C_{5-14} arilo sustituido o no sustituido.

3. El proceso de la reivindicación 2, donde el paso 1.1 se produce en presencia de ácido fórmico, ácido acético, ácido trifluoroacético, o ácido benzoico; o en presencia de ácido sulfónico, ácido bencensulfónico, ácido p-toluensulfónico, ácido canforsulfónico, ácido metansulfónico, o ácido trifluorometanosulfónico, preferiblemente ácido bencensulfónico.

4. El proceso de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, donde el paso 1.2 se produce en presencia de un agente deshidratante;

25 opcionalmente, en presencia de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida (EDCI) o tetrafluoroborato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (TBTU);

opcionalmente donde el paso 1.2 ocurre por destilación azeotrópica.

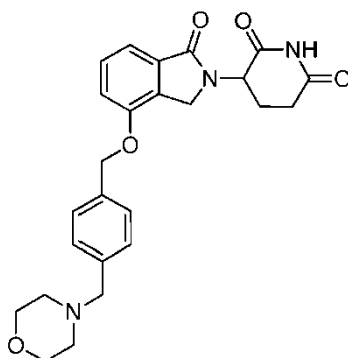
5. El proceso de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde el paso 1.1 y el paso 1.2, por separado o en un recipiente, ocurren en un disolvente o una combinación de disolventes que contienen éter dietílico, 1,4-dioxano, tetrahidrofurano, acetato de etilo, acetato de isopropilo, acetonitrilo, metanol, etanol, alcohol isopropílico, dimetilformamida, dimetilsulfóxido, glicina, diglicina, dimetilacetamida o N-metil-2-pirrolidona;

opcionalmente donde el paso 1.1 y el paso 1.2, por separado o en un recipiente, ocurren en un disolvente de acetonitrilo;

opcionalmente, donde la temperatura de reacción para el paso 1.1 y el paso 1.2, por separado o en un recipiente, es de $-100\text{ }^\circ\text{C}$ a $200\text{ }^\circ\text{C}$; o es de $90\text{ }^\circ\text{C}$;

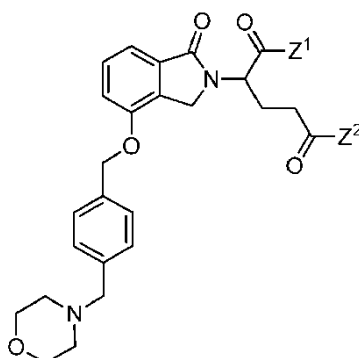
35 opcionalmente, donde el tiempo de reacción para el paso 1.1 y el paso 1.2, por separado o en un recipiente, es de 1 minuto a 14 días; o es de 8 horas a 9 horas.

6. Un proceso para preparar un compuesto enantioméricamente enriquecido o enantioméricamente puro de la fórmula (I):



(I)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que comprende(paso 1.i) transformar un compuesto enantioméricamente enriquecido o enantioméricamente puro de la fórmula (II):



(II)

5 o una sal del mismo, donde

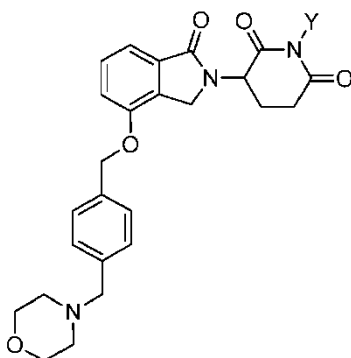
(i) Z¹ es NHY, y Z² es OR; o

(ii) Z¹ es OR, y Z² es NHY; donde

R es alquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, aralquilo sustituido o no sustituido, o un grupo protector adecuado de un grupo carboxi; y

Y es hidrógeno, o un grupo protector de amino adecuado;

en un compuesto enantioméricamente enriquecido o enantioméricamente puro de la fórmula (I-a):

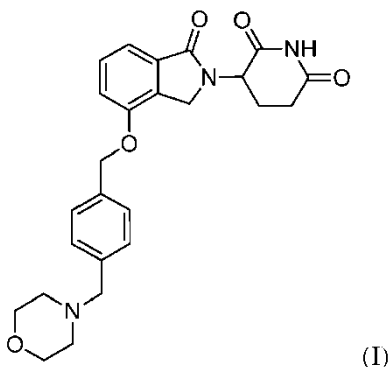


(I-a)

