(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 730 763**

(51) Int. CI.:

***C07D 401/14*** (2006.01)
***C07D 409/14*** (2006.01)
***C07D 407/14*** (2006.01)
***C07D 401/12*** (2006.01)
***C07D 413/14*** (2006.01)
***C07D 417/14*** (2006.01)
***A61K 31/4035*** (2006.01)
***A61P 35/00*** (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.02.2011 E 16166423 (0)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.04.2019 EP 3106460**

(54) Título: **Derivados de arilmetoxi isoindolina y composiciones que los comprenden y métodos de uso de los mismos**

(30) Prioridad:

**11.02.2010 US 303618 P**

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
**12.11.2019**

(73) Titular/es:

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

(72) Inventor/es:

**MAN, HON-WAH;**
**MULLER, GEORGE, W.;**
**RUCHELMAN, ALEXANDER;**
**KHALIL, EHAB, M.;**
**CHEN, ROGER, SHEN-CHU y**
**ZHANG, WEIHONG**

(74) Agente/Representante:

**ELZABURU, S.L.P**

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

Derivados de arilmetoxi isoindolina y composiciones que los comprenden y métodos de uso de los mismos

**1. Campo**

En el presente documento se proporcionan derivados de 4'-arilmetoxi-isoindolina. También se describen composiciones farmacéuticas que comprenden compuestos y métodos para tratar, prevenir y manejar diversos trastornos utilizando los compuestos y composiciones.

**2. Antecedentes**

2.1 Patobiología del cáncer y otras enfermedades

El cáncer se caracteriza principalmente por un aumento en el número de células anómalas derivadas de un tejido normal dado, una invasión de tejidos adyacentes por parte de estas células anómalas, o la propagación linfática o a través de la sangre de células malignas hasta nódulos linfáticos regionales y hasta sitios distantes (metástasis). Los datos clínicos y los estudios de biología molecular indican que el cáncer es un proceso de múltiples etapas que comienza con pequeños cambios preneoplásicos que, bajo ciertas condiciones, avanzan hacia la neoplasia. La lesión neoplásica puede evolucionar clónicamente y desarrollar una mayor capacidad para la invasión, el crecimiento, la metástasis y la heterogeneidad, en especial bajo condiciones en las que las células neoplásicas escapan a la vigilancia del sistema inmunológico del huésped. Roitt, I., Brostoff, J y Kale, D., Immunology, 17,1-17,12 (3ª ed., Mosby, St. Louis, Mo., 1993).

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

Muchos tipos de cánceres están asociados con la formación de nuevos vasos sanguíneos, un proceso denominado angiogénesis. Se han elucidado varios de los mecanismos implicados en la angiogénesis inducida por tumores. El mecanismo más directo es la secreción por las células tumorales de citocinas con propiedades angiogénicas. Los ejemplos de estas citocinas incluyen el factor del crecimiento fibroblástico ácido y básico (a,b-FGF), la angiogenina, el factor del crecimiento endotelial vascular (VEGF), y el TNF-α. Como alternativa, las células tumorales pueden liberar péptidos angiogénicos a través de la producción de proteasas y la posterior degradación de la matriz extracelular, en la que se almacenan algunas citocinas (por ejemplo, b-FGF). La angiogénesis también puede inducirse de modo indirecto a través del reclutamiento de células inflamatorias (en particular macrófagos) y la posterior liberación de sus citocinas angiogénicas (por ejemplo, TNF-α, b-FGF).

Una diversidad de otras enfermedades y trastornos también está asociada o caracterizada por una angiogénesis no deseada. Por ejemplo, una angiogénesis potenciada o no regulada se ha implicado en una serie de enfermedades y trastornos médicos que incluyen, pero sin limitación, enfermedades neovasculares oculares, enfermedades neovasculares coroidales, enfermedades neovasculares de la retina, rubeosis (neovascularización del ángulo), enfermedades víricas, enfermedades genéticas, enfermedades inflamatorias, enfermedades alérgicas, y enfermedades autoinmunológicas. Los ejemplos de estas enfermedades y trastornos incluyen, pero sin limitación, retinopatía diabética; retinopatía de prematuridad; rechazo de injertos corneales; glaucoma neovascular; fibroplastia retrolental; artritis; y vitreorretinopatía proliferativa.

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

2.2 Métodos para tratar el cáncer

La terapia del cáncer actual puede implicar cirugía, quimioterapia, terapia hormonal y/o tratamiento con radiación para erradicar las células neoplásicas en un paciente (véase, por ejemplo, Stockdale, 1998, Medicine, vol. 3, Rubenstein y Federman, eds., Capítulo 12, Sección IV). En fechas recientes, la terapia del cáncer también puede implicar una terapia biológica o una inmunoterapia. Todas estas estrategias presentan inconvenientes significativos para el paciente. La cirugía, por ejemplo, puede estar contraindicada debido a la salud del paciente o puede ser inaceptable para el paciente.

Además, la cirugía puede no eliminar completamente el tejido neoplásico. La terapia con radiación es eficaz sólo cuando el tejido neoplásico muestra una mayor sensibilidad a la radiación que el tejido normal. La terapia con radiación también puede provocar a menudo efectos secundarios graves. La terapia hormonal apenas se administra

como único agente. Aunque la terapia hormonal puede ser eficaz, a menudo se utiliza para prevenir o retrasar la reaparición del cáncer después de que otros tratamientos hayan eliminado a la mayoría de las células del cáncer. Las terapias biológicas y las inmunoterapias son pocas y pueden producir efectos secundarios, como sarpullidos o hinchamiento, síntomas parecidos a la gripe, incluyendo fiebre, escalofríos y fatiga, problemas en el tracto digestivo o reacciones alérgicas.

Con respecto a la quimioterapia, existe una diversidad de agentes quimioterapéuticos disponible para el tratamiento del cáncer. La mayoría de los productos quimioterapéuticos para el cáncer actúan inhibiendo la síntesis de ADN, directa o indirectamente inhibiendo la biosíntesis de precursores del desoxirribonucleótido trifosfato, para evitar la replicación del ADN y la concomitante división celular Gilman et al., Goodman and Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics, Décima Ed. (McGraw Hill, Nueva York).

A pesar de la disponibilidad de una diversidad de agentes quimioterapéuticos, la quimioterapia tiene muchas desventajas. Stockdale, Medicine, vol. 3, Rubenstein y Federman, eds., cap. 12, sec. 10, 1998. Casi todos los agentes quimioterapéuticos son tóxicos, y la quimioterapia provoca efectos secundarios significativos y a menudo peligrosos, incluyendo nauseas graves, depresión de la médula ósea e inmunosupresión. Además, incluso con la administración de una combinación de agentes quimioterapéuticos, muchas células tumorales son resistentes o desarrollan resistencia a los agentes quimioterapéuticos. De hecho, las células que son resistentes a los agentes quimioterapéuticos concretos empleados en el protocolo de tratamiento a menudo demuestran ser resistentes a otros fármacos, incluso si estos agentes actúan a través de un mecanismo diferente del que tienen los fármacos utilizados en el tratamiento específico. Este fenómeno se denomina resistencia a fármacos pleiotrópica o a múltiples fármacos. Debido a la resistencia a fármacos, muchos cánceres demuestran o se vuelven refractarios a los protocolos de tratamiento quimioterapéutico convencionales.

Otras enfermedades o afecciones asociadas o caracterizadas por una angiogénesis no deseada también son difíciles de tratar. Sin embargo, se ha propuesto que algunos compuestos, tales como la protamina, la heparina y los esteroides son útiles en el tratamiento de ciertas enfermedades específicas Taylor et al., Nature 297: 307 (1982); Folkman et al., Science 221: 719 (1983); y Pat. de Estados Unidos N.º 5.001.116 y 4.994.443.

El documento WO 2008/115516 se refiere a ciertos derivados de isoindolina 4'-O-sustituidos y composiciones farmacéuticas de los mismos, así como a los usos de estos compuestos en métodos para tratar, prevenir y gestionar diversos trastornos

Aún existe una necesidad significativa de métodos seguros y eficaces para el tratamiento, la prevención y la gestión del cáncer y de otras enfermedades y trastornos, incluyendo enfermedades que son refractarias a los tratamientos convencionales, tales como cirugía, terapia de radiación, quimioterapia y terapia hormonal, al mismo tiempo que reduzcan o eviten las toxicidades y/o los efectos secundarios asociados con las terapias convencionales.

**3. Sumario**

Se proporcionan en el presente documento compuestos de 4'-arilmetoxi-isoindolina como se define en las reivindicaciones, y sales, solvatos (por ejemplo, hidratos) farmacéuticamente aceptables, o estereoisómeros de los mismos.

También se proporcionan compuestos o composiciones de la presente invención para su uso en métodos de tratamiento y manejo de diversas enfermedades o trastornos. Los métodos comprenden administrar a un paciente que necesite tal tratamiento o manejar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto proporcionado en el presente documento, o una sal, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

También, se proporcionan compuestos o composiciones de la presente invención para su uso en métodos de prevención de diversas enfermedades y trastornos, donde el método comprende administrar a un paciente que necesite tal prevención una cantidad profilácticamente eficaz de un compuesto proporcionado en el presente documento, o una sal, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptables del mismo.

También se proporcionan en el presente documento composiciones farmacéuticas, formas de dosificación unitarias, regímenes de dosificación y kits que comprenden un compuesto proporcionado en el presente documento, o una sal, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable de los mismos.

**4. Descripción detallada**

En una realización, se proporcionan compuestos de isoindolina como se reivindica, y sales, solvatos y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos.

En otra realización, se proporcionan compuestos o composiciones de la presente invención para su uso en métodos de tratamiento, manejo y prevención de diversas enfermedades y trastornos, donde el método comprende administrar a un paciente que necesite tal tratamiento o prevenir una cantidad terapéuticamente o profilácticamente eficaz de un compuesto proporcionado en el presente documento, o una sal, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo. Se describen en el presente documento ejemplos de enfermedades y

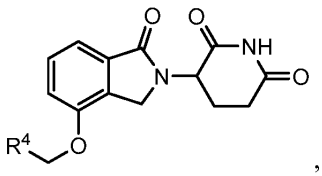
trastornos.

En otras realizaciones, se administra un compuesto proporcionado en el presente documento, o una sal, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con otro fármaco ("segundo agente activo") o tratamiento. Los segundos agentes activos incluyen moléculas pequeñas y moléculas grandes (por ejemplo, proteínas y anticuerpos), cuyos ejemplos se proporcionan en el presente documento, así como células madre. Los métodos, o terapias, que se pueden usar en combinación con la administración de los compuestos proporcionados en el presente documento incluyen, pero sin limitación, cirugía, transfusiones de sangre, inmunoterapia, terapia biológica, terapia de radiación y otras terapias basadas en fármacos que se usan actualmente para tratar, prevenir o manejar diversos trastornos descritos en el presente documento.

También se proporcionan composiciones farmacéuticas (por ejemplo, formas de dosificación unitarias individuales) que pueden usarse en los usos proporcionados en el presente documento. En una realización, las composiciones farmacéuticas comprenden un compuesto proporcionado en el presente documento, o una sal, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, y opcionalmente un segundo agente activo.

4.1 Compuestos

Se proporciona en el presente documento un compuesto de fórmula (II):



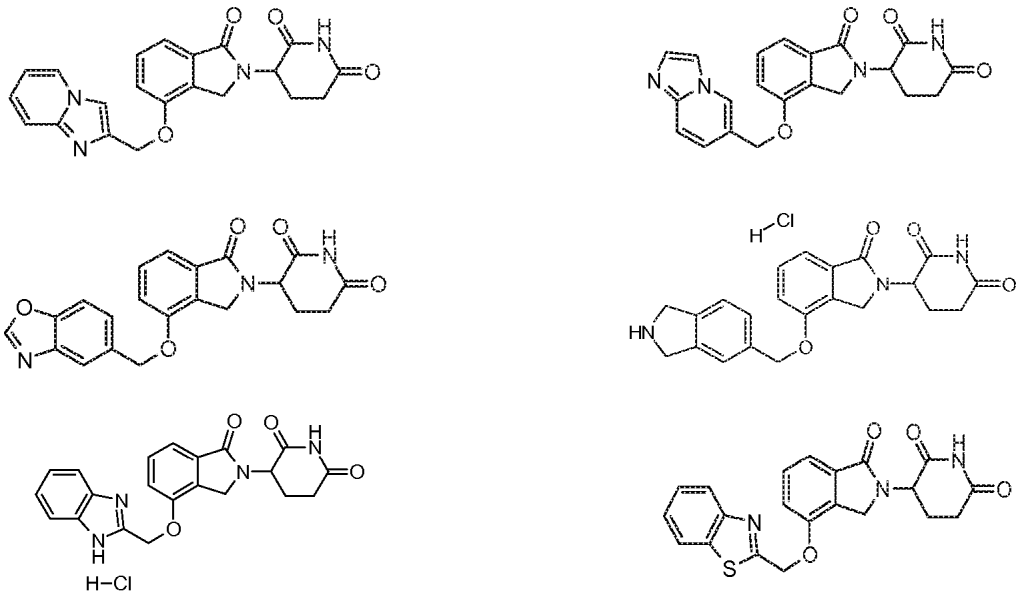
(II)

o una sal, solvato o esteroisómero farmacéutica aceptable del mismo, en donde:

$R^4$ es benzotiazol sin sustituir, imidazo[1,2-a]piridina, benzo[d]oxazol o isoindolina.

En una realización $R^4$ es benzotiazol. En otra realización, $R^4$ es imidazo[1,2-a]piridina. En otra realización $R^4$ es venzo[d]oxazol o isoindolina.

En una realización, los ejemplos específicos incluyen, pero no se limitan a ellos:



o una sal, solvato o esteroisómero farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Como se usa en el presente documento, y a menos que se indique otra cosa, la expresión "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a sales preparadas a partir de ácidos no tóxicos farmacéuticamente aceptables, incluyendo ácidos inorgánicos y ácidos orgánicos. Los ácidos no tóxicos adecuados incluyen ácidos inorgánicos y orgánicos, tales como, pero sin limitación, acético, algínico, antranílico, bencenosulfónico, benzoico, canforsulfónico, cítrico,

etenesulfónico, fórmico, fumárico, furoico, glucónico, glutámico, glucurónico, galacturónico, glicídico, bromhídrico, clorhídrico, isetiónico, láctico, maleico, málico, mandélico, metanosulfónico, múcico, nítrico, pamoico, pantoténico, fenilacético, propiónico, fosfórico, salicílico, esteárico, succínico, sulfanílico, sulfúrico, ácido tartárico, p-toluenosulfónico y similares. En una realización, son adecuados los ácidos clorhídrico, bromhídrico, fosfórico, y sulfúrico.

Como se usa en el presente documento, y a menos que se indique otra cosa, el término "solvato" se refiere a un compuesto que incluye adicionalmente una cantidad estequiométrica o no estequiométrica de disolvente unido por fuerzas intermoleculares no covalentes. Cuando el disolvente es agua, el solvato es un hidrato.

Como se usa en el presente documento, y a menos que se especifique lo contrario, el término "profármaco" significa un derivado de un compuesto que puede hidrolizarse, oxidarse o reaccionar de otro modo en condiciones biológicas (*in vitro* o *in vivo*) para proporcionar el compuesto. Los ejemplos de profármacos incluyen, pero no se limitan a, compuestos que comprenden restos biohidrolizables como amidas biohidrolizables, ésteres biohidrolizables, carbamatos biohidrolizables, carbonatos biohidrolizables, ureidas biohidrolizables y análogos de fosfato biohidrolizables. Otros ejemplos de profármacos incluyen compuestos que comprenden restos -NO, -NO2, -ONO o -$ONO_2$. Los profármacos se pueden preparar típicamente usando métodos bien conocidos, como aquellos que se describen en Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery, 172-178, 949-982 (Manfred E. Wolff ed., 5ª ed. 1995), y Design of Prodrugs (H Bundgaard ed., Elselvier, Nueva York 1985).

Como se usa en este documento, y a menos que se especifique lo contrario, los términos "carbamato biohidrolizable", "carbonato biohidrolizable", "ureida biohidrolizable" y "fosfato biohidrolizable" signifcan un carbamato, carbonato, ureido 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*, como la captación, la duración de la acción o el inicio de la acción; o 2) es inactivo biológicamente pero *in vivo* se convierte en el compuesto biológicamente activo. Los ejemplos de carbamatos biohidrolizables incluyen, pero no se limitan a, carbamatos que incluyen alquilamina inferior, etilendiamina sustituida, aminoácido, hidroxialquilamina, amina heterocíclica y heteroaromática, y restos de poliéter amina.

Como se usa en el presente documento, y a menos que se indique otra cosa, el término "estereoisómero" incluye todos los compuestos enantiomérica/estereoméricamente puros y enantiomérica/estereoméricamente enriquecidos proporcionados en el presente documento.

Como se usa en el presente documento y a menos que se indique otra cosa, la expresión "estereoméricamente puro" se refiere a una composición que comprende un estereoisómero de un compuesto y que está sustancialmente exenta de otros estereoisómeros de ese compuesto. Por ejemplo, una composición estereoméricamente pura de un compuesto que tenga un centro quiral estará sustancialmente exenta del enantiómero opuesto del compuesto. Una composición estereoméricamente pura de un compuesto que tenga dos centros quirales estará sustancialmente exenta de otros diastereómeros del compuesto. Un compuesto estereoméricamente puro típico comprende más de aproximadamente el 80 % en peso de un estereoisómero del compuesto y menos de aproximadamente el 20 % en peso de los demás estereoisómeros del compuesto, más de aproximadamente el 90 % en peso de un estereoisómero del compuesto y menos de aproximadamente el 10 % en peso de los demás estereoisómeros del compuesto, más de aproximadamente el 95 % en peso de un estereoisómero del compuesto y menos de aproximadamente el 5 % en peso de los demás estereoisómeros del compuesto, más de aproximadamente el 97 % en peso de un estereoisómero del compuesto y menos de aproximadamente el 3 % en peso de los demás estereoisómeros del compuesto, más de aproximadamente el 98 % en peso de un estereoisómero del compuesto y menos de aproximadamente el 2 % en peso de los demás estereoisómeros del compuesto o más de aproximadamente el 99 % en peso de un estereoisómero del compuesto y menos de aproximadamente el 1 % en peso de los demás estereoisómeros del compuesto.

Como se usa en el presente documento y a menos que se indique otra cosa, la expresión "enriquecido estereoméricamente" se refiere a una composición que comprende más de aproximadamente el 55 % en peso de un estereoisómero de un compuesto, más de aproximadamente el 60 % en peso de un estereoisómero de un compuesto, más de aproximadamente el 70 % en peso, o más de aproximadamente el 80 % en peso de un estereoisómero de un compuesto.

Como se usa en el presente documento, y a menos que se indique otra cosa, la expresión "enantioméricamente puro" se refiere a una composición estereoméricamente pura de un compuesto que tiene un centro quiral. De forma análoga, la expresión "enantioméricamente enriquecido" se refiere a una composición estereoméricamente enriquecida de un compuesto que tiene un centro quiral.

Como se usa en el presente documento, y a menos que se indique otra cosa, el término "alquilo" se refiere a un hidrocarburo saturado de cadena lineal o ramificada que tiene varios átomos de carbono como se especifica en el presente documento. En algunas realizaciones, los grupos alquilo tienen de 1 a 15, de 1 a 10, de 1 a 6, o de 1 a 3 átomos de carbono. Los alquilos de cadena lineal saturada representativos incluyen -metilo, -etilo, -n-propilo, -n-butilo, -n-pentilo, y -n-hexilo; mientras que los alquilos saturados y ramificados incluyen -isopropilo, -sec-butilo, -isobutilo, -*terc*-butilo, -isopentilo, 2-metilbutilo, 3-metilbutilo, 2-metilpentilo, 3-metilpentilo, 4-metilpentilo, 2-metilhexilo,

3-metilhexilo, 4-metilhexilo, 5-metilhexilo, 2,3-dimetilbutilo, y similares. El término "alquilo" también incluye cicloalquilo.

Como se usa en el presente documento, alquenilo se refiere a un hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que contiene uno o más dobles enlaces. Las cadenas alquenil carbono ejemplares contienen de 2 a 20 carbonos, y en ciertas realizaciones, contienen de 1 a 8 dobles enlaces, y las cadenas de alquenil carbono de 2 a 16 carbonos, en ciertas realizaciones, contienen de 1 a 5 dobles enlaces.

Como se usa en el presente documento, alquinilo se refiere a un hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que contiene uno o más triples enlaces. Las cadenas alquinil carbono de 2 a 20 carbonos, en ciertas realizaciones, contienen de 1 a 8 triples enlaces, y las cadenas alquinil carbono de 2 a 16 carbonos, en ciertas realizaciones, contienen de 1 a 5 triples enlaces. Los grupos alquenilo y alquinilo ejemplares en el presente documento incluyen, pero sin limitación, eteno, propeno, buteno, penteno, acetileno y hexina. Como se usa en el presente documento, alquilo inferior, alquenilo inferior, y alquinilo inferior se refieren a cadenas de carbono que tienen de aproximadamente 1 o aproximadamente 2 carbonos hasta aproximadamente 6 carbonos.

Como se usa en el presente documento, y a menos que se indique otra cosa, el término "cicloalquilo" significa una especie de alquilo, que es cíclico y contiene de 3 a 15, de 3 a 9, de 3 a 6, o de 3 a 5 átomos de carbono, sin alternar o resonar dobles enlaces entre átomos de carbono. Puede contener de 1 a 4 anillos. Los ejemplos de cicloalquilos sin sustituir 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 condensado con grupos arilo o heteroarilo.

Como se usa en el presente documento, y a menos que se indique otra cosa, el término "heterocicloalquilo" se refiere a un cicloalquilo en el que uno o más átomos de carbono se reemplazan por heteroátomos tales como, pero sin limitación, N, S y O. En algunas realizaciones, un grupo heterocicloalquilo contiene de 2 a 14, de 2 a 8, de 2 a 7, de 2 a 5, o de 2 a 4 átomos de carbono. En algunas realizaciones, un heterocicloalquilo puede ser un heterocicloalquilo condensado con grupos arilo o heteroarilo.

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

Como se usa en el presente documento, "heteroarilo" se refiere a un sistema anular aromático monocíclico o multicíclico, en ciertas realizaciones, de aproximadamente 5 a aproximadamente 15 miembros donde uno o más, en una realización 1 a 3, de los átomos en el sistema anular es un heteroátomo, es decir, un elemento distinto de carbono, incluyendo, pero sin limitación, nitrógeno, oxígeno o azufre. El grupo heteroarilo puede estar opcionalmente condensado a 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 usa en el presente documento, "heterociclilo" se refiere a un sistema anular monocíclico o multicíclico no aromático, en una realización de 3 a 10 miembros, en otra realización de 4 a 7 miembros, en una realización adicional de 5 a 6 miembros, donde uno o más, en ciertas realizaciones, de 1 a 3, de los átomos en el sistema anular es un heteroátomo, es decir, un elemento distinto de carbono, incluyendo, pero sin limitación, nitrógeno, oxígeno o azufre. En realizaciones en las que el uno o más heteroátomos son nitrógeno, el nitrógeno está opcionalmente sustituido con alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, aralquilo, heteroaralquilo, cicloalquilo, heterociclilo, cicloalquilalquilo, heterociclilalquilo, acilo, guanidino, o el nitrógeno puede cuaternizarse para formar un grupo amonio donde los sustituyentes se seleccionan como anteriormente.

Como se usa en el presente documento, "aralquilo" se refiere a un grupo alquilo en el que uno de los átomos de hidrógeno del alquilo se reemplaza por un grupo arilo.

Como se usa en el presente documento, "heteroaralquilo" se refiere a un grupo alquilo en el que uno de los átomos de hidrógeno del alquilo se reemplaza por un grupo heteroarilo.

Como se usa en el presente documento, "alquilaminocarbonilo" se refiere a C(O)NHR en la que R es alquilo, incluyendo alquilo inferior. Como se usa en el presente documento, "dialquilaminocarbonilo" se refiere a C(O)NR'R en la que R' y R son independientemente alquilo, incluyendo alquilo inferior; "carboxamida" se refiere a grupos de fórmula -NR'COR en la que R' y R son independientemente alquilo, incluyendo alquilo inferior.

Como se usa en el presente documento, "arilaminocarbonilo" se refiere a -C(O)NHR en la que R es arilo, incluyendo arilo inferior, tal como fenilo.

Como se usa en el presente documento, "halo", "halógeno" o "haluro" se refiere a F, Cl, Br o I.

Cuando el número de cualquier sustituyente dado no se especifica (por ejemplo, "haloalquilo"), puede haber uno o más sustituyentes presentes. Por ejemplo, "haloalquilo" pueden incluir uno o más de los mismos o diferentes halógenos.

Debe apreciarse que, si existe una discrepancia entre una estructura representada y el nombre dado a dicha estructura, debe concederse más peso a la estructura representada. Además, si la estereoquímica de una estructura o de una porción de una estructura no se indica, por ejemplo, con líneas en negrita o discontinuas, debe interpretarse que la estructura o la porción de la estructura incluye todos sus estereoisómeros

4.2 Métodos para tratar, prevenir y manejar

Se proporcionan en el presente documento compuestos o composiciones de la presente invención para su uso en métodos para tratar, prevenir, y/o manejar diversas enfermedades o trastornos , donde el método comprende administrar un compuesto proporcionado en el presente documento, o una sal, solvato (por ejemplo, hidrato), o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

Los ejemplos de enfermedades o trastornos incluyen, pero sin limitación, cáncer, trastornos asociados con la angiogénesis, dolor incluyendo, pero sin limitación, síndrome de dolor regional complejo ("CRPS"), degeneración macular ("MD") y síndromes relacionados, enfermedades cutáneas, trastornos pulmonares, trastornos relacionados con el amianto, enfermedades parasitarias, trastornos de inmunodeficiencia, trastornos del SNC, lesión del SNC, aterosclerosis y trastornos relacionados, sueño disfuncional y trastornos relacionados, hemoglobinopatía y trastornos relacionados (por ejemplo, anemia), trastornos relacionados con TNFα y diversas otras enfermedades y trastornos.

Como se usa en el presente documento, y a menos que se indique otra cosa, los términos "tratar", "tratando" y "tratamiento" se refieren a la erradicación o mejoría de una enfermedad o un trastorno, o de uno o más síntomas asociados con la enfermedad o el trastorno. En algunas realizaciones, los términos se refieren a minimizar la extensión o el empeoramiento de la enfermedad o el trastorno resultantes de la administración de uno o más agentes profilácticos o terapéuticos a un sujeto con tal enfermedad o trastorno

Como se usa en el presente documento, a menos que se indique otra cosa, el término "prevenir" se refiere al tratamiento con o la administración de un compuesto proporcionado en el presente documento, con o sin otro compuesto activo adicional, antes del inicio de los síntomas, particularmente a pacientes con riesgo de cáncer y/u otros trastornos descritos en el presente documento. El término "prevención" incluye la inhibición o reducción de un síntoma de la enfermedad particular. Los pacientes con antecedentes familiares de una enfermedad en particular son candidatos para regímenes preventivos en ciertas realizaciones. Además, los pacientes que tienen una historia de síntomas recurrentes también son candidatos potenciales para la prevención. A este respecto, el término "prevención" puede usarse indistintamente con el término "tratamiento profiláctico".

Como se usa en el presente documento, y a menos que se indique otra cosa, los términos "gestionar", "gestionando" y "gestión" se refieren a prevenir o a frenar el avance, extensión o empeoramiento de una enfermedad o trastorno, o de uno o más síntomas de sus síntomas. En algunos casos, los efectos beneficiosos que obtiene un sujeto de un agente profiláctico o terapéutico, no dan como resultado la curación de la enfermedad o el trastorno.

Como se usa en el presente documento, y a menos que se indique otra cosa, una "cantidad terapéuticamente eficaz" de un compuesto es una cantidad suficiente para proporcionar un beneficio terapéutico en el tratamiento o control de una enfermedad o trastorno, o para retrasar o minimizar uno o más síntomas asociados con la enfermedad o trastorno. Una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto significa una cantidad del agente terapéutico, solo o en combinación con otras terapias, que proporciona un beneficio terapéutico en el tratamiento o control de la enfermedad o trastorno. La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" puede abarcar una cantidad que mejore la terapia global, reduzca o evite síntomas o causas de enfermedad o trastorno, o potencie la eficacia terapéutica de otro agente terapéutico.

Como se usa en el presente documento, y a menos que se indique otra cosa, una "cantidad profilácticamente eficaz" de un compuesto es una cantidad suficiente para prevenir una enfermedad o trastorno, o prevenir su recaída. Una cantidad profilácticamente eficaz de un compuesto significa una cantidad de agente terapéutico, en solitario o junto con otros agentes, que proporcione un beneficio profiláctico en la inhibición o reducción de un síntoma de una enfermedad o recidiva de una enfermedad. La expresión "cantidad profilácticamente eficaz" puede abarcar una cantidad que mejore la profilaxis global o potencie la eficacia profiláctica de otro agente profiláctico.

Los ejemplos de cáncer y afecciones precancerosas incluyen, pero sin limitación, las descritas en la patente de Estados Unidos nº. 6.281.230 y 5.635.517 de Muller et al., en diversas publicaciones de patente de Estados Unidos de Zeldis, incuyendo las publicaciones n.º 2004/0220144A1, publicada el 4 de noviembre de 2004 (Treatment of Myelodysplastic Syndrome); 2004/0029832A1, publicada el 12 de febrero de 2004 (Treatment of Various Types of Cancer); y 2004/0087546, publicada el 6 de mayo de 2004 (Treatment of Myeloproliferative Diseases). Los ejemplos también incluyen los descritos en el documento WO 2004/103274, publicado el 2 de diciembre de 2004.

Los ejemplos específicos de cáncer incluyen, pero sin limitación, cánceres de piel, tales como melanoma; cánceres de nódulos linfáticos; mama; cuello uterino; útero; tracto gastrointestinal; pulmón; ovario; próstata; colon; recto; boca;

cerebro; cabeza y cuello; garganta; testículo; riñón; páncreas; hueso; bazo; hígado; vejiga; laringe, vías nasales y relacionados con el SIDA. Los compuestos también son útiles para tratar cánceres de sangre y médula ósea, tales como mieloma múltiple y leucemias agudas y crónicas, por ejemplo, leucemias linfoblásticas, mielógena, linfocítica y mielocítica. Los compuestos proporcionados en el presente documento pueden usarse para el tratamiento, prevención o gestión de tumores primarios o metastásicos.

Otros cánceres específicos incluyen, pero sin limitación, neoplasia avanzada, amiloidosis, neuroblastoma, meningioma, hemangiopericitoma, metástasis cerebral múltiple, glioblastoma multiforme, glioblastoma, glioma del tallo encefálico, tumor cerebral maligno de mal pronóstico, glioma maligno, glioma maligno recurrente, astrocitoma anaplásico, oligodendroglioma anaplásico, tumor neuroendocrino, adenocarcinoma rectal, cáncer colorrectal C y D de Dukes, carcinoma colorrectal no extirpable, carcinoma hepatocelular metastásico, sarcoma de Kaposi, leucemia mieloblástica aguda cariotípica, leucemia linfocítica crónica (CLL), linfoma de Hodgkin, linfoma no Hodgkin, linfoma cutáneo de linfocitos T, linfoma cutáneo de linfocitos C, linfoma grande difuso de linfocitos B, linfoma folicular de grado bajo, melanoma metastásico (melanoma localizado, incluyendo, pero sin limitación, melanoma ocular), mesotelioma maligno, síndrome de mesotelioma maligno con derrame pleural, carcinoma peritoneal, carcinoma seroso papilar, sarcoma ginecológico, sarcoma de tejidos blandos, escleroderma, vasculitis cutánea, histiocitosis de células de Langerhans, leiomiosarcoma, fibrodisplasia osificante progresiva, cáncer de próstata refractario a hormonas, sarcoma de tejidos blandos de alto riesgo extirpado, carcinoma hepatocelular no extirpable, macroglobulinemia de Waldenstrom, mieloma latente, mieloma indolente, cáncer del tubo de Falopio, cáncer de próstata independiente de andrógenos, cáncer de próstata no metastásico en fase IV dependiente de andrógenos, cáncer de próstata insensible a hormonas, cáncer de próstata insensible a quimioterapia, carcinoma tiroideo papilar, carcinoma tiroideo folicular, carcinoma tiroideo medular y leiomioma. En una realización específica, el cáncer es metastásico. En otra realización, el cáncer es refractario o resistente a quimioterapia o radiación.

En una realización, en el presente documento se proporcionan compuestos o composicions de la presente invención para su uso en métodos para el tratamiento, prevención o gestión de diversas formas de leucemias tales como leucemia linfocítica crónica, leucemia mielocítica crónica, leucemia linfoblástica aguda, leucemia mielógena aguda y leucemia mieloblástica aguda, incluyendo leucemias que son recurrentes, refractarias o resistentes, como se describe en la Publicación de Estados Unidos n.º 2006/0030594, publicada el 9 de febrero de 2006.

El término "leucemia" se refiere a neoplasmas malignas de los tejidos que forman la sangre. La leucemia incluye, pero sin limitación, leucemia linfocítica crónica, leucemia mielocítica crónica, leucemia linfoblástica aguda, leucemia mielógena aguda y leucemia mieloblástica aguda. La leucemia puede ser recurrente, refractaria o resistente a la terapia convencional. El término "recurrente" se refiere a una situación donde los pacientes, que han tenido una remisión de la leucemia después de la terapia, tienen un retorno de células leucémicas en la médula y una disminución en las células sanguíneas normales. La expresión "refractaria o resistente" se refiere a una circunstancia donde los pacientes, incluso después de un tratamiento intensivo, tienen células leucémicas residuales en la médula.

En otra realización, en el presente documento se proporcionan compuestos o composiciones de la presente invención para su uso en métodos para el tratamiento, prevención o gestión de diversos tipos de linfomas, incluyendo linfoma no Hodgkin (NHL). El término "linfoma" se refiere a un grupo heterogéneo de neoplasmas que surgen en los sistemas linfático y reticuloendotelial. "NHL" se refiere a la proliferación monoclonal maligna de células linfoides en zonas del sistema inmunitario, incluyendo nódulos linfáticos, médula ósea, bazo, hígado y tracto gastrointestinal. Los ejemplos de NHL incluyen, pero sin limitación, linfoma de células del manto (MCL), linfoma linfocítico de diferenciación intermedia, linfoma linfocítico intermedio (ILL), linfoma linfocítico difuso escasamente diferenciado (PDL), linfoma centrocítico, linfoma difuso de células pequeñas hendidas (DSCCL), linfoma folicular, y cualquier tipo de linfomas de células del manto que pueda observarse al microscopio (linfoma nodular, difuso, blástico y de la zona del manto).

Los ejemplos de enfermedades y trastornos asociados con, o caracterizados por, angiogénesis no deseada incluyen, pero sin limitación, enfermedades inflamatorias, enfermedades autoinmunes, enfermedades víricas, enfermedades genéticas, enfermedades alérgicas, enfermedades bacterianas, enfermedades neovasculares oculares, enfermedades neovasculares coroidales, enfermedades neovasculares de la retina, y rubeosis (neovascularización del ángulo). Los ejemplos específicos de las enfermedades y trastornos asociados con, o caracterizados por, angiogénesis no deseada incluyen, pero sin limitación, artritis, endometriosis, enfermedad de Crohn, insuficiencia cardiaca, insuficiencia cardiaca avanzada, deterioro renal, endotoxemia, síndrome de choque tóxico, osteoartritis, replicación de retrovirus, agotamiento, meningitis, fibrosis inducida por sílice, fibrosis inducida por amianto, un trastorno veterinario, hipercalcemia asociada a una neoplasia, ictus, choque circulatorio, periodontitis, gingivitis, anemia macrocítica, anemia refractaria y síndrome de deleción de 5q.

Los ejemplos del dolor incluyen, pero sin limitación, los descritos en la Publicación de Patente de Estados Unidos n.º 2005/0203142, publicada el 15 de septiembre de 2005. Los tipos específicos de dolor incluyen, pero sin limitación, dolor nociceptivo, dolor neuropático, dolor mixto de dolor nociceptivo y neuropático, dolor visceral, migraña, cefalea y dolor postoperatorio.

Los ejemplos de dolor nociceptivo incluyen, pero sin limitación, dolor asociado con quemaduras químicas o térmicas,

cortes en la piel, contusiones en la piel, osteoartritis, artritis reumatoide, tendinitis y dolor miofascial.

Los ejemplos de dolor neuropático incluyen, pero sin limitación, CRPS de tipo I y de tipo II, distrofia simpática-refleja (RSD), distrofia neurovascular refleja, distrofia refleja, síndrome de dolor simpáticamente mantenido, causalgia, atrofia ósea de Sudeck, algoneurodistrofia, síndrome hombro-mano, distrofia postraumática, neuralgia trigeminal, neuralgia postherpética, dolor relacionado con el cáncer, dolor del miembro fantasma, fibromialgia, síndrome de fatiga crónica, dolor por lesión en la médula espinal, dolor central post-ictus, radiculopatía, neuropatía diabética, dolor post-ictus, neuropatía luética y otras afecciones neuropáticas doloras tales como las inducidas por fármacos tales como vincristina y velcade.

Como se usa en el presente documento, las expresiones "síndrome de dolor regional complejo", "CRPS" y "CRPS y síndromes relacionados" significan un trastorno crónico caracterizado por uno o más de los siguientes: dolor, y sea espontáneo o provocado, incluyendo alodinia (respuesta dolorosa a un estímulo que normalmente no es doloroso) e hiperalgesia (respuesta exagerada a un estímulo que normalmente solo es medianamente doloroso); dolor que es desproporcionado al episodio incitador (por ejemplo, años de dolor intenso después de una torcedura de tobillo); dolor regional no limitado a una distribución simple de nervios periféricos; desregulación autonómica (por ejemplo, edema, alteración en el flujo sanguíneo e hiperhidrosis) asociada con cambios tróficos de la piel (anomalías en el crecimiento del cabello y uñas y ulceración cutánea).

Los ejemplos de MD y síndromes relacionados incluyen, pero sin limitación, los descritos en la Publicación de Patente de Estados Unidos N.º 2004/0091455, publicada el 13 de mayo de 2004. Los ejemplos específicos incluyen, pero sin limitación, MD atrófica (seca), MD exudativa (húmeda), maculopatía relacionada con la edad (ARM), neovascularización coroidal (CNVM), desprendimiento del epitelio pigmentario retinal (PED) y atrofia del epitelio pigmentario retinal (RPE).

Los ejemplos de enfermedades de la piel incluyen, pero sin limitación, las descritas en la Publicación de Estados Unidos n.º 2005/0214328A1, publicada el 29 de septiembre de 2005. Los ejemplos específicos incluyen, pero sin limitación, queratosis y síntomas relacionados, enfermedades o trastornos en la piel caracterizados por un sobrecrecimiento de la epidermis, acné y arrugas.

Como se usa en el presente documento, la expresión "queratosis" se refiere a cualquier lesión de la epidermis marcada por la presencia de sobrecrecimientos circunscritos de la capa córnea, incluyendo, pero sin limitación, queratosis actínica, queratosis seborreica, queroacantoma, queratosis folicular (enfermedad de Darier), queratosis folicular invertida, queratoderma palmoplantar (PPK, queratosis palmar y plantar), queratosis pilar y queratosis en estuco. La expresión "queratosis actínica" se refiere también a queratosis senil, queratosis senilis, verrugas seniles, verruga plana senil, queratosis solar, queratoderma o queratoma. La expresión "queratosis seborreica" también se refiere a la verruga seborreica, verruga senil o papiloma de células básales. La queratosis se caracteriza por uno o más de los siguientes síntomas: aspecto áspero, escamoso, pápulas eritematosas, placas, espículas o nódulos sobre superficies expuestas (por ejemplo, cara, manos, orejas, cuello, piernas y tórax), excrecencias de queratina denominadas cuernos cutáneos, hiperqueratosis, telangiectasias, elastosis, lentigos pigmentados, acantosis, paraqueratosis, disqueratosis, papilomatosis, hiperpigmentación de las células básales, atipia celular, figuras mitóticas, adhesión anómala célula-célula, infiltrados inflamatorios densos y pequeño predominio de carcinomas de células escamosas.

Los ejemplos de enfermedades o trastornos de la piel caracterizados por sobrecrecimientos de la epidermis incluyen, pero sin limitación, cualquiera de las afecciones, enfermedades o trastornos marcados por la presencia de sobrecrecimiento de la epidermis, incluyendo, pero sin limitación, infecciones asociadas con papilomavirus, queratosis arsenicales, signo de Leser-Trélat, disqueratoma verrugoso (WD), tricostasis espinulosa (TS), eritroqueratodermia variable (EKV), ictiosis fetal (ictiosis en arlequín), almohadilla de los nudillos, melanoacantoma cutáneo, poroqueratosis, soriasis, carcinoma de células escamosas, papilomatosis reticulada y confluente (CRP), acrocordones, cuerno cutáneo, enfermedad de Cowden (síndrome de hamartoma múltiple), dermatosis papulosa negra (DPN), síndrome de nevus epidérmico (ENS), ictiosis vulgar; molusco contagioso, prúrigo nodular y acantosis nigricans (AN).

Los ejemplos de trastornos pulmonares incluyen, pero sin limitación, los descritos en la Publicación de Estados Unidos n.º 2005/0239842A1, publicada el 27 de octubre de 2005. Los ejemplos específicos incluyen hipertensión pulmonar y trastornos relacionados. Los ejemplos de hipertensión pulmonar y trastornos relacionados incluyen, pero sin limitación: hipertensión pulmonar primaria (PPH); hipertensión pulmonar secundaria (SPH); PPH familiar; PPH esporádica; hipertensión pulmonar precapilar; hipertensión de la arteria pulmonar (PAH); hipertensión pulmonar idiopática; arteriopatía pulmonar trombótica (TPA); arteriopatía pulmonar plexogénica; hipertensión pulmonar funcional clases I a IV; e hipertensión pulmonar asociada con, relacionada con, o secundaria a, disfunción ventricular izquierda, enfermedad de la válvula mitral, pericarditis constrictiva, estenosis aórtica, cardiomiopatía, fibrosis mediastinal, drenaje venoso pulmonar anómalo, enfermedad venooclusiva pulmonar, enfermedad vascular del colágeno, enfermedad cardiaca congénita, infección por virus VIH, fármacos y toxinas tales como fenfluraminas, hipertensión venosa pulmonar, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad pulmonar intersticial, respiración alterada por el sueño, trastorno de hipoventilación alveolar, exposición crónica a gran altitud, enfermedad pulmonar neonatal, displasia alveolocapilar, enfermedad de células falciformes, otros trastornos de la coagulación,

tromboembolismo crónico, enfermedad del tejido conectivo, lupus, incluyendo lupus sistémico y cutáneo, esquistosomiasis, sarcoidosis o hemangiomatosis capilar pulmonar.

Los ejemplos de trastornos relacionados con el amianto incluyen, pero sin limitación, los descritos en la Publicación de Estados Unidos N.º 2005/0100529, publicada el 12 de mayo de 2005. Los ejemplos específicos incluyen, pero sin limitación, mesotelioma, asbestosis, derrame pleural maligno, derrame exudativo benigno, placas pleurales, calcificación pleural, engrosamiento pleural difuso, atelectasia redonda, masas fibróticas y cáncer de pulmón.

Los ejemplos de enfermedades parasitarias incluyen, pero sin limitación, las descritas en la Publicación de Estados Unidos N.º 2006/0154880, publicada el 13 de julio de 2006. Las enfermedades parasitarias incluyen enfermedades y trastornos producidos por parásitos intracelulares humanos tales como, pero sin limitación, *P. falcifarium, P. ovale, P. vivax, P. malariae, L. donovari, L. infantum, L. aetiopica, L. major, L. tropica, L. mexicana, L. braziliensis, T. Gondii, B. microti, B. divergens, B. coli, C. parvum, C. cayetanonsis, E. histolytica, I. belli, S. mansonii, S. haematobium, Trypanosoma ssp., Toxoplasma ssp.,* y *O. volvulus.* También se incluyen otras enfermedades y trastornos causados por parásitos intracelulares no humanos tales como, pero sin limitación, *Babesia bovis, Babesia canis, Banesia Gibsoni, Besnoitia darlingi, Cytauxzoon felis, Eimeria ssp., Hammondia ssp.,* y *Theileria ssp.* Los ejemplos específicos incluyen, pero sin limitación, malaria, babesiosis, tripanosomiasis, leishmaniasis, toxoplasmosis, meningoencefalitis, queratitis, amebiasis, giardiasis, criptosporidiosis, isosporiasis, ciclosporiasis, microsporidiosis, ascariasis, tricuriasis, anquilostomiasis, estrongiloidiasis, toxocariasis, triquinosis, filariasis linfática, oncocerciasis, filariasis, esquitosomiasis y dermatitis provocadas por esquistosomas de animales.

Los ejemplos de trastornos de inmunodeficiencia incluyen, pero sin limitación, los descritos en la solicitud de Estados Unidos n.º 11/289.723, presentada el 30 de noviembre de 2005. Los ejemplos específicos incluyen, pero sin limitación, déficit de adenosina desaminasa, déficit de anticuerpos con Ig normales o elevadas, ataxia-telangiectasia, síndrome de linfocitos desnudos, inmunodeficiencia variable común, déficit de Ig con hiper-IgM, deleciones de la cadena pesada de Ig, déficit de IgA, inmunodeficiencia con timoma, disgenesia reticular, síndrome de Nezelof, déficit selectivo de la subclase IgG, hipogammaglobulinemia transitoria de la infancia, síndrome de Wistcott-Aldrich, agammaglobulinemia ligada al cromosoma X, inmunodeficiencia combinada grave ligada al cromosoma X.

Los ejemplos de trastornos del SNC incluyen, pero sin limitación; los descritos en la publicación de Estados Unidos n.º 2005/0143344, publicada el 30 de junio de 2005. Los ejemplos específicos incluyen, pero sin limitación, esclerosis lateral amiotrófica, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, esclerosis múltiple, otros trastornos neuroinmunológicos tales como el síndrome de Tourette, delirios o perturbaciones en la consciencia que se producen durante un corto periodo de tiempo y trastorno amnésico o deterioros discretos de la memoria que se producen en ausencia de otros deterioros del sistema nervioso central.

Los ejemplos de lesiones del SNC y síndromes relacionados incluyen, pero sin limitación, los descritos en la publicación de Estados Unidos n.º 2006/0122228, publicada el 8 de junio de 2006. Los ejemplos específicos incluyen, pero sin limitación, lesión/daño del SNC y los síndromes relacionados, incluyen, pero sin limitación, lesión cerebral primaria, lesión cerebral secundaria, lesión cerebral traumática, lesión cerebral focal, lesión axonal difusa, lesión de cabeza, concusión, síndrome post-concusión, contusión y laceración cerebral, hematoma subdural, hematoma epidérmico, epilepsia postraumática, estado vegetativo crónico, SCI completa, SCI incompleta, SCI aguda, SCI subaguda, SCI crónica, síndrome medular central, síndrome de Brown-Sequard, síndrome medular anterior, síndrome del cono medular, síndrome del cauda equina, choque neurogénico, choque espinal, nivel alterado de consciencia, cefalea, náuseas, vómitos, pérdida de memoria, vértigos, diplopía, visión borrosa, inestabilidad emocional, alteraciones del sueño, irritabilidad, incapacidad para concentrarse, nerviosismo, alteración del comportamiento, déficit cognitivo y ataques.

Otras enfermedades o trastornos incluyen, pero sin limitación, enfermedades virales, genéticas, alérgicas y autoinmunes. Los ejemplos específicos incluyen, pero sin limitación, VIH, hepatitis, síndrome de dificultad respiratoria del adulto, enfermedades de reabsorción ósea, enfermedades inflamatorias pulmonares crónicas, dermatitis, fibrosis quística, choque séptico, septicemia, choque endotóxico, choque hemodinámico, síndrome septicémico, lesión por reperfusión post-isquémica, meningitis, soriasis, enfermedad fibrótica, caquexia, enfermedad del injerto contra el huésped, rechazo de injertos, enfermedad autoinmune, espondilitis reumatoide, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, enfermedad intestinal inflamatoria, esclerosis múltiple, lupus eritematoso sistémico, ENL en la lepra, daño por radiación, cáncer, asma o lesión alveolar hiperóxica.

Los ejemplos de ateroesclerosis y afecciones relacionadas incluyen, pero sin limitación, los descritos en la publicación de Estados Unidos n.º 2002/0054899, publicada el 9 de mayo de 2002. Los ejemplos específicos incluyen, pero sin limitación, todas las formas de afecciones que implican aterosclerosis, incluyendo reestenosis después de una intervención vascular tal como angioplastia, implante endoprotésico, aterectomía e injerto. En el presente documento se contemplan todas las formas de intervención vascular, incluyendo enfermedades de sistema cardiovascular y renal, tales como, pero sin limitación, angioplastia renal, intervención coronaria percutánea (PCI), angioplastia coronaria transluminal percutánea (PTCA), angioplastia transluminal percutánea de la carótida (PTA), injerto de derivación coronaria, angioplastia con implantación de endoprótesis, intervención transluminal percutánea periférica de las arterias ilíaca, femoral o poplítea e intervención quirúrgica usando injertos artificiales impregnados. El siguiente cuadro proporciona una lista de las principales arterias sistémicas que pueden necesitar tratamiento,

todas las cuales se contemplan en el presente documento:

**Tabla 1**

| **Arteria** | **Áreas corporales suministradas** |
|---|---|
| Axilar | Hombro y axila |
| Braquial | Brazo |
| Braquiocefálica | Cabeza, cuello y brazo |
| Celíaca | Se divide en arterias gástrica izquierda, esplénica y hepática |
| Carótida común | Cuello |
| Ilíaca común | Se divide en arterias ilíacas externa e interna |
| Coronaria | Corazón |
| Femoral profunda | Muslo |
| Digital | Dedos |
| Dorsal del pie | Pie |
| Carótida externa | Cuello y regiones externas de la cabeza |
| Ilíaca externa | Arteria femoral |
| Femoral | Muslo |
| Gástrica | Estómago |
| Hepática | Hígado, vesícula biliar, páncreas y duodeno |
| Mesentérica Inferior | Colon descendente recto y pared pélvica |
| Carótida Interna | Cuello y reglones Internas de la cabeza |
| Ilíaca Interna | Recto, vejiga urinaria, genitales externos y músculos de las nalgas, útero y vagina |
| Gástrica Izquierda | Esófago y estómago |
| Sacra media | Sacro |
| Ovárica | Ovarios |
| Arco palmar | Mano |
| Peroneal | Pantorrilla |
| Poplítea | Rodilla |
| Tibial posterior | Pantorrilla |
| Pulmonar | Pulmones |
| Radial | Antebrazo |
| Renal | Riñón |
| Esplénica | Estómago, páncreas y bazo |
| Subclavia | Hombro |
| Mesentérica superior | Páncreas, Intestino delgado, colon ascendente y transversal |
| Testicular | Testículos |

| Ulnar | Antebrazo |
|---|---|

Los ejemplos de sueño disfuncional y síndromes relacionados incluyen, pero sin limitación, los desvelados en la publicación de Estados Unidos n.º 2005/0222209A1, publicada el 6 de octubre de 2005. Los ejemplos específicos incluyen, pero sin limitación, ronquidos, apnea del sueño, insomnio, narcolepsia, síndrome de la pierna inquieta, terrores nocturnos, paseos nocturnos, comidas nocturnas y sueño disfuncional asociado con afecciones neurológicas o inflamatorias crónicas. Las afecciones neurológicas o inflamatorias crónicas incluyen, pero sin limitación, síndrome de dolor regional complejo, lumbago crónico, dolor músculo esquelético, artritis, radiculopatía, dolor asociado con cáncer, fibromialgia, síndrome de fatiga crónica, dolor visceral, dolor de vejiga, pancreatitis crónica, neuropatías (diabética, post-herpética, traumática o inflamatoria) y trastornos neurodegenerativos, tales como, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, esclerosis lateral amiotrófica, esclerosis múltiple, enfermedad de Huntington, bradiquinesia; rigidez muscular; temblor parkinsoniano; andar parkinsoniano; acinesia; depresión; memoria a largo plazo deteriorada, síndrome de Rubinstein-Taybi (RTS); demencia; inestabilidad postural; trastornos hipocinéticos; trastornos de la sinucleína; atrofias sistémicas múltiples; degeneración estriatonigral; atrofia olivopontocerebral; síndrome de Shy-Drager; enfermedad de las neuronas motrices con rasgos parkinsonianos; demencia de los cuerpos de Lewy; trastornos patológicos por Tau; parálisis supranuclear progresiva; degeneración corticobasal, demencia frontotemporal; trastornos patológicos por amiloide; deterioro cognitivo leve; enfermedad de Alzheimer con parkinsonismo; enfermedad de Wilson; enfermedad de Hallervorden-Spatz, enfermedad de Chediak-Hagashi; ataxia espinocerebelar SCA-3; parkinsonismo distónico ligado al cromosoma X; enfermedad priónica; trastornos hipercinéticos; corea; balismo; temblor distónico; esclerosis lateral amiotrófica (ALS); traumatismo del SNC y mioclono.

Los ejemplos de hemoglobinopatía y trastornos relacionados incluyen, pero sin limitación, los descritos en la publicación de Estados Unidos n.º 2005/0143420A1, publicada el 30 de junio de 2005. Los ejemplos específicos incluyen, pero sin limitación, hemoglobinopatía, anemia de células falciformes y cualquier otro trastorno relacionado con la diferenciación de células CD34+.

Los ejemplos de trastornos relacionados con TNFα incluyen, pero sin limitación, los descritos en el documento WO 98/03502 y el documento WO 98/54170. Los ejemplos específicos incluyen, pero sin limitación: endotoxemia o síndrome de choque tóxico; caquexia, síndrome de dificultad respiratoria en adulto; enfermedades con reabsorción ósea tales como artritis; hipercalcemia; reacción del injerto contra el huésped; malaria cerebral; inflamación; crecimiento de tumores; enfermedades inflamatorias pulmonares crónicas; lesión por reperfusión; infarto de miocardio; ictus; choque circulatorio; artritis reumatoide; enfermedad de Crohn; infección por VIH y SIDA; otros trastornos tales como artritis reumatoide; espondilitis reumatoide; osteoartritis, artritis psoriásica y otras afecciones artríticas, choque séptico, septicemia, choque endotóxico, enfermedad del injerto contra el huésped, agotamiento, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, esclerosis múltiple, lupus eritematoso sistémico, ENL en la lepra, VIH, SIDA e infecciones oportunistas en el SIDA; trastornos tales como choque séptico, septicemia, choque endotóxico, choque hemodinámico y síndrome septicémico, lesión por reperfusión post-isquémica, malaria, infección micobacteriana, meningitis, soriasis, insuficiencia cardiaca congestiva, enfermedad fibrótica, caquexia, rechazo de injerto, afecciones oncogénicas o cancerosas, asma, enfermedad autoinmune, daño por radiación y lesión alveolar hiperóxica; infecciones víricas, tales como las provocadas por el virus del herpes; conjuntivitis vírica; o dermatitis atópica.

En otras realizaciones, se proporciona en el presente documento el uso de los compuestos en diversas aplicaciones inmunológicas, es decir, el uso de compuestos proporcionados en el presente documento junto con una vacunación, por ejemplo, como coadyuvante de vacuna. Aunque se contemplan en el presente documento métodos y formas de uso de los compuestos proporcionados en el presente documento junto con una vacuna, un ejemplo no limitativo de tales usos es el uso de compuestos proporcionados en el presente documento como adyuvantes de vacuna, de acuerdo con los regímenes de administración desvelados en la Solicitud Provisional de Estados Unidos n.º 60/712.823, presentada el 1 de septiembre de 2005. Estas realizaciones también se refieren a los usos de los compuestos proporcionados en el presente documento junto con vacunas para tratar o prevenir el cáncer o enfermedades infecciosas, y otros usos diversos de los compuestos proporcionados en el presente documento, tales como, pero sin limitación, reducción o desensibilización de reacciones alérgicas.

Las dosis de un compuesto, o una sal, solvato, o estereoisómero del mismo, farmacéuticamente aceptable, proporcionado en el presente documento, varían dependiendo de factores tales como: la indicación específica que ha de tratarse, prevenirse o gestionarse; la edad y el estado del paciente y la cantidad usada del segundo agente activo, si existe. Generalmente, un compuesto o una sal, solvato, o estereoisómero del mismo, farmacéuticamente aceptable, proporcionado en el presente documento, puede usarse en una cantidad de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 500 mg al día y puede ajustarse de manera convencional (por ejemplo, la misma cantidad administrada cada día del periodo de tratamiento, prevención o gestión), en ciclos (por ejemplo, una semana si, una semana no) o en una cantidad que aumente o disminuya durante el transcurso del tratamiento, prevención o gestión. En otras realizaciones, la dosis puede ser de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 300 mg, de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 150 mg, de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 200 mg, de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 100 mg, de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 50 mg, de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 50 mg, de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 50 mg, de

aproximadamente 20 mg a aproximadamente 30 mg, o de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 20 mg.

4.3 Segundos agentes activos

En los métodos y composiciones que se proporcionan en el presente documento, un compuesto o una sal, solvato o estereoisómero del mismo, farmacéuticamente aceptable, proporcionado la presente memoria puede combinarse con otros compuestos farmacológicamente activos ("segundos agentes activos"). En el tratamiento de tipos particulares de enfermedades o trastornos y afecciones y síntomas relacionados con tales enfermedades o trastornos ciertas combinaciones pueden funcionar sinérgicamente. Un compuesto proporcionado en el presente documento o una sal, solvato o estereoisómero del mismo, farmacéuticamente aceptable, también puede funcionar para aliviar efectos adversos asociados con algunos segundos agentes activos y viceversa.

En los usos y composiciones que se proporcionan en el presente documento pueden usarse uno o más segundos ingredientes o agentes activos. Los segundos agentes activos pueden ser moléculas grandes (por ejemplo, proteínas) o moléculas pequeñas (por ejemplo, moléculas inorgánicas sintéticas, organometálicas u orgánicas).

Los ejemplos de agentes activos de molécula grande incluyen, pero sin limitación, factores de crecimiento hematopoyéticos, citocinas y anticuerpos monoclonales y policlonales. Los ejemplos específicos de agentes activos son los anticuerpos monoclonales anti-CD40 (tales como, por ejemplo, SGN-40); inhibidores de histona desacetilasa (tales como, por ejemplo, SAHA y LAQ 824); inhibidores de proteína 90 de choque térmico (tales como, por ejemplo, 17-AAG); inhibidores de quinasas receptoras del factor de crecimiento 1 similar a insulina; inhibidores de quinasas receptoras del factor de crecimiento endotelial vascular (tales como, por ejemplo, PTK787); inhibidores del receptor del factor de crecimiento insulínico; inhibidores ácido lisofosfátidico aciltransferasa; inhibidores de cinasa IkB; inhibidores de p38MAPK; inhibidores de EGFR (tales como, por ejemplo, gefitinib y erlotinib HCL); anticuerpos para HER-2 (tales como, por ejemplo, trastuzumab (Herceptin®) y pertuzumab (Omnitarg™)); anticuerpos para VEGFR (tales como, por ejemplo, bevacizumab (Avastin™)); inhibidores de VEGFR (tales como, por ejemplo, inhibidores de cinasa específicos de flk-1, SU5416 y ptk787/zk222584); inhibidores de PI3K (tales como, por ejemplo, wortmannina); inhibidores de C-Met (tales como, por ejemplo, PHA-665752); anticuerpos monoclonales (tales como, por ejemplo, rituximab (Rituxan®), tositumomab (Bexxar®), edrecolomab (Panorex®) y G250); y anticuerpos anti-TNF-α. Los ejemplos de agentes activos de molécula pequeña, incluyen, pero sin limitación, agentes anticancerosos y antibióticos (por ejemplo, claritromicina).

Los segundos compuestos activos específicos que pueden combinarse con los compuestos proporcionados en el presente documento varían dependiendo de la indicación específica a tratar, prevenir o gestionar.

Por ejemplo, para el tratamiento, prevención o gestión control del cáncer, los segundos agentes activos incluyen, pero sin limitación: semaxanib; ciclosporina; etanercept; doxiciclina; bortezomib; lapatinib (Tykerb®); acivicina; aclarubicina; clorhidrato de acodazol; acronina; adozelesina; aldesleukin; altretamina; ambomicina; acetato de ametantrona; amsacrina; anastrozol; antramicina asparaginasa; asperlina; azacitidina; azetepa; azotomicina; batimastat; benzodepa; bicalutamida; clorhidrato de bisantreno; dimesilato de bisnafida; bizelesina; sulfato de bleomicina; brequinar sódico; bropirimina; busulfán; cactinomicina; calusterona; caracemida; carbetimer; carboplatino; carmustina; clorhidrato de carubicina; carzelesina; cedefingol; celecoxib; clorambucilo; cirolemicina; cisplatino; cladribina; mesilato de crisnatol; ciclofosfamida; citarabina; dacarbazina; dactinomicina; clorhidrato de daunorubicina; decitabina; dexormaplatino; dezaguanina; mesilato de dezaguanina; diazicuona; docetaxel; doxorubicina; clorhidrato de doxorubicina; droloxifeno; citrato de droloxifeno, propionato de dromostanolona; duazomicina; edatrexato; clorhidrato de eflornitina; elsamitrucina; enloplatino; enpromato; epipropidina; clorhidrato de epirubicina; erbulozol; clorhidrato de esorubicina; estramustina; fosfato sódico de estramustina; etanidazol; etopósido; fosfato de etopósido; etoprina; clorhidrato de fadrozol; fazarabina; fenretinida; floxuridina; fosfato de fludarabina; fluorouracilo; fluorocitabina; fosquidona; fostriecina sódica; gemcitabina; clorhidrato de gemcitabina; hidroxiurea; clorhidrato de idarubicina; ifosfamida; ilmofosina; iproplatino; irinotecan; clorhidrato de irinotecan; acetato de lanreotida; letrozol; acetato de leuprolida; clorhidrato de liarozol; lometrexol sódico; lomustina; clorhidrato de losoxantrona; masoprocol; clorhidrato de maitansina; clorhidrato de mecloretamina; acetato de megestrol; acetato de melengestrol; melfalan; menogaril; mercaptopurina; metotrexato; metotrexato sódico; metoprina; meturedepa; mitindomida; mitocarcina; mitocromina; mitogilina; mitomalcina; mitomicina; mitosper; mitotano; clorhidrato de mitoxantrona; ácido micofenólico; nocodazol; nogalamicina; ormaplatino; oxisuran; paclitaxel; pegaspargaso; peliomicina; pentamustina; sulfato de peplomicina; perfosfarnida; pipobroman; piposulfan; clorhidrato de piroxantrona; plicamicina; plomestano; pormifer sódico; porfiromicina; prednimustina; clorhidrato de procarbazina; puromicina; clorhidrato de puromicina; pirazofurina; riboprina; safingol; clorhidrato de safingol; semustina; simtraceno; esparfosato sódico, esparsomicina; clorhidrato de espirogermanio; espiromustina; espiroplatino; estreptonigrina; estreptozocina; sulofenur, talisomicina; tecogalan sódico; taxotere; tegafur; clorhidrato de teloxantrona; temoporfina; tenipósido; teroxirona; testolactona; tiamiprina; tioguanina; tiotepa; tiazofurina; tirapazamina; citrato de toremifeno; acetato de trestolona; triciribin fosfato; trimetrexato; glucuronato de trimetrexato; triptorelina; clorhidrato de tubulozol; uramustina; uredepa; vapreotida; verteporfina; sulfato de vinblastina; sulfato de vincristina; vindesina; sulfato de vindesina; sulfato de vinepidina; sulfato de vinglicinato; sulfato de vinleurosina; vinorelbina tartrato; sulfato de vinrosidina; sulfato de vinzolidina; vorozol; zeniplatino; zinostatina y clorhidrato de zorubicina.

Otros segundos agentes incluyen, pero sin limitación: 20-epi-1,25 dihidroxivitamina D3; 5-etiniluracilo; abiraterona; aclarubicina; acilfulveno; adecipenol; adozelesina; aldesleuquina; antagonistas de ALL-TK; altretamina; ambamustina; amidox; amifostina; ácido aminolevulínico; amrubicina; amsacrina; anagrelida; anastrozol; andrografolida; inhibidores de la angiogénesis; antagonista D; antagonista G; antarelix; proteína 1 morfogénica antidorsalizante; antiandrógeno; carcinoma prostático; antiestrógeno; antineoplastón; oligonucleótidos antisentido; glicinato de afidicolina; moduladores de genes de la apoptosis; reguladores de la apoptosis; ácido apurínico; ara-CDP-DL-PTBA; arginina desaminasa; asulacrina; atamestano; atrimustina; axinastatina 1; axinastatina 2; axinastatina 3; azasetrón; azatoxina; azatirosina; derivados de bacatina III; balanol; batimastat; agonistas de BCR/ABL; benzoclorinas; benzoilestaurosporina; derivados de beta lactama; beta-aletina; betaclamicina B; ácido betulínico; inhibidor de bFGF; bicalutamida; bisantreno; bisaziridinilespermina; bisnafida; bistrateno A; bizelesina; breflato; bropirimina; budotitano; butionina sulfoximina; calcipotriol; calfostina C; derivados de camptotecina; capecitabina; carboxamida-amino-triazol; carboxiamidotriazol; CaRest M3; CARN 700; inhibidor derivado de cartílago; carzelesina; inhibidores de caseína quinasa (ICOS); castanospermina; cecropin B; cetrorelix; clorinas; cloroquinoxalina sulfonamida; cicaprost; cis-porfirina; cladribina; análogos de clomifeno; clotrimazol; colismicina A; colismicina B; combretastatina A4; análogo de combretastatlna; conagenlna; crambescidina 816; crisnatol; criptoficina 8; derivados de criptoficina A; curaclna A; clclopentantraqulnonas; clcloplatarn cipetnicina; ocfosfato de citarabina; factor citolítico; citostatlna; dacllxlmab; decltablna; deshldrodldemnlna B; deslorelina; dexametasona; desixifosfamida; dexrazoxano; dexverapamllo; dlazlcuona; dldemlna B; dldox; dletilnorespermina; dihidro-5-azacitidina; dihidrotaxol, 9-; dloxamlclna; difenil esplromustlna; docetaxel; docosanol; dolasetrón; doxifluridina; doxorubicina; droloxifeno; dronablnol; duocarmlclna SA; ebseleno; ecomustlna; edelfoslna; edrecolomab; eflornitina; elemene; emitefur; epirubicina; eprlsterlda; análogo de estramustlna; agonistas de estrógeno; antagonistas de estrógeno; etanidazol; fosfato de etopósido; exemestano; fadrozol; fazarabina; fenretinida; filgrastim; finasterida; flavopiridol; flezelastina; fluasterona; fludarabina; clorhidrato de fluorodaunorunicina; forfenimex; formestano; fostriecina; fotemustina; texafirina de gadolinio; nitrato de galio; galocitabina; ganirelix; inhibidores de gelatinasa; gemcitabina; inhibidores de glutatión; hepsulfam; heregullna; hexametlleno blsacetamida; hipericina; ácido ibandrónico; idarubicina; idoxifeno; idramantona; ilmofosina; ilomastat; imatinib (Gleevec®), imiquimod; péptidos inmunoestimulantes; inhibidor del receptor del factor 1 de crecimiento similar a insulina; agonistas de interferones, ¡nterferones; interleucinas; iobenguano; yododoxorubicina; 4-ipomeanol; iroplact; irsogladina; isobengazol; isohomohalicondrina B; itasetrón; jasplaquinolida; cahalalida F; triacetato lamelarina-N; lanreotida; leinamicina; lenograstim; sulfato de lentinano; leptolestatina; letrozol; factor inhibidor de leucemia; alfa interferón de leucocitos; leuprolida+estrógeno+progesterona; leuprorelina; levamisol; liarozol; análogo de poliamina lineal; péptido disacárido lipófilo; compuestos de platino lipófilos; lisoclinamida 7; lobaplatino; lombricina; lometrexol; lonidamina; losoxantrona; loxorlbina; lurtotecan; texafirin lutetio; llsoflllna; péptidos líticos; maitansina; manostatina A; marimastat; masoprocol; maspin; inhibidores de matrilisina; inhibidores de metaloproteinasas de la matriz; menogaril; merbarona; meterelin; metioninasa; metoclopramida; inhibidor de MIF; mifepristona; miltefosina; mirimostim; mitoguazona; mitolactol; análogos de mitomicina; mitonafida; saporina-factor del crecimiento del fibroblasto mitotoxina; mitoxantrona: mofaroteno; molgramostim; Erbitux, gonadotropina coriónica humana; monofosforil lípido A+pared celular de miobacterias sk; mopidamol; agente anticáncer de mostaza; micaperóxido B; extracto de la pared celular de Mycobacteria; miriaporona; N-acetildinalina; benzamidas N-sustituidas; nafarelina; nagrestip; naloxona+pentazocina; napavina; nafterpina; nartograstim; nedaplatin; nemorubicina; ácido neridrónico; nilutamida; nisamicina; moduladores de óxido nítrico; antioxidante nitróxido; nitrulina; oblimersen (Genasense®); O6-bencilguanina; octreotida; ocicenona; oligonucleótidos; onapristona; ondansetrón; oracín; inductor oral de citosina oral; ormaplatino; osaterona; oxaliplatino; oxaunomicina; paclitaxel; análogos de paclitaxel, derivados de paclitaxel; palauamina; palmitoilrizoxina; ácido pamidrónico; panaxitriol; panomifeno; parabactina; pazeliptina; pegaspargaso; peldesina; polisulfato sódico de pentosan; pentostatina; pentrozol; perflubrón; perfosfamida; alcohol de perililo; fenazinomicina; fenilacetato; inhibidores de fosfatasa; picibanil; clorhidrato de pilocarpina; pirarubicina; piritrexim; placetin A; placetin B; inhibidor del activador de plasminógeno; complejo de platino; compuestos de platino; complejo de platino triamina; porfimer sódico; porfiromicina; prednisona; propil bis-acridona; prostaglandina J2; inhibidores de proteosoma; modulador inmune basado en la proteína A, inhibidores de la proteína quinasa C, en microalgas; inhibidores de la proteína tirosina fosfatasa; inhibidores de purina nucleósido fosforilasa; purpurinas; pirazoloacridina; conjugado de polioxietileno y hemoglobina piridoxilada; antagonistas de la raf; raltitrexed; ramosetrón; inhibidores de la proteína farmesil transferasa en los ras; inhibidores de ras; inhibidor de ras-GAP; reteliptina desmetilada; etidronato de renio Re 186; rhizoxina; ribozimas; retinamida RII; rohituquina; romurtida; roquinimex; rubiginona B1; ruboxil; safingol; saintopín; SarCNU; sarcofitol A; sargramostim; miméticos de Sd¡ 1; semustina; inhibidor 1 derivado de la senescencia; oligonucleótidos sentido; inhibidores de la transducción de señales; sizofirán; sobuzoxano; borocaptato sódico; fenilacetato sódico; solverol; proteína de unión a somatomedina; sonermina; ácido esparfósico; espicamicina D; espiromustina; esplenopentina; espongistatina 1; escualamina; estipiamida; inhibidores de estromelisina; sulfinosina; antagonistas superactivos de péptidos intestinales vasoactivos; suradista; suramina; swainsonina; talimustina; tamoxifen metiodida; tauromustina; tazaroteno; tecogalán sódico; tegafur; telurapirilio; inhibidores de telomerasa; temoporflna; tenipósido; tetraclorodecaóxido; tetrazomina; taliblastina; tiocoralina; trombopoyetina; mimético de la trombopoyetina; timalfasina; antagonista del receptor de la timopoyetina; timotrinano; hormona estimulante del tiroides; etiopurpurina de etilo de estaño; tirapazamina; bicloruro titanoceno; topsentina; toremifeno; inhibidores de la traducción; tretinoina; triacetiluridina; triciribina; trimetrexato; triptorelina; tropisetrón; turosterida; inhibidores de tirosina quinasa; tirfostinas; inhibidores de la UBC; ubenimex; factor inhibidor del crecimiento derivado del seno urogenital; antagonistas del receptor de uroquinasa; vapreotida; variolin B; velaresol; veramina; verdinas; verteporfina; vinorelbina; vinxaltina; vitaxina; vorozol; zanoterona; zeniplatino; cilascorbo y zinostatina estimalámero.