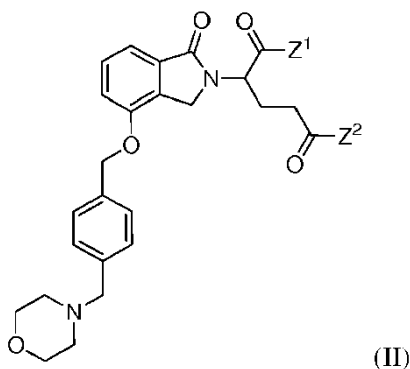
en condiciones adecuadas para la ciclación, donde el paso 1.i se produce en presencia de un ácido;(paso 1.3) donde Y no es hidrógeno, desprotegiendo el compuesto enantioméricamente enriquecido o enantioméricamente puro de la fórmula (I-a) en un compuesto enantioméricamente enriquecido o enantioméricamente puro de la fórmula (I) en condiciones convenientes para la desprotección; y

(paso 1.4), opcionalmente, transformar el compuesto enantioméricamente enriquecido o enantioméricamente puro de la fórmula (I) en una sal farmacéutica aceptable del mismo en condiciones aptas para la formación de sal.

7. Un proceso para preparar un compuesto enantioméricamente enriquecido o enantioméricamente puro de la fórmula (I):



5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que comprende(paso 1.a) transformar un compuesto enantioméricamente enriquecido o enantioméricamente puro de la fórmula (II):



o una sal del mismo, donde

(i) Z¹ es NHY, y Z² es OR; o

(ii) Z¹ es OR, y Z² es NHY; donde

10 R es alquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, aralquilo sustituido o no sustituido, o un grupo protector adecuado de un grupo carboxi; y

Y es un grupo protector de amino adecuado;

15 a un compuesto enantioméricamente enriquecido o enantioméricamente puro de la fórmula (I), o una sal de él, bajo condiciones convenientes para la ciclación y la desprotección; donde el paso 1.a ocurre en presencia de un ácido; y

(paso 1.4), opcionalmente, transformar el compuesto enantioméricamente enriquecido o enantioméricamente puro de la fórmula (I) en una sal farmacéutica aceptable del mismo en condiciones aptas para la formación de sal.

8. El proceso de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7,

20 en donde R es C₁₋₆ alquilo; C₃₋₆ cicloalquilo; C₁₋₆ haloalquilo; C₂₋₁₀ heteroalquilo; C₃₋₆ heterocicloalquilo; C₁₋₆ alquilo o C₂₋₁₀ heteroalquilo sustituido con 1 a 3 arilo; o -SiR^a₃, en donde cada R^a es independientemente C₁₋₆ alquilo o C₅₋₁₄ arilo.

9. El proceso de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, donde R es metil, etilo, propilo, isopropilo, ciclopropilo, butilo, isobutilo, *ter*-butilo, metoximetilo (MOM), metiltiometilo (MTM), tetrahidropiranilo (THP), metoxietoximetilo (MEM), 2-(trimetilsilil) etoximetilamina (SEM), benciloximetilo (BOM), 2-(trimetilsilil) etil (TMSE), 2,2,2-tricloroetilo, bencilo, trifenilmetilo, *p*-metoxibencilo, 2,6-dimetoxibencilo, trimetilsililo (TMS), trietilsililo (TES), triisopropilsililo (TIPS), dimetilisopropilsililo (IPDMS), dietilisopropilsililo (DEIPS), *t*-butildimetilsilil o (TBDMS), o *t*-butildifenilsililo (TBDPS); preferentemente donde R es *ter*-butilo.

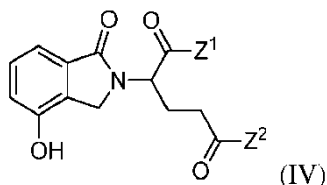
25

10. El proceso de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, donde Y es bencilo, 4-metoxibencilo, *t*-butildimetilsililo, *t*-butoxicarbonilo o benciloxicarbonilo.

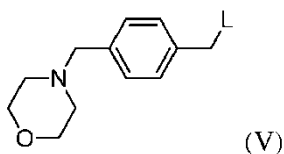
11. El proceso de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 y 8 a 9, donde Y es hidrógeno.