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

En otra realización, pueden encontrarse segundos agentes específicos de acuerdo con las indicaciones a tratar, prevenir o gestionar en las siguientes referencias: Patentes de Estados Unidos n.º 6.281.230 y 5.635.517; publicaciones de Estados Unidos n.º 2004/0220144, 2004/0190609, 2004/0087546, 2005/0203142, 2004/0091455, 2005/0100529, 2005/0214328, 2005/0239842, 2006/0154880, 2006/0122228, y 2005/0143344; y solicitud provisional de Estados Unidos n.º 60/631.870.

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

Los ejemplos de segundos agentes activos que pueden usarse para el tratamiento, prevención y/o gestión de la degeneración macular y síndromes relacionados incluyen, pero sin limitación, un esteroide, un fotosensibilizador, una integrina, un antioxidante, un interferón, un derivado de xantina, una hormona del crecimiento, un factor neurotrófico, un regulador de la neovascularización, un anticuerpo antl-VEGF, una prostaglandina, un antibiótico, un fitoestrógeno, un compuesto antiinflamatorio o un compuesto antiangiogénico, o una de sus combinaciones. Los ejemplos específicos incluyen, pero sin limitación, verteporfina, purlitina, un esteroide angiostático, rhuFab, interferón-2α, pentoxifillina, etipurpurina de estaño, motexaflna, lucentis, lutecio, 9-fluoro-11,21-dihidroxi-16,17-1-metiletilidinbis(oxi)pregna-1,4-dieno-3,20-diona, latanoprost (véase la Patente de Estados Unidos n.º 6.225.348), tetraciclina y sus derivados, rifamicina y sus derivados, macrólidos, metronidazol (Patentes de Estados Unidos n.º 6.218.369 y 6.015.803), genisteína, genistina, 6'-O-Mal genistina, 6'-O-Ac genistina, daidzeína, daidzina, 6'-O-Mal daidzina, 6'-O-Ac daidzina, gliciteína, glicitina, 6'-O-Mal glicitina, biochanina A, formononetina (Patente de Estados Unidos n.º 6.001.368), triamcinolona acetomida, dexametasona (Patente de Estados Unidos n.º 5.770.589), talidomida, glutatión (Patente de Estados Unidos n.º 5.632.984), factor de crecimiento fibroblástico básico (bFGF), factor de crecimiento transformante b (TGF-b), factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF), factor activador de plasminógeno de tipo 2 (PAI-2), EYE101 (Eyetech Pharmaceuticals), LY333531 (Eli Lilly), Miravant y el Implante RETISERT (Bausch & Lomb).

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

Los ejemplos de segundos agente activos que pueden usarse para el tratamiento, prevención y/o gestión de hipertensión pulmonar y trastornos relacionados incluyen, pero sin limitación, anticoagulantes, diuréticos, glucósidos cardíacos, bloqueadores de canales de calcio, vasodilatadores, análogos de prostaciclina, antagonistas de endotelina, inhibidores de fosfodiesterasa (por ejemplo, inhibidores de PDE V), inhibidores de endopeptidasa, agentes hipolipemiantes, inhibidores de tromboxano y otros agentes terapéuticos que se sabe que reducen la presión de la arteria pulmonar. Los ejemplos específicos incluyen, pero sin limitación, warfarina (Coumadin®), un diurético, un glucósido cardíaco, digoxina-oxígeno, diltiazem, nifedipina, un vasodilatador, tal como prostaciclina (por ejemplo prostaglandina I2 (PGI2), epoprostenol (EPO, Floran®), treprostinilo (Remodulin®), óxido nítrico (NO),

bosentano (Tracleer®), amlodipina, epoprostenol (Floran®), treprostinilo (Remodulin®), prostaciclina, tadalafilo (Cialis®), simvastatina (Zocor®), omapatrilat (Vanlev®), irbesartan (Avapro®), pravastatina (Pravachol®), digoxina, L-arginina, iloprost, betaprost y sildenafilo (Viagra®).

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

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

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

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

Los ejemplos de segundos agentes activos que pueden usarse para el tratamiento, prevención y/o control de lesiones del SNC y síndromes relacionados incluyen, pero sin limitación, agentes inmunomoduladores, agentes inmunosupresores, antihipertensivos, anticonvulsivos, agentes fribinol (ticos, agentes antiplaquetarios, antipsicóticos, antidepresivos, benzodiazepinas, buspirona, amantadina y otros agentes conocidos o convencionales usados en pacientes con lesión/daño del SNC y síndromes relacionados. Los ejemplos específicos incluyen, pero sin limitación: esteroides (por ejemplo, glucocorticoides, tales como, pero sin limitación, metilprednisolona, dexametasona y betametasona); un agente antiinflamatorio, incluyendo, pero sin limitación, naproxeno sódico, diclofenaco sódico, diclofenaco potásico, celecoxib, sulindac, oxaprozin, diflunisal, etodolac, meloxicam, ibuprofeno, ketoprofeno, nabumetona, refecoxib, metotrexato, leflunomida, sulfasalazina, sales de oro, inmunoglobulina RHo-D, micofenilato de mofetilo, ciclosporina, azatioprina, tacrolimus, basiliximab, daclizumab, ácido salicílico, ácido acetilsalicílico, salicilato de metilo, diflunisal, salsalato, olsalazina, sulfasalazina, acetaminofeno, indometacina, sulindac, ácido

mefenámico, meclofenamato sódico, tolmetina, ketorolac, diclofenaco, flurbinprofeno, oxaprozina, piroxicam, meloxicam, ampiroxicam, droxicam, pivoxicam, tenoxicam, fenilbutazona, oxifenbutazona, antipirina, aminopirina, apazona, zileuton, aurotioglucosa, tiomalato sódico de oro, auranofina, metotrexato, colchicina, alopurinol, probenecid, sulfinpirazona y benzbromarona; un análogo de AMPc incluyendo, pero sin limitación, AMPc-bicatenario; un agente que comprende un fármaco de metilfenidato que comprende, 1-treo-metilfenidato, d-treo-metilfenidato, d1-treo-metilfenidato, 1-eritro-metilfenidato, d-eritro-metilfenidato, d1-eritro-metilfenidato y una mezcla de los mismos; y un agente diurético tal como, pero sin limitación, manitol, furosemida, glicerol y urea.

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

Los ejemplos de segundos agentes activos que pueden usarse para el tratamiento, prevención y/o gestión de hemoglobinopatía y trastornos relacionados incluyen, pero sin limitación, interleucinas tales como IL-2 (incluyendo IL-II recombinante ("rIL2") y canaripox IL-2), IL-10, IL-12 e IL-18; interferones, tales como interferón alfa-2a, interferón alfa-2b, interferón alfa-n1, interferón alfa-n3, interferón beta-I a e interferón gamma-I b; y G-CSF; hidroxiurea; butiratos o derivados de butirato; óxido nitroso; hidroxi urea; HEMOXIN™ (NIPRISAN™; véase la Patente de Estados Unidos n.º 5.800.819); antagonistas del canal de Gardos tales como clotrimazol y derivados de triaril metano; Deferoxamina; proteína C; y transfusiones de sangre, o de un sustituto de la sangre tal como Hemospan™ o Hemospan™ PS (Sangart).

La administración de un compuesto proporcionado en el presente documento o una sal, solvato, estereoisómero o profármaco del mismo farmacéuticamente aceptable y el segundo agente activo a un paciente puede producirse simultánea o secuencialmente mediante la misma o diferentes vías de administración. La idoneidad de una vía de administración particular empleada para un agente activo particular dependerá del propio agente activo (por ejemplo, si puede administrarse por vía oral sin descomponerse antes de entrar en la corriente sanguínea) y de la enfermedad que vaya a tratarse. Una de la administración para los compuestos proporcionados en el presente documento es por vía oral. Las vías de administración para los segundos agentes o ingredientes activos son conocidas por los expertos en la técnica. Véase, por ejemplo, Physicians' Desk Reference (60ª ed., 2006).

En una realización, el segundo agente activo se administra por vía intravenosa o subcutánea y una o dos veces al día en una cantidad de aproximadamente 1 a aproximadamente 1000 mg, de aproximadamente 5 a aproximadamente 500 mg, de aproximadamente 10 a aproximadamente 350 mg, o de aproximadamente 50 a aproximadamente 200 mg. La cantidad específica del segundo agente activo dependerá del agente específico usado, del tipo de enfermedad que vaya a tratarse o a controlarse, de la gravedad y fase de la enfermedad y de la cantidad (o cantidades) de los compuestos proporcionados en el presente documento y cualquiera de los agentes activos adicionales opcionales administrados simultáneamente al paciente.

Como se ha indicado en cualquier parte del presente documento, también se incluye un método para reducir, tratar y/o prevenir efectos adversos o no deseados asociados con terapia convencional que incluyen, pero sin limitación, cirugía, quimioterapia, radioterapia, terapia hormonal terapia biológica e inmunoterapia. Los compuestos proporcionados en el presente documento y otros ingredientes activos pueden administrarse a un paciente antes, durante, o después de la aparición del efecto adverso asociado con terapia convencional.

4.4 Terapia cíclica

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

Por consiguiente, en una realización, un compuesto proporcionado en el presente documento se administra diariamente en una sola dosis o en dosis divididas en un ciclo de cuatro a seis semanas con un periodo de descanso de aproximadamente una semana o dos semanas. La terapia cíclica permite además aumentar la frecuencia, el número y la duración de los ciclos de dosificación. Por tanto, otra realización incluye la administración de un compuesto proporcionado en el presente documento durante más ciclos de los que son típicos cuando se administra solo. En otra realización más, un compuesto proporcionado en el presente documento se administra durante un número de ciclos mayor del que típicamente provocaría la toxicidad limitativa de la dosis en un paciente al que no se estuviera administrando el segundo ingrediente activo.

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

En una realización, un compuesto proporcionado en el presente documento y un segundo ingrediente activo se administran por vía oral, produciéndose la administración del compuesto proporcionado en el presente documento 30 a 60 minutos antes del segundo ingrediente activo, durante un ciclo de cuatro a seis semanas. En otra realización, la combinación de un compuesto proporcionado en el presente documento y un segundo ingrediente activo se administra mediante infusión intravenosa durante aproximadamente 90 minutos cada ciclo.

Típicamente, el número de ciclos durante los cuales el tratamiento de combinación se administra a un paciente será de aproximadamente uno a aproximadamente 24 ciclos, de aproximadamente dos a aproximadamente 16 ciclos o de aproximadamente cuatro a aproximadamente tres ciclos.

4.5 Composiciones farmacéuticas y formas de dosificación

Las composiciones farmacéuticas pueden usarse en la preparación de formas de dosificación unitaria simples, individuales. Las composiciones farmacéuticas y las formas de dosificación proporcionadas en el presente documento comprenden un compuesto proporcionado en el presente documento, o una sal, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptables de las mismas. Las composiciones farmacéuticas y las formas de dosificación pueden comprender adicionalmente uno o más excipientes.

Las composiciones farmacéuticas y las formas de dosificación proporcionadas en el presente documento también pueden comprender uno o más ingredientes activos adicionales. Los ejemplos de ingredientes activos segundos, o adicionales, opcionales se desvelan anteriormente en la Sección 4.3.

Las formas de dosificación unitaria simples proporcionadas en el presente documento son adecuadas para la administración oral, mucosa (por ejemplo, nasal, sublingual, vaginal, bucal o rectal), parenteral (por ejemplo, subcutánea, intravenosa, por inyección de bolo, intramuscular o intraarterial), tópica (por ejemplo, gotas oculares u otras preparaciones oftálmicas), transdérmica o transcutánea a un paciente. Los ejemplos de formas de dosificación incluyen, pero sin limitación: comprimidos, comprimidos encapsulados; cápsulas, tales como cápsulas de gelatina elásticas blandas; sobrecitos; trociscos; pastillas para chupar; dispersiones; supositorios; polvos; aerosoles (por ejemplo, pulverizadores o inhaladores nasales); geles; formas de dosificación líquidas adecuadas para administración oral o mucosa a un paciente, incluyendo suspensiones (por ejemplo, suspensiones líquidas acuosas o no acuosas, emulsiones de aceite en agua, o emulsiones líquidas de agua en aceite), soluciones y elixires; formas de dosificación líquidas adecuadas para la administración parenteral a un paciente; gotas oculares u otras preparaciones oftálmicas adecuadas para la administración tópica; y sólidos estériles (por ejemplo, sólidos cristalinos o amorfos) que pueden reconstituirse para proporcionar formas de dosificación líquidas adecuadas para la administración parenteral a un paciente.

La composición, la conformación y el tipo de las formas de dosificación variarán típicamente dependiendo de su uso. Por ejemplo, una forma de dosificación usada en el tratamiento agudo de una enfermedad puede contener grandes cantidades de uno o más de los ingredientes activos que comprende una forma de dosificación usada en el tratamiento crónico de la misma enfermedad. De forma análoga, una forma de dosificación parenteral puede contener cantidades más pequeñas de uno o más de los ingredientes activos que comprende una forma de

dosificación oral usada para tratar la misma enfermedad. Estos y otros modos en los que se usan las formas de dosificación específicas variarán entre sí y serán evidentes para los expertos en la técnica. Véase, por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences, 20ª ed., Mack Publishing, Easton PA (2000).

En una realización, las composiciones farmacéuticas y las formas de dosificación pueden comprender uno o más excipientes. Los excipientes adecuados son muy conocidos por los expertos en la técnica de la farmacia y, en el presente documento, se proporcionan ejemplos no limitantes de excipientes adecuados. Que un excipiente particular sea adecuado para la incorporación en una composición farmacéutica o forma de dosificación depende de una diversidad de factores muy conocidos en la técnica, incluyendo, pero sin limitación, el modo en el que la forma de dosificación se administrará a un paciente. Por ejemplo, formas de dosificación orales tales como comprimidos pueden contener excipientes no adecuados para el uso en formas de dosificación parenteral. La idoneidad de un excipiente particular también puede depender de los ingredientes activos específicos de la forma de dosificación. Por ejemplo, la descomposición de alguno de los ingredientes activos puede acelerarse mediante algunos excipientes tales como lactosa, o cuando se exponen a agua. Los excipientes activos que comprenden aminas primarias o secundarias son particularmente sensibles a tal descomposición acelerada. Por consiguiente, se proporcionan composiciones farmacéuticas y formas de dosificación que contienen poca, si contienen algo de, lactosa u otros mono o disacáridos. Como se usa en el presente documento, la expresión "libre de lactosa" significa que la cantidad de lactosa presente, si existe, es insuficiente para aumentar sustancialmente la velocidad de degradación de un ingrediente activo.

Las composiciones libres de lactosa pueden comprender excipientes que son muy conocidos en la técnica y se indican, por ejemplo, en la *U.S. Pharmacopeia* (USP) 25-NF20 (2002). En general, las composiciones libres de lactosa comprenden ingredientes activos, un aglutinante/carga y un lubricante en cantidades farmacéuticamente compatibles y farmacéuticamente aceptables. En una realización, las formas de dosificación libres de lactosa comprenden ingredientes activos, celulosa microcristalina, almidón pregelatinizado y estearato de magnesio.

También se proporcionan composiciones farmacéuticas anhidras y formas de dosificación que comprenden ingredientes activos, puesto que el agua puede facilitar la degradación de algunos compuestos. Por ejemplo, la adición de agua (por ejemplo, 5 %) es ampliamente aceptada en las técnicas farmacéuticas como un medio para simular el almacenamiento a largo plazo para determinar características tales como la vida útil o la estabilidad de las formulaciones a lo largo del tiempo. Véase, por ejemplo, Jens T. Carstensen, Drug Stability: Principles & Practice, 2ª Ed., Marcel Dekker, NY, NY, 1995, págs. 379-80. En efecto, el agua y calor aceleran la descomposición de algunos compuestos. Por lo tanto, el efecto del agua sobre una formulación puede ser de gran significado ya que el vapor y/o la humedad se encuentran normalmente durante la elaboración, manipulación, envasado, almacenamiento, transporte y uso de las formulaciones.

Las composiciones farmacéuticas y las formas de dosificación anhidras pueden prepararse usando ingredientes anhidros o que contienen poca humedad y condiciones de poco vapor o poca humedad. Las composiciones farmacéuticas y las formas de dosificación que comprenden lactosa y al menos un ingrediente activo que comprende una amina primaria o secundaria son anhidras si se espera un contacto sustancial con vapor y/o humedad durante la fabricación, envasado y/o almacenamiento.

Cualquier composición farmacéutica anhidra debe prepararse y almacenarse de tal manera que mantenga su naturaleza anhidra. Por consiguiente, en una realización, las composiciones anhidras se envasan usando materiales que se sabe que evitan la exposición a agua, de tal manera que puedan incluirse en kits de formulación adecuados. Los ejemplos de envases adecuados incluyen, pero sin limitación, láminas metalizadas herméticamente cerradas, plásticos, envases monodosis (por ejemplo, viales), blísteres y envases en tira.

También se proporcionan composiciones farmacéuticas y formas de dosificación que comprenden uno o más compuestos que reducen la velocidad a la que se descompondrá un ingrediente activo. Tales compuestos, a los cuales se hará referencia en el presente documento como "estabilizantes" incluyen, pero sin limitación, antioxidantes tales como ácido ascórbico, tampones del pH o tampones salinos.

Al igual que las cantidades y los tipos de excipientes, las cantidades y los tipos específicos de los ingredientes activos en una forma de dosificación pueden diferir dependiendo de factores tales como, pero sin limitación, la vía por la cual se administran a los pacientes. En una realización, las formas de dosificación comprenden un compuesto proporcionado en el presente documento en una cantidad de aproximadamente 0,10 a aproximadamente 500 mg. En otras realizaciones, las formas de dosificación comprenden un compuesto proporcionado en el presente documento en una cantidad de aproximadamente 0,1, 1, 2, 5, 7,5, 10, 12,5, 15, 17,5, 20, 25, 50, 100, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450, o 500 mg.

En otras realizaciones, las formas de dosificación comprenden el segundo ingrediente activo en una cantidad de 1 a aproximadamente 1000 mg, de aproximadamente 5 a aproximadamente 500 mg, de aproximadamente 10 a aproximadamente 350 mg, o de aproximadamente 50 a aproximadamente 200 mg. Por supuesto, la cantidad específica del segundo agente activo dependerá del agente específico usado, de las enfermedades o trastornos que vayan a tratarse o controlarse y de la cantidad (o cantidades) de un compuesto proporcionado en el presente documento y cualquiera de los agentes activos adicionales administrados simultáneamente al paciente.

4.5.1 Formas de dosificación oral

Las composiciones farmacéuticas que son adecuadas para la administración oral pueden presentarse como formas de dosificación por separado, tales como, pero sin limitación, comprimidos (por ejemplo, comprimidos masticables), comprimidos oblongos, cápsulas y líquidos (por ejemplo, jarabes aromatizados). Tales formas de dosificación contienen cantidades predeterminadas de ingredientes activos y pueden prepararse por métodos farmacéuticos bien conocidos por los expertos en la técnica. Véase, en general, Remington's Pharmaceutical Sciences, 20ª ed., Mack Publishing, Easton PA (2000).

Las formas de dosificación orales proporcionadas en el presente documento se preparan combinado los ingredientes activos en una mezcla íntima con al menos un excipiente de acuerdo con las técnicas de combinación farmacéuticas convencionales. Los excipientes pueden adoptar una diversidad de formas dependiendo de la forma de preparación deseada para la administración. Por ejemplo, los excipientes adecuados para su uso en formas de dosificación oral líquidas o de aerosol incluyen, pero sin limitación, agua, glicoles, aceites, alcoholes, agentes aromatizantes, conservantes y agentes colorantes. Los ejemplos de excipientes adecuados para su uso en formas de dosificación oral sólidas (por ejemplo, polvos, comprimidos, cápsulas y cápsulas oblongas) incluyen, pero sin limitación, almidones, azúcares, celulosa microcristalina, diluyentes, agentes de granulación, lubricantes, aglutinantes y agentes disgregantes.

En una realización, las formas de dosificación oral son comprimidos o cápsulas, en cuyo caso que se emplean excipientes sólidos. En otra realización, los comprimidos se recubren mediante técnicas acuosas o no acuosas convencionales. Tales formas de dosificación pueden prepararse mediante cualquiera de los métodos farmacéuticos. En general, las composiciones farmacéuticas y las formas de dosificación se preparan mezclando uniforme e íntimamente los principios activos con vehículos líquidos, vehículos sólidos finamente divididos o ambos y a continuación conforman el producto en la presentación deseada, si fuera necesario.

Por ejemplo, un comprimido puede prepararse por compresión o moldeo. Los comprimidos formados por compresión pueden prepararse comprimiendo en una compresora adecuada los ingredientes activos en una forma fluida tal como un polvo o gránulos, opcionalmente mezclados con un excipiente. Los comprimidos moldeados pueden elaborarse moldeando en una moldeadora una mezcla del compuesto en polvo humedecido con un diluyente líquido inerte.

Los ejemplos de excipientes que pueden usarse en las formas de dosificación orales proporcionadas en el presente documento incluyen, pero sin limitación, aglutinantes, cargas, disgregantes y lubricantes. Los aglutinantes adecuados para el uso en las composiciones farmacéuticas y las formas de dosificación incluyen, pero sin limitación, almidón de maíz, almidón de patata u otros almidones, gelatina, gomas sintéticas y naturales tales como goma arábiga, alginato de sodio, ácido algínico, otros alginatos, tragacanto en polvo, goma guar, celulosa y sus derivados (por ejemplo etilcelulosa, acetato de celulosa, carboximetilcelulosa de calcio, carboximetilcelulosa de sodio), polivinilpirrolidona, metilcelulosa, almidón pregeletinizado, hidroxipropilmetilcelulosa (por ejemplo, N.º 2208, 2906, 2910), celulosa microcristalina, y mezclas de los mismos.

Las formas adecuadas de celulosa microcristalina incluyen, pero sin limitación, los materiales comercializados como AVICEL-PH-101, AVICEL-PH-103 AVICEL RC-581, AVICEL-PH-105 (disponibles en FMC Corporation, American Viscose Division, Avicel Sales, Marcus Hook, PA), y mezclas de los mismos. Un aglutinante específico es una mezcla de celulosa microcristalina y carboximetilcelulosa sódica comercializada como AVICEL RC-581. Los excipientes o aditivos anhidros o de baja humedad adecuados incluyen AVICEL-PH-103™ y Almidón 1500 LM.

Los ejemplos de cargas adecuadas para su uso en las composiciones farmacéuticas y formas de dosificación proporcionados en el presente documento incluyen, pero sin limitación, talco, carbonato de calcio (por ejemplo, gránulos o polvo), celulosa microcristalina, celulosa en polvo, dextratos, caolín, manitol, ácido silícico, sorbitol, almidón, almidón pregeletinizado y mezclas de los mismos. El aglutinante o carga en las composiciones farmacéuticas está presente, en una realización, de aproximadamente 50 a aproximadamente 99 por ciento en peso de la composición farmacéutica o forma de dosificación.

Los disgregantes pueden usarse en las composiciones para proporcionar comprimidos que se disgregan cuando se exponen a un medio acuoso. Los comprimidos que contiene demasiado disgregante pueden disgregarse en el almacenamiento mientras que aquellos que contienen muy poco pueden no disgregarse a una velocidad deseada o en las condiciones deseadas. Por lo tanto, puede usarse una cantidad suficiente de disgregante que no sea demasiado excesiva ni demasiado escasa para alterar la liberación del ingrediente activo para formar las formas de dosificación oral sólidas. La cantidad de disgregante usada variará basándose en el tipo de formulación y es fácilmente discernible por un experto habitual en la técnica. En una realización, las composiciones farmacéuticas comprenden de aproximadamente el 0,5 a aproximadamente el 15 por ciento en peso de disgregante, o de aproximadamente el 1 a aproximadamente el 5 por ciento en peso de disgregante.

Los disgregantes que pueden usarse en las composiciones farmacéuticas y las formas de dosificación incluyen, pero sin limitación, agar-agar, ácido algínico, carbonato de calcio, celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica, crospovidona, polacrilina potásica, almidón glicolato sódico, almidón de patata o de tapioca, otros almidones,

almidón pregeletinizado, otros almidones, arcillas, otras alginas, otras celulosas, gomas y mezclas de los mismos.

Los lubricantes que pueden usarse en las composiciones y formas de dosificación farmacéuticas incluyen, pero sin limitación, estearato de calcio, estearato de magnesio, aceite mineral, aceite mineral ligero, glicerina, sorbitol, manitol, polietilenglicol, otros glicoles, ácido esteárico, laurisulfato sódico, talco, aceite vegetal (por ejemplo aceite de cacahuete, aceite de semillas de algodón, aceite de girasol, aceite de sésamo, aceite de oliva, aceite de maíz y aceite de soja) hidrogenado, estearato de cinc, oleato de etilo, laureato de etilo, agar y mezclas de los mismos. Los lubricantes adicionales incluyen, por ejemplo, un gel de sílice siloideo (AEROSIL200, fabricado por W.R. Grace Co. de Baltimore, MD), un aerosol coagulado de sílice sintética (comercializado por Degussa Co. de Plano, TX), CAB-O-SIL (un producto de dióxido de silicio pirogénico comercializado por Cabot Co. de Boston, MA) y mezclas de los mismos. Si se usan, los lubricantes pueden usarse en una cantidad de menos de aproximadamente el 1 por ciento en peso de las composiciones farmacéuticas o formas de dosificación en las que se incorporan.

En una realización, una forma de dosificación oral sólida comprende un compuesto proporcionado en el presente documento, lactosa anhidra, celulosa microcristalina, polivinilpirrolidona, ácido esteárico, sílice anhidra coloidal y gelatina.

4.5.2 Formas de dosificación de liberación controlada

Los ingredientes activos tales como los compuestos proporcionados en el presente documento pueden administrarse por medios de liberación controlada o mediante dispositivos de administración que se conocen bien por los expertos en la técnica. Los ejemplos incluyen, pero sin limitación, los descritos en las Patentes de Estados Unidos n.º: 3.845.770; 3.916.899; 3.536.809; 3.598.123; y 4.008.719; 5.674.533; 5.059.595; 5.591.767; 5.120.548; 5.073.543; 5.639.476; 5.354.556; 5.639.480; 5.733.566; 5.739.108; 5.891.474; 5.922.356; 5.972.891; 5.980.945; 5.993.855; 6.045.830; 6.087.324; 6.113.943; 6.197.350; 6.248.363; 6.264.970; 6.267.981; 6.376.461; 6.419.961; 6.589.548; 6.613.358; 6.699.500. Dichas formas de dosificación pueden usarse para proporcionar una liberación lenta o controlada de uno o más ingredientes activos usando, por ejemplo, hidroxipropilmetilcelulosa, otras matrices poliméricas, geles, membranas permeables, sistemas osmóticos, recubrimientos multicapa, micropartículas, liposomas, microesferas o una combinación de los mismos, para proporcionar el perfil de liberación deseado en proporciones variables. Las formulaciones de liberación controlada adecuadas conocidas por los expertos en la técnica, incluyendo las descritas en el presente documento, pueden seleccionarse fácilmente para su uso con los ingredientes activos proporcionados en el presente documento. Por lo tanto, las composiciones proporcionadas abarcan formas de dosificación unitarias adecuadas para administración oral tales como, pero sin limitación, comprimidos, cápsulas, cápsulas de gelatina y comprimidos encapsulados que están adaptados para la liberación controlada.

Todos los productos farmacéuticos de liberación controlada tienen un objetivo común para mejorar la terapia farmacológica sobre la alcanzada por sus homólogos no controlados. De forma ideal, el uso de una preparación de liberación controlada diseñada óptimamente en el tratamiento médico se caracteriza por un mínimo de sustancia farmacológica empleada para curar o controlar la afección en una cantidad mínima de tiempo. Las ventajas de las formulaciones de liberación controlada incluyen una actividad prolongada del fármaco, una frecuencia de dosificación reducida y una aceptación del sujeto aumentada. Además, las formulaciones de liberación controlada pueden usarse para influir en el momento de la aparición de la acción u otras características, tales como los niveles sanguíneos del fármaco, y por tanto pueden influir en la presencia de efectos secundarios (por ejemplo, adversos).

La mayor parte de las formulaciones de liberación controlada se diseñan para liberar inicialmente una cantidad de fármaco (ingrediente activo) que produce inmediatamente el efecto terapéutico deseado y liberar gradualmente y de manera continua las otras cantidades de fármaco para mantener este nivel de efecto terapéutico o profiláctico a lo largo de un periodo de tiempo prolongado. Para mantener este nivel constante de fármaco en el cuerpo, el fármaco debe liberarse de la forma de dosificación a una velocidad que reemplace la cantidad de fármaco que se metaboliza y excreta del cuerpo. La liberación controlada de un ingrediente activo puede estimularse mediante diversas condiciones que incluyen, pero sin limitación, el pH, la temperatura, las enzimas, el agua y otras afecciones fisiológicas o compuestos.

En ciertas realizaciones, el fármaco puede administrarse mediante infusión intravenosa, una bomba osmótica implantable, un parche transdérmico, liposomas u otros modos de administración. En una realización, se puede utilizar una bomba (véase, Sefton, CRC Crit. Ref. Biomed. Eng. 14: 201 (1987); Buchwald et al., Surgery 88: 507 (1980); Saudek et al., N. Engl. J. Med. 321: 574 (1989)). En otra realización se pueden utilizar materiales poliméricos. En aún otra realización, se puede situar un sistema de liberación controlada en un sujeto en un sitio apropiado determinado por un médico experto, es decir, por lo tanto, que requiere solamente una fracción de la dosis sistémica (véase, por ejemplo, Goodson, Medical Applications of Controlled Release, vol. 2, págs. 115-138 (1984)). Se analizan otros sistemas de liberación controlada en la revisión por Langer (Science 249: 1527-1533 (1990)). El ingrediente activo se puede dispersar en una matriz interna sólida, por ejemplo, polimetilmetacrilato, polibutilmetacrilato, cloruro de polivinilo plastificado o no plastificado, nylon plastificado, tereftalato de polietileno plastificado, caucho natural, poliisopreno, poliisobutileno, polibutadieno, polietileno, copolímeros de etileno-acetato de vinilo, cauchos de silicona, polidimetilsiloxanos, copolímeros de carbonato de silicona, polímeros hidrófilos tales como hidrogeles de ésteres de ácido acrílico y metacrílico, colágeno, polivinilalcohol reticulado y acetato de polivinilo

parcialmente hidrolizado reticulado, que está rodeado por una membrana polimérica exterior, por ejemplo, polietileno, polipropileno, copolímeros de etileno/propileno, copolímeros de etileno/acrilato de etilo, copolímeros de etileno/acetato de vinilo, cauchos de silicona, polidimetilsiloxanos, caucho de neopreno, polietileno clorado, cloruro de polivinilo, copolímeros de cloruro de vinilo con acetato de vinilo, cloruro de vinilideno, etileno y propileno, tereftalato de polietileno ionomérico, cauchos de epiclorhidrina de caucho de butilo, copolímero de etileno/alcohol vinílico, terpolímero de etileno/acetato de vinilo/alcohol vinílico, y copolímero de etileno/viniloxietanol, que es insoluble en fluidos corporales. El ingrediente activo se difunde a través de la membrana polimérica exterior en una etapa de control de velocidad de liberación. El porcentaje de ingrediente activo en tales composiciones parenterales depende en gran medida de la naturaleza específica del mismo, así como de las necesidades del sujeto.

4.5.3 Formas de dosificación parenteral

Las formas de dosificación parenteral pueden administrarse a los pacientes mediante diversas vías, incluyendo, pero sin limitación, subcutánea, intravenosa (incluyendo inyección en bolo), intramuscular e intraarterial. En algunas realizaciones, la administración de una forma de dosificación parenteral evita las defensas naturales de los pacientes contra los contaminantes, y, por lo tanto, en estas realizaciones, las formas de dosificación parenteral son estériles o pueden esterilizarse antes de la administración al paciente. Los ejemplos de formas de dosificación parenteral incluyen, pero sin limitación, soluciones listas para inyección, productos secos listos para disolverse o suspenderse en un vehículo farmacéuticamente aceptable para inyección, suspensiones listas para inyección y emulsiones.

Los vehículos adecuados que pueden usarse para proporcionar formas de dosificación parenteral son muy conocidos por los expertos en la técnica. Los ejemplos incluyen, pero sin limitación: Agua para inyección USP; vehículos acuosos tales como, pero sin limitación, inyección de cloruro sódico, inyección de Ringer, inyección de dextrosa, inyección de cloruro sódico y dextrosa e inyección de Ringer con lactato; vehículos miscibles con agua tales como, pero sin limitación, alcohol etílico, polietilenglicol y polipropilenglicol; y vehículos no acuosos tales como, pero sin limitación, aceite de maíz, aceite de semillas de algodón, aceite de cacahuete, aceite de sésamo, oleato de etilo, miristato de isopropilo y benzoato de bencilo.

Los compuestos que aumentan la solubilidad de uno o más de los ingredientes activos desvelados en el presente documento también pueden incorporarse en las formas de dosificación parenteral. Por ejemplo, pueden usarse ciclodextrina y sus derivados para aumentar la solubilidad de un compuesto proporcionado en el presente documento. Véase, por ejemplo, la Patente de Estados Unidos N.º 5.134.127.

4.5.4 Formas de dosificación tópicas y mucosa

Las formas de dosificación tópica y mucosa proporcionadas en el presente documento, incluyen, pero sin limitación, pulverizaciones, aerosoles, soluciones, emulsiones, suspensiones, gotas oculares u otras preparaciones oftálmicas, u otras formas conocidas por un experto en la técnica. Véase, por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences, 16ª, 18ª y 20ª eds., Mack Publishing, Easton PA (1980, 1990 y 2000); y Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms, 4ª ed., Lea & Febiger, Philadelphia (1985). Las formas de dosificación adecuadas para tratar tejidos mucosos dentro de la cavidad oral pueden formularse como enjuagues bucales o como geles orales.

Los excipientes adecuados (por ejemplo, vehículos y diluyentes) y otros materiales que pueden usarse para proporcionar formas de dosificación tópica y mucosa incluidos en el presente documento son muy conocidos por los expertos en las técnicas farmacéuticas y dependen del tejido particular al cual se aplicará la composición farmacéutica o forma de dosificación determinada. En una realización, los excipientes incluyen, pero sin limitación, agua, acetona, etanol, etilenglicol, propilenglicol, butano 1,3-diol, miristato de isopropilo, palmitato de isopropilo, aceite mineral y mezclas de los mismos, para formar soluciones, emulsiones o geles, que son atóxicos y farmacéuticamente aceptables. También pueden añadirse hidratantes o humectantes a las composiciones farmacéuticas y formas de dosificación. Los ejemplos de ingredientes adicionales son muy conocidos en la técnica. Véase, por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences, 16ª, 18ª y 20ª eds., Mack Publishing, Easton PA (1980, 1990 y 2000).