12. El proceso de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en donde el compuesto enantioméricamente enriquecido o enantioméricamente puro de la fórmula (II) se prepara por un proceso que comprende:

5 (paso 2) poner en contacto con un compuesto enantioméricamente enriquecido o enantioméricamente puro de la fórmula (IV):



con un compuesto de la fórmula (V):



10 o una sal del mismo, en donde L es halógeno, -OSO₂CH₃, -OSO₂CF₃, -OSO₂CCl₃, -OSO₂CH₂CF₃, -OSO₂CH₂CCl₃, -OSO₂C₆H₄-*p*-Me, o un grupo saliente apropiado; preferiblemente halógeno;

con mayor preferencia cloro; en condiciones adecuadas para el desplazamiento;

opcionalmente donde el paso 2 se produce en presencia de una base;

15 opcionalmente carbonato de potasio; opcionalmente donde el paso 2 se produce en un disolvente o una combinación de disolventes que contienen éter dietílico, 1,4-dioxano, tetrahydrofurano, acetato de etilo, acetato de isopropilo, acetonitrilo, metanol, etanol, alcohol isopropílico, dimetilformamida, dimetilsulfóxido, glima, diglima, dimetilacetamida, o N-metil-2-pirrolidona; preferiblemente en un disolvente de dimetilformamida;

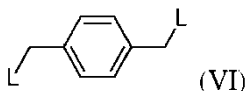
opcionalmente, donde la temperatura de reacción para el paso 2 es de -100 °C a 200 °C; o de 40 °C a 50 °C;

opcionalmente, donde el tiempo de reacción para el paso 2 es de 1 minuto a 14 días; o de 12 horas a 24 horas;

20 opcionalmente, donde la proporción molar del compuesto de fórmula (IV) al compuesto de fórmula (V) es de 10:1 a 1:10; o de 1,1:1 a 1:1,1.

13. El proceso de la reivindicación 12, en donde el compuesto de la fórmula (V), o una sal del mismo se prepara mediante un proceso que comprende:

(paso 3.1) poner en contacto un compuesto de fórmula (VI):



25 donde cada L es independientemente halógeno, -OSO₂CH₃, -OSO₂CF₃, -OSO₂CCl₃, -OSO₂CH₂CF₃, -OSO₂CH₂CCl₃, -OSO₂C₆H₄-*p*-Me, o un grupo saliente apropiado;

preferiblemente, en donde ambas L son cloro;

con morfolina, o una sal de la misma, en condiciones adecuadas para el desplazamiento; y

(paso 3.2), opcionalmente, purificar el compuesto de fórmula (V) mediante extracción selectiva;

30 opcionalmente donde el paso 3.1 se produce en presencia de una base;

opcionalmente donde el paso 3.1. se produce en presencia de un disolvente, o una combinación de disolventes que contienen éter dietílico, 1,4-dioxano, tetrahydrofurano, acetato de etilo, acetato de isopropilo, acetonitrilo, metanol, etanol, alcohol isopropílico, dimetilformamida, dimetilsulfóxido, glima, diglima, dimetilacetamida, o N-metil-2-pirrolidona;

35 opcionalmente donde la temperatura de reacción para el paso 3.1 es de -100 °C a 200 °C; o la temperatura ambiente;

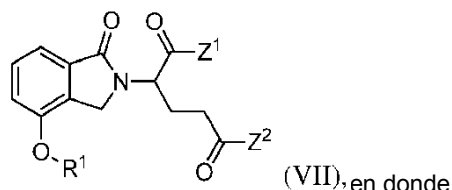
opcionalmente, donde el tiempo de reacción para el paso 3.1 es del 1 minuto a 14 días; o de 20 horas a no más 24 horas;

opcionalmente, donde la proporción molar del compuesto de fórmula (VI) a morfolina es de 10:1 a 1:10; o 1:1,5;

opcionalmente donde el paso 3.2 se produce en un disolvente de metanol.

- 5 14. El proceso de la reivindicación 12 ó 13, en donde el compuesto enantioméricamente enriquecido o enantioméricamente puro de la fórmula (IV) se prepara por un proceso que comprende:

(paso 4) desproteger un compuesto enantioméricamente enriquecido o enantioméricamente puro de la fórmula (VII):



R¹ es un grupo protector de fenol adecuado;

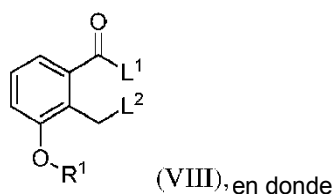
- 10 en condiciones adecuadas para la desprotección;

opcionalmente, en donde R¹ es metilo, isopropilo, ciclopropilmetilo, *ter*-butilo, ciclohexilo, alilo, propargilo, cianometilo, 2-bromoetilo, metoximetilo (MOM), metiltiommetilo (MTM), metoxietoximetilo (MEM), 2-(trimetilsilil)etoximetilamina (SEM), tetrahidropirano (THP), bencilo, *p*-metoxibencilo, 2,6-dimetoxibencilo, 2,6-diclorobencilo, trimetilsililo (TMS), trietilsililo (TES), triisopropilsililo (TIPS), dimetilisopropilsililo (IPDMS), dietilisopropilsililo (DEIPS), *t*-butildimetilsililo (TBDMS), o *t*-butildifenilsililo (TBDPS), formiato, acetato, benzoato, carbonato de metilo, carbonato de *t*-butilo (BOC), carbonato de bencilo, dimetilfosfinilo, metansulfonato o toluensulfonato.