El pH de una composición farmacéutica o forma de dosificación también puede ajustarse para mejorar la administración de uno o más ingredientes activos. Además, la polaridad de un portador disolvente, su fuerza iónica o tonicidad pueden ajustarse para mejorar la administración. Compuestos tales como estearatos también pueden añadirse a las composiciones farmacéuticas o formas de dosificación para modificar la hidrofilia o lipofilia de uno o más ingredientes activos para mejorar la administración. En otras realizaciones, los estearatos pueden servir como un vehículo lipídico para la formulación, como un agente emulsionante o tensioactivo, o como un agente que potencia la administración o mejora la penetración. En otras realizaciones, pueden usarse sales, solvatos, o estereoisómeros de los ingredientes activos para ajustar adicionalmente las propiedades de la composición resultante.

4.6. Kits

En una realización, los ingredientes activos proporcionados en el presente documento no se administran a un paciente al mismo tiempo o mediante la misma vía de administración. En otra realización, se proporcionan kits que pueden simplificar la administración cantidades apropiadas de ingredientes activos.

En una realización, un kit comprende una forma de dosificación de un compuesto proporcionado en el presente documento. Los kits pueden comprender adicionalmente otros ingredientes activos tales como oblimerseno (Genasense®), melfalan, G-CSF, GM-CSF, EPO, topotecan, dacarbazina, irinotecan, taxotere, IFN, inhibidor de COX-2, pentoxifillina, ciprofloxacina, dexametasona, IL2, IL8, IL18, Ara-C, vinorrelbina, isotretinoína, ácido 13 cis-retinoico o un mutante o uno de sus mutantes o derivados farmacológicamente activos o una combinación de los mismos. Los ejemplos de ingredientes activos adicionales incluyen, pero sin limitación, los desvelados en el presente documento (véase, por ejemplo, la sección 4.3).

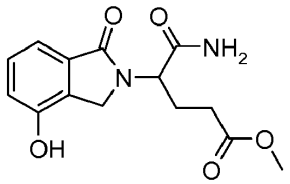
En otra realización, los kits pueden comprender adicionalmente dispositivos que se usan para administrar los ingredientes activos. Los ejemplos de dichos dispositivos incluyen, pero sin limitación, jeringas, bolsas de goteo, parches e inhaladores.

Los kits también pueden comprender células o sangre para transplante, así como vehículos farmacéuticamente aceptables que pueden usarse para administrar uno o más ingredientes activos. Por ejemplo, si un ingrediente activo se proporciona en una forma sólida que debe reconstituirse para la administración parenteral, el kit puede comprender un envase cerrado de un vehículo adecuado en donde el ingrediente activo puede disolverse para formar una solución estéril sin partículas que es adecuada para la administración parenteral. Los ejemplos de vehículos farmacéuticamente aceptables incluyen, pero sin limitación: Agua para inyección USP; vehículos acuosos tales como, pero sin limitación, inyección de cloruro sódico, inyección de Ringer, inyección de dextrosa, inyección de cloruro sódico y dextrosa e inyección de Ringer con lactato; vehículos miscibles con agua tales como, pero sin limitación, alcohol etílico, polietilenglicol y polipropilenglicol; y vehículos no acuosos tales como, pero sin limitación, aceite de maíz, aceite de semillas de algodón, aceite de cacahuete, aceite de sésamo, oleato de etilo, miristato de isopropilo y benzoato de bencilo.

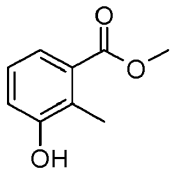
5. Ejemplos

Los compuestos de los ejemplos 5.132, 5.133, 5.138 a 5.141 a continuación, son compuestos de la presente invención. Otros compuestos descritos en los ejemplos a continuación son compuestos de referencia.

5.1 ÉSTER METÍLICO DEL ÁCIDO 4-CARBAMOIL-4-(4-HIDROXI-1-OXO-1,3-DIHIDRO-ISOINDOL-2-IL)-BUTÍRICO

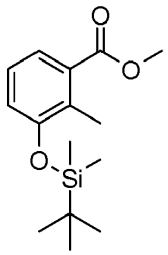


5.1.1 Éster metílico del ácido 3-hidroxi-2-metil-benzoico



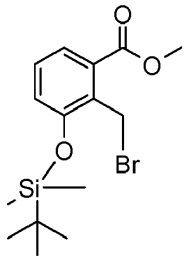
Se añadió ácido 3-hidroxi-2-metilbenzoico (105 g, 690 mmol) a MeOH (800 ml) en un matraz de fondo redondo de tres bocas de 2 l equipado con un condensador, un termómetro y una barra de agitación seguido de la adición de MeOH (250 ml). Se añadió $H_2SO_4$ (10 ml, 180 mmol) a la solución anterior. La mezcla de reacción se agitó a 62 ºC durante 17 horas. El disolvente se retiró al vacío. El residuo (200 ml) se añadió lentamente a agua (600 ml) a temperatura ambiente y se formó un sólido de color blanco. La suspensión se agitó en un baño de hielo durante 30 minutos y se filtró. El sólido se lavó con agua (5 x 250 ml) y se secó para dar éster metílico del ácido 3-hidroxi-2-metil-benzoico en forma de un sólido de color blanco (100 g, rendimiento del 87 %). El compuesto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional: LCMS MH = 167; $^1$H RMN (DMSO-$d_6$) δ 2,28 (s, 3H, $CH_3$), 3,80 (s, 3H, $CH_3$), 6,96 - 7,03 (m, 1H, Ar), 7,09 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H, Ar), 7,14 - 7,24 (m, 1H, Ar), 9,71 (s, 1H, OH).

5.1.2 Éster metílico del ácido 3-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-2-metil-benzoico



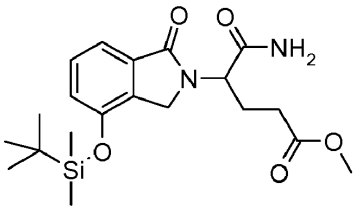
En un matraz FR de tres bocas de 1 l equipado con una barra de agitación y un termómetro, se añadieron DMF (300 ml), 3-hidroxi-2-metilbenzoato de metilo (90 g, 542 mmol) y imidazol (92 g, 1,354 mmol). Se añadió en porciones TBDMS-C1 (90 g, 596 mmol) a la solución anterior para controlar la temp. interna entre 15-19 ºC durante 20 minutos, y después de la adición, la temp. interna cayó por debajo de 1 ºC. El baño de hielo se retiró y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se añadió a hielo-agua (500 ml), y la solución resultante se dividió en dos porciones (700 ml x 2). Cada porción se extrajo con EtOAc (700 ml). Cada capa orgánica se lavó con agua fría (350 ml) y salmuera (350 ml). Las capas orgánicas se combinaron y se secaron por $MgSO_4$. La capa orgánica combinada se concentró para dar éster metílico del ácido 3-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-2-metil-benzoico en forma de un aceite de color pardo claro (160 g, rendimiento en bruto del 100 %). El compuesto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional: LCMS MH = 281; $^1$H RMN (DMSO-$d_6$) δ -0,21 (s, 6H, $CH_3$, $CH_3$), 0,73 - 0,84 (m, 9H, $CH_3$, $CH_3$, $CH_3$), 2,10 (s, 3H, $CH_3$), 3,60 (s, 3H, $CH_3$), 6,82 (dd, 1H, Ar), 6,97 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H, Ar), 7,13 (dd, *J* = 1,1, 7,7 Hz, 1H, Ar).

5.1.3 Éster metílico del ácido 2-bromometil-3-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-benzoico



Se añadió NBS (49,8 g, 280 mmol) a 3-(terc-butil dimetilsililoxi)-2-metilbenzoato de metilo (78,4 g, 280 mmol) en acetato de metilo (500 ml) a temperatura ambiente para dar una suspensión de color naranja. La mezcla de reacción resultante se calentó en un baño de aceite a 40 ºC y se iluminó por una bombilla de luz solar de 300 W a reflujo durante 4 horas. La mezcla de reacción se enfrió y se lavó mediante una solución de $Na_2SO_3$ (2 x 600 ml, concentración saturada al 50 %), agua (500 ml) y salmuera (600 ml). La capa orgánica se secó por $MgSO_4$ y se decoloró por carbón. La capa orgánica se concentró para dar éster metílico del ácido 2-bromometil-3-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-benzoico en forma de un aceite de color pardo claro (96 g, rendimiento en bruto al 91 %). El compuesto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional: LCMS M-Br = 279; $^1$H RMN (DMSO-$d_6$) δ 0,05 - 0,11 (m, 6H, $CH_3$, $CH_3$), 0,82 (s, 9H, $CH_3$, $CH_3$, $CH_3$), 3,65 (s, 3H, $CH_3$), 4,74 (s, 2H, $CH_2$), 6,94 (dd, J = 1,3, 8,1 Hz, 1H, Ar), 7,10 - 7,20 (m, 1H, Ar), 7,21 - 7,29 (m, 1H, Ar).

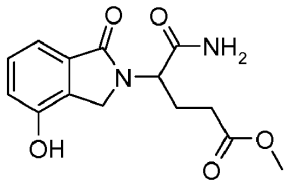
5.1.4 Éster metílico del ácido 4-carbamoil-butírico



A una solución agitada de 2-(bromometil)-3-(terc- butildimetilsililoxi)benzoato de metilo (137,5 g, 325 mmol) en acetonitrilo (1100 ml) en un matraz de fondo redondo de 2 l, se le añadió clorhidrato de 4,5-diamino-5-oxopentanoato de metilo (70,4 g, 358 mmol). A la suspensión se le añadió DIPEA (119 ml, 683 mmol) a través de un embudo de adición durante 10 minutos y la suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora antes de calentar la mezcla en un baño de aceite a 40 ºC durante 23 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se agitó en éter (600 ml), y un sólido de color blanco se retiró por precipitación. La mezcla se filtró y el sólido se lavó con éter (400 ml). El filtrado se lavó con HCl (1 N, 200 ml), $NaHCO_3$ (sat. 200 ml) y salmuera (250 ml). La capa de ácido acuosa y la capa básica se guardaron por separado. Después, el sólido se lavó adicionalmente con éter (250 ml) y el líquido se lavó con la solución de ácido anterior y la solución básica. Las dos capas orgánicas se combinaron y se concentraron al vacío para dar éster metílico del ácido 4-[4-(terc-Butil-dimetil-silaniloxi)-1-oxo-1,3-dihidro-

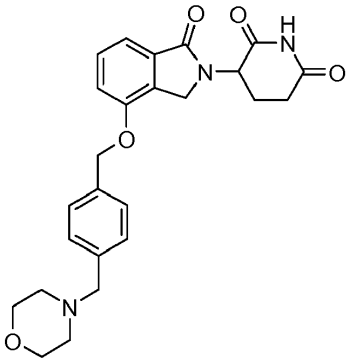
isoindol-2-il]-4-carbamoil-butírico en forma de un aceite de color pardo (152 g, rendimiento en bruto del 115 %, pureza del 77 % por H RMN). El compuesto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional: LCMS MH = 407.

5.1.5 Éster metílico del ácido 4-carbamoil-4-(4-hidroxi-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-butírico



A una solución fría agitada de 5-amino-4-(4-(terc-butildimetilsililoxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (152 g, 288 mmol) en DMF (500 ml) y agua (55 ml), se le añadió en porciones por $K_2CO_3$ (19,89 g, 144 mmol) durante 5 minutos. La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 40 minutos. La mezcla de reacción se enfrió en un baño de hielo. A la mezcla se le añadió lentamente HCl (12 M, 23,99 ml, 288 mmol). Después de la adición, a la mezcla se le añadió acetonitrilo (280 ml) y se retiró por precipitación un sólido. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos y se filtró. El sólido se lavó con acetonitrilo (50 ml x 4). El filtrado se concentró a alto vacío para dar un aceite de color amarillo (168 g). El aceite se disolvió en acetonitrilo (600 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. La mezcla se filtró y el sólido se lavó con acetonitrilo (25 ml x 2). El filtrado se concentró a alto vacío para dar un aceite de color amarillo (169 g), que se añadió a una mezcla de agua (1200 ml) y éter (1000 ml). La mezcla se agitó durante 3 minutos y las capas se separaron. La solución acuosa se concentró a alto vacío y el residuo se agitó en acetonitrilo (160 ml) y un sólido de color blanco se formó después de estar durante una noche en agitación. La mezcla se filtró para dar éster metílico del ácido 4-carbamoil-4-(4-hidroxi-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-butírico en forma de un sólido de color blanco (46 g, rendimiento del 54 %). El filtrado se concentró y el residuo se cristalizó adicionalmente en acetonitrilo (60 ml) para dar más éster metílico del ácido 4-carbamoil-4-(4-hidroxi-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-butírico en forma de un sólido de color blanco (11,7 g, rendimiento del 14 %). El filtrado se concentró y el residuo se purificó por cromatografía ISCO para dar más cantidad de éster metílico del ácido 4-carbamoil-4-(4-hidroxi-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol -2-il)-butírico en forma de un sólido de color blanco (13,2 g, rendimiento del 15 %). El producto obtenido total fue de 70,9 g con un rendimiento del 83 %: LCMS MH = 293; $^1$H RMN (DMSO-$d_6$) δ 1,95 - 2,34 (m, 4H, $CH_2$, $CH_2$), 3,51 (s, 3H, $CH_3$), 4,32 (d, *J* = 17,6 Hz, 1H, CHH), 4,49 (d, *J* = 17,4 Hz, 1H, CHH), 4,73 (dd, *J* = 4,7, 10,2 Hz, 1H, CHH), 6,99 (dd, *J* = 0,8, 7,9 Hz, 1H, Ar), 7,10 - 7,23 (m, 2H, Ar, NHH), 7,25 - 7,38 (m, 1H, Ar), 7,58 (s, 1H, NHH), 10,04 (s, 1H, OH).

5.2 3-[4-(4-MORFOLIN-4-ILMETIL-BENCILOXI)-1-OXO-1,3-DIHIDRO-ISOINDOL-2-IL]-PIPERIDIN-2,6-DIONA



5.2.1 Procedimiento 1

Etapa 1: A la solución de 3-(4-hidroxi-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piperidin-2,6-diona (2,5 g, 8,56 mmol) en THF (60 ml) se le añadió trifenil fosfina (soportada por polímero 1,6 mmol/g, 12 g, 18,8 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. Se añadió azodicarboxilato de diisopropilo (3,96 ml, 18,8 mmol) a 0 ºC, y la mezcla se agitó a 0 ºC durante 30 minutos. Se añadió (4-morfolin-4-ilmetil-fenil)-metanol (2,62 g, 12,4 mmol) a 0 ºC, y la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se filtró, y el filtrado se concentró. El aceite resultante se purificó sobre columna de gel de sílice eluida con cloruro de metileno y metanol (gradiente, el producto se situó en metanol al 6 %) para dar éster metílico del ácido 4-carbamoil-4-[4-(4-morfolin-4-ilmetil-benciloxi)-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-butírico (2,2 g, rendimiento del 54 %). El producto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 2: A la solución en THF (50 ml) de éster metílico del ácido 4-carbamoil-4-[4-(4-morfolin-4-ilmetil-benciloxi)-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-butírico (2,2 g, 4,57 mmol) se le añadió terc-butóxido potásico (0,51 g, 4,57 mmol) a 0 ºC. La mezcla se agitó a 0 ºC durante 10 minutos y se inactivó con HCl 1 N (5 ml, 5 mmol) seguido de $NaHCO_3$ saturado (25 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). La capa orgánica se lavó con agua (30 ml) y salmuera (30 ml), se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró. Al sólido resultante se le añadió EtOAc (10 ml) seguido de hexano (10

ml) en agitación. La suspensión se filtró para dar 3-[4-(4-morfolin-4-ilmetil-benciloxi)-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-piperidin-2,6-diona en forma de un sólido de color blanco (1,5 g, rendimiento del 73 %). HPLC: Waters Symmetry $C_{18}$, 5 µm, 3,9 x 150 mm, 1 ml/min, 240 nm, gradiente de 95/5 de acetonitrilo/$H_3PO_4$ al 0,1 % en 5 min,: $t_R$ = 4,78 min (97,5 %); p.f.: 210-212 ºC; $^1$H RMN (DMSO-$d_6$) δ 1,86 - 2,09 (m, 1H, CHH), 2,29 - 2,38 (m, 4H, $CH_2$,$CH_2$), 2,44 (dd, J = 4,3, 13,0 Hz, 1H, CHH), 2,53 - 2,64 (m, 1H, CHH), 2,82 - 2,99 (m, 1H, CHH), 3,46 (s, 2H, $CH_2$), 3,52 - 3,61 (m, 4H, $CH_2$,$CH_2$), 4,18 - 4,51 (m, 2H, $CH_2$), 5,11 (dd, J = 5,0, 13,3 Hz, 1H, NCH), 5,22 (s, 2H, $CH_2$), 7,27 - 7,38 (m, 5H, Ar), 7,40 - 7,53 (m, 3H, Ar), 10,98 (s, 1H, NH) $^{13}$C RMN (DMSO-$d_6$) δ 22,36, 31,21, 45,09, 51,58, 53,14, 62,10, 66,17, 69,41, 114,97, 115,23, 127,64, 128,99, 129,81, 129,95, 133,31, 135,29, 137,68, 153,50, 168,01, 170,98, 172,83; LCMS: 465; Anál. calc. para $C_{25}H_{27}N_3O_5$ + 0,86 $H_2O$: C, 64,58; H, 6,23; N, 9,04; Observado: C, 64,77; H, 6,24; N, 8,88.

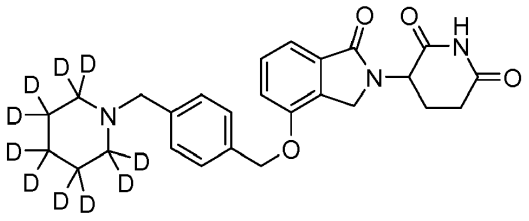
5.2.2 Procedimiento 2

Etapa 1: En un matraz de fondo redondo de 2 l, se cargaron 5-amino-4-(4-hidroxi-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (30 g, 103 mmol), 1,4-bis(bromometil)benceno (81 g, 308 mmol) y carbonato potásico (14,19 g, 103 mmol) y acetonitrilo (1,2 l). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos y se calentó a 50 ºC durante 12 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró en un evaporador rotatorio. El sólido resultante se disolvió en $CH_2Cl_2$ y se cargó sobre 2 columnas de gel de sílice (330 g cada vez) y se eluyó usando $CH_2Cl_2$/MeOH para dar éster metílico del ácido 4-[4-(4-bromometil-benciloxi)-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-4-carbamoil-butírico en forma de un sólido de color blanco (40 g, rendimiento del 82 %): $^1$H RMN (DMSO-$d_6$) δ 1,98 - 2,13 (m, 1H, CHH), 2,14 - 2,23 (m, 1H, CHH), 2,23 - 2,32 (m, 2H, CHH, CHH), 3,50 (s, 3H, $CH_3$), 4,34 - 4,63 (m, 2H, $CH_2$), 4,67 - 4,80 (m, 3H, $CH_2$, NCH), 5,25 (s, 4H, $CH_2$), 7,19 (s, 1H, NHH), 7,24 - 7,34 (m, 2H, Ar), 7,41 - 7,54 (m, 5H, Ar), 7,58 (s a, 1H, NHH).

Etapa 2: A la solución en $CH_2Cl_2$ de 5-amino-4-(4-(4-(bromometil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (36,5 g, 77 mmol), se le añadió morfolina (14,72 ml, 169 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La suspensión resultante se filtró, y el filtrado se concentró en un evaporador rotatorio. El aceite resultante se disolvió en 350 ml de EtOAc y se lavó con agua (50 ml x 3). La capa orgánica se concentró en un evaporador rotatorio para dar éster metílico del ácido 4-carbamoil-4-[4-(4-morfolin-4-ilmetil-benciloxi)-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-butírico en forma de un sólido espumoso (39 g, rendimiento del 100 %): $^1$H RMN (DMSO-$d_6$) δ 2,00 - 2,12 (m, 1H, CHH), 2,14 - 2,22 (m, 1H, CHH), 2,22 - 2,29 (m, 2H, CHH,CHH), 2,30 - 2,39 (m, 4H, $CH_2$,$CH_2$), 3,46 (s, 2H, $CH_2$), 3,50 (s, 3H, $CH_3$), 3,53 - 3,63 (m, 4H, $CH_2$,$CH_2$), 4,28 - 4,59 (m, 2H, $CH_2$), 4,73 (dd, J = 4,7, 10,2 Hz, 1H, NCH), 5,22 (s, 2H, $CH_2$), 7,14 - 7,23 (m, 1H, NHH), 7,26 - 7,39 (m, 4H, Ar), 7,41 - 7,51 (m, 3H, Ar), 7,58 (s, 1H, NHH).

Etapa 3: A la solución en THF de 5-amino-4-(4-(4-(morfolinometil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (40 g, 83 mmol), se le añadió en porciones 2-metilpropan-2-oleato potásico (9,80 g, 87 mmol) a 0 ºC. La mezcla se agitó a esta temperatura durante 30 minutos. A la mezcla de reacción, se le añadieron 45 ml de una solución 1 N de HCl seguido de 200 ml de una solución saturada de $NaHCO_3$. La mezcla se diluyó con 500 ml de EtOAc a 0 ºC, se agitó durante 5 minutos y se separó. La capa orgánica se lavó con agua (50 ml x 3) y salmuera (100 ml), y se concentró en un evaporador rotatorio para dar un sólido de color blanco, que se agitó en éter dietílico (300 ml) para dar una suspensión. La suspensión se filtró para dar 3-[4-(4-morfolin-4-ilmetil-benciloxi)-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-piperidin-2,6-diona en forma de un sólido de color blanco (28,5 g, rendimiento del 72 %): HPLC: Waters Symmetry $C_{18}$, 5 µm, 3,9 x 150 mm, 1 ml/min, 240 nm, gradiente de 95/5 de acetonitrilo/$H_3PO_4$ al 0,1 % en 5 min,: $t_R$ = 4,78 min (98,5 %); p.f.: 209-211 ºC; $^1$H RMN (DMSO-$d_6$) δ 1,86 - 2,09 (m, 1H, CHH), 2,29 - 2,38 (m, 4H, $CH_2$,$CH_2$), 2,44 (dd, J = 4,3, 13,0 Hz, 1H, CHH), 2,53 - 2,64 (m, 1H, CHH), 2,82 - 2,99 (m, 1H, CHH), 3,46 (s, 2H, $CH_2$), 3,52 - 3,61 (m, 4H, $CH_2$,$CH_2$), 4,18 - 4,51 (m, 2H, $CH_2$), 5,11 (dd, J = 5,0, 13,3 Hz, 1H, NCH), 5,22 (s, 2H, $CH_2$), 7,27 - 7,38 (m, 5H, Ar), 7,40 - 7,53 (m, 3H, Ar), 10,98 (s, 1H, NH); $^{13}$C RMN (DMSO-$d_6$) δ 22,36, 31,21, 45,09, 51,58, 53,14, 62,10, 66,17, 69,41, 114,97, 115,23, 127,64, 128,99, 129,81, 129,95, 133,31, 135,29, 137,68, 153,50, 168,01, 170,98, 172,83; LCMS: 465; Anál calc. para $C_{25}H_{27}N_3O_5$ + 0,86 $H_2O$: C, 64,63; H, 6,22; N, 9,04; Observado: C, 64,39; H, 6,11; N, 8,89; $H_2O$, 3,24.

5.3 3-{4-[4-(2,2,3,3,4,4,5,5,6,6-DECADEUTERO-PIPERIDIN-1-ILMETIL)-BENCILOXI]-1-OXO-1,3-DIHIDRO-ISOINDOL-2-IL}-PIPERIDIN-2,6-DIONA

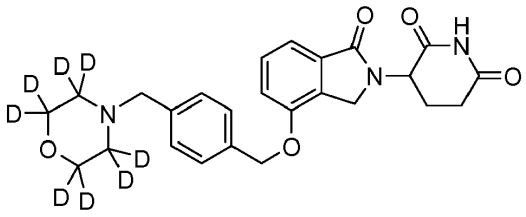


Etapa 1: Se añadió perdeutero-piperidina ($d_{11}$, 98 % de D, 136 mg, 1,42 mmol) a una solución de 5-amino-2-(4-(4-(clorometil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de terc-butilo (450 mg, 0,95 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,24 ml, 1,42 mmol) en MeCN seco (9 ml). La mezcla de reacción se calentó hasta 60 ºC con

agitación durante 2 horas. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y después se almacenó a 4 ºC durante una noche. Se formó un sólido tras la refrigeración y la suspensión se repartió entre EtOAc (150 ml) y $NaHCO_3$ 1 N (40 ml). La capa acuosa se lavó con EtOAc (100 ml) y la capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó ($Na_2SO_4$), y se concentró al vacío para proporcionar éster terc-butílico del ácido 4-carbamoil-2-{4-[4-(2,2,3,3,4,4,5,5,6,6-decadeutero-piperidin-1-ilmetil)-benciloxi]-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butírico en forma de un sólido de color blanco (490 mg, rendimiento del 97 %): LCMS MH = 532. El sólido se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 2: A una solución de éster terc-butílico del ácido 4-carbamoil-2-{4-[4-(2,2,3,3,4,4,5,5,6,6-decadeutero-piperidin-1-ilmetil)-benciloxi]-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butírico (490 mg, 0,92 mmol) en THF (10 ml) a temperatura ambiente, se le añadió en una porción KO*t*Bu (109 mg, 0,96 mmol) en forma de un sólido. La solución cambió de color de amarillo pálido a amarillo intenso tras la adición, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 30 minutos. Se añadió más cantidad de KO*t*Bu (14 mg) a la reacción y la agitación continuó durante una noche. Después de aproximadamente 17 horas, se añadió otra porción de KO*t*Bu (28 mg), y la reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 2 horas más. La mezcla de reacción se inactivó con ácido acético (0,158 ml, 2,76 mmol) a 0 ºC. La suspensión resultante se concentró al vacío y el residuo se repartió entre EtOAc (75 ml) y $NaHCO_3$ 1 N (30 ml). La capa acuosa se lavó con más EtOAc (75 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron ($Na_2SO_4$), y se concentraron al vacío para dar un sólido de color castaño. Se añadió $Et_2O$ (20 ml) al producto sólido en bruto y la suspensión se trituró por sonicación seguido de filtración y lavado del sólido con más cantidad de $Et_2O$. La torta se secó por succión para dar 3-{4-[4-(2,2,3,3,4,4,5,5,6,6-Decadeutero-piperidin-1-ilmetil)-benciloxi]-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-piperidin-2,6-diona en forma de un sólido de color amarillo pálido (205 mg, rendimiento del 49 %): HPLC: Waters Symmetry $C_{18}$, 5 µm, 3,9 x 150 mm, 1 ml/min, 240 nm, grad. del 5 % al 95 % en 5 min, acetonitrilo/$H_3PO_4$ al 0,1 %, 4,69 min (95,6 %); p.f.: 186-188 ºC; $^1$H RMN (DMSO-$d_6$) δ 1,88 - 2,06 (m, 1H, CHH), 2,37 - 2,48 (m, 1H, CHH), 2,52 - 2,63 (m, 1H, CHH), 2,81 - 3,02 (m, 1H, CHH), 3,41 (s, 2H, $CH_2$), 4,25 (d, J = 17,6 Hz, 1H, CHH), 4,41 (d, J = 17,6 Hz, 1H, CHH), 5,11 (dd, J = 5,0, 13,1 Hz, 1H, CH), 5,22 (s, 2H, $CH_2$), 7,26 - 7,37 (m, 4H, Ar), 7,38 - 7,57 (m, 3H, Ar), 10,97 (s, 1H, NH); $^{13}$C RMN (DMSO-$d_6$) δ 22,33, 31,18, 45,07, 51,55, 62,42, 69,42, 114,94, 115,19, 127,57, 128,78, 129,78, 129,93, 133,28, 135,00, 138,58, 153,51, 167,99, 170,95, 172,80; No se observan señales de $CD_2$ de carbono en la $^{13}$C RMN; LCMS MH = 458; Anál calc. para $C_{26}H_{19}D_{10}N_3O_4$ + 0,25 $H_2O$: C, 67,58; H, 6,43; N, 9,09, Observado: C, 67,51; H, 6,32; N, 9,16.

5.4 3-{4-[4-(2,2,3,3,5,5,6,6-OCTADEUTERO-MORFOLIN-4-ILMETIL)-BENCILOXI]-1-OXO-1,3-DIHIDRO-ISOINDOL-2-IL}-PIPERIDIN-2,6-DIONA



3

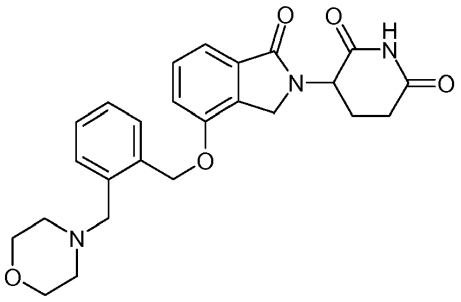
Etapa 1: A una solución de 5-amino-2-(4-(4-(clorometil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de terc-butilo (450 mg, 0,95 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,24 ml, 1,42 mmol) en MeCN (9 ml), se le añadió 2,2,3,3,5,5,6,6-octadeutero-morfolina ($d_8$, 98 % de D, 136 mg, 1,42 mmol). La reacción se agitó a 60 ºC durante 2,5 horas. La mezcla (una suspensión de color blanco) se concentró a sequedad y el residuo sólido se repartió entre EtOAc (150 ml) y $NaHCO_3$ 1 N (35 ml). La capa acuosa se lavó con más cantidad de EtOAc (150 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron ($Na_2SO_4$), y se concentraron al vacío para proporcionar éster terc-butílico del ácido 4-carbamoil-2-{4-[4-(2,2,3,3,5,5,6,6-octadeutero-morfolin-4-ilmetil)-benciloxi]-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butírico en forma de un sólido de color blanco (0,5 g, rendimiento del 99 %): LCMS MH = 532. El sólido se usó en la siguiente etapa sin

Etapa 2: A una solución enfriada de 4-carbamoil-2-{4-[4-(2,2,3,3,5,5,6,6-octadeutero-morfolin-4-ilmetil)-benciloxi]-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butírico éster terc-butílico del ácido (0,5 g, 0,94 mmol) en THF (10 ml) a 0 ºC, se le añadió en una porción KO*t*Bu (0,137 g, 1,22 mmol) en forma de un sólido. La solución se volvió de color amarillo intenso. El baño de hielo se eliminó inmediatamente y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 90 minutos. La mezcla se enfrió en un baño de hielo y se inactivó mediante la adición de ácido acético (0,162 ml, 2,82 mmol).

Los volátiles se retiraron al vacío para dar un sólido de color blanco que se repartió entre EtOAc (125 ml) y $NaHCO_3$ 1 N (30 ml). La capa acuosa se lavó con más cantidad de EtOAc (aproximadamente 75 ml). Las capas de EtOAc se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron ($Na_2SO_4$), y se concentraron al vacío para dar 400 mg de un sólido. Este sólido de color blanco se suspendió en $Et_2O$ (25 ml), se agitó vorticialmente de forma vigorosa y se sonicó para facilitar la trituración. Después, la suspensión se filtró y la succión se secó en un embudo con filtro durante aproximadamente 1/2 hora. La torta se almacenó en un horno de vacío a 60 ºC durante varias horas para

dar 3-{4-[4-(2,2,3,3,5,5,6,6-Octadeutero-morfolin-4-ilmetil)-benciloxi]-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-piperidin-2,6-diona en forma de un sólido de color blanco (236 mg, rendimiento del 55 %): HPLC: Waters Symmetry $C_{18}$, 5 µm, 3,9 x 150 mm, 1 ml/min, 240 nm, grad. del 5 % al 95 % en 10 min, acetonitrilo/$H_3PO_4$ al 0,1 %, 5,55 min (96,5 %); p.f.: 206-208 ºC; $^1$H RMN (DMSO-$d_6$) δ 1,88 - 2,07 (m, 1H, CHH), 2,34 - 2,49 (m, 1H, CHH), 2,52 - 2,65 (m, 1H, CHH), 2,80 - 3,01 (m, 1H, CHH), 3,46 (s, 2H, $CH_2$), 4,25 (d, J = 17,6 Hz, 1H, CHH), 4,41 (d, J = 17,6 Hz, 1H, CHH), 5,11 (dd, J = 5,2, 13,1 Hz, 1H, CH), 5,23 (s, 2H, $CH_2$), 7,23 - 7,38 (m, 4H, Ar), 7,39 - 7,54 (m, 3H, Ar), 10,97 (s, 1H, CH); $^{13}$C RMN (DMSO-$d_6$) δ 22,33, 31,16, 45,06, 51,55, 62,01, 69,38, 114,96, 115,20, 127,61, 128,97, 129,78, 129,93, 133,28, 135,25, 137,72, 153,48, 167,99, 170,96, 172,81; $CD_2$ no se observaron señales de carbono debido al acoplamiento y la división con deuterios; LCMS MH = 458; Anál calc. para $C_{25}H_{19}D_8N_3O_5$ + 0,25 $H_2O$: C, 64,98; H, 6,00; N, 9,09, Observado: C, 64,91; H, 5,71; N, 9,04.

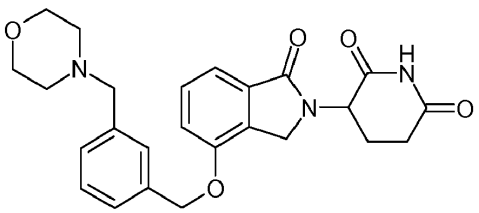
5.5 3-[4-(2-MORFOLIN-4-ILMETIL-BENCILOXI)-1-OXO-1,3-DIHIDRO-ISOINDOL-2-IL]-PIPERIDIN-2,6-DIONA



Etapa 1: A la solución en THF (15 ml) de éster metílico del ácido 4-carbamoil-4-(4-hidroxi-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-butírico (0,3 g, 1 mmol), se le añadieron resina de trifenil fosfina (1,38 g, 2,2 mmol/g de carga, 2,2 mmol) y DIAD (0,43 ml, 2,2 mmol) a 0 ºC, y se mantuvo durante 10 minutos. A la mezcla se le añadió (2-morfolin-4-ilmetil-fenil)-metanol (0,31 g, 1,5 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró y se extrajo con EtOAc (30 ml) y $Na_2CO_3$ (20 ml). La capa orgánica se lavó con agua (20 ml) y salmuera (20 ml), y se concentró. El aceite resultante se purificó sobre columna de gel de sílice para dar éster metílico del ácido 4-carbamoil-4-[4-(2-morfolin-4-ilmetil-benciloxi)-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-butírico (0,07 g, rendimiento del 15 %).

Etapa 2: A la solución en THF (20 ml) de éster metílico del ácido 4-carbamoil-4-[4-(2-morfolin-4-ilmetil-benciloxi)-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-butírico (0,07 g, 0,15 mmol), se le añadió t-butóxido potásico (20 mg, 0,18 mmol) a 0 ºC. La mezcla se agitó durante 15 minutos a 0 ºC y se inactivó con 5 ml de una solución 1 N de HCl, seguido de 15 ml de una solución saturada de $NaHCO_3$. La mezcla se extrajo con EtOAc (20 ml). La capa orgánica se concentró al vacío. El aceite resultante se purificó sobre columna de gel de sílice eluida con $CH_2Cl_2$ y metanol para dar 3-[4-(2-morfolin-4-ilmetil-benciloxi)-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-piperidin-2,6-diona en forma de un sólido de color blanco (30 mg, rendimiento del 50 %): p.f.: 188-190 ºC; HPLC: Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 mm, 5 micrómetros, 1 ml/min, 240 nm, gradiente de acetonitrilo/$H_3PO_4$ al 0,1 % en $H_2O$ de 5/95 a 100/0 en 5 min y mantenido a 100/0 durante 5 min: $t_R$ = 4,8 min (96 %). $^1$H RMN (DMSO-$d_6$) δ 1,84 - 2,11 (m, 1H, CHH), 2,22 - 2,44 (m, 5H, CHH, $CH_2CH_2$), 2,54 - 2,64 (m, 1H, CHH), 2,89 (d, J = 12,5 Hz, 1H, CHH), 3,42 - 3,62 (m, 6H, $CH_2CH_2$, $CH_2$), 4,17 - 4,52 (m, 2H, $CH_2$), 5,12 (dd, J = 5,0, 13,1 Hz, 1H, NCH), 5,43 (s, 2H, $CH_2$), 7,17 - 7,40 (m, 5H, Ar), 7,42 - 7,65 (m, 2H, Ar), 10,97 (s, 1H, NH); $^{13}$C RMN (DMSO-$d_6$) δ 0,03, 22,29, 31,13, 45,05, 51,52, 53,13, 60,10, 66,15, 67,17, 114,77, 115,09, 127,29, 127,54, 127,90, 129,76, 130,08, 133,25, 135,62, 135,75, 153,46, 167,94, 170,91, 172,75; LCMS MH = 450; Anál calc. para $C_{25}H_{27}N_3O_5$ + 0,2 $H_2O$: C, 66,27; H, 6,10; N, 9,27; Observado: C, 66,06 % H, 5,85; N, 9,14 %.