- 15 15. El proceso de la reivindicación 14, donde R¹ es *t*-butildimetilsililo (TBDMS) y el paso 4 ocurre en metanol en presencia de fluoruro de tetrabutilamonio (TBAF).

- 20 16. El proceso de la reivindicación 14 ó 15, en donde el compuesto enantioméricamente enriquecido o enantioméricamente puro de la fórmula (VII) se prepara por un proceso que comprende:

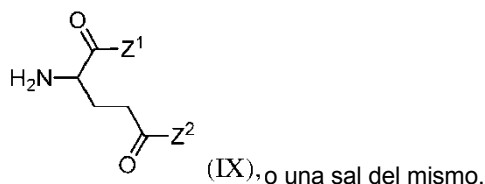
(paso 5) poner en contacto un compuesto de fórmula (VIII):



L¹ y L² son, de modo independiente, halógeno, OR², OCOR², OSO₂R², OPO₃R², o un grupo saliente apropiado;

- 25 donde R² es C₁-₁₀ alquilo saturado, parcialmente saturado, o insaturado, opcionalmente sustituido con uno o más halógenos; o arilo o heteroarilo de 5 a 10 miembros, opcionalmente sustituido por uno o más halógenos;

en un compuesto enantioméricamente enriquecido o enantioméricamente puro de la fórmula (IX):

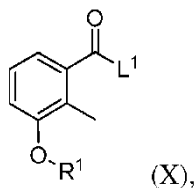


en condiciones adecuadas para la ciclación.

- 30 17. El proceso de la reivindicación 16, donde L¹ es metoxi, y L² es bromo, y el paso 5 ocurre en acetonitrilo en presencia de diisopropiltilamina.

18. El proceso de la reivindicación 16 ó 17, en donde el compuesto de la fórmula (VIII) se prepara mediante un proceso que comprende:

(paso 6) halogenar un compuesto de la fórmula (X) en su posición bencílica:

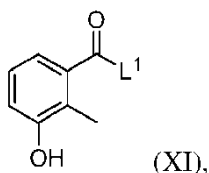


en condiciones adecuadas para halogenación;

5 opcionalmente donde el paso 6 se produce en acetato de isopropilo en presencia de 1-bromopirrolidin-2,5-diona (NBS) y 2,2'-(diazeno-1,2-diil)bis(2-metilpropanonitrilo) (AIBN).

19. El proceso de la reivindicación 18, en donde el compuesto de la fórmula (X) se prepara mediante un proceso que comprende:

(paso 7) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (XI):



10 con un grupo protector en condiciones adecuadas para la protección;

opcionalmente donde el paso 7 ocurre en N,N-dimetilformamida en presencia de cloruro de *ter*-butildimetilsililo e imidazol.

20. El proceso de la reivindicación 19, en donde el compuesto de la fórmula (XI) se prepara mediante un proceso que comprende:

15 (paso 8) hacer reaccionar ácido 3-hidroxi-2-metilbenzoico con un alcohol en condiciones convenientes para esterificación. opcionalmente;

donde el paso 8 se produce al reaccionar ácido 3-hidroxi-2-metilbenzoico con metanol en presencia de ácido sulfúrico.

21. El proceso de la reivindicación 1, en donde un compuesto enantioméricamente enriquecido o enantioméricamente puro de la fórmula (I), o una forma farmacéutica aceptable del mismo se prepara por un proceso que comprende:

(paso 1.1) transformar un compuesto enantioméricamente enriquecido o enantioméricamente puro de la fórmula (II), o de una sal del mismo, en un compuesto enantioméricamente enriquecido o enantioméricamente puro de la fórmula (III), o una sal del mismo, en condiciones convenientes para la transformación de éster en ácido; donde el paso 1.1 se produce en presencia de un ácido;

25 (paso 1.2) ciclar el compuesto enantioméricamente enriquecido o enantioméricamente puro de la fórmula (III) en un compuesto enantioméricamente enriquecido o enantioméricamente puro de la fórmula (I-a) en condiciones convenientes para la ciclación;

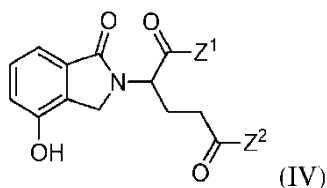
30 (paso 1.3) donde Y no es hidrógeno, desprotegiendo el compuesto enantioméricamente enriquecido o enantioméricamente puro de la fórmula (I-a) en un compuesto enantioméricamente enriquecido o enantioméricamente puro de la fórmula (I) en condiciones convenientes para la desprotección; y

(paso 1.4), opcionalmente, transformar el compuesto enantioméricamente enriquecido o enantioméricamente puro de la fórmula (I) en una sal farmacéutica aceptable del mismo en condiciones aptas para la formación de sal;

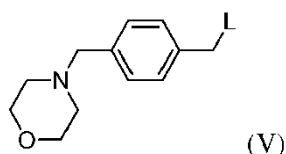
en donde el paso 1.1 y el paso 1.2 ocurren en un recipiente; y

35 donde el compuesto enantioméricamente enriquecido o enantioméricamente puro de la fórmula (II) es preparado por un proceso que comprende:

(paso 2) poner en contacto con un compuesto enantioméricamente enriquecido o enantioméricamente puro de la fórmula (IV):



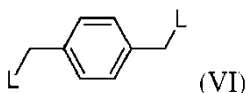
con un compuesto de la fórmula (V),



5 o una sal del mismo, en donde L es halógeno, -OSO₂CH₃, -OSO₂CF₃, -OSO₂CCl₃, -OSO₂CH₂CF₃, -OSO₂CH₂CCl₃, or -OSO₂C₆H₄-p-Me, o un grupo saliente apropiado; en condiciones apropiadas para desplazamiento;

donde el compuesto de la fórmula (V) se prepara por un proceso que comprende:

(paso 3.1) poner en contacto un compuesto de fórmula (VI):



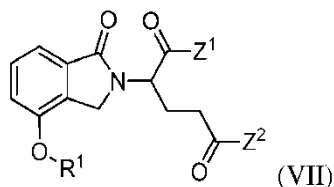
10 en donde cada L es independientemente halógeno, -OSO₂CH₃, -OSO₂CF₃, -OSO₂CCl₃, -OSO₂CH₂CF₃, -OSO₂CH₂CCl₃, u -OSO₂C₆H₄-p-Me, o un grupo saliente apropiado;

con morfolina, o una sal de la misma, en condiciones adecuadas para el desplazamiento; y

(paso 3.2), opcionalmente, purificar el compuesto de fórmula (V) mediante extracción selectiva;

donde el compuesto enantioméricamente enriquecido o enantioméricamente puro de la fórmula (IV) es preparado por un proceso que comprende:

15 (paso 4) desproteger un compuesto enantioméricamente enriquecido o enantioméricamente puro de la fórmula (VII)

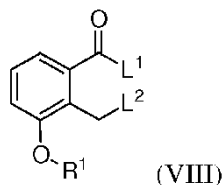


R¹ es un grupo protector de fenol adecuado;

en condiciones adecuadas para la desprotección;

20 donde el compuesto enantioméricamente enriquecido o enantioméricamente puro de la fórmula (VII) es preparado por un proceso que comprende:

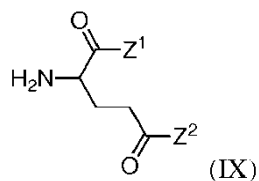
(paso 5) poner en contacto un compuesto de fórmula (VIII):



L¹ y L² son, de modo independiente, halógeno, OR², OCOR², OSO₂R², OPO₃R², o un grupo saliente apropiado;

25 en donde R² es C₁₋₁₀ alquilo saturado, parcialmente saturado o insaturado, opcionalmente sustituido con uno o más halógenos; o arilo o heteroarilo de 5 a 10 miembros, opcionalmente sustituido por uno o más halógenos;

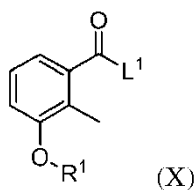
en un compuesto enantioméricamente enriquecido o enantioméricamente puro de la fórmula (IX)



o una sal del mismo, en condiciones adecuadas para la ciclación;

donde el compuesto de la fórmula (VIII) se prepara por un proceso que comprende:

(paso 6) halogenar un compuesto de la fórmula (X) en su posición bencílica:

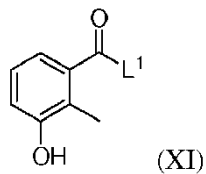


5

en condiciones adecuadas para halogenación;

donde el compuesto de la fórmula (X) es preparado por un proceso que comprende:

(paso 7) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (XI):



10

con un grupo protector en condiciones adecuadas para la protección;

donde el compuesto de la fórmula (XI) se prepara por un proceso que comprende:

(paso 8) hacer reaccionar ácido 3-hidroxi-2-metilbenzoico con un alcohol en condiciones convenientes para esterificación.