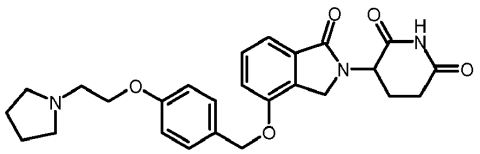
5.6 3-[4-(3-MORFOLIN-4-ILMETIL-BENCILOXI)-1-OXO-1,3-DIHIDRO-ISOINDOL-2-IL]-PIPERIDIN-2,6-DIONA



Etapa 1: A la solución en THF (10 ml) de éster metílico del ácido 4-carbamoil-4-(4-hidroxi-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-butírico (1,0 g, 3,42 mmol), se le añadieron resina de trifenil fosfina (2,3 g, 2,2 mmol/g de carga, 6,84 mmol) y DIAD (1,33 ml, 6,84 mmol) a 0 ºC y se mantuvo durante 10 minutos. A la mezcla se le añadió (3-morfolin-4-ilmetil-fenil)-metanol (1,06 g, 3,42 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró y se extrajo con EtOAc (30 ml) y $Na_2CO_3$ (20 ml). La capa orgánica se lavó con agua (20 ml) y salmuera (20 ml), y se concentró. El aceite resultante se purificó sobre columna de gel de sílice para dar éster metílico del ácido 4-carbamoil-4-[4-(3-morfolin-4-ilmetil-benciloxi)-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-butírico (0,50 g, 30 %).

Etapa 2: A la solución en THF (20 ml) de éster metílico del ácido 4-carbamoil-4-[4-(3-morfolin-4-ilmetil-benciloxi)-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-butírico (0,3 g, 0,6 mmol), se le añadió t-butóxido potásico (0,6 ml g, 0,6 mmol) a 0 ºC. La mezcla se agitó durante 15 minutos a 0 ºC y se inactivó con 5 ml de una solución 1 N de HCl seguido de 15 ml de una solución saturada de $NaHCO_3$. La mezcla se extrajo con EtOAc (20 ml). La capa orgánica se concentró al vacío. El aceite resultante se purificó sobre columna de gel de sílice eluida con $CH_2Cl_2$ y metanol para dar 3-[4-(3-morfolin-4-ilmetil-benciloxi)-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-piperidin-2,6-diona en forma de un sólido de color blanco (120 mg, rendimiento del 44 %): p.f.: 247-249 ºC; HPLC: Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 mm, 5 micrómetros, 1 ml/min, 240 nm, gradiente de acetonitrilo/$H_3PO_4$ al 0,1 % en $H_2O$ de 5/95 a 100/0 en 5 min y mantenido a 100/0 durante 5 min: $t_R$ = 4,8 min (96 %); $^1$H RMN (DMSO-$d_6$) δ 1,93 - 2,03 (m, 1H, CHH), 2,26 - 2,38 (m, 4H, $CH_2$,$CH_2$), 2,40 - 2,48 (m, 1H, CHH), 2,54 - 2,63 (m, 1H, CHH), 2,84 - 2,98 (m, 1H, CHH), 3,48 - 3,59 (m, 4H, $CH_2$, $CH_2$), 4,20 - 4,48 (m, 2H, $CH_2$), 5,11 (dd, J = 5,1, 13,4 Hz, 1H, NCH), 5,25 (s, 2H, $CH_2$), 7,24 - 7,42 (m, 6H, Ar), 7,44 - 7,51 (m, 1H, Ar), 10,97 (s, 1H, NH); $^{13}$C RMN (DMSO-$d_6$) δ 22,36, 31,20, 45,10, 51,59, 53,11, 62,21, 66,16, 69,58, 115,20, 115,27, 126,37, 128,09, 128,38, 128,53, 129,79, 129,98, 133,31, 136,54, 138,06, 153,44, 167,99, 170,98, 172,85; LCMS MH = 450; Anál calc. para $C_{25}H_{27}N_3O_5$ + 0,4 $H_2O$: C, 65,75; H, 6,14; N, 9,20; Observado: C, 65,38 % H, 5,95; N, 9,21.

5.7 3-(1-OXO-4-(4-(2-(PIRROLIDIN-1-IL)ETOXI) BENCILOXI)ISOINDOLIN-2-IL)-PIPERIDIN-2,6-DIONA



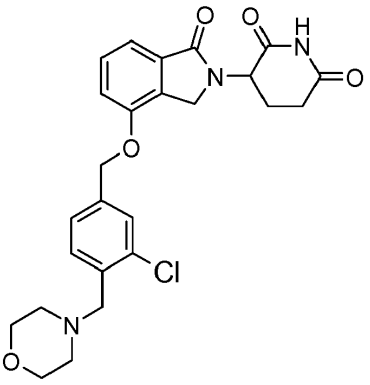
Etapa 1: Una mezcla de 4-hidroxibenzaldehído (4,0 g, 32,8 mmol) y $Cs_2CO_3$ (26,7 g, 81,9 mmol) en DMF (80 ml) se agitó durante 10 minutos a temperatura ambiente. A esta mezcla se le añadió clorhidrato de 1-(2-cloroetil)pirrolidina (6,7 g, 39,3 mmol). La mezcla se calentó a 60 ºC durante 2 horas y después a 80 ºC durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió y se filtró, y el sólido se lavó con EtOAc (100 ml). El filtrado se agitó con agua fría (200 ml) y la capa acuosa se extrajo con EtOAC (3 x 50 ml). Las soluciones de EtOAc combinadas se lavaron con NaOH 2 N (40 ml), agua (3 x 40 ml) y salmuera (40 ml) y se secaron ($K_2CO_3$). El disolvente se retiró para dar 4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)benzaldehído (5,9 g, rendimiento del 81 %): $^1$H RMN ($CDCl_3$) δ 1,76-1,84 (m, 4H), 2,60-2,65 (m, 4H), 2,91-2,95 (m, 2H), 4,19 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 7,00-7,04 (m, 2H), 7,80-7,95 (m, 2H), 9,88 (s, 1H).

Etapa 2: Una solución de 4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)benzaldehído (5,8 g, 26,5 mmol) en alcohol reactivo (60 ml) se enfrió a -60 ºC en un baño de hielo seco/acetona. Se añadió lentamente LiBH4/THF (2 M, 15,9 ml, 31,9 mmol) a -60 ºC. La mezcla se agitó a -60 ºC durante 1 hora. La mezcla de reacción se inactivó lentamente con agua (20 ml) y después se calentó a temperatura ambiente. La mezcla se concentró y el residuo se agitó con EtOAc (80 ml) y NaOH 2 N (20 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 30 ml), y las soluciones de EtOAc combinadas se lavaron con agua (30 ml) y salmuera (30 ml) y se secaron. El disolvente se retiró y el residuo se purificó por cromatografía ($SiO_2$, $NH_4OH$:$CH_3OH$:$CH_2Cl_2$ 0,5:3:97) para dar 4-[(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-metanol (2,5 g, rendimiento del 42 %): $^1$H RMN ($CDCl_3$) δ 1,74-1,83 (m, 4H), 2,56-2,63 (m, 4H), 2,86 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 4,03 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 4,57 (s, 2H), 6,82-6,87 (m, 2H), 7,23-7,27 (m, 2H).

Etapa 3: Se añadió lentamente azodicarboxilato de diisopropilo (1,1 g, 5,5 mmol) a una suspensión agitada de 5-amino-4-(4-hidroxi-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (0,8 g, 2,7 mmol), 4-[(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-metanol (0,9 g, 4,1 mmol) y trifenilfosfina unida a polímero (1,8 g, 5,5 mmol) en THF (60 ml) a 5-8 ºC. Después de la adición, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se filtró y el sólido se lavó con $CH_2Cl_2$ (30 ml). El filtrado se concentró y el residuo se purificó por cromatografía ($SiO_2$, $CH_3OH$:$CH_2Cl_2$ = 3:97) para dar 5-amino-5-oxo-4-(1-oxo-4-(4-(2-pirrolidin-1-il)etoxi)benciloxi)isoindolin-2-il)pentanoato de metilo (1,0 g, 77 %).

Etapa 4: Una solución de KO-t-Bu/THF (1 M, 2,5 ml, 2,5 mmol) se añadió lentamente a una solución agitada de 5-amino-5-oxo-4-(1-oxo-4-(4-(2-pirrolidin-1-il)etoxi)benciloxi)isoindolin-2-il)pentanoato de metilo (1,0 g, 2,1 mmol) en THF (30 ml) a 5 ºC. La mezcla se agitó a 5 ºC durante 10 minutos y después se calentó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió en un baño de hielo y se inactivó con HCl 4 N (4 ml). La mezcla se agitó con EtOAc (40 ml) y $Na_2CO_3$ sat. (25 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 40 ml) y la solución EtOAc combinada se lavó con agua (40 ml) y salmuera (40 ml) y se secó ($K_2CO_3$). El disolvente se retiró y el residuo se purificó por cromatografía ($SiO_2$, $CH_3OH$:$CH_2Cl_2$ = 5:95) para dar 3-(1-oxo-4-(4-(2-pirrolidin-1-il)etoxi)-benciloxi)isoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona (0,2 g, rendimiento del 20 %): p.f. 153-155 ºC; 1H RMN (DMSO-d6) δ 1,66-1,69 (m, 4H), 1,94-1,99 (m, 1H), 2,40-2,59 (m, 2H), 2,77 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 2,84-2,90 (m, 1H), 4,06 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 4,24 (d, J = 17,4 Hz, 1H), 4,35 (d, J = 17,7 Hz, 1H), 5,07-5,13 (dd, J = 5,1 y 13,2 Hz, 1H), 5,15 (s, 2H), 6,92-6,97 (m, 2H), 7,30-7,50 (m, 5H), 10,96 (s, 1H); 13C RMN (DMSO-d6) δ 22,33, 23,09, 31,17, 45,06, 51,54, 53,93, 54,24, 66,69, 69,34, 114,35, 115,04, 115,12, 128,42, 129,50, 129,75, 129,95, 133,25, 153,50, 158,33, 168,00, 170,96, 172,81; Calc. para $C_{26}H_{29}N_3O_5$ + 0,5 Et2O: C, 66,65; H, 6,63; N, 8,64, Observado: C, 66,95; H, 6,62; N, 8,71.

5.8 3-[4-(3-CLORO-4-MORFOLIN-4-ILMETIL-BENCILOXI)-1-OXO-1,3-DIHIDRO-ISOINDOL-2-IL]-PIPERIDIN-2,6-DIONA



Etapa 1: En un matraz de fondo redondo se cargaron ácido 3-cloro-4-metil-benzoico (1,5 g, 9 mmol) y ortoacetato de trimetilo (25 ml). La mezcla se calentó a 100 ºC durante una noche. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El aceite resultante, éster metílico del ácido 3-cloro-4-metil-benzoico, se usó en la siguiente etapa sin purificación.

Etapa 2: A la solución en $CCl_4$ (50 ml) de éster metílico del ácido 3-cloro-4-metil-benzoico (1,66 g, 0,9 mmol), se le añadió NBS (1,58 g, 9 mol). La suspensión se bañó a la luz de una lámpara solar de 300 W y se calentó a 65 ºC durante 1 hora. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El aceite resultante, éster metílico del ácido 4-bromometil-3-cloro-benzoico, se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

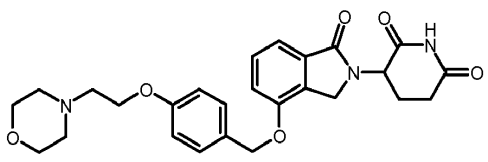
Etapa 3: A la solución en acetonitrilo (30 ml) de éster metílico del ácido 4-bromometil-3-clorobenzoico se le añadió morfolina (3 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 horas y se concentró en un evaporador rotatorio. El aceite resultante se extrajo con EtOAc (30 ml) y agua (20 ml). La capa orgánica se concentró y se purificó sobre columna de gel de sílice eluida con EtOAc y hexano para dar éster metílico del ácido 3-cloro-4-morfolin-4-ilmetil-benzoico (1,0 g, 42 % durante tres etapas) en forma de un aceite de color amarillo.

Etapa 4: A la solución en THF (30 ml) de éster metílico del ácido 3-cloro-4-morfolin-4-ilmetil-benzoico (1,0 g, 3,7 mmol), se le añadió gota a gota $LiAlH_4$ (3,7 ml, 1 M en THF, 3,7 mmol) a 0 ºC. La mezcla se agitó a 0 ºC durante 30 minutos. La mezcla de reacción se inactivó con NaHCO3 sat. (5 ml), y después se diluyó con EtOAc (30 ml) y agua (20 ml). Después de la extracción, la capa orgánica se concentró y se purificó sobre columna de gel de sílice eluida con EtOAc y hexano para dar (3-cloro-4-morfolin-4-ilmetil-fenil)-metanol en forma de un aceite (0,6 g, 70 %).

Etapa 5: A la solución en THF de éster metílico del ácido 4-carbamoil-4-(4-hidroxi-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-butírico (0,32 g, 1,1 mmol), se le añadieron resina de trifenil fosfina (1,94 g, 1,6 mmol/g de carga, 2,42 mmol) y DIAD (0,477 ml, 2,42 mmol) a 0 ºC. Después de agitarse a 0 ºC durante 10 minutos, a la mezcla se le añadió (3-cloro-4-morfolin-4-ilmetil-fenil)-metanol (0,40 g, 1,66 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró y se extrajo con EtOAc (30 ml) y Na2CO3 (20 ml). La capa orgánica se lavó con agua (20 ml) y salmuera (20 ml), y se concentró. El aceite resultante se purificó sobre columna de gel de sílice para dar éster metílico del ácido 4-carbamoil-4-[4-(3-cloro-4-morfolin-4-ilmetil-benciloxi)-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-butírico (0,40 g, 73 %).

Etapa 6: A la solución en THF (20 ml) de éster metílico del ácido 4-carbamoil-4-[4-(3-cloro-4-morfolin-4-ilmetil-benciloxi)-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-butírico (0,64 g, 1,2 mmol), se le añadió t-butóxido potásico (0,14 g, 1,2 mmol) a 0 ºC. La mezcla se agitó durante 15 minutos a 0 ºC y se inactivó con 5 ml de una solución 1 N de HCl, seguido de 15 ml de una solución saturada de $NaHCO_3$. La mezcla se extrajo con EtOAc (20 ml). La capa orgánica se concentró al vacío. El sólido resultante se agitó en MeOH (5 ml) y se filtró para dar 3-[4-(3-cloro-4-morfolin-4-ilmetil-benciloxi)-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-piperidin-2,6-diona (300 mg, 50 %) en forma de un sólido de color blanco: p.f.: 240-242 ºC. HPLC: Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 mm,5 micrómetros, 1 ml/min, 240 nm, gradiente de acetonitrilo/$H_3PO_4$ al 0,1 % en $H_2O$ de 5/95 a 100/0 en 5 min y mantenido a 100/0 durante 5 min: $t_R$ = 4,81 min (96 %); $^1$H RMN (DMSO-$d_6$) δ 1,86 - 2,10 (m, 1H, CHH), 2,37 - 2,45 (m, 5H, $CH_2$,$CH_2$,CHH), 2,54 - 2,63 (m, 1H, CHH), 2,84 - 2,99 (m, 1H, CHH), 3,42 - 3,69 (m, 6H, $CH_2$, $CH_2$, $CH_2$), 4,07 - 4,58 (m, 2H, CHH), 4,98 - 5,17 (m, 1H, NCH), 5,25 (s, 2H, $CH_2$), 7,22 - 7,38 (m, 2H, Ar), 7,40 - 7,61 (m, 4H, Ar), 10,97 (s, 1H, NH); $^{13}$C RMN (DMSO-$d_6$) δ 22,26, 31,10, 44,99, 51,49, 53,10, 58,68, 66,09, 68,38, 114,86, 115,31, 126,13, 128,22, 129,75, 129,88, 130,91, 133,23, 133,32, 134,85, 137,37, 153,19, 167,86, 170,88, 172,75; LCMS MH = 484; Anál calc. para $C_{25}H_{26}N_3O_5Cl$: C, 62,05; H, 5,42; N, 8,68; Observado: C, 61,71; H, 5,08; N, 8,62.

5.9 3-(4-(4-(2-MORFOLIN-4-IL-ETOXI)-BENCILOXI)-1-OXOISOINDOLIN-2-IL)-PIPERIDIN-2,6-DIONA



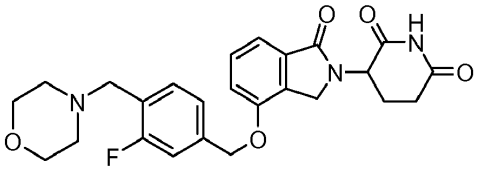
Etapa 1: Una mezcla de 4-hidroxibenzaldehído (4,0 g, 32,8 mmol) y $Cs_2CO_3$ (26,7 g, 81,9 mmol) en DMF (80 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. A esta mezcla se le añadió clorhidrato de 4-(2-cloroetil)morfolina (7,3 g, 39,3 mmol). La mezcla resultante se calentó a 80 ºC en un baño de aceite durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró, y el sólido se lavó con EtOAc (100 ml). El filtrado se diluyó con agua fría (200 ml) y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). La solución de EtOAc combinada se lavó con NaOH 2 N (25 ml), agua (3 x 40 ml) y salmuera (40 ml), y se secó ($K_2CO_3$). El disolvente se retiró para dar 4-(2-morfolin-4-il-etoxi)-benzaldehído (6,2 g, rendimiento del 81 %): $^1$H RMN ($CDCl_3$) δ 2,57-2,60 (m, 4H), 2,83 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 3,70-3,75 (m, 4H), 4,19 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 6,98-7,03 (m, 2H), 7,81-7,85 (m, 2H), 9,88 (s, 1H); $^{13}$C RMN ($CDCl_3$) δ 53,52, 56,73, 65,77, 66,11, 114,93, 129,58, 131,73, 163,40, 191,21.

Etapa 2: Se añadió lentamente $LiBH_4$/THF (2 M, 15,9 ml, 31,7 mmol) a una solución agitada de 4-(2-morfolin-4-il-etoxi)-benzaldehído (6,2 g, 26,4 mmol) en alcohol reactivo (60 ml) a -60 ºC. La mezcla resultante se agitó a -60 ºC durante 1 hora y después se inactivó con agua (20 ml). La mezcla se concentró y el residuo se agitó con EtOAc (80 ml) y NaOH 1 N (30 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 30 ml) y la solución EtOAc combinada se lavó con agua (40 ml) y salmuera (40 ml) y se secó. El disolvente se retiró y el residuo se purificó por cromatografía ($SiO_2$, $NH_4OH$:$CH_3OH$:$CH_2Cl_2$ 0,5:3:100) para dar [4-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenil]-metanol (4,2 g, rendimiento del 67 %): $^1$H RMN ($CDCl_3$) δ 2,25 (s, 1H), 2,54-2,57 (m, 4H), 2,78 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 3,70-3,73 (m, 4H), 4,08 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 4,59 (s, 2H), 6,85-6,89 (m, 2H), 7,25-7,29 (m, 2H); $^{13}$C RMN ($CDCl_3$) δ 54,06, 57,61, 65,79, 66,85, 114,62, 128,57, 133,52, 158,24.

Etapa 3: Se agitó trifenilfosfina unida a polímero (1,8 g, 5,5 mmol) con $CH_2Cl_2$ seco (20 ml) durante 10 minutos. A esta mezcla se le añadió una solución de 5-amino-4-(4-hidroxi-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (0,8 g, 2,7 mmol) y [4-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenil]-metanol (1,0 g, 4,1 mmol) en THF (60 ml). La mezcla resultante se enfrió a 5 ºC y se añadió lentamente azodicarboxilato de diisopropilo (1,1 g, 5,5 mmol) a 5-8 ºC. Después de la adición, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se filtró y el sólido se lavó con $CH_2Cl_2$ (30 ml). El filtrado se concentró y el residuo se purificó por cromatografía ($SiO_2$, $CH_3OH$: $CH_2Cl_2$, 3:97) para dar 5-amino-4-(4-(4-(2-morfolinoetoxi)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxo-pentanoato de metilo (1,0 g, 71 %).

Etapa 4: Una solución de t-butóxido potásico/THF (1 M, 2,6 ml, 2,6 mmol) se añadió lentamente a 5 ºC a una solución agitada de 5-amino-4-(4-(4-(2-morfolinoetoxi)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (1,1 g, 2,1 mmol) en THF (30 ml). La mezcla de reacción se agitó a 5 ºC durante 10 minutos y se calentó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió en un baño de hielo y se inactivó con HCl 4 N (4 ml). La mezcla se agitó con EtOAc (40 ml) y $Na_2CO_3$ sat. (25 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 40 ml) y la solución EtOAc combinada se lavó con agua (40 ml) y salmuera (40 ml), y se secó ($K_2CO_3$). El disolvente se retiró y el residuo se purificó por cromatografía ($Al_2O_3$, $CH_3OH$: $CH_2Cl_2$ 3:97) para dar 3-(4-(4-(2-morfolinoetoxi)-benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-piperidin-2,6-diona (0,2 g, rendimiento del 16 %): p.f.: 203-205 ºC; $^1$H RMN (DMSO-$d_6$) δ 1,90-2,05 (m, 1H), 2,40-2,70 (m, 8H), 2,84-2,96 (m, 1H), 3,55-3,58 (m, 4H), 4,06-4,10 (m, 2H), 4,24 (d, J = 17,4 Hz, 1H), 4,35 (d, J = 17,4 Hz, 1H), 5,07-5,15 (m, 3H), 6,97 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,30-7,50 (m, 5H), 10,96 (s, 1H); $^{13}$C RMN (DMSO-$d_6$) δ 22,32, 31,17, 45,06, 51,55, 53,56, 56,92, 65,29, 66,11, 63,31, 114,41, 115,04, 115,11, 128,50, 129,47, 129,74, 129,94, 133,25, 153,49, 158,27, 167,99, 170,94, 172,80; Calc. para $C_{26}H_{29}N_3O_6$ + 0,2 $H_2O$: C, 64,64; H, 6,10; N, 8,70, Observado: C, 64,54; H, 6,06; N, 8,63.

5.10 3-[4-(3-FLUORO-4-MORFOLIN-4-ILMETIL-BENCILOXI)-1-OXO-1,3-DIHIDRO-ISOINDOL-2-IL]-PIPERIDIN-2,6-DIONA



Etapa 1: A una solución agitada de éster metílico del ácido 3-fluoro-4-metil-benzoico (5,45 g, 32,4 mmol) en tetracloruro de carbono (30 ml), se le añadió N-bromosuccinimida (5,48 g, 30,8 mmol). La mezcla se calentó a 80 ºC, con una luz brillante de 300 W. La mezcla se calentó durante dos horas y después se filtró. El filtrado se evaporó para dar éster metílico del ácido 4-bromometil-3-fluoro-benzoico en forma de un aceite de color verde claro (9,1 g, rendimiento en bruto del 113 %).

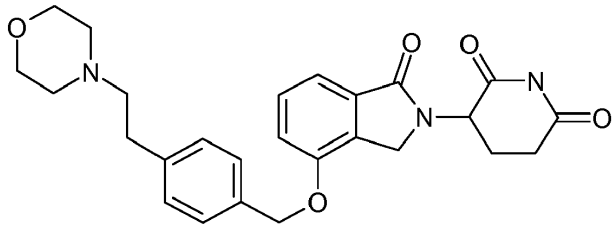
Etapa 2: Se añadió morfolina (28,3 ml, 324,4 mmol) a una solución agitada de éster metílico del ácido 4-bromometil-3-fluoro-benzoico (8,01 g, 32,4 mmol) en acetonitrilo (40 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante diez minutos y el disolvente se evaporó. Al residuo se le añadió agua (40 ml), y después la mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se evaporaron y se purificaron sobre columna de gel de sílice (gradiente de EtOAc/Hexanos del 10 % al 40 % en 40 min) para dar éster metílico del ácido 3-fluoro-4-morfolin-4-ilmetil-benzoico en forma de un sólido de color amarillo (5,58 g, rendimiento del 68 %): $^1$H RMN (DMSO-$d_6$) δ 2,35 - 2,44 (m, 4H, $CH_2$, $CH_2$), 3,53 - 3,65 (m, 6H, $CH_2$, $CH_2$, $CH_2$), 3,87 (s, 3H, $CH_3$), 7,55 - 7,63 (m, 1H, Ar), 7,63 - 7,70 (m, 1H, Ar), 7,75 - 7,82 (m, 1H, Ar); $^{13}$C RMN (DMSO-$d_6$) δ 52,36, 52,98, 53,22, 54,64, 65,84, 66,10, 66,35, 115,45, 115,75, 124,97, 129,95, 130,16, 130,44, 130,54, 131,72, 131,78, 158,73, 162,00, 165,09.

Etapa 3: Se añadió hidruro de litio y aluminio (1,0 M en THF, 8,06 ml, 8,06 mmol) a una solución agitada de éster metílico del ácido 3-fluoro-4-morfolin-4-ilmetil-benzoico (1,02 g, 4,03 mmol) en THF (20 ml) a 0 ºC. Se agitó durante 30 minutos y se inactivó con la adición gota a gota de bicarbonato sódico saturado. A la mezcla se le añadió agua (30 ml), y la mezcla se extrajo por acetato de etilo (3 x 100 ml). El precipitado resultante se filtró. El filtrado combinado de acetato de etilo se evaporó y se purificó sobre columna de gel de sílice (gradiente de EtOAc/Hexanos del 20 % al 90 % en 35 min) para dar (3-fluoro-4-morfolin-4-ilmetil-fenil)-metanol en forma de un sólido oleoso (0,81 g, rendimiento del 89 %): $^1$H RMN (DMSO-$d_6$) δ 2,31 - 2,42 (m, 4H, $CH_2$, $CH_2$), 3,46 - 3,50 (m, 2H, $CH_2$), 3,51 - 3,59 (m, 4H, $CH_2$, $CH_2$), 4,49 (s a, 2H, $CH_2$), 5,27 (s a, 1H, OH), 7,04 - 7,14 (m, 2H, Ar), 7,29 - 7,38 (m, 1H, Ar); $^{13}$C RMN (DMSO-$d_6$) δ 52,89, 54,80, 62,02, 66,13, 112,63, 112,93, 121,80, 121,96, 122,17, 131,31, 131,38, 144,40, 144,50, 159,14, 162,38.

Etapa 4: Se añadió trifenilfosfeno soportado con polímero (1,6 mmol/g, 1,60 g, 2,60 mmol) a una suspensión agitada de (3-fluoro-4-morfolin-4-ilmetil-fenil)-metanol (0,39 g, 1,71 mmol) en THF (20 ml) a 0 ºC, seguido de la adición de diazen-1,2-dicarboxilato de diisopropilo (0,37 ml, 1,88 mmol). Después de agitar durante 30 minutos, se añadió éster metílico del ácido 4-carbamoil-4-(4-hidroxi-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-butírico (0,50 g, 1,71 mmol). La mezcla se agitó durante tres horas, después se filtró, se lavó con MeOH (3 x 20 ml) y cloruro de metileno (3 x 20 ml). El filtrado combinado se evaporó al vacío para dar un aceite, que se purificó sobre columna de gel de sílice (MeOH/$CH_2Cl_2$ gradiente del 1 % al 5 % en 40 min) para dar éster metílico del ácido 4-carbamoil-4-[4-(3-fluoro-4-morfolin-4-ilmetil-benciloxi)-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-butírico en forma de un aceite transparente (0,54 g, rendimiento del 63 %).

Etapa 5: Se añadió terc-butóxido potásico (0,12 g, 1,08 mmol) a una solución agitada de éster metílico del ácido 4-carbamoil-4-[4-(3-fluoro-4-morfolin-4-ilmetil-benciloxi)-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-butírico (0,54 g, 1,08 mmol) en THF (15 ml) a 0 ºC. La mezcla se agitó durante ten minutos y se inactivó con HCl 1 N (3 ml), se neutralizó con bicarbonato sódico saturado (4 ml a pH = 7), y se extrajo rápidamente por acetato de etilo (2 x 30 ml). Las fases de acetato de etilo combinadas se evaporaron y se purificaron sobre columna de gel de sílice (MeOH/$CH_2Cl_2$, gradiente del 1 % al 5 % en 90 min) para dar 3-[4-(3-fluoro-4-morfolin-4-ilmetil-benciloxi)-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-piperidin-2,6-diona en forma de un sólido de color blanco (0,36 g, rendimiento del 72 %): HPLC: Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 mm, 5 µm, 1 ml/min, 240 nm, gradiente de 10/90 a 95/5 en 5 min, isocrática a 95/5 en 5 min (acetonitrilo/$H_3PO_4$ al 0,1 %), 4,90 min (97,8 %); p.f.: 263-265 ºC; $^1$H RMN (DMSO-$d_6$) δ 1,91 - 2,05 (m, 1H, CHH), 2,32 - 2,48 (m, 5H, CHH, $CH_2CH_2$), 2,54 - 2,65 (m, 1H, CHH), 2,82 - 3,02 (m, 1H, CHH), 3,47 - 3,61 (m, 6H, $CH_2CH_2$, $CH_2$), 4,23 - 4,50 (m, 2H, $CH_2$), 5,12 (dd, J = 5,2, 13,3 Hz, 1H, NCH), 5,25 (s, 2H, $CH_2$), 7,25 - 7,56 (m, 6H, Ar), 10,98 (s, 1H, NH); $^{13}$C RMN (DMSO-$d_6$) δ 22,36, 31,20, 45,09, 51,59, 52,93, 54,74, 66,13, 68,56, 114,09, 114,40, 114,92, 115,39, 123,22, 123,70, 123,89, 129,84, 130,00, 131,69, 131,75, 133,37, 138,16, 138,26, 153,28, 159,08, 162,33, 167,98, 170,96, 172,83; LCMS MH = 468; Anál. Calc. para $C_{25}H_{26}N_3O_5F$: C, 64,23; H, 5,61; N, 8,99, Observado: C, 63,95; H, 5,41; N, 8,92.

5.11 3-{4-[4-(2-MORFOLIN-4-IL-ETIL)-BENCILOXI]-1-OXO-1,3-DIHIDRO-ISOINDOL-2-IL}-PIPERIDIN-2,6-DIONA



Etapa 1: A la solución en THF de ácido 4-(2-bromoetil)benzoico (25 g, 109 mmol) y eterato de trifluoroborano (13,71 ml, 109 mmol), se le añadió gota a gota borano (196 ml, 196 mmol) a través de un embudo de adición por goteo a 0 ºC durante 2 horas. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche, y se añadió gota a gota MeOH a temperatura ambiente hasta que la suspensión turbia se volvió transparente y no se formaron más burbujas. La solución transparente se concentró en un evaporador rotatorio y el sólido resultante se agitó en agua (100 ml) durante 30 minutos a temperatura ambiente. La suspensión se filtró para dar ácido 4-(2-cloro-etil)-benzoico en forma de un sólido de color blanco (25 g, 107 %).

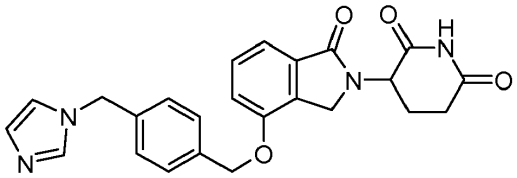
Etapa 2: A la solución en acetonitrilo de (4-(2-bromoetil)fenil)metanol (25 g, 116 mmol), se le añadió morfolina (25,3 ml, 291 mmol). Se añadió de una vez NaI. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante un fin de semana. La suspensión de reacción se filtró. El filtrado se concentró y se agitó en éter (100 ml) a temperatura ambiente durante 30 minutos. La suspensión se filtró. El sólido resultante se disolvió en HCl 1 N y se extrajo con EtOAc (50 ml x 2). La capa acuosa se neutralizó con NaOH 1 N a pH = 7-8. La suspensión resultante se filtró para dar [4-(2-morfolin-4-il-etil)-fenil]-metanol en forma de un sólido de color blanco (13 g, 60 %).

Etapa 3: A la solución en THF de éster metílico del ácido 4-carbamoil-4-(4-hidroxi-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-butírico (0,5 g, 1,7 mmol), se le añadieron resina de trifenil fosfina (2,3 g, 1,6 mmol/g de carga, 3,74 mmol) y DIAD (0,73 ml, 3,74 mmol) a 0 ºC. Después de agitarse a 0 ºC durante 10 minutos, a la mezcla se le añadió [4-(2-morfolin-4-il-etil)-fenil]-metanol (0,65 g, 2,94 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró y se extrajo con EtOAc (30 ml) y Na2CO3 (20 ml). La capa orgánica se lavó con agua (20

ml) y salmuera (20 ml), y se concentró. El aceite resultante se purificó sobre columna de gel de sílice para dar éster metílico del ácido 4-carbamoil-4- {4-[4-(2-morfolin-4-il-etil)-benciloxi]-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butírico en forma de un sólido de color blanco (0,74 g, 88 %).

Etapa 4: A la solución en THF (20 ml) de éster metílico del ácido 4-carbamoil-4-{4-[4-(2-morfolin-4-il-etil)-benciloxi]-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butírico (0,74 g, 1,5 mmol) se añadió t-butóxido potásico (0,16 g, 1,5 mmol) a 0 ºC. La mezcla se agitó durante 15 minutos a 0 ºC y se inactivó con 5 ml de una solución 1 N de HCl seguido de 15 ml de una solución saturada de $NaHCO_3$. La mezcla se extrajo con EtOAc (20 ml). La capa orgánica se concentró al vacío. El aceite resultante se purificó sobre columna de gel de sílice eluida con $CH_2Cl_2$ y metanol para dar 3-{4-[4-(2-morfolin-4-il-etil)-benciloxi]-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-piperidin-2,6-diona en forma de un sólido de color blanco (620 mg, rendimiento del 87 %): p.f.: 230-232 ºC. HPLC: Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 mm, 5 micrómetros, 1 ml/min, 240 nm, gradiente de acetonitrilo/$H_3PO_4$ al 0,1 % en $H_2O$ de 5/95 a 100/0 en 5 min y mantenido a 100/0 durante 5 min: $t_R$ = 4,86 min (97 %); $^1$H RMN (DMSO-$d_6$) δ 1,80 - 2,12 (m, 1H, CHH), 2,40-2,44 (m, 4H, $CH_2$,$CH_2$), 2,45 - 2,48 (m, 1H, CHH), 2,55 - 2,64 (m, 1H, CHH), 2,69 - 2,80 (m, 2H, $CH_2$), 2,81 - 3,00 (m, 1H, CHH), 3,52 - 3,61 (m, 4H, $CH_2$, $CH_2$), 4,18 - 4,48 (m, 2H, $CH_2$), 5,11 (dd, J = 5,1, 13,2 Hz, 1H, NCH), 5,20 (s, 2H, $CH_2$), 7,19 - 7,54 (m, 7H, Ar), 10,97 (s, 1H, NH); $^{13}$C RMN (DMSO-$d_6$) δ 22,36, 31,21, 32,04, 45,10, 51,58, 53,21, 59,93, 66,13, 69,47, 114,98, 115,19, 127,80, 128,70, 128,74, 129,79, 129,95, 133,29, 134,08, 140,25, 153,50, 168,01, 170,96, 172,82; LCMS MH = 464; Anál calc. para $C_{26}H_{29}N_3O_5$ + 0,5 $H_2O$: C, 66,09; H, 6,40; N, 8,89; Observado: C, 65,96; H, 6,33; N, 9,07.