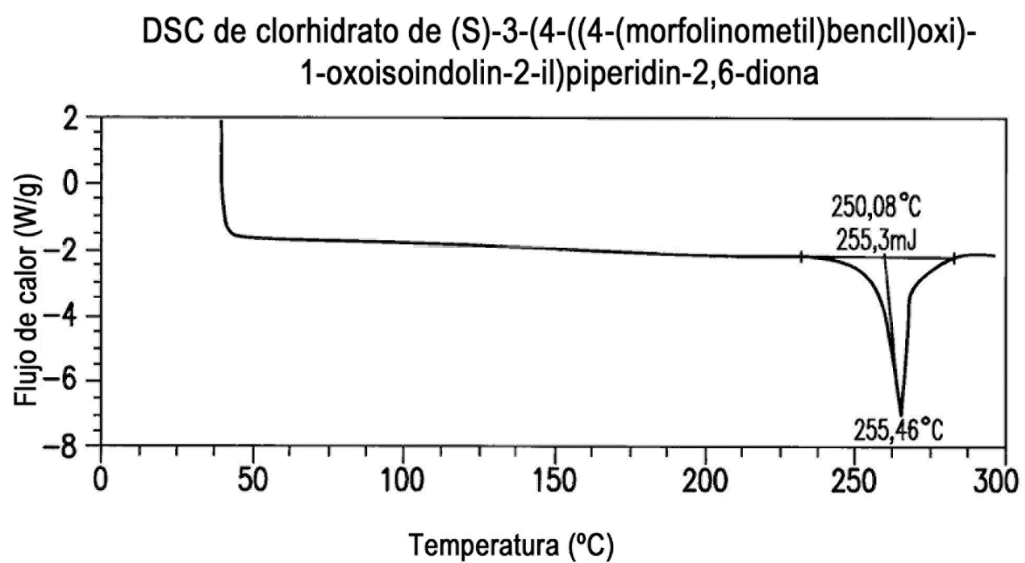


FIG. 1

XRD de clorhidrato de (S)-3-(4-((4-(morfolinometil)benzil)oxi)-1-oxoisindolin-2-il)piperidin-2,6-diona

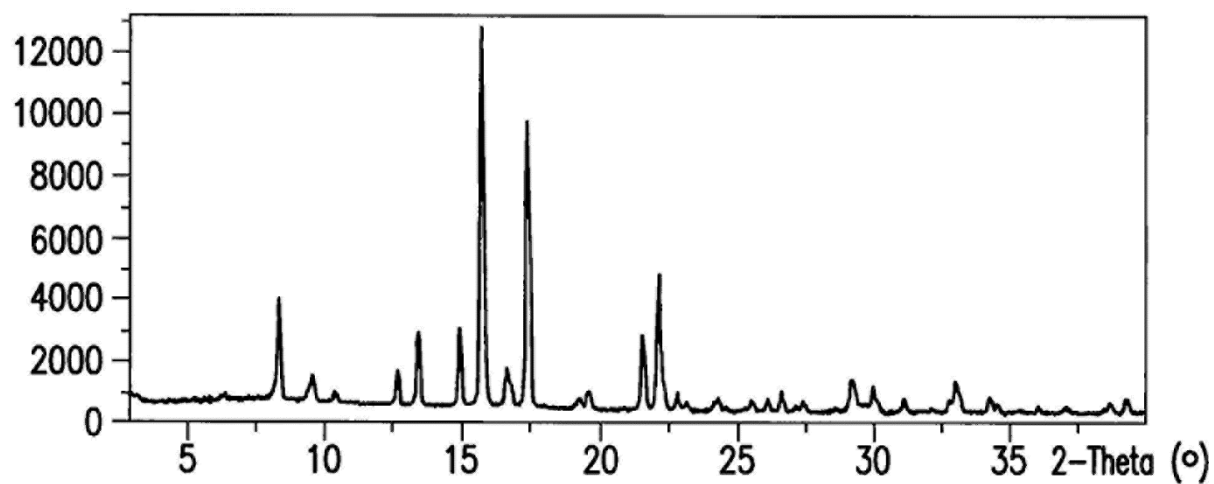


FIG. 2

TGA de clorhidrato de (S)-3-(4-((4-(morfolinometil)bencll)oxi)-
1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona