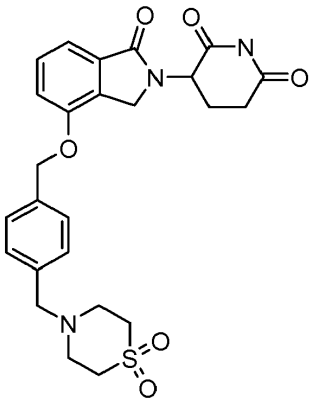
5.12 3-[4-(4-IMIDAZOL-1-ILMETIL-BENCILOXI)-1-OXO-1,3-DIHIDRO-ISOINDOL-2-IL]-PIPERIDIN-2,6-DIONA



Etapa 1: Se añadió trifenilfosfina soportada por polímero (1,6 mmol/g, 10 g, 16 mmol) a una suspensión agitada de 5-amino-4-(4-hidroxi-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (2,49 g, 8,52 mmol) en THF (100 ml) a 0 ºC, seguido de diazen-1,2-dicarboxilato de diisopropilo (3,36 ml, 17,04 mmol). Después de agitar durante 30 minutos, se añadió (4-(clorometil)fenil)metanol (2,00 g, 12,78 mmol). La mezcla se agitó durante una hora y después se filtró. La resina se lavó con metanol (3 x 30 ml) y cloruro de metileno (3 x 30 ml). El filtrado combinado se evaporó al vacío para dar un aceite, que se purificó sobre columna de gel de sílice (MeOH/$CH_2Cl_2$, gradiente del 1 % al 5 % en 30 min) para dar éster metílico del ácido 4-carbamoil-4-[4-(4-clorometil-benciloxi)-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-butírico en forma de un aceite (3,38 g, rendimiento del 92 %): $^1$H RMN (DMSO-$d_6$) δ 1,97 - 2,35 (m, 4H, $CH_2CH_2$), 3,50 (s, 3H, $CH_3$), 4,35 - 4,62 (m, 2H, $CH_2$), 4,73 (dd, J = 4,8, 10,3 Hz, 1H, NCH), 4,78 (s, 2H, $CH_2$), 5,26 (s, 2H, $CH_2$), 7,19 (d, 1H, NHH), 7,25 - 7,35 (m, 2H, Ar), 7,41 - 7,54 (m, 5H, Ar), 7,58 (d, J = 0,4 Hz, 1H, NHH).

Etapa 2: Se añadieron imidazol (0,19 g, 2,84 mmol), y diisopropiletilamina (0,24 ml, 1,42 mmol) a una solución agitada de éster metílico del ácido 4-carbamoil-4-[4-(4-clorometil-benciloxi)-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-butírico (0,61 g, 1,42 mmol) en acetonitrilo (15 ml). La mezcla se calentó a 70 ºC durante una noche. A la mezcla se le añadió carbonato potásico (0,20 g, 1,48 mmol), y la mezcla se calentó a 80 ºC durante tres horas. La mezcla se concentró y después se purificó sobre columna de gel de sílice (MeOH/$CH_2Cl_2$ del 1 % al 10 % en 30 minutos) para dar 3-[4-(4-Imidazol-1-ilmetil-benciloxi)-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-piperidin-2,6-diona en forma de un sólido de color blanco (0,12 g, rendimiento del 37 %): HPLC: Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 mm, 5 µm, 1 ml/min, 240 nm, isocrática a 18/2 en 10 min (acetonitrilo/$H_3PO_4$ al 0,1 %), 2,50 min (96,8 %); p.f.: 248-250 ºC; $^1$H RMN (DMSO-$d_6$) δ 1,88 - 2,07 (m, 1H, CHH), 2,36 - 2,47 (m, 1H, CHH), 2,53 - 2,63 (m, 1H, CHH), 2,82 - 2,99 (m, 1H, CHH), 4,17 - 4,47 (m, 2H, $CH_2$), 5,10 (dd, J = 5,2, 13,3 Hz, 1H, NCH), 6,92 (s, 1H, Ar), 7,20 (t, J = 1,2 Hz, 1H, Ar), 7,24 - 7,37 (m, 4H, Ar), 7,42 - 7,54 (m, 3H, Ar), 7,78 (s, 1H, Ar), 10,96 (s, 1H, NH); $^{13}$C RMN (DMSO-$d_6$) δ 22,35, 31,20, 45,08, 49,20, 51,58, 69,19, 114,95, 115,27, 119,56, 127,58, 128,07, 128,54, 129,81, 129,97, 133,31, 136,14, 137,35, 137,59, 153,40, 167,99, 170,96, 172,83; LCMS MH = 431; Anál. Calc. para $C_{24}H_{22}N_4O_4$ + 0,5 $H_2O$: C, 65,59; H, 5,28; N, 12,75, Observado: C, 65,43; H, 5,15; N, 12,64.

5.13 3-{4-[4-(1,1-DIOXO-1-TIOMORFOLIN-4-ILMETIL)-BENCILOXI]-1-OXO-1,3-DIHIDRO-ISOINDOL-2-IL}-PIPERIDIN-2,6-DIONA



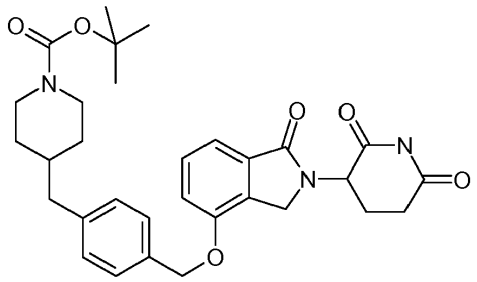
Etapa 1: Una suspensión de éster terc-butílico del ácido 4-carbamoil-4-(4-hidroxi-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-butírico (1,5 g, 4,49 mmol), *N,N*-diisopropiletilamina (784 µl, 4,49 mmol), y $K_2CO_3$ (620 mg, 4,49 mmol) en DMF (15 ml) se agitó durante 5 minutos a temperatura ambiente, seguido de la adición de (4-clorometil-fenil)-metanol (902 mg, 4,49 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 15 horas y después se calentó a 70 ºC durante 3 horas. Se añadió piperidina (800 µl) a la mezcla para recoger el (4-clorometil-fenil)-metanol sin consumir. La mezcla se agitó durante 18 horas más a 70 ºC. La mezcla se diluyó con agua (50 ml) y EtOAc (200 ml). El pH del producto acuoso se ajustó a aproximadamente 4 usando HCl 1 N, y las fases se dividieron en un embudo de decantación. La capa acuosa se saturó con NaCl y se extrajo con más cantidad de EtOAc (200 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron ($Na_2SO_4$), y se concentraron en un evaporador rotatorio para dar 3,5 g de un aceite de color castaño. Una porción de este aceite (2,1 g) se purificó en una columna ultrarrápida de $SiO_2$ (CombiFlash, columna prerrellenada de 80 g de $SiO_2$, gradiente de MeOH/diclorometano) para dar éster terc-butílico del ácido 4-carbamoil-2-[4-(4-hidroximetil-benciloxi)-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-butírico en forma de una espuma de color blanco (1,1 g, rendimiento del 90 %, en base a la porción purificada): $^1$H RMN (DMSO-$d_6$) δ 1,39 (s, 9H, tBu), 2,00 - 2,13 (m, 3H, CHH, $CH_2$), 2,13 - 2,31 (m, 1H, CHH), 4,41 (s, 2H, $CH_2$), 4,50 (d, J = 5,7 Hz, 2H, $CH_2$), 4,69 (dd, J = 4,6, 10,3 Hz, 1H, CH), 5,19 (t, J = 5,7 Hz, 1H, OH), 5,24 (s, 2H, $CH_2$), 6,75 (s a, 1H, NH), 7,22 (s a, 1H, NH), 7,25 - 7,37 (m, 4H, Ar), 7,42 - 7,53 (m, 3H, Ar); $^{13}$C RMN (DMSO-$d_6$) δ 24,69, 27,56, 31,50, 44,78, 54,08, 62,60, 69,45, 81,42, 114,97, 115,18, 126,52, 127,57, 129,71, 130,03, 133,27, 134,86, 142,40, 153,42, 168,12, 169,85, 172,94; LCMS MH = 455.

Etapa 2: A una solución de éster terc-butílico del ácido 4-carbamoil-2-[4-(4-hidroximetil-benciloxi)-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-butírico (250 mg, 0,55 mmol) en diclorometano (5 ml), enfriada en un baño de hielo a 0 ºC, se le añadió *N,N*-diisopropiletilamina (115 µl, 0,66 mmol) seguido de cloruro de metanosulfonilo (47 µl, 0,605 mmol). Después de 5 minutos, la mezcla se dejó calentar hasta la temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante aproximadamente 45 minutos a temperatura ambiente, y después se añadió más cantidad de MsCl (20 µl). La reacción se completó después de 10 minutos según se determinó por LCMS. La mezcla en bruto se concentró y el residuo se secó adicionalmente en horno de vacío a 40 ºC durante una noche para dar el producto en bruto en forma de un sólido de color blanco (320 mg). El análisis por LCMS indicó que el sólido obtenido contenía una mezcla aproximadamente 5:1 de éster terc-butílico del ácido 4-carbamoil-2-[4-(4-metanosulfoniloximetil-benciloxi)-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-butírico y éster terc-butílico del ácido 4-carbamoil-2-[4-(4-clorometil-benciloxi)-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-butírico (MH = 533 y 473, respectivamente). La mezcla se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. A una solución del producto en bruto (293 mg, 0,55 mmol, suponiendo un rendimiento cuantitativo de la etapa anterior) y N,*N*-diisopropiletilamina (240 µl, 1,375 mmol) en acetonitrilo (5 ml), se le añadió 1,1-dióxido de tiomorfolina (82 mg, 0,605 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 45 minutos y después se añadió más cantidad de 1,1-dióxido de tiomorfolina (82 mg, 0,605 mmol). Después de 3 horas, la mezcla se calentó a reflujo durante aproximadamente 4 horas y después se agitó a temperatura ambiente durante 2 días. Los volátiles se retiraron al vacío y el residuo se repartió entre EtOAc (150 ml) y $NaHCO_3$ 1 N (30 ml). La capa acuosa se lavó con más cantidad de EtOAc (150 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron ($Na_2SO_4$), y se concentraron en un evaporador rotatorio para dar éster terc-butílico del ácido 4-carbamoil-2-{4-[4-(1,1-dioxo-1-tiomorfolin-4-ilmetil)-benciloxi]-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butírico en forma de un sólido de color blanquecino (340 mg). LCMS MH = 572. El sólido se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 3: A una solución agitada de éster terc-butílico del ácido 4-carbamoil-2-{4-[4-(1,1-dioxo-1-tiomorfolin-4-ilmetil)-benciloxi]-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butírico (230 mg, 0,40 mmol) en THF (10 ml), se le añadió una solución 1 M de KO*t*Bu (402 µl, 0,402 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 2 horas, y después se añadió más cantidad de KO*t*Bu (100 µl). Después de aproximadamente otras 2,5 horas, la mezcla de reacción se enfrió en un baño de hielo y después se transfirió a una solución acuosa 1 N de HCl. La mezcla se concentró a sequedad y el residuo se disolvió de nuevo en una cantidad mínima de DMF y HCl 1 N (1:1) y se filtró. El filtrado que contenía el producto en bruto se purificó por inyección en una columna para HPLC preparativa C-18. El producto se eluyó con un gradiente de acetonitrilo/agua (ácido fórmico al 0,1 % en ambas fases móviles) y las fracciones se recogieron por activación de masas. Las fracciones deseadas se combinaron y se concentraron al vacío para dar 3-{4-[4-(1,1-Dioxo-1-tiomorfolin-4-ilmetil)-benciloxi]-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-

piperidin-2,6-diona en forma de un sólido de color blanco (113 mg, rendimiento del 56 %): HPLC: Waters Symmetry $C_{18}$, 5 µm, 3,9 x 150 mm, 1 ml/min, 240 nm, 20/80 de acetonitrilo/$H_3PO_4$ al 0,1 %, 4,91 min (97,5 %); p.f.: 156-158 ºC; $^1$H RMN (DMSO-$d_6$) δ 1,89 - 2,04 (m, 1H, CHH), 2,35 - 2,48 (m, 1H, CHH), 2,52 - 2,64 (m, 1H, CHH), 2,74 - 3,01 (m, 5H, $2CH_2$, CHH), 3,03 - 3,16 (m, 4H, $2CH_2$), 3,68 (s, 2H, $CH_2$), 4,25 (d, J = 17,6 Hz, 1H, CHH), 4,42 (d, J = 17,4 Hz, 1H, CHH), 5,11 (dd, J = 5,1, 13,2 Hz, 1H, CH), 5,23 (s, 2H, $CH_2$), 7,25 - 7,40 (m, 4H, Ar), 7,42 - 7,56 (m, 3H, Ar), 10,97 (s, 1H, NH); $^{13}$C RMN (DMSO-$d_6$) δ 21,24, 30,06, 43,97, 48,93, 49,12, 50,46, 58,16, 68,23, 113,87, 114,13, 126,60, 127,76, 128,70, 128,83, 132,18, 134,44, 136,40, 152,36, 166,87, 169,84, 171,71; LCMS MH = 498; Anál calc. para $C_{25}H_{27}N_3O_6S$: C, 60,35; H, 5,47; N, 8,44; S, 6,44, Observado: C, 55,59; H, 5,24; N, 7,92; S, 5,96.

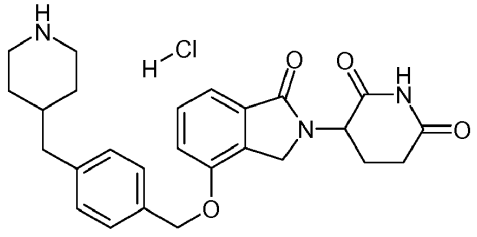
5.14 ÉSTER TERC-BUTÍLICO DEL ÁCIDO 4-{4-[2-(2,6-DIOXO-PIPERIDIN-3-IL)-1-OXO-2,3-DIHIDRO-1H-ISOINDOL-4-ILOXIMETIL]-BENCIL}-PIPERIDIN-1-CARBOXÍLICO



Etapa 1: A la solución en THF de éster metílico del ácido 4-carbamoil-4-(4-hidroxi-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-butírico (0,45 g, 1,5 mmol), se le añadieron resina de trifenil fosfina (1,75 g, 1,6 mmol/g de carga, 2,86 mmol) y DIAD (0,55 ml, 2,86 mmol) a 0 ºC. Después de agitarse a 0 ºC durante 10 minutos, a la mezcla se le añadió éster terc-butílico del ácido 4-(4-hidroximetil-bencil)-piperidin-1-carboxílico, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró y se extrajo con EtOAc (30 ml) y $Na_2CO_3$ (20 ml). La capa orgánica se lavó con agua (20 ml) y salmuera (20 ml), y se concentró. El aceite resultante se purificó sobre columna de gel de sílice para dar éster terc-butílico del ácido 4-{4-[2-(1-carbamoil-3-metoxicarbonil-propil)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-iloximetil]-bencil}-piperidin-1-carboxílico en forma de un aceite (0,85 g, 90 %).

Etapa 2: A la solución en THF (20 ml) de éster terc-butílico del ácido 4-{4-[2-(1-carbamoil-3-metoxicarbonil-propil)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-iloximetil]-bencil}-piperidin-1-carboxílico (0,85 g, 1,5 mmol), se le añadió t-butóxido potásico (0,16 g, 1,5 mmol) a 0 ºC. La mezcla se agitó durante 15 minutos a 0 ºC y se inactivó con 5 ml de una solución 1 N de HCl seguido de 15 ml de una solución saturada de $NaHCO_3$. La mezcla se extrajo con EtOAc (20 ml). La capa orgánica se concentró al vacío. El aceite resultante se purificó sobre columna de gel de sílice eluida con $CH_2Cl_2$ y metanol para dar éster terc-butílico del ácido 4-{4-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-iloximetil]-bencil}-piperidin-1-carboxílico en forma de un aceite (660 mg, 80 %). p.f.: 180-182 ºC. HPLC: Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 mm, 5 micrómetros, 1 ml/min, 240 nm, gradiente de acetonitrilo/$H_3PO_4$ al 0,1 % en $H_2O$ de 5/95 a 100/0 en 5 min y mantenido a 100/0 durante 5 min: $t_R$ = 7,69 min (98 %).$^1$H RMN (DMSO-$d_6$) δ 0,92 - 1,12 (m, 2H, $CH_2$), 1,16-1,24 (m, 1H, CHH), 1,38 (s, 9H, $CH_3$, $CH_3$,$CH_3$), 1,46 - 1,58 (m, 2H, $CH_2$), 1,59 - 1,74 (m, 1H, CH), 1,89 - 2,06 (m, 1H, CHH), 2,35 - 2,47 (m, 1H, CHH), 2,56 - 2,71 (m, 4H, $CH_2$, CHH, CHH), 2,79 - 3,01 (m, 1H, CHH), 3,79 - 4,00 (m, 2H, $CH_2$), 4,18 - 4,51 (m, 2H, $CH_2$), 5,01 - 5,16 (m, 1H, NCH), 5,20 (s, 2H, $CH_2$), 7,20 (d, J = 8,1 Hz, 2H, Ar), 7,28 - 7,36 (m, 2H, Ar), 7,32 - 7,32 (m, 1H, Ar), 7,40 (d, J = 8,1 Hz, 2H, Ar), 7,43 - 7,56 (t, J = 8,3 Hz, 1H, Ar), 10,91 - 11,07 (m, 1H, NH). $^{13}$C RMN (DMSO-$d_6$) δ 22,29, 28,01, 31,13, 31,39, 37,18, 41,74, 45,02, 51,51, 69,40, 78,31, 114,90, 115,13, 127,64, 129,06, 129,74, 129,89, 133,24, 134,00, 139,87, 153,46, 153,74, 167,94, 170,91, 172,76; LCMS MH = 548, Anál calc. para $C_{31}H_{37}N_3O_6$+ 0,8 $H_2O$: C, 66,25; H, 6,92; N, 7,48; Observado: C, 66,09; H, 6,83; N, 7,67.

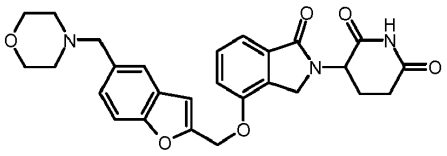
5.15 HIDROGENOCLORURO DE 3-[1-OXO-4-(4-PIPERIDIN-4-ILMETIL-BENCILOXI)-1,3-DIHIDRO-ISOINDOL-2-IL]-PIPERIDIN-2,6-DIONA



A la solución en $CH_2Cl_2$ (10 ml) de éster terc-butílico del ácido 4-{4-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-iloximetil]-bencil}-piperidin-1-carboxílico (0,5 g, 1,0 mmol), se le añadió hidrógeno cloruro en solución de éter (2,0 M, 5 ml, 10 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se filtró. El sólido resultante se agitó con éter para dar hidrogenocloruro de 3-[1-oxo-4-(4-piperidin-4-ilmetil-benciloxi)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-piperidin-2,6-diona en forma de un sólido de color blanco (194 mg, 50 %). p.f.: 200-202 ºC.

HPLC: Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 mm, 5 micrómetros,1 ml/min, 240 nm, gradiente de acetonitrilo/$H_3PO_4$ al 0,1 % en H2O de 5/95 a 100/0 en 5 min y mantenido a 100/0 durante 5 min: tR = 4,90 min (96 %). 1H RMN (DMSO-d6) δ 1,35 (d, J = 11,9 Hz, 2H, CH2), 1,62 - 1,73 (m, 2H, CH2), 1,74 - 1,87 (m, 1H, CH), 1,91 - 2,05 (m, 1H, CHH), 2,33 - 2,48 (m, 1H, CHH), 2,52 - 2,64 (m, 3H, CH2, CHH), 2,77 (d, J = 10,8 Hz, 2H, CH2), 2,84 - 3,01 (m, 1H, CHH), 3,21 (d, J = 12,1 Hz, 2H, CH2), 4,11 - 4,51 (m, 2H, CH2), 5,12 (dd, J = 5,1, 13,2 Hz, 1H, NCH), 5,21 (s, 2H, CH2), 7,21 (d, J = 8,1 Hz, 2H, Ar), 7,28 - 7,37 (m, 2H, Ar), 7,42 (d, J = 8,1 Hz, 2H, Ar), 7,45 - 7,54 (m, 1H, Ar), 8,50 - 8,75 (m, 1H, HCl), 8,80 - 9,02 (m, 1H, HCl), 10,97 (s, 1H, NH); 13C RMN (DMSO-d6) δ 22,31, 28,04, 31,14, 34,82, 41,23, 42,89, 45,01, 51,51, 69,34, 114,93, 115,16, 127,71, 129,09, 129,76, 129,87, 133,24, 134,25, 139,25, 153,43, 167,92, 170,91, 172,78; LCMS MH = 448, Anál calc. para C26H29N3O4HCl + 1,1 H2O: C, 61,98; H, 6,44; N, 8,34; Cl, 7,04; Observado: C, 61,96; H, 6,63; N, 8,00; Cl, 7,06.

5.16 3-(4-((5-(MORFOLINOMETIL)BENZOFURAN-2-IL)METOXI)-1-OXOSIOINDOLIN-2-IL)PIPERIDIN-2,6-DIONA



Etapa 1: Se añadió en una porción hexametilenotetramina (14,0 g, 100 mmol) en una atmósfera de $N_2$ a una solución agitada de 4-hidroxibenzaldehído (12,2 g, 100 mmol) en ácido trifluoroacético (100 ml). Después de la adición, la mezcla se calentó en un baño de aceite a 90 ºC durante 24 horas. La reacción se interrumpió con 140 ml de HCl 3 N y se enfrió a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se extrajo con $CH_2Cl_2$ (4 x 100 ml) y la solución combinada de $CH_2Cl_2$ se concentró. Se añadió etanol (15 ml) al residuo a 40 ºC y después se enfrió en un baño de hielo durante 30 minutos. La mezcla se filtró y el sólido se lavó con etanol frío (10 ml) para dar 5-formilsalicilaldehído (5,0 g, rendimiento del 33 %): $^1$H RMN (DMSO-$d_6$) δ 7,16 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,00-8,04 (dd, J = 2,4 y 8,7 Hz, 1H), 8,21 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 9,89 (s, 1H), 10,34 (s, 1H), 11,79 (s, 1H).

Etapa 2: Una mezcla de 5-formilsalicilaldehído (3,9 g, 26,0 mmol), bromoacetato de etilo (4,4 g, 26,0 mmol), carbonato potásico (5,4 g, 39,0 mmol) y tamiz molecular (3,9 g) en DMF (40 ml) se calentó en un baño de aceite a 85 ºC durante 2 horas y después a 120 ºC durante 5 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con EtOAc (100 ml). La mezcla se filtró y el sólido se lavó EtOAc (50 ml). El filtrado se lavó con agua (3 x 50 ml) y salmuera (50 ml), y se secó. El disolvente se retiró y el residuo se agitó con éter (20 ml) y hexano (20 ml) para dar 5-formilbenzofuran-2-carboxilato de etilo (3,3 g, rendimiento del 59 %): $^1$H RMN (DMSO-$d_6$) δ1,35 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 4,35-4,42 (c, J = 6,9 Hz, 2H), 7,92-7,95 (m, 2H), 8,03-8,07 (dd, J = 1,5 y 8,7 Hz, 1H), 8,42 (a, 1H), 10,10 (s, 1H).

Etapa 3: Se añadió morfolina (1,2 g, 13,8 mmol) a una solución agitada de 5-formilbenzofuran-2-carboxilato de etilo (1,5 g, 6,9 mmol) en metanol (60 ml). Se añadió un tamiz molecular (4 A, 1,5 g) seguido de ácido acético (0,4 g, 6,9 mmol) y cianoborohidruro sódico (0,7 g, 10,3 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se filtró y el sólido se lavó con metanol (40 ml). El filtrado se concentró y el residuo se disolvió en EtOAc (100 ml). La solución de EtOAc se lavó con $NaHCO_3$ sat. (30 ml) y salmuera (30 ml), y se secó ($K_2CO_3$). El disolvente se retiró y el residuo se purificó por cromatografía ($SiO_2$, EtOAc:$CH_2Cl_2$, 40:60) para dar éster etílico del ácido 5-morfolin-4-ilmetil-benzofuran-2-carboxílico (1,2 g, rendimiento del 61 %): $^1$H RMN ($CDCl_3$) δ 1,43 (t, J = 6,9 Hz, 3H), 2,45 (t, J = 4,5 Hz, 4H), 3,58 (s, 2H), 3,71 (t, J = 4,5 Hz, 4H), 4,41-4,48 (c, J = 6,9 Hz, 2H), 7,42-7,45 (dd, J = 1,8 y 8,7 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 0,9 Hz, 1H).

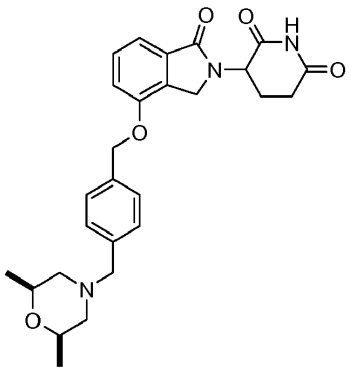
Etapa 4: Una solución de $LiAlH_4$/THF (1 M, 8 ml, 8,0 mmol) en THF (10 ml) se enfrió en un baño de hielo a 5 ºC. Una solución de éster etílico del ácido 5-morfolin-4-ilmetil-benzofuran-2-carboxílico (1,8 g, 6,2 mmol) en THF (20 ml) se añadió gota a gota a 5-10 ºC. Después de la adición, la mezcla se agitó en un baño de hielo durante 30 minutos. La mezcla de reacción se inactivó cuidadosamente con $Na_2CO_3$ sat. (50 ml) en un baño de hielo y la mezcla se diluyó con $CH_2Cl_2$ (50 ml). La capa ac. se extrajo $CH_2Cl_2$ (3 x 40 ml) y la solución combinada de $CH_2Cl_2$ se lavó con $NaHCO_3$ sat. (40 ml) y salmuera (40 ml) y se secó. El disolvente se retiró y el residuo se purificó por cromatografía ($SiO_2$, $CH_3OH$:$CH_2Cl_2$ 5:95) para dar (5-morfolin-4-ilmetil-benzofuran-2-il)-metanol (1,3 g, rendimiento del 86 %): $^1$H RMN ($CDCl_3$) δ 2,45 (t, J = 4,5 Hz, 4H), 2,70 (a, 1H), 3,55 (s, 2H), 3,71 (t, J = 4,8 Hz, 4H), 4,74 (s, 2H), 6,59 (s, 1H), 7,20-7,24 (dd, J = 1,5 y 8,4 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 1,2 Hz, 1H).

Etapa 5: Se añadió lentamente azodicarboxilato de diisopropilo (0,8 g, 4,1 mmol) a una suspensión agitada de trifenilfosfina unida a polímero (3,5 g, 4,4 mmol) en THF (40 ml) a 3-5 ºC. Después de agitarse a 3 ºC durante 10 minutos, se añadió lentamente una solución de 5-amino-4-(4-hidroxi-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (0,8 g, 2,7 mmol) y 5-morfolin-4-ilmetil-benzofuran-2-il)-metanol (0,9 g, 3,6 mmol) en THF (60 ml) a 3-6 ºC. Después de agitarse a 3 ºC durante 5 minutos, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se filtró y el sólido se lavó con $CH_2Cl_2$ (40 ml). El filtrado se concentró y el residuo se disolvió en $CH_2Cl_2$ (100 ml), se lavó con $NaHCO_3$ sat. (40 ml), agua (2 x 30 ml) y salmuera (30 ml), y se secó ($K_2CO_3$). El disolvente se retiró y el residuo se purificó por cromatografía ($SiO_2$, $CH_3OH$:$CH_2Cl_2$ 5:95) para dar 5-amino-4-(4-((5-morfolinometil)benzofuran-2-il)metoxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (0,9 g, rendimiento del 64 %): $^1$H RMN ($CDCl_3$) δ 2,13-2,47 (m, 8H), 3,57 (s, 2H), 3,63 (s, 3H), 3,70-3,72 (m, 4H), 4,35 (d, J = 17,7 Hz, 1H), 4,44 (d,

J = 17,7 Hz, 1H), 4,86-4,91 (d, J = 5,7 y 8,7 Hz, 1H), 5,24 (s, 2H), 5,36 (a, 1H), 6,30 (a, 1H), 6,77 (s, 1H), 7,17-7,19 (dd, J = 1,8 y 6,9 Hz, 1H), 7,28-7,31 (dd, J = 1,5 y 8,4 Hz, 1H), 7,41-7,48 (m, 3H), 7,52 (d, J = 1,2 Hz, 1H).

Etapa 6: Una solución de t-butóxido potásico/THF (1 M, 1,9 ml, 1,9 mmol) se añadió lentamente a una solución agitada de 5-amino-4-(4-((5-morfolinometil)benzofuran-2-il)metoxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (0,9 g, 1,7 mmol) en THF (25 ml) a 5 ºC. La mezcla de reacción se agitó a 5 ºC durante 1 h y después se inactivó con $NH_4Cl$ sat. (5 ml). La mezcla se agitó con $CH_2Cl_2$ (50 ml) y agua (15 ml). La capa acuosa se extrajo con $CH_2Cl_2$ (30 ml), y la solución combinada de solución de $CH_2Cl_2$ se lavó con salmuera (30 ml) y se secó ($K_2CO_3$). El disolvente se retiró y el residuo se purificó por cromatografía ($SiO_2$, $CH_3OH$:$CH_2Cl_2$ 5:95) para dar 3-(4-((5-morfolinometil)benzofuran-2-il)metoxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona (0,2 g, rendimiento del 25 %): p.f. 233-235 ºC; $^1$H RMN (DMSO-$d_6$) δ 1,95-2,09 (m, 1H), 2,35-2,59 (m, 6H), 2,89-2,92 (m, 1H), 3,54-3,57 (m, 6H), 4,25 (d, J = 15 Hz, 1H), 4,36 (d, J = 18 Hz, 1H), 5,07-5,13 (dd, J = 6 y 12 Hz, 1H), 5,42 (s, 2H), 7,08 (s, 1H), 7,27-7,57 (m, 6H), 10,96 (s, 1H); $^{13}$C RMN (DMSO-$d_6$) δ 22,28, 31,16, 45,03, 51,56, 53,06, 62,32, 62,52, 66,15, 107,05, 110,80, 115,14, 115,66, 121,61, 126,00, 127,48, 129,81, 129,95, 132,58, 133,41, 152,80, 152,95, 153,82, 167,88, 170,93, 172,79; Calc. para $C_{27}H_{27}N_3O_6$ + 1,0 $H_2O$: C, 63,90; H, 5,76; N, 8,28, Observado: C, 63,97; H, 5,40; N, 8,20.

5.17 3-(4-(4-(((2S,6R)-2,6-DIMETILMORFOLIN)METIL) BENCILOXI)-1-OXOISOINDOLIN-2-IL)PIPERIDIN-2,6-DIONA



Etapa 1: En un matraz de FR de 250 ml se suspendieron L-glutamina α-terc-butil éster (7,83 g, 32,8 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (11,46 ml, 65,6 mmol) en acetonitrilo (100 ml) a temperatura ambiente. La suspensión se agitó durante aproximadamente 10 minutos y después se añadió gota a gota una solución de 2-(bromometil)-3-(terc-butildimetilsililoxi)benzoato de metilo (11,4 g, 29,8 mmol) en acetonitrilo (20 ml) durante aproximadamente 10 minutos. La mezcla de reacción se calentó en un baño de aceite a un reflujo lento (80 ºC) durante 4 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente durante aproximadamente 1 hora y después se añadió una solución de fluoruro de cesio (4,53 g, 29,8 mmol) en agua (15 ml). La mezcla resultante se agitó vigorosamente a temperatura ambiente durante aproximadamente 1 hora momento en el que el análisis por LCMS indicó que la destilación estaba completa. La mezcla de reacción se diluyó con acetonitrilo y se filtró para retirar los sólidos sin disolver. Los sólidos se lavaron con más cantidad de acetonitrilo. El filtrado y los lavados (volumen total 200 ml) se diluyeron adicionalmente con EtOAc (300 ml), se transfirieron a un embudo de decantación de 1 l, y se lavaron con $KH_2PO_4$ acuoso 0,5 N (100 ml, pH ~5). A la capa acuosa se le añadió en porciones HCl 1 N (~20 ml, el pH cambió de pH 7-8 a pH ~5 usando papel de pH). Se añadieron NaCl (~10 g) y EtOAc (~200 ml) a la capa acuosa. La mezcla se agitó vigorosamente en un embudo de decantación. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron ($Na_2SO_4$), y se concentraron en un evaporador rotatorio para dar 15 g de un sólido de color blanquecino. Este sólido que contenía el producto en bruto se suspendió en acetonitrilo (200 ml) y la suspensión se calentó en un baño de aceite a reflujo (85 ºC) durante 30 minutos con agitación. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente durante 1 hora y después se maduró a 4 ºC durante 2 horas más. El sólido formado se recogió por filtración por succión. El sólido restante en el matraz se transfirió en un embudo con filtro usando algo de MTBE. La torta se lavó con más cantidad de MTBE (volumen de filtrado total ~300 ml), se secó por succión, y después se puso en un horno de vacío a 40 ºC durante varias horas para proporcionar 5-amino-2-(4-hidroxi-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de *terc*-butilo en forma de un sólido de color blanco (7,3 g rendimiento del 72 %, ajustado para la pureza del material de partida y el producto): HPLC: Waters Symmetry $C_{18}$, 5 µm, 3,9 x 150 mm, 1 ml/min, 240 nm, 30/70 de acetonitrilo/$H_3PO_4$ al 0,1 %, 2,91 min (96,9 %); p.f.: 198-200 ºC; $^1$H RMN (DMSO-$d_6$) δ 1,39 (s, 9H, tBu), 1,93 - 2,14 (m, 3H, $CH_2$, CHH), 2,15 - 2,33 (m, 1H, CHH), 4,35 (s, 2H, $CH_2$), 4,61 - 4,83 (m, 1H, CH), 6,76 (s a, 1H, NH), 6,97 - 7,07 (m, 1H, Ar), 7,11 - 7,20 (m, 1H, Ar), 7,26 (s a, 1H, NH), 7,29 - 7,36 (m, 1H, Ar), 10,10 (s, 1H, OH); $^{13}$C RMN (DMSO-$d_6$) δ 24,81, 27,56, 31,44, 44,71, 54,02, 81,38, 113,72, 117,96, 127,99, 129,36, 133,36, 152,50, 168,36, 169,88, 172,94; LCMS MH = 335; Anál calc. para $C_{17}H_{22}N_2O_5$ + 0,19 $H_2O$: C, 60,45; H, 6,68; N, 8,29, Observado: C, 60,44; H, 6,62; N, 8,27.

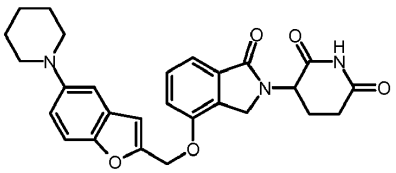
Etapa 2: En un matraz de FR de 250 ml se suspendieron 5-amino-2-(4-hidroxi-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de *terc*-butilo (3 g, 8,79 mmol) y trifenil fosfina en poliestireno (1,6 mmol/g de resina, 10,99 g, 17,59 mmol) en THF (100 ml, 1220 mmol) a temperatura ambiente. La resina se dejó hinchar con agitación suave durante 5 minutos y después la mezcla se enfrió en un baño de hielo a 0 ºC. A la mezcla se le añadió DIAD (3,42 ml, 17,59 mmol)

usando una jeringa de una manera gota a gota rápida. Después de 10 minutos, se añadió en una porción (4-(clorometil)fenil)metanol (2,066 g, 13,19 mmol) en forma de un sólido. El baño de hielo se retiró y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. La resina se filtró por succión y se aclaró en un embudo con filtro con lavados sucesivos de diclorometano y MeOH (2 x, ~50 ml de lavado cada vez). Los filtrados combinados y los lavados se concentraron al vacío para dar un jarabe que se repartió entre EtOAc (~300 ml) y agua (~100 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó ($Na_2SO_4$), y se concentró al vacío para dar el producto en bruto en forma de un aceite de color castaño (~10 g). El aceite se purificó en una columna ultrarrápida de $SiO_2$ (CombiFlash, columna prerrellenada de 330 g de $SiO_2$, MeOH del 0 % al 5 % en gradiente de diclorometano) para dar 5-amino-2-(4-(4-(clorometil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de terc-butilo en forma de una espuma de color blanco que se trituró en un polvo fino (3,6 g, rendimiento del 87 %); $^1$H RMN (DMSO-$d_6$) δ 1,39 (s, 9H, tBu), 2,00 - 2,14 (m, 3H, CHH, $CH_2$), 2,14 - 2,35 (m, 1H, CHH), 4,43 (s, 2H, $CH_2$), 4,70 (dd, J = 4,7, 10,4 Hz, 1H, CH), 4,78 (s, 2H, $CH_2$), 5,27 (s, 2H, $CH_2$), 6,66 - 6,83 (m, 1H, NH), 7,18 - 7,28 (m, 1H, NH), 7,29 (d, J = 2,3 Hz, 1H, Ar), 7,32 (d, J = 2,6 Hz, 1H, Ar), 7,40 - 7,58 (m, 5H, Ar); $^{13}$C RMN (DMSO-$d_6$) δ 24,69, 27,56, 31,50, 44,78, 45,83, 54,08, 69,13, 81,41, 114,91, 115,26, 127,92, 129,00, 129,73, 130,03, 133,31, 136,78, 137,38, 153,35, 168,09, 169,85, 172,93.

Etapa 3: A una solución de 5-amino-2-(4-(4-(clorometil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de *terc*-butilo (250 mg, 0,529 mmol) en acetonitrilo (10 ml), se le añadieron (2S,6R)-2,6-dimetilmorfolina (183 mg, 1,586 mmol) y DIEA (0,138 ml, 0,793 mmol). La mezcla resultante se agitó a 60 ºC durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío y se secó adicionalmente en un horno de vacío para dar 5-amino-2-(4-(4-(((2S,6R)-2,6-dimetilmorfolino)metil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de *terc*-butilo en forma de un sólido vítreo transparente (360 mg). LCMS MH = 552. El sólido se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional

Etapa 4: Se recogió 5-amino-2-(4-(4-(((2S,6R)-2,6-dimetilmorfolino)metil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de *terc*-butilo (0,528 mmol, se asume un rendimiento teórico de la etapa anterior) en THF seco (5 ml). A la solución agitada a temperatura ambiente, se añadió gota a gota KO*t*Bu (0,581 ml, 0,581 mmol, 1,0 M en THF). La mezcla resultante (solución transparente de color amarillo pálido) se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. Se añadieron 1,1 equiv. de KO*t*Bu (0,581 ml, 0,581 mmol, THF 1,0 M) y la mezcla se agitó durante 1 hora más (el análisis por LCMS indicó que la reacción estaba completa). La mezcla de reacción se enfrió en hielo y después se transfirió en porciones en un matraz con ácido fórmico 2 M en MeCN (50 ml). La mezcla de reacción en bruto se concentró al vacío para dar un residuo oleoso que se disolvió en una mezcla de agua mínima/DMF (~2 ml/8 ml) y se filtró, y el filtrado que contenía el producto en bruto se purificó por inyección en una columna para HPLC preparativa C-18. El producto se eluyó con un gradiente de acetonitrilo/agua (ácido fórmico al 0,1 % en ambas fases móviles, MeCN del 5 al 30 % durante 12 minutos) y las fracciones se recogieron por activación de masas. Las fracciones deseadas se combinaron y se concentraron al vacío para dar 3-(4-(4-(((2S,6R)-2,6-dimetilmorfolino)metil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona en forma de un sólido de color blanco (55 mg, rendimiento del 22 % durante la etapa 3 y la etapa 4): HPLC: Waters Symmetry $C_{18}$, 5 µm, 3,9 x 150 mm, 1 ml/min, 240 nm, grad. del 5 % al 95 % en 10 min, acetonitrilo/$H_3PO_4$ al 0,1 %, 5,84 min (95,6 %); p.f.: 164-166 ºC; $^1$H RMN (DMSO-$d_6$) δ 1,00 (s, 3H, $CH_3$), 1,02 (s, 3H, $CH_3$), 1,52 - 1,74 (m, 2H, CHH, CHH), 1,88 - 2,12 (m, 1H, CHH), 2,32 - 2,47 (m, 1H, CHH), 2,53 - 2,62 (m, 1H, CHH), 2,62 - 2,71 (m, 2H, CHH, CHH), 2,83 - 3,03 (m, 1H, CHH), 3,44 (s, 2H, $CH_2$N), 3,48 - 3,63 (m, 2H, $_2$ x CH), 4,25 (d, J = 17,4 Hz, 1H, CHH), 4,42 (d, J = 17,6 Hz, 1H, CHH), 5,11 (dd, J = 5,1, 13,2 Hz, 1H, CH), 5,23 (s, 2H, C $H_2$O), 7,20 - 7,39 (m, 4H, Ar), 7,39 - 7,59 (m, 3H, Ar), 10,97 (s, 1H, NH); $^{13}$C RMN (DMSO-$d_6$) δ 18,93, 22,33, 31,18, 45,06, 51,55, 58,89, 61,66, 69,39, 70,94, 114,96, 115,22, 127,63, 128,95, 129,80, 129,92, 133,30, 135,25, 137,69, 153,49, 167,99, 170,96, 172,81; LCMS MH = 478; Anál calc. para $C_{27}H_{31}N_3O_5$ + 0,34 $H_2O$: C, 67,05; H, 6,60; N, 8,69; $H_2O$, 1,27, Observado: C, 67,20; H, 6,63; N, 8,52; $H_2O$, 1,27.

5.18 3-(1-OXO-4-((5-(PIPERIDIN-1-IL)BENZOFURAN-2-IL)METOXI)ISOINDOLIN-2-IL)-PIPERIDIN-2,6-DIONA



Etapa 1: Una mezcla de 5-nitrobenzofuran-2-carboxilato de metilo (5,0 g, 21,2 mmol) y Pd al 10 %/C (05, g) en EtOAc (300 ml) se hidrogenó a 344,74 kPa (50 psi) durante una noche. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y se lavó con EtOAc (100 ml). El filtrado se concentró y el residuo se purificó por cromatografía ($SiO_2$, EtOAc:Hexano, 4:6) para dar 5-aminobenzofuran-2-carboxilato de etilo (4,5 g, rendimiento del 100 %): $^1$H RMN ($CDCl_3$) δ 1,41 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 3,68 (a, 2H), 4,38-4,45 (c, J = 7,2 Hz, 2H), 6,80-6,84 (dd, J = 2,4 y 9,0 Hz, 1H), 6,88 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,35-7,36 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 7,38 (s, 1H).

Etapa 2: Se añadió N,N-diisopropiletilamina (3,8 g, 29,2 mmol) a una solución agitada de 5-aminobenzofuran-2-carboxilato de etilo (2,5 g, 12,2 mmol) y 1,5-dibromopentano (5,0 g, 21,9 mmol) en tolueno (40 ml). La mezcla resultante se calentó en un baño de aceite a 110 ºC durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró y el sólido se lavó con tolueno (25 ml). El filtrado se concentró y el residuo se purificó por cromatografía ($SiO_2$, EtOAc:Hexano, 1:9) para dar 5-piperidin-1-il-benzofuran-2-carboxilato de etilo (3,0 g, 89 %); $^1$H RMN ($CDCl_3$) δ 1,42 (t, J = 6,2 Hz, 3H), 1,53-1,61 (m, 2H), 1,71-1,79 (m, 4H), 3,09-3,13 (t, J = 5,4 Hz, 4H), 4,39-

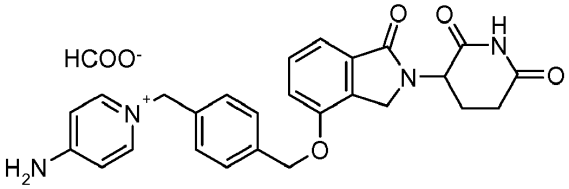
4,46 (c, J = 6,9 Hz, 2H), 7,09-7,10 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,15-7,19 (dd, J = 2,7 y 9,3 Hz, 1H), 7,42-7,46 (m, 2H).

Etapa 3: Una solución de $LiAlH_4$/THF (1 M, 11 ml, 11 mmol) en THF (10 ml) se enfrió a 3 ºC. Una solución de 5-piperidin-1-il-benzofuran-2-carboxilato de etilo (2,9 g, 10,7 mmol) en THF (30 ml) se añadió lentamente a 3-10 ºC. La mezcla de reacción se agitó a 3 ºC durante 30 minutos y después se inactivó con $Na_2CO_3$ sat. (50 ml). La mezcla se agitó con $CH_2Cl_2$ (50 ml) y la capa acuosa se extrajo con $CH_2Cl_2$ (3 x 40 ml). La solución combinada de $CH_2Cl_2$ se lavó con $NaHCO_3$ sat. (40 ml) y salmuera (40 ml), y se secó. El disolvente se retiró y el residuo se purificó por cromatografía ($SiO_2$, EtOAc:$CH_2Cl_2$ 3:7) para dar (5-piperidin-1-il-benzofuran-2-il)-metanol (2,4 g, rendimiento del 95 %): $^1$H RMN ($CDCl_3$) δ 1,23-1,27 (m, 2H), 1,54-1,60 (m, 4H), 2,82 (a, 1H), 3,07 (t, J = 6,0 Hz, 4H), 4,68 (s, 2H), 6,45 (s, 1H), 6,95-7,00 (m, 2H), 7,29 (d, J = 9,0 Hz, 1H); $^{13}$C RMN ($CDCl_3$) δ 24,20, 26,14, 53,10, 58,11, 104,20, 108,83, 111,19, 117,01, 128,53, 149,07, 150,30, 156,94.

Etapa 4: Se añadió lentamente azodicarboxilato de diisopropilo (0,8 g, 4,1 mmol) a una suspensión agitada de trifenilfosfina unida a polímero (3,5 g, 4,4 mmol) en THF (40 ml) a 3-6 ºC. Después de agitarse a 3 ºC durante 10 minutos, se añadió lentamente una solución de 5-amino-4-(4-hidroxi-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (0,8 g, 2,7 mmol) y (5-piperidin-1-il-benzofuran-2-il)-metanol (0,8 g, 3,6 mmol) en THF (60 ml) a 3-6 ºC. Después de agitarse a 3 ºC durante 10 minutos, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se filtró y el sólido se lavó con $CH_2Cl_2$ (30 ml). El filtrado se concentró y el residuo se disolvió en $CH_2Cl_2$ (80 ml) y se lavó con $NaHCO_3$ sat. (40 ml), agua (2 x 35 ml) y salmuera (35 ml), y se secó. El disolvente se retiró y el residuo se purificó por cromatografía ($SiO_2$, $CH_3OH$:$CH_2Cl_2$ 3:97) para dar 5-amino-5-oxo-4-(1-oxo-4-((5-piperidin-1-il)benzofuran-2-il)metoxi)isoindolin-2-il)pentanoato de metilo (0,7 g, rendimiento del 51 %): $^1$H RMN ($CDCl_3$) δ 1,55-1,59 (m, 2H), 1,72-1,77 (m, 4H), 2,31-2,39 (m, 4H), 3,08-3,11 (m, 4H), 4,40 (d, J = 18 Hz, 1H), 4,44 (d, J = 18 Hz, 1H), 4,87-4,92 (dd, J = 6,0 y 9,0 Hz, 1H), 5,21 (s, 2H), 5,49 (s, 1H), 6,38 (s, 1H), 6,71 (s, 1H), 7,02-7,18 (m, 3H), 7,36-7,46 (m, 2H).

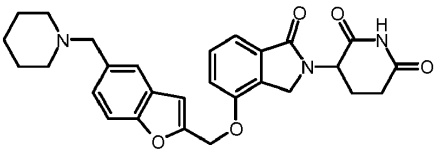
Etapa 5: Una solución de t-butóxido potásico/THF (1 M, 1,5 ml, 1,5 mmol) se añadió lentamente a una solución agitada de 5-amino-5-oxo-4-(1-oxo-4-((5-piperidin-1-il)benzofuran-2-il)metoxi)isoindolin-2-il)pentanoato de metilo (0,6 g, 1,2 mmol) en THF (20 ml) a 5 ºC, se agitó durante 30 minutos y después se inactivó con $NH_4Cl$ sat. (5 ml). La mezcla se agitó con $CH_2Cl_2$ (50 ml) y agua (15 ml). La capa acuosa se extrajo con $CH_2Cl_2$ (30 ml) y la solución combinada de $CH_2Cl_2$ se lavó con agua (30 ml) y se secó. El disolvente se retiró y el residuo se purificó por cromatografía ($SiO_2$, $CH_3OH$:$CH_2Cl_2$ 3:97) para dar 3-(1-oxo-4-((5-(piperidin-1-il)benzofuran-2-il)metoxi)isoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona (0,3 g, rendimiento del 43 %): p.f. 242-244 ºC; $^1$H RMN (DMSO-$d_6$) δ 1,09 (m,2H), 1,50-1,64 (m, 4H), 1,90-2,02 (m, 2H), 2,49-2,51 (m, 2H), 2,80-2,95 (m, 1H), 3,03-3,07 (m, 4H), 4,25 (d, J = 17,7 Hz, 1H), 4,35 (d, J = 17,4 Hz, 1H), 5,05-5,15 (m, 1H), 5,37 (s, 2H), 6,97-7,09 (m, 3H), 7,35-7,51 (m, 4H), 10,96 (s, 1H); $^{13}$C RMN (DMSO-$d_6$) δ 22,28, 23,78, 25,53, 31,16, 45,04, 51,51, 62,61, 107,29, 107,71, 111,12, 115,15, 116,69, 127,96, 129,78, 129,95, 133,40, 148,89, 149,23, 152,57, 152,99, 167,88, 170,93, 172,70; Calc. para $C_{27}H_{27}N_3O_5$ + 0,2 $H_2O$: C, 67,97; H, 5,79; N, 8,81, Observado: C, 67,88; H, 5,75; N, 8,62.

5.19 FORMATO DE 4-AMINO-1-{4-[2-(2,6-DIOXO-PIPERIDIN-3-IL)-1-OXO-2,3-DIHIDRO-1H-ISOINDOL-4-ILOXIMETIL]-BENCIL}-PIRIDINIO




Se añadió piridin-4-amina (0,82 g, 8,70 mmol) a una solución agitada de 5-amino-4-(4-(4-(clorometil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (0,75 g, 1,74 mmol) en DMF (15 ml) a 50 ºC durante tres horas. A la mezcla se le añadió carbonato potásico (0,24 g, 1,74 mmol), y la mezcla se calentó a 75 ºC durante cinco horas. La mezcla se purificó por HPLC preparativa para dar formiato de 4-amino-1-{4-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-iloximetil]-bencil}-piridinio en forma de un sólido de color pardo (0,20 g, rendimiento del 26 %); HPLC: Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 mm, 5 µm, 1 ml/min, 240 nm, gradiente de 10/90 a 95/5 en 5 min, isocrática a 95/5 en 5 min (acetonitrilo/$H_3PO_4$ al 0,1 %): 5,00 min (99,1 %); p.f.: 300-302 ºC; 1H RMN (DMSO-d6) δ 1,92 - 2,05 (m, 1H, CHH), 2,35 - 2,47 (m, 1H, CHH), 2,54 - 2,64 (m, 1H, CHH), 2,83 - 3,00 (m, 1H, CHH), 4,19 - 4,47 (m, 2H, CH2), 5,11 (dd, J = 5,1, 13,2 Hz, 1H, NCH), 5,26 (s, 2H, NH2 o CH2), 5,36 (s, 2H, CH2 o NH2), 6,86 (d, J = 7,4 Hz, 2H, CH2), 7,27 - 7,58 (m, 7H, Ar), 8,22 - 8,43 (m, 4H, Ar), 11,00 (s a, 1H, NH); 13C RMN (DMSO-d6) δ 22,35, 31,15, 45,09, 51,58, 59,39, 69,00, 109,56, 115,00, 115,36, 128,12, 128,32, 129,85, 129,94, 133,29, 135,35, 137,21, 142,93, 153,31, 158,57, 158,67, 168,02, 170,89, 172,80; LCMS M + = 457; Anál. Calc. para C26H25N4O4 HCOO: C, 64,53; H, 5,22; N, 11,15; Observado: C, 56,18; H, 5,07; N, 10,01.

5.20 3-(1-OXO-4-((5-PIPERIDIN-1-ILMETIL)BENZOFURAN-2-IL)METOXI)ISOINDOLIN-2-IL)PIPERIDIN-2,6-DIONA



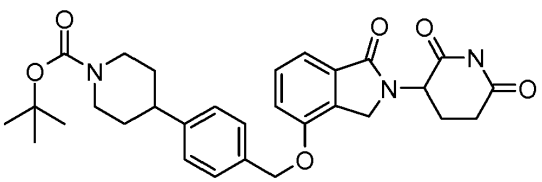
Etapa 1: Se añadió piperidina (1,2 g, 14,1 mmol) a una solución agitada de 5-formilbenzofuran-2-carboxilato de etilo (1,5 g, 6,9 mmol) en metanol (60 ml). Se añadió tamiz molecular (1,5 g) seguido de ácido acético (0,4 g, 6,9 mmol) y cianoborohidruro sódico (0,7 g, 10,3 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla se filtró y el sólido se lavó con metanol (40 ml). El filtrado se concentró y el residuo se disolvió en EtOAc (100 ml) y se lavó con $NaHCO_3$ sat. (35 ml) y salmuera (35 ml), y se secó ($K_2CO_3$). El disolvente se retiró y el residuo se purificó por cromatografía ($SiO_2$, $CH_3OH$:$CH_2Cl_2$ 3:97) para dar éster etílico del ácido 5-piperidin-1-ilmetil-benzofuran-2-carboxílico (1,0 g, rendimiento del 49 %): $^1$H RMN ($CDCl_3$) δ 1,40-1,48 (m, 3H), 1,57-1,64 (m, 4H), 2,44 (a, 1H), 3,60 (s, 2H), 3,97-3,98 (m, 2H), 4,40-4,47 (c, 2H), 7,40-7,63 (m, 4H).

Etapa 2: Una solución de éster etílico del ácido 5-piperidin-1-ilmetil-benzofuran-2-carboxílico (1,0 g, 3,4 mmol) en THF (15 ml) se añadió lentamente a una solución agitada de $LiAlH_4$/THF (1 M, 4,4 ml, 4,4 mmol) en THF (10 ml) a 5-8 ºC. Después de la adición, la mezcla se agitó a 5 ºC durante 30 minutos y después se inactivó con $Na_2CO_3$ sat. (50 ml). La mezcla se agitó con $CH_2Cl_2$ (50 ml) y la capa acuosa se extrajo con $CH_2Cl_2$ (2 x 30 ml). La solución combinada de $CH_2Cl_2$ se lavó con $NaHCO_3$ sat. (30 ml) y salmuera (30 ml), y se secó. El disolvente se retiró y el residuo se purificó por cromatografía ($SiO_2$, $CH_3OH$:$CH_2Cl_2$ 3:97) para dar (5-piperidin-1-ilmetil-benzofuran-2-il)-metanol (0,5 g, rendimiento del 63 %): $^1$H RMN ($CDCl_3$) δ 1,45-1,46 (m, 2H), 1,55-1,62 (m, 4H), 2,40 (s, 4H), 3,46 (s, 1H), 3,52 (s, 2H), 4,71 (s, 2H), 6,55 (s, 1H), 7,20 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,26 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,45 (s, 1H).

Etapa 3: Se añadió lentamente azodicarboxilato de diisopropilo (0,6 g, 3,1 mmol) a una suspensión agitada de trifenilfosfina unida a polímero (2,5 g, 3,1 mmol) en THF (40 ml) a 3-5 ºC. Después de agitarse a 3 ºC durante 10 minutos, se añadió lentamente una solución de 5-amino-4-(4-hidroxi-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (0,6 g, 2,0 mmol) y (5-piperidin-1-ilmetil-benzofuran-2-il)-metanol (0,5 g, 2,0 mmol) en THF (40 ml) a 3-6 ºC. La mezcla de reacción se agitó a 3 ºC durante 5 minutos y después se calentó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se filtró y el sólido se lavó con $CH_2Cl_2$ (40 ml). El filtrado se concentró y el residuo se disolvió en $CH_2Cl_2$ (100 ml) y se lavó con $NaHCO_3$ sat. (30 ml), agua (30 ml) y salmuera (30 ml), y se secó. El disolvente se retiró y el residuo se purificó por cromatografía ($SiO_2$, $CH_3OH$:$CH_2Cl_2$ 3:97) para dar 5-amino-5-oxo-4-(1-oxo-4-((5-(piperidin-1-ilmetil)benzofuran-2-il)metoxi)isoindolin-2-il)pentanoato de metilo (0,6 g, rendimiento del 56 %): $^1$H RMN ($CDCl_3$) δ 1,42-1,46 (m, 2H), 1,53-1,60 (m, 4H), 2,12-2,45 (m, 8H), 3,55 (s, 2H), 3,62 (s, 3H), 4,40 (d, J = 17,7 Hz, 1H), 4,44 (d, J = 17,7 Hz, 1H), 4,87-4,92 (dd, J = 5,7 y 8,7 Hz, 1H), 5,23 (s, 2H), 5,47 (s, 1H), 6,40 (s, 1H), 6,77 (s, 1H), 7,15-7,18 (dd, J = 2,1 y 6,6 Hz, 1H), 7,26-7,32 (m, 1H), 7,40-7,51 (m, 4H).

Etapa 4: Una mezcla de 5-amino-5-oxo-4-(1-oxo-4-((5-piperidin-1-ilmetil)benzofuran-2-il)metoxi)isoindolin-2-il)pentanoato de metilo (0,6 g, 1,1 mmol) y $K_2CO_3$ (0,2 g, 1,1 mmol) en DMF (10 ml) se calentó en un baño de aceite a 80 ºC durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se agitó con agua (10 ml) y EtOAc (10 ml). El sólido se recogió y se suspendió de nuevo en acetona (10 ml) y hexano (10 ml) para dar 3-(1-oxo-4-((5-piperidin-1-ilmetil)benzofuran-2-il)metoxi)isoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona (0,2 g, rendimiento del 50 %): p.f. 202-204 ºC; $^1$H RMN (DMSO-$d_6$) δ 1,46-1,47 (m, 6H), 1,96-2,00 (m, 1H), 2,31-2,58 (m, 6H), 2,84-2,96 (m, 1H), 3,48 (s, 2H), 4,25 (d, J = 17,4 Hz, 1H), 4,35 (d, J = 17,4 Hz, 1H), 5,06-5,13 (dd, J = 5,1 y 13,2 Hz, 1H), 5,41 (s, 2H), 7,07 (s, 1H), 7,23-7,27 (dd, J = 1,5 y 8,4 Hz, 1H), 7,34-7,37 (dd, J = 0,9 y 6,9 Hz, 1H), 7,46-7,53 (m, 4H), 10,96 (s, 1H); $^{13}$C RMN (DMSO-$d_6$) δ 22,25, 23,98, 25,50, 31,16, 45,03, 51,55, 53,74, 62,55, 62,70, 107,05, 110,68, 115,13, 115,65, 121,39, 125,89, 127,42, 129,81, 129,94, 133,41, 152,72, 152,97, 153,74, 167,88, 170,93, 172,79; Calc. para $C_{28}H_{29}N_3O_5$: C, 68,98; H, 6,00; N, 8,62, Observado: C, 68,67; H, 6,03; N, 8,53.

5.21 4-(4-((2-(2,6-DIOXOPIPERIDIN-3-IL)-1-OXOISOINDOLIN-4-ILOXI)METIL)FENIL) PIPERIDIN-1-CARBOXILATO DE TERC-BUTILO



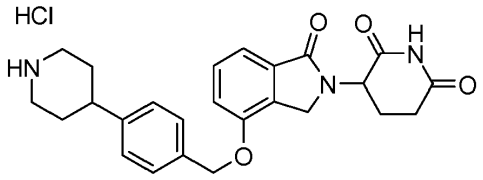
Etapa 1: Se añadió gota a gota $BH_3$·THF (2,88 ml, 2,88 mmol, 1,0 M en THF) a una solución de ácido 4-(1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-4-il)benzoico (800 mg, 2,62 mmol) en THF (10 ml) a 0 ºC. Después de 15 minutos, el baño de hielo se retiró y la solución transparente se dejó en agitación durante una noche (~17 horas). La mezcla de reacción se enfrió en un baño de hielo y se inactivó con $H_2O$ (25 ml). Se añadió EtOAc (100 ml) y la mezcla se lavó con $NaHCO_3$ 1 N (~40 ml) y salmuera, se secó ($Na_2SO_4$), y se concentró al vacío. El residuo oleoso se disolvió en diclorometano, se concentró de nuevo y después se secó en un horno de vacío a 40 ºC para dar 4-(4-(hidroximetil)fenil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo en forma de un aceite transparente (707 mg, rendimiento del 93 %). El aceite solidificó después de un periodo de reposo y se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

LCMS MH = 292, 218; $^1$H RMN (CLOROFORMO-d) δ 1,48 (s, 9H, tBu), 1,56 - 1,72 (m, 3H, CHH, CHH, OH), 1,75 - 1,89 (m, 2H, CHH, CHH), 2,53 - 2,71 (m, 1H, CH), 2,73 - 2,92 (m, 2H, CHH, CHH), 4,17 - 4,32 (m, 2H, CHH, CHH), 4,67 (d, J = 5,9 Hz, 2H, $CH_2$), 7,21 (d, J = 8,1 Hz, 2H, Ar), 7,32 (d, J = 8,3 Hz, 2H, Ar); $^{13}$C RMN (CLOROFORMO-d) δ 28,50, 33,22, 42,49, 65,21, 77,22, 79,47, 127,02, 127,34, 138,96, 145,40. No se observó señal de carbamato carbono.

Etapa 2: A una solución de 5-amino-2-(4-hidroxi-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de terc-butilo (0,7 g, 1,96 mmol) en THF (25 ml), se le añadió trifenil fosfina en poliestireno (1,6 g/mmol, 1,845 g, 2,95 mmol). La resina se dejó hinchar durante varios minutos a temperatura ambiente, y después la mezcla de reacción se enfrió en un baño de hielo a 0 ºC. Se añadió gota a gota DIAD (0,574 ml, 2,95 mmol) mientras se agitaba. Después de aproximadamente 15 minutos, se añadió 4-(4-(hidroximetil)fenil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (0,70 g, 2,40 mmol) en forma de una solución en THF seco (5 ml). Después de aproximadamente 10 minutos, el baño de hielo se retiró y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 48 horas. La mezcla de reacción se filtró con succión y la resina se lavó sucesivamente con diclorometano y después MeOH (3 x ciclos expansión/retracción). Después del lavado final de MeOH, el filtrado combinado se concentró al vacío. El residuo oleoso se repartió entre EtOAc (~200 ml) y $Na_2CO_3$ (sat. ~70 ml). La capa de EtOAc se lavó con salmuera, se secó ($Na_2SO_4$), y se concentró al vacío para dar una espuma que se almacenó en un horno de vacío a 40 ºC durante una noche para proporcionar 4-(4-((2-(5-amino-1-terc-butoxi-1,5-dioxopentan-2-il)-1-oxoisoindolin-4-iloxi)metil)fenil)piperidin-1-carboxilato) de terc-butilo (1,9 g, se asumió un rendimiento teórico). La espuma obtenida se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 3: Se añadió gota a gota KO*t*Bu (0,722 ml, 0,722 mmol, 1,0 M en THF) a una solución de 4-(4-((2-(5-amino-1-terc-butoxi-1,5-dioxopentan-2-il)-1-oxoisoindolin-4-iloxi)metil)fenil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (400 mg, 0,408 mmol) en THF seco (5 ml) a temperatura ambiente. Se añadió más cantidad de KO*t*Bu (0,722 ml, 0,722 mmol) a la mezcla de reacción después de 2,5 horas y la agitación continuó a temperatura ambiente. Después de aproximadamente 20 minutos, la mezcla se transfirió a HCl ac. 0,5 N enfriado (~50 ml). Se añadió EtOAc (250 ml) y la mezcla se transfirió a un embudo de decantación. La capa de EtOAc se lavó con salmuera, se secó ($Na_2SO_4$), y se concentró al vacío y el residuo se secó adicionalmente en un horno de vacío para dar 380 mg de un aceite de color castaño. El producto en bruto se disolvió en DMF mínima (~10 ml) y se purificó por inyección sobre una columna para HPLC preparativa C-18. El producto se eluyó con un gradiente de acetonitrilo/agua (ácido fórmico al 0,1 % en ambas fases móviles, MeCN del 30 al 80 % durante 20 minutos) y las fracciones se recogieron por activación de masas. Las fracciones deseadas se combinaron y se concentraron al vacío para dar 4-(4-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-4-iloxi)metil)fenil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo en forma de un sólido de color blanco (84 mg, rendimiento del 39 % para la etapa 2 y la etapa 3): HPLC: Waters Symmetry $C_{18}$, 5 µm, 3,9 x 150 mm, 1 ml/min, 240 nm, 60/40 de acetonitrilo/$H_3PO_4$ al 0,1 %, 4,76 min (98,7 %); p.f.: 214-216 ºC; $^1$H RMN (DMSO-$d_6$) δ 1,29 - 1,44 (m, 9H, tBu), 1,44 - 1,58 (m, 2H, 2 x CHH), 1,72 (s a, 2H, CHH, CHH), 1,87 - 2,08 (m, 1H, CHH), 2,35 - 2,48 (m, 1H, CHH), 2,52 - 2,99 (m, 5H, 5 x CHH), 3,89 - 4,14 (m, 2H, 2 x CHH), 4,24 (d, J = 17,6 Hz, 1H, CHH), 4,40 (d, J = 17,4 Hz, 1H, CHH), 5,10 (dd, J = 5,1, 13,2 Hz, 1H, CH), 5,20 (s, 2H, $CH_2$), 7,18 - 7,37 (m, 4H, Ar), 7,37 - 7,55 (m, 3H, Ar), 10,96 (s, 1H, NH); $^{13}$C RMN (DMSO-$d_6$) δ 22,33, 28,07, 31,18, 32,66, 41,35, 43,89, 45,06, 51,55, 69,35, 78,53, 114,90, 115,16, 126,81, 127,95, 129,78, 129,92, 133,28, 134,39, 145,62, 153,48, 153,86, 167,99, 170,97, 172,84; LCMS MH = 534; Anál calc. para $C_{30}H_{35}N_3O_6$ + 1,5 $H_2O$: C, 64,27; H, 6,83; N, 7,49, Observado: C, 64,22; H, 6,72; N, 7,36.

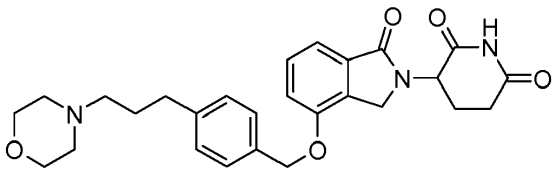
5.22 HIDROGENOCLORURO DE 3-(1-OXO-4-(4-(PIPERIDIN-4-IL)BENCILOXI) ISOINDOLIN-2-IL)PIPERIDIN-2,6-DIONA




Se añadió HCl 2 N (10 ml, 20,00 mmol) en $Et_2O$ a 4-(4-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-4-iloxi)metil)fenil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (54 mg, 0,101 mmol). El matraz de reacción se sonicó para aflojar el sólido que se adhiere en el lado del matraz y la suspensión resultante se cerró herméticamente y se agitó a temperatura ambiente. Después de aproximadamente 4 horas, el análisis por LCMS indicó que la reacción estaba completa. La mezcla de reacción se diluyó con más cantidad de $Et_2O$ y después se filtró a través de un embudo sinterizado con succión. El sólido restante en el matraz de reacción se transfirió a un embudo y se lavó con más cantidad de $Et_2O$. La torta se secó en horno de vacío a 40 ºC para proporcionar clorhidrato de 3-(1-oxo-4-(4-(piperidin-4-il)benciloxi)isoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona en forma de una sal clorhidrato sólida mullida de color blanquecino (47 mg, rendimiento del 99 %): HPLC: Waters Symmetry C18, 5 µm, 3,9 x 150 mm, 1 ml/min, 240 nm, 20/80 acetonitrilo/$H_3PO_4$ al 0,1 %, 3,62 min (96,0 %); p.f.: 280-282 ºC; 1H RMN (DMSO-d6) 1,67 - 2,12 (m, 5H, 5 x CHH), 2,32 - 2,48 (m, 1H, CHH), 2,52 - 2,64 (m, 1H, CHH), 2,76 - 3,08 (m, 4H, 4 x CHH), 3,26 - 3,46 (m, 2H, 2 x CHH), 4,24 (d, J = 17,6 Hz, 1H, CHH), 4,41 (d, J = 17,4 Hz, 1H, CHH), 5,11 (dd, J = 5,1, 13,2 Hz, 1H, CH), 5,22 (s, 2H, C H2O), 7,26 (d, J = 8,1 Hz, 2H, Ar), 7,33 (d, J = 7,7 Hz, 2H, Ar), 7,40 - 7,54 (m, 3H, Ar), 8,48 - 9,01 (m, 2H, 2 x NH), 10,96 (s, 1H, NH); 13C RMN (DMSO-d6) 22,34, 29,30, 31,18, 43,48, 45,03, 51,55, 69,28, 114,94, 115,22,

126,61, 128,08, 129,80, 129,92, 133,28, 134,86, 144,42, 153,45, 167,97, 170,96, 172,81. No se observó 1 señal de carbono debido al solapamiento con DMSO-d6; LCMS MH = 434; Anál calc. para C25H27N3O4 + 2 HCl + 1,7 H2O: C, 55,91; H, 6,08; N, 7,82, Observado: C, 55,84; H, 5,82; N, 7,70.

5.23 3-{4-[4-(3-MORFOLIN-4-IL-PROPIL)-BENCILOXI]-1-OXO-1,3-DIHIDRO-ISOINDOL-2-IL}-PIPERIDIN-2,6-DIONA



Etapa 1: Se añadió (trifenilfosforanilideno)acetaldehído (500 mg, 1,64 mmol) a la solución agitada de 4-formilbenzoato de metilo (2,0 g, 12,18 mmol) en tetrahidrofurano (50 ml). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante dos horas antes de añadir (trifenilfosforanilideno)acetaldehído (500 mg, 1,64 mmol) a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se mantuvo a reflujo durante 21 horas y después se añadió (trifenil fosforanilideno)acetaldehído (3,5 g, 11,45 mmol) a la mezcla de reacción que se mantuvo a reflujo durante 8 horas. La mezcla de reacción se diluyó por EtOAc (80 ml) y después se lavó mediante $NH_4Cl$ (sat., 40 ml), agua (40 ml) y salmuera (40 ml) respectivamente. La capa orgánica se secó por $MgSO_4$ y se concentró para dar un sólido oscuro. El sólido oscuro se suspendió en éter dietílico (50 ml) y se filtró a través de celite y el sólido se lavó mediante éter dietílico (50 ml x 3). El filtrado se concentró y se purificó por cromatografía sobre sílice para dar éster metílico del ácido 4-(3-Oxo-propenil)-benzoico en forma de un sólido de color blanquecino (1,04 g, rendimiento del 33 %); LCMS MH = 191; $^1$H RMN (DMSO-$d_6$) δ 3,88 (s, 3H, $CH_3$), 6,97 (dd, J = 7,6, 16,0 Hz, 1H, CH), 7,82 (d, J = 16,1 Hz, 1H, CH), 7,90 (d, J = 8,5 Hz, 2H, Ar), 8,02 (d, J = 8,3 Hz, 2H, Ar), 9,72 (d, J = 7,6 Hz, 1H, CHO).