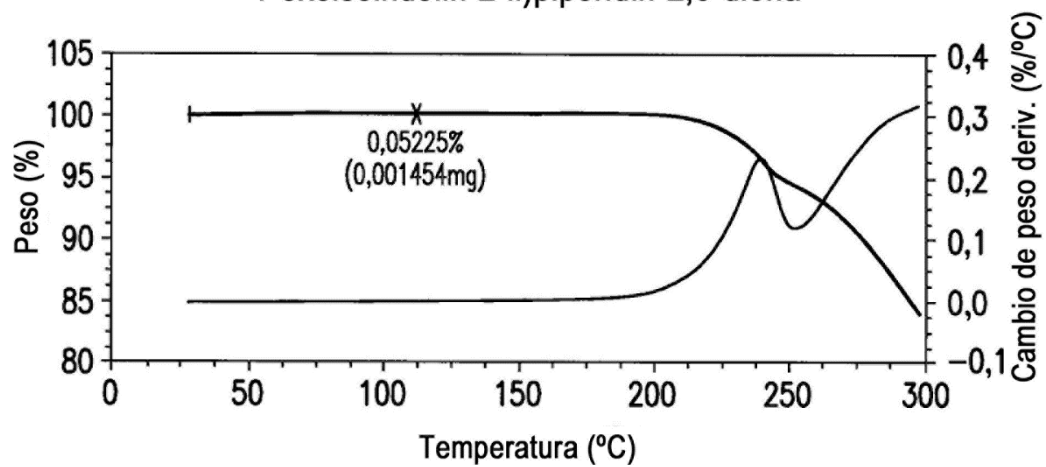


FIG. 3

**SOLUBILIDAD EUTÉCTICA DE LA SAL DE HCL
DE (S)-3-(4-((4-(MORFOLINOMETIL)BENCLL)OXI)-1-
OXOISOINDOLIN-2-IL)PIPERIDIN-2,6-DIONA EN IPA/AGUA**

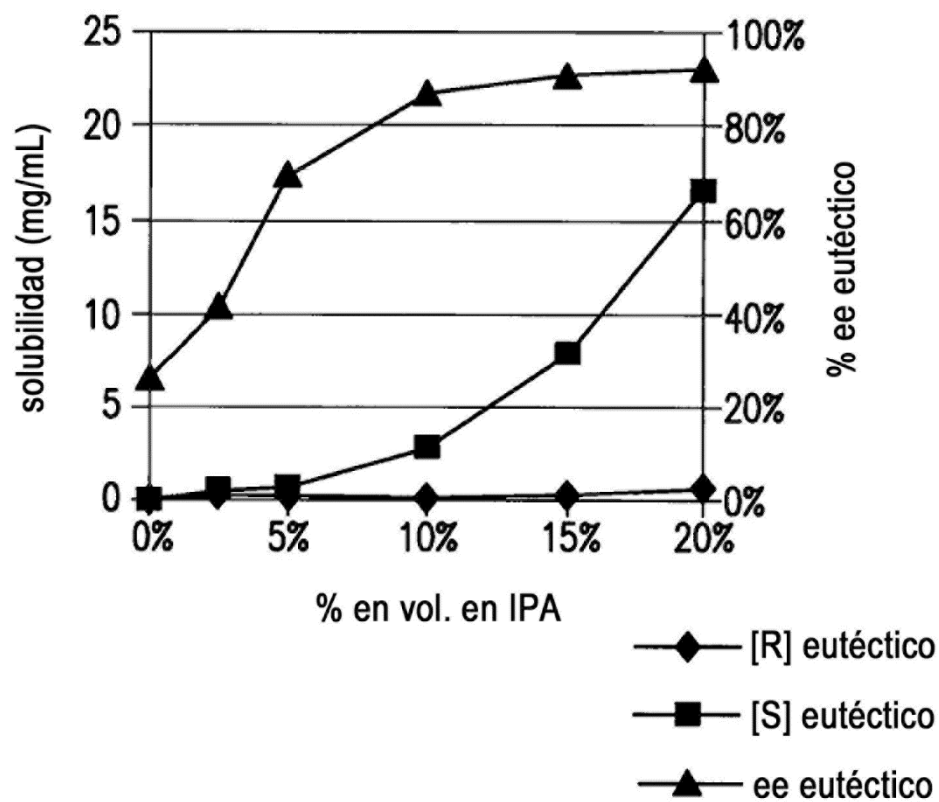


FIG. 4

SOLUBILIDAD EUTÉCTICA DE LA SAL DE HCL DE (S)-3-(4-((4-(MORFOLINOMETIL)BENCLL)OXI)-1-OXOISOINDOLIN-2-IL) PIPERIDIN-2,6-DIONA EN FUNCIÓN DE LA TEMPERATURA EN DIVERSOS SISTEMAS DE DISOLVENTES