Etapa 2: Se añadió morfolina (0,715 ml, 8,20 mmol) a la solución agitada de 4-(3-oxoprop-1-enil)benzoato de (E)-metilo (520 mg, 2,73 mmol). La solución transparente se añadió mediante tamices moleculares (2,2 g) y ácido acético (0,157 ml, 2,73 mmol). Treinta minutos más tarde, se añadió cianoborohidruro sódico (258 mg, 4,10 mmol) a la suspensión de reacción de color amarillo anterior. La reacción se completó en 15 minutos a temperatura ambiente. La mezcla de reacción combinada con otro lote de reacción iniciada con 4-(3-oxoprop-1-enil)benzoato) de (E)-metilo (512 mg) se añadió mediante agua (2 ml) y se agitó durante 10 minutos antes de filtrarse a través de celite. El filtrado se concentró y se purificó por cromatografía ISCO para dar éster metílico del ácido 4-(3-Morfolin-4-il-propenil)-benzoico en forma de un líquido de color amarillo (550 mg, rendimiento del 39 %); LCMS MH = 262.

Etapa 3: Se añadió paladio sobre carbono (120 mg, 0,056 mmol) a la solución agitada de 4-(3-morfolinoprop-1-enil)benzoato de (E)-metilo (710 mg, 2,72 mmol) en MeOH (20 ml). El matraz de reacción se cerró herméticamente y se sometió a vacío. La reacción cargada con $H_2$ (1 atm) se agitó a temperatura ambiente y la reacción se completó en 1 hora. La mezcla de reacción combinada con otro lote de reacción iniciada con 4-(3-morfolinoprop-1-enil)benzoato de (E)-metilo (50 mg) se filtró a través de celite. Y el sólido se lavó mediante MeOH (20 ml x 3). El filtrado se concentró y se purificó por cromatografía ISCO para dar éster metílico del ácido 4-(3-Morfolin-4-il-propil)-benzoico en forma de un sólido transparente (690 mg, rendimiento del 90 %) y el compuesto se puso en la siguiente etapa sin purificación adicional; LCMS MH = 264.

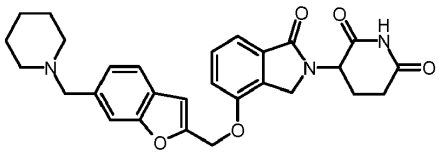
Etapa 4: Se añadió gota a gota $LiAlH_4$ (1,3 ml, 2,62 mmol) en solución de THF (2 M) a la solución agitada de 4-(3-morfolinopropil)benzoato de metilo (690 mg, 2,62 mmol) en tetrahidrofurano (25 ml) por debajo de -78 ºC. La mezcla de reacción se agitó por debajo de - 78 ºC durante 30 minutos y después se dejó a 0 ºC lentamente. Dos horas más tarde, la mezcla de reacción se enfrió a -78 ºC y se añadieron 1,3 ml de $LiAlH_4$ (2 M en THF) a la mezcla de reacción. Y el baño de refrigeración se retiró después de la adición y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, y la reacción se completó. A la mezcla de reacción, se le añadieron NaOH(0,6 ml, 10 N) y agua (0,4 ml). La suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos antes de filtrarse a través de celite. El sólido se lavó por EtOAc (40 ml x 4) y se concentró al vacío para dar [4-(3-morfolin-4-il-propil)-fenil]-metanol en forma de un aceite transparente (600 mg, rendimiento en bruto del 97 %) que se usó sin purificación adicional; LCMS MH = 236.

Etapa 5: Se añadió $PPh_3$ unido a polímero (727 mg, 2,77 mmol, 1,6 mmol/g) a la suspensión agitada de 5-amino-4-(4-hidroxi-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (450 mg, 1,540 mmol) en THF (17 ml) a 0 ºC. La mezcla de reacción se agitó a 0 ºC durante 20 minutos antes de añadir gota a gota DIAD (0,539 ml, 2,77 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó durante 20 minutos, y se añadió a la mezcla (4-(3-morfolinopropil) fenil)metanol (471 mg, 2,001 mmol) en THF(3 ml). Treinta minutos más tarde, el baño de hielo se retiró y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas antes de detener el avance de la reacción. La mezcla de reacción combinada con otro lote de reacción iniciada con 5-amino-4-(4-hidroxi-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (100 mg) se filtró y se lavó con diclorometano (25 ml x 6). El filtrado se concentró y se purificó por cromatografía ISCO para dar éster metílico del ácido 4-Carbamoil-4-{4-[4-(3-morfolin-4-il-propil)-benciloxi]-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butírico en forma de un sólido de tipo vidrio (450 mg, rendimiento del 47 %); LCMS MH = 510; $^1$H RMN (DMSO-$d_6$) d 1,72 (quin, J = 7,5 Hz, 2H, $CH_2$), 2,00 - 2,21 (m, 2H, CHH, CHH), 2,21 - 2,40 (m, 8H, $CH_2$, $CH_2$, $CH_2$, $CH_2$), 2,60 (t, J

= 7,6 Hz, 2H, $CH_2$), 3,50 (s, 3H, $CH_3$), 3,52 - 3,62 (m, 4H, $CH_2$, $CH_2$), 4,31 - 4,45 (m, 1H, CHH), 4,45 - 4,61 (m, 1H, CHH), 4,72 (dd, J = 4,7, 10,2 Hz, 1H, CHH), 5,20 (s, 2H, $CH_2$), 7,11 - 7,32 (m, 5H, Ar, NH), 7,35 - 7,49 (m, 3H, Ar), 7,58 (s, 1H, NH).

Etapa 6: A la solución agitada de 5-amino-4-(4-(4-(3-morfolinopropil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (400 mg, 0,785 mmol) en tetrahidrofurano (18 ml) a 0 ºC, se le añadió 2-metilpropan-2-olato potásico (88 mg, 0,785 mmol). La mezcla se agitó a 0 ºC durante 1,5 horas y la reacción se completó. La mezcla de reacción fría se diluyó por EtOAc (30 ml), seguido de la adición de HCl (ac., 1 N, 1 ml), $NaHCO_3$ (sat. 0,6 ml) y salmuera (3 ml). La mezcla se extrajo y la capa orgánica se lavó mediante salmuera (5 ml). La capa orgánica se combinó con la capa orgánica de otro lote de la mezcla de reacción iniciada con 5-amino-4-(4-(4-(3-morfolinopropil) benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (50 mg). La mezcla se secó por $MgSO_4$ y se concentró para dar un sólido (460 mg). El sólido se trituró en éter (15 ml) para dar 3-{4-[4-(3-Morfolin-4-il-propil)-benciloxi]-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-piperidin-2,6-diona en forma de un sólido de color blanco (165 mg, rendimiento del 41 %). HPLC: Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 mm, 5 µm, 1 ml/min, 240 nm, 20/80, (acetonitrilo/$H_3PO_4$ al 0,1 %), 4,0 min (97 %); p.f.: 190-192 ºC; $^1$H RMN (DMSO-$d_6$) δ 1,71 (quin, J = 7,5 Hz, 2H, $CH_2$), 1,91 - 2,04 (m, 1H, CHH), 2,21 - 2,36 (m, 6H, $M_{01}$), 2,39 - 2,47 (m, 1H, CHH), 2,59 (t, J = 7,6 Hz, 3H, CHH, $CH_2$), 2,81 - 3,00 (m, 1H, CHH), 3,50 - 3,62 (m, 4H, $CH_2$, $CH_2$), 4,19 - 4,30 (m, 1H, CHH), 4,33 - 4,48 (m, 1H, CHH), 5,11 (dd, J = 5,0, 13,1 Hz, 1H, CHH), 5,20 (s, 2H, $CH_2$), 7,23 (d, J = 7,9 Hz, 2H, Ar), 7,32 (d, J = 7,7 Hz, 2H, Ar), 7,39 (d, J = 7,9 Hz, 2H, Ar), 7,43 - 7,55 (m, 1H, Ar), 10,97 (s, 1H, NH); $^{13}$C RMN (DMSO-$d_6$) δ 22,33, 27,72, 31,16, 32,53, 45,07, 51,56, 53,28, 57,52, 66,17, 69,45, 114,97, 115,16, 127,79, 128,39, 129,77, 129,93, 133,27, 133,87, 141,92, 153,49, 168,00, 170,95, 172,81; LCMS MH = 478; Anál. Calc. para $C_{27}H_{31}N_3O_5$ + 1 $H_2O$ + 0,26 Éter: C, 65,42; H, 6,97; N, 8,16; Observado: C, 65,41; H, 6,77; N, 8,19.

5.24 3-(1-OXO-4-((6-PIPERIDIN-1-ILMETIL)BENZOFURAN-2-IL)METOXI)ISOINDOLIN-2-IL)PIPERIDIN-2,6-DIONA



Etapa 1: Una mezcla de 2-hidroxi-4-metilbenzaldehído (4,6 g, 33,9 mmol), 2-bromoacetato de etilo (5,7 g, 33,9 mmol), $K_2CO_3$ (7,0 g, 50,9 mmol) y tamiz molecular (4,6 g) en DMF (40 ml) se calentó a 85 ºC durante 2 horas y después a 120 ºC durante 5 horas. La mezcla de reacción se enfrió y se diluyó con EtOAc (100 ml). La mezcla se filtró, y el filtrado se lavó con agua (3 x 50 ml) y salmuera (50 ml), y se secó. El disolvente se retiró y el residuo se purificó por cromatografía ($SiO_2$, EtOAc:Hexano = 1:9) para dar 6-metilbenzofuran-2-carboxilato de etilo (3,1 g, rendimiento del 44 %): $^1$H RMN (DMSO-$d_6$) δ 1,34 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 4,32-4,39 (c, J = 6,9 Hz, 2H), 7,35-7,58 (m, 2H), 7,66-7,70 (m, 2H).

Etapa 2: Se añadió N-bromosuccinimida (5,6 g, 31,5 mmol) a una solución agitada de 6-metilbenzofuran-2-carboxilato de etilo (3,1 g, 15,0 mmol) en $CCl_4$ (50 ml). La mezcla resultante se calentó en un baño de aceite a 70 ºC con una bombilla de 300 W que brillaba durante 5 horas. La mezcla de reacción se enfrió y se filtró. El filtrado se concentró y el residuo se purificó por cromatografía ($SiO_2$, EtOAC:Hexano = 1:9) para dar 6-(bromometil)benzofuran-2-carboxilato de etilo (2,8 g, rendimiento del 66 %): $^1$H RMN (DMSO-$d_6$) δ 1,34 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 4,38 (c, J = 7,2 Hz, 2H), 4,86 (s, 2H), 7,40-7,45 (m, 1H), 7,76-7,84 (m, 3H).

Etapa 3: Una mezcla de piperidina (1,0 g, 11,3 mmol), $K_2CO_3$ (3,6 g, 26 mmol) y 18-corona-6 (cantidad catalítica) en acetona (10 ml) se calentó en un baño de aceite a 60 ºC. Una solución de 6-(bromometil)benzofuran-2-carboxilato de etilo (2,0 g, 7,1 mmol) en acetona (10 ml) se añadió gota a gota y la mezcla se agitó en un baño de aceite a 60 ºC durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió y se filtró. El filtrado se concentró y el residuo se disolvió en EtOAc (100 ml) y se lavó con agua (2 x 35 ml) y salmuera (35 ml), y se secó. El disolvente se retiró y el residuo se purificó por cromatografía ($SiO_2$, $CH_3OH$:$CH_2Cl_2$ 3:97) para dar 6-(piperidin-1-ilmetil)benzofuran-2-carboxilato de etilo (1,5 g, rendimiento del 73 %): $^1$H RMN ($CDCl_3$) δ 1,40-1,46 (m, 5H), 1,53-1,61 (m, 4H), 2,37-2,40 (m, 4H), 3,59 (s, 2H), 4,40-4,47 (c, J = 6,9 Hz, 2H), 7,26-7,30 (m, 1H), 7,49 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 7,56-7,60 (m, 2H).

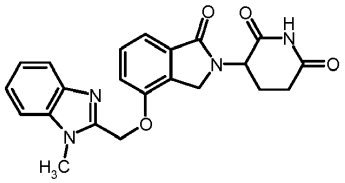
Etapa 4: Una solución de 6-(piperidin-1-ilmetil)benzofuran-2-carboxilato de etilo (1,5 g, 5,2 mmol) en THF (20 ml) se añadió lentamente a una solución agitada de $LiAlH_4$/THF (1 M, 6,7 ml, 6,7 mmol) en THF (10 ml) a 3-8 ºC. Después de la adición, la mezcla se agitó a 3 ºC durante 30 minutos y después se inactivó con $Na_2CO_3$ sat. (50 ml). La mezcla se diluyó con $CH_2Cl_2$ (50 ml) y la capa acuosa se extrajo con $CH_2Cl_2$ (3 x 40 ml). La solución combinada de $CH_2Cl_2$ se lavó con salmuera (35 ml) y se secó. El disolvente se retiró y el residuo se purificó por cromatografía ($SiO_2$, $CH_3OH$: $CH_2Cl_2$ 3:97) para dar [6-(piperidin-1-ilmetil)benzofuran-2-il]metanol (0,9 g, rendimiento del 68 %): $^1$H RMN ($CDCl_3$) δ 1,41-1,46 (m, 2H), 1,54-1,61 (m, 4H), 2,39 (m, 4H), 3,56 (s, 2H), 4,72 (s, 2H), 6,60 (s, 1H), 7,14-7,17 (dd, J = 1,2 y 7,8 Hz, 1H), 7,42-7,47 (m, 2H); $^{13}$C RMN ($CDCl_3$) δ 24,34, 25,83, 54,42, 57,92, 63,95, 103,88, 111,95, 120,36, 124,36, 127,09, 135,02, 155,38, 156,71.

Etapa 5: azodicarboxilato de diisopropilo (0,8 g, 4,0 mmol) se añadió a una suspensión agitada de trifenilfosfina unida a polímero (3,4 g, 4,3 mmol) en THF (40 ml) a 3-6 ºC. Después de agitarse a 3 ºC durante 10 minutos, se

añadió lentamente una solución de 5-amino-4-(4-hidroxi-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (0,8 g, 2,7 mmol) y [6-(piperidin-1-ilmetil)benzofuran-2-il]metanol (0,9 g, 3,5 mmol) en THF (60 ml) a 3-6 ºC. Después de agitarse a 3 ºC durante 5 minutos, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se filtró y el sólido se lavó con $CH_2Cl_2$ (30 ml). El filtrado se concentró y el residuo se disolvió en $CH_2Cl_2$ (100 ml) y se lavó con $NaHCO_3$ sat. (40 ml), agua (40 ml) y salmuera (40 ml) y se secó. El disolvente se retiró y el residuo se purificó por cromatografía ($SiO_2$, $CH_3OH$:$CH_2Cl_2$ 3:97) para dar 5-amino-5-oxo-4-(1-oxo-4-((6-piperidin-1-ilmetil)benzofuran-2-il)metoxi)isoindolin-2-il)pentanoato de metilo (0,9 g, 64 %).

Etapa 6: Una mezcla de 5-amino-5-oxo-4-(1-oxo-4-((6-piperidin-1-ilmetil)benzofuran-2-il)metoxi)isoindolin-2-il)pentanoato de metilo (0,9 g, 1,7 mmol) y $K_2CO_3$ (0,2 g, 1,7 mmol) en DMF (10 ml) se calentó en un baño de aceite a 80 ºC durante 2,5 horas. La mezcla de reacción se enfrió y se concentró. El residuo se agitó con agua (20 ml) y EtOAc (10 ml). El sólido se recogió y se suspendió de nuevo con acetona caliente (10 ml) para dar 3-(1-oxo-4-((6-piperidin-1-ilmetil)benzofuran-2-il)metoxi)isoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona (0,19 g, rendimiento del 22 %): p.f. 216-218 ºC; $^1$H RMN (DMSO-$d_6$) δ 1,39-1,49 (m, 6H), 1,95-1,99 (m, 1H), 2,33-2,58 (m, 6H), 2,86-2,94 (m, 1H), 3,53 (s, 2H), 4,25 (d, J = 15 Hz, 1H), 4,36 (d, J = 18 Hz, 1H), 5,07-5,13 (dd, J = 6 y 15 Hz, 1H), 5,41 (s, 2H), 7,08 (s, 1H), 7,22 (d, J = 9 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 6 Hz, 1H), 7,49-7,59 (m, 4H), 10,96 (s, 1H); $^{13}$C RMN (DMSO-$d_6$) δ 22,28, 23,92, 25,47, 31,16, 45,04, 51,55, 53,74, 62,52, 62,70, 107,01, 111,17, 115,09, 115,63, 120,86, 124,05, 126,34, 129,80, 129,93, 133,41, 135,94, 152,41, 152,97, 154,73, 167,88, 170,92, 172,79; Calc. para $C_{28}H_{29}N_3O_5$ + 0,8 $H_2O$: C, 67,00; H, 6,14; N, 8,37, Observado: C, 66,96, H, 5,96, N, 8,03.

5.25 3-(4-((1-METIL-1H-BENZO[D]IMIDAZOL-2-IL) METOXI)-1-OXOISOINDOLIN-2-IL)PIPERIDIN-2,6-DIONA

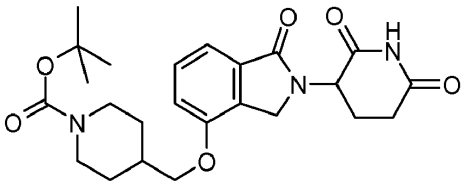


Etapa 1: Una mezcla de N-metil 1,2-fenilenodiamina (5,4 g, 44,0 mmol) y ácido glicólico (5,0 g, 66,0 mmol) en HCl 4 N (50 ml) se calentó a reflujo durante 45 minutos y después se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se diluyó con agua (100 ml). La mezcla se enfrió en un baño de hielo con agitación vigorosa y se neutralizó con bicarbonato sódico sólido cuidadosamente. El sólido se recogió y se recristalizó en 1,4-dioxano (40 ml) para dar (1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metanol (5,7 g, rendimiento del 80 %): $^1$H RMN (DMSO-$d_6$) δ 3,82 (s, 3H, N-$CH_3$), 4,70 (d, J = 5,7 Hz, 2H, $CH_2O$), 5,75 (t, J = 5,7 Hz, 1H, OH), 7,14-7,26 (m, 2H, Ar), 7,50-7,57 (m, 2H, Ar); $^{13}$C RMN (DMSO-$d_6$) δ 29,75, 56,39, 109,83, 118,85, 121,28, 122,01, 136,02, 141,77, 153,90.

Etapa 2: Se añadió azodicarboxilato de diisopropilo (1,0 g, 4,9 mmol) a una suspensión agitada de 5-amino-2-(4-hidroxi-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (0,7 g, 2,5 mmol), (1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metanol (0,6 g, 3,7 mmol) y trifenilfosfina unida a polímero (1,6 g, 4,9 mmol) en THF (150 ml) a temperatura ambiente. Después de la adición, la mezcla se agitó durante 2 horas. La mezcla de reacción se filtró y el sólido se lavó con cloruro de metileno (30 ml). El filtrado se concentró y el residuo se purificó por cromatografía ($SiO_2$, $CH_3OH$: $CH_2Cl_2$ 3:97) para dar 5-amino-2-(4-((1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metoxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (0,7 g, 60 %).

Etapa 3: Se añadió t-butóxido potásico/THF (1 M, 1,5 ml, 1,5 mmol) a una solución agitada de 5-amino-2-(4-((1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metoxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (0,7 g, 1,5 mmol) en THF (30 ml) y DMF (10 ml). Después de la adición, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió en un baño de hielo y se inactivó con agua (30 ml). La mezcla se agitó con cloruro de metileno (30 ml) y la capa acuosa se extrajo con cloruro de metileno (2 x 35 ml). La solución orgánica combinada se lavó con agua (40 ml) y salmuera (40 ml), y se secó. El disolvente se retiró y el residuo se agitó con agua (20 ml). El sólido se recogió y se suspendió de nuevo con éter (10 ml) para dar 3-(4-((1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metoxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona (0,3 g, 42 %) en forma de un sólido de color blanco: p.f. 233-235 ºC; $^1$H RMN (DMSO-$d_6$) δ 1,94-1,99 (m, 1H), 2,39-2,59 (m, 2H), 2,86-2,90 (m, 1H), 3,88 (s, 3H), 4,28 (d, J = 17,4 Hz, 1H), 4,38 (d, J = 17,4 Hz, 1H), 5,06-5,13 (dd, J = 5,1 y 13,2 Hz, 1H), 5,57 (s, 2H), 7,22 (dt, J = 1,1 y 7,3 Hz, 1H), 7,30 (dt, J = 1,3 y 8,1 Hz, 1H), 7,36 (t, J = 4,3 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 3,8 Hz, 2H), 7,58 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 10,96 (s, 1H); $^{13}$C RMN (DMSO-$d_6$) δ 22,29, 30,30, 31,13, 44,99, 51,56, 62,87, 110,26, 115,17, 115,76, 119,29, 121,78, 122,74, 129,83, 129,95, 133,40, 135,98, 141,70, 149,16, 152,91, 167,84, 170,88, 172,79; Calc. para $C_{22}H_{20}N_4O_4$ + 0,1 $H_2O$: C, 65,05; H, 5,01; N, 13,79, Observado: C, 65,01; H, 5,08; N, 13,58.

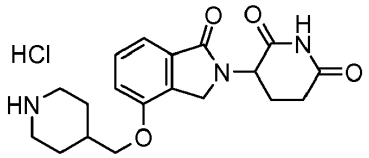
5.26 ÉSTER TERC-BUTÍLICO DEL ÁCIDO 4-[2-(2,6-DIOXO-PIPERIDIN-3-IL)-1-OXO-2,3-DIHIDRO-1H-ISOINDOL-4-ILOXIMETIL]-PIPERIDIN-1-CARBOXÍLICO



Etapa 1: Se añadió trifenilfosfeno soportado con polímero (1,6 mmol/g, 1,76 g, 2,19 mmol) a una solución agitada de éster metílico del ácido 4-carbamoil-4-(4-hidroxi-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-butírico (0,29 g, 1,01 mmol) en THF (15 ml) a 0 ºC, seguido de la adición de diazen-1,2-dicarboxilato de diisopropilo (0,44 ml, 2,19 mmol). Después de agitar durante 30 minutos, se añadió éster terc-butílico del ácido 4-hidroximetil-piperidin-1-carboxílico (0,43 g, 2,00 mmol). La mezcla se agitó durante una noche a temperatura ambiente, después se filtró, se lavó con metanol (3 x 10 ml), y después con cloruro de metileno (3 x 10 ml). El filtrado combinado se evaporó al vacío para dar un aceite, que se purificó sobre columna de gel de sílice ($MeOH/CH_2Cl_2$, gradiente del 0 % al 5 % en 60 min) para dar éster terc-butílico del ácido 4-[2-(1-carbamoil-3-metoxicarbonil-propil)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-iloximetil]-piperidin-1-carboxílico en forma de un aceite transparente (0,27 g, rendimiento del 55 %).

Etapa 2: Se añadió terc-butóxido potásico (0,06 g, 0,55 mmol) a una solución agitada de éster terc-butílico del ácido 4-[2-(1-carbamoil-3-metoxicarbonil-propil)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-iloximetil]-piperidin-1-carboxílico (0,27 g, 0,55 mmol) en THF (10 ml) a 0 ºC durante 10 minutos. La mezcla se inactivó con HCl 1 N (2 ml) y se neutralizó con bicarbonato sódico saturado (4 ml a pH = 8). La mezcla se lavó con acetato de etilo (3 x 20 ml). Las fases de acetato de etilo combinadas se evaporaron y después se purificaron sobre columna de gel de sílice ($MeOH/CH_2Cl_2$, gradiente del 0 % al 5 % en 40 min) para dar éster terc-butílico del ácido 4-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-iloximetil]-piperidin-1-carboxílico en forma de un sólido de color blanquecino (0,15 g, rendimiento del 60 %); HPLC: Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 mm, 5 µm, 1 ml/min, 240 nm, isocrática a 50/50 en 10 min (acetonitrilo/$H_3PO_4$ al 0,1 %), 3,81 min (96,5 %); p.f.: 233-235 ºC; $^1$H RMN (DMSO-$d_6$) δ 1,07 - 1,29 (m, 2H, $CH_2$), 1,40 (s, 9H, $(CH_3)_3$), 1,71 - 1,83 (m, 2H, $CH_2$), 1,87 - 2,06 (m, 2H, CHH, CHH), 2,36 - 2,47 (m, 1H, CHH), 2,54 - 2,64 (m, 1H, CHH), 2,66 - 2,82 (m, 2H, $CH_2$), 2,83 - 3,01 (m, 1H, CHH), 3,92 - 4,07 (m, 4H, $CH_2CH_2$), 4,17 - 4,45 (m, 2H, $ArCH_2$), 5,11 (dd, J = 5,1, 13,2 Hz, 1H, NCH), 7,23 (d, J = 7,9 Hz, 1H, Ar), 7,30 (d, J = 7,4 Hz, 1H, Ar), 7,43 - 7,53 (m, 1H, Ar), 10,97 (s, 1H, NH); $^{13}$C RMN (DMSO-$d_6$) δ 22,39, 28,09, 28,14, 31,20, 35,28, 43,11(s a debido a rotámero), 44,94, 51,55, 71,97, 78,50, 114,51, 114,98, 129,74, 129,84, 133,21, 153,73, 153,89, 168,03, 170,99, 172,83; LCMS MH = 358; Anál calc. para $C_{24}H_{31}N_3O_6$ + 0,1 $H_2O$: C, 62,76; H, 6,85; N, 9,15; Observado: C, 62,75; H, 6,92; N, 8,90.

5.27 CLORHIDRATO DE 3-[1-OXO-4-(PIPERIDIN-4-ILMETOXI)-1,3-DIHIDRO-ISOINDOL-2-IL]-PIPERIDIN-2,6-DIONA



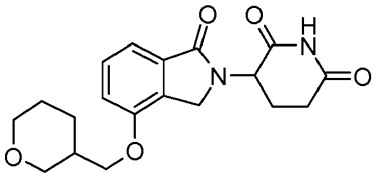
Etapa 1: Se añadió trifenilfosfeno soportado con polímero (1,6 mmol/g, 1,76 g, 2,19 mmol) a una solución agitada de éster metílico del ácido 4-carbamoil-4-(4-hidroxi-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-butírico (0,29 g, 1,01 mmol) en THF (15 ml) a 0 ºC, seguido de la adición de diazen-1,2-dicarboxilato de diisopropilo (0,44 ml, 2,19 mmol). Después de agitar durante 30 minutos, se añadió éster terc-butílico del ácido 4-hidroximetil-piperidin-1-carboxílico (0,43 g, 2,00 mmol). La mezcla se agitó durante una noche a temperatura ambiente, después se filtró, se lavó con metanol (3 x 10 ml), y después con cloruro de metileno (3 x 10 ml). El filtrado combinado se evaporó al vacío para dar un aceite, que se purificó sobre columna de gel de sílice ($MeOH/CH_2Cl_2$, gradiente del 0 % al 5 % en 60 min) para dar éster terc-butílico del ácido 4-[2-(1-carbamoil-3-metoxicarbonil-propil)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-iloximetil]-piperidin-1-carboxílico en forma de un aceite transparente (0,27 g, rendimiento del 55 %).

Etapa 2: Se añadió terc-butóxido potásico (0.060 g, 0,55 mmol) a una solución agitada de éster terc-butílico del ácido 4-[2-(1-carbamoil-3-metoxicarbonil-propil)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-iloximetil]-piperidin-1-carboxílico (0,27 g, 0,55 mmol) en THF (10 ml) a 0 ºC durante 10 minutos. La mezcla se inactivó con HCl 1 N (2 ml) y se neutralizó con bicarbonato sódico saturado (4 ml a pH = 8). La mezcla se lavó con acetato de etilo (3 x 20 ml). Las fases de acetato de etilo combinadas se evaporaron y después se purificaron sobre columna de gel de sílice ($MeOH/CH_2Cl_2$, gradiente del 0 % al 5 % en 40 min) para dar éster terc-butílico del ácido 4-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-iloximetil]-piperidin-1-carboxílico en forma de un sólido de color blanquecino (0,15 g, rendimiento del 60 %); HPLC: Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 mm, 5 µm, 1 ml/min, 240 nm, isocrática a 50/50 en 10 min (acetonitrilo/$H_3PO_4$ al 0,1 %), 3,81 min (96,5 %); p.f.: 233-235 ºC; $^1$H RMN (DMSO-$d_6$) δ 1,07 - 1,29 (m, 2H, $CH_2$), 1,40 (s, 9H, $(CH_3)_3$), 1,71 - 1,83 (m, 2H, $CH_2$), 1,87 - 2,06 (m, 2H, CHH, CHH), 2,36 - 2,47 (m, 1H, CHH), 2,54 - 2,64 (m, 1H, CHH), 2,66 - 2,82 (m, 2H, $CH_2$), 2,83 - 3,01 (m, 1H, CHH), 3,92 - 4,07 (m, 4H, $CH_2CH_2$), 4,17 - 4,45 (m, 2H, $ArCH_2$), 5,11 (dd, J = 5,1, 13,2 Hz, 1H, NCH), 7,23 (d, J = 7,9 Hz, 1H, Ar), 7,30 (d, J = 7,4 Hz, 1H, Ar), 7,43 - 7,53 (m, 1H, Ar), 10,97 (s, 1H, NH); $^{13}$C RMN (DMSO-$d_6$) δ 22,39, 28,09, 28,14, 31,20, 35,28, 43,11(s a debido a

rotámero), 44,94, 51,55, 71,97, 78,50, 114,51, 114,98, 129,74, 129,84, 133,21, 153,73, 153,89, 168,03, 170,99, 172,83; LCMS MH = 358; Anál calc. para $C_{24}H_{31}N_3O_6$ + 0,1 $H_2O$: C, 62,76; H, 6,85; N, 9,15; Observado: C, 62,75; H, 6,92; N, 8,90.

Etapa 3: Se añadió HCl 2 M/éter (20 ml) a una solución agitada de éster terc-butílico del ácido 4-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-iloximetil]-piperidin-1-carboxílico (0,090 g, 0,196 mmol) en diclorometano (3 ml). La mezcla se agitó durante tres horas, se filtró y después se secó para dar clorhidrato de 3-[1-oxo-4-(piperidin-4-ilmetoxi)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-piperidin-2,6-diona en forma de un sólido de color blanco (0,076 g, rendimiento del 98 %); HPLC: Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 mm, 5 µm, 1 ml/min, 240 nm, isocrática a 9/91 en 10 min (acetonitrilo/$H_3PO_4$ al 0,1 %), 6,22 min (98,0 %); p.f.: 298-300 ºC; $^1$H RMN (DMSO-$d_6$) δ 1,43 - 1,66 (m, 2H, $CH_2$), 1,83 - 2,20 (m, 3H, $CH_2$, CHH), 2,32 - 2,46 (m, 1H, CHH), 2,58 (d, J = 16,8 Hz, 1H, CHH), 2,80 - 3,02 (m, 2H, $CH_2$), 3,19 - 3,44 (m, 2H, $CH_2$), 4,02 (d, J = 6,2 Hz, 2H, $OCH_2$), 4,16 - 4,48 (m, 2H, $ArCH_2$), 5,13 (dd, J = 5,1, 13,2 Hz, 1H, NCH), 7,26 (d, J = 8,1 Hz, 1H, Ar), 7,32 (d, J = 7,4 Hz, 1H, Ar), 7,42 - 7,55 (m, 1H, Ar), 8,69 (d, J = 3,4 Hz, 2H, $NH_2Cl$), 10,99 (s, 1H, NH); $^{13}$C RMN (DMSO-$d_6$) δ 22,49, 25,00, 31,18, 33,00, 42,60, 44,91, 51,55, 71,39, 114,60, 115,13, 129,72, 129,88, 133,22, 153,60, 168,01, 171,02, 172,85; LCMS MH = 358; Anál calc. para $C_{19}H_{24}N_3O_4Cl$ + 1,0 $H_2O$: C, 55,41; H, 6,36; N, 10,20; Cl, 8,61; Observado: C, 55,72; H, 6,16; N, 9,82; Cl, 8,69.

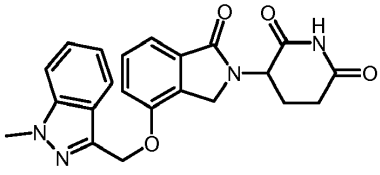
5.28 3-[1-OXO-4-(TETRAHIDRO-PIRAN-3-ILMETOXI)-1,3-DIHIDRO-ISOINDOL-2-IL]-PIPERIDIN-2,6-DIONA



Etapa 1: Se añadió trifenilfosfina unida a polímero (1,6 g, 2,06 mmol, 1,25 mmol/g) a la solución agitada de éster metílico del ácido 4-carbamoil-4-(4-hidroxi-1-oxo-1, 3-dihidro-isoindol-2-il)-butírico (300 mg, 1,03 mmol) en THF (10 ml) a 0 ºC. La mezcla resultante se agitó a 0 ºC durante 10 minutos seguido de la adición de DIAD (412 mg, 2,06 mmol). Quince minutos más tarde, la mezcla se le añadió (tetrahidro-piran-3-il)-metanol (239 mg, 2,06 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 17 horas y la reacción se completó. La mezcla de reacción se filtró y el sólido se lavó con diclorometano (6 x 20 ml). El filtrado se concentró y el residuo se purificó por cromatografía ISCO para dar éster metílico del ácido 4-carbamoil-4-[1-oxo-4-(tetrahidro-piran-3-ilmetoxi)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-butírico en forma de un aceite transparente (256 mg, rendimiento del 64 %): LCMS MH = 391.

Etapa 2: Se añadió KO*t*Bu (72 mg, 0,64 mmol) a la solución agitada de éster metílico del ácido 4-carbamoil-4-[1-oxo-4-(tetrahidro-piran-3-ilmetoxi)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-butírico (250 mg, 0,0,64 mmol) en tetrahidrofurano (18 ml) a 0 ºC. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y la reacción se añadió por HCl (ac., 0,1 N, 6 ml) seguido de la adición de agua (10 ml). La mezcla se extrajo con diclorometano (2 x 20 ml). Las capas orgánicas se secaron por $MgSO_4$ y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ISCO y HPLC prep. para dar 3-[1-oxo-4-(tetrahidro-piran-3-ilmetoxi)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-piperidin-2,6-diona en forma de un sólido de color blanco (36 mg, rendimiento del 16 %). HPLC: Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 mm, 5 µm, 1 ml/min, 240 nm, 30/70, (acetonitrilo/$H_3PO_4$ al 0,1 %): $t_R$ = 4,5 (100 %); p.f.: 118-120 ºC; $^1$H RMN (DMSO-$d_6$) δ 1,25 - 1,72 (m, 3H, $CH_2$, CHH), 1,79 - 1,92 (m, 1H, CHH), 1,92 - 2,09 (m, 2H, $CH_2$), 2,36 - 2,48 (m, 1H, CHH), 2,53 - 2,64 (m, 1H, CHH), 2,74 - 3,10 (m, 1H, CHH), 3,66 - 3,81 (m, 1H, CHH), 3,83 - 4,08 (m, 3H, $CH_2$, CHH), 4,13 - 4,47 (m, 2H, $CH_2$), 5,11 (dd, J = 5,0, 13,1 Hz