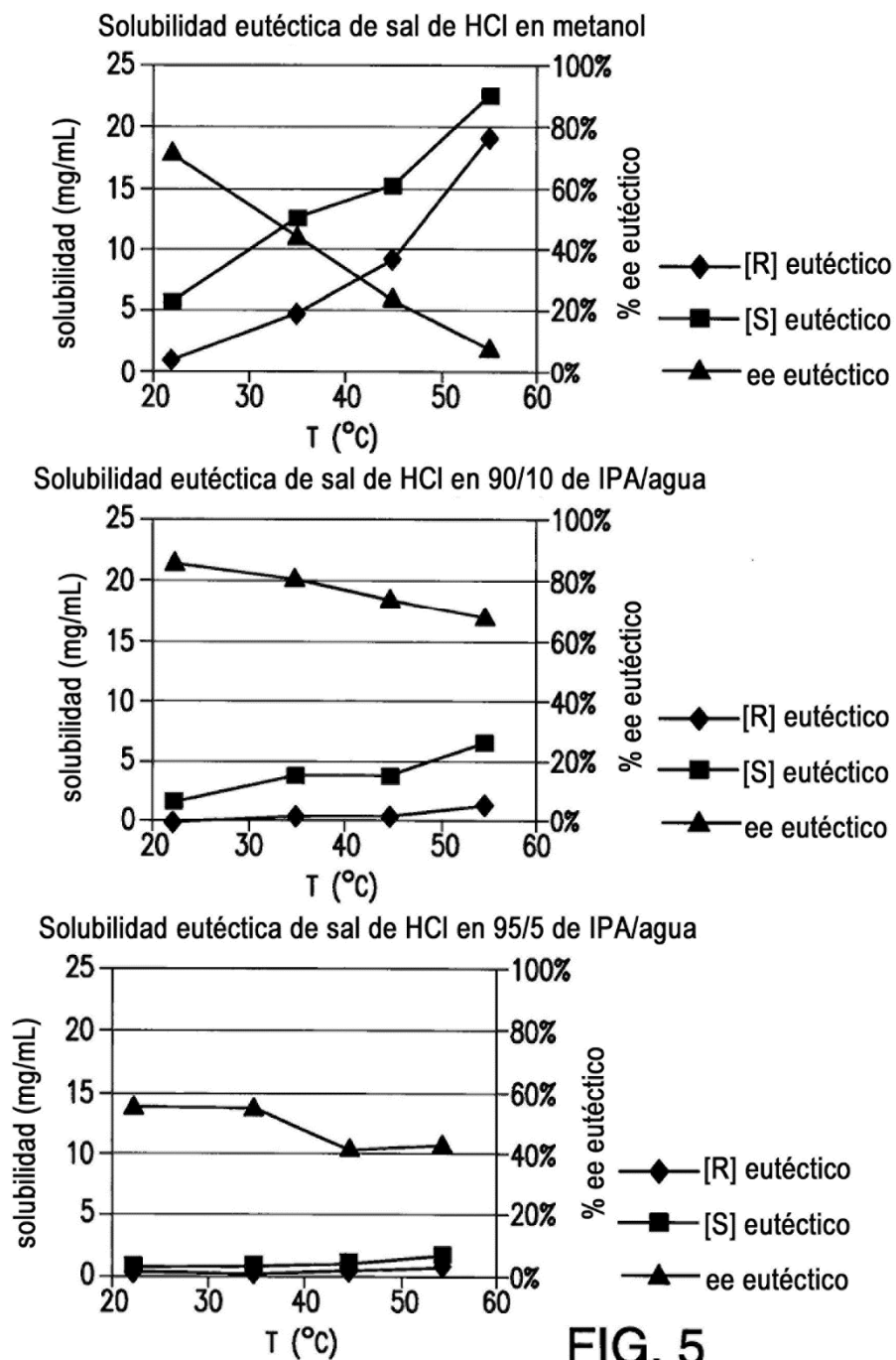


FIG. 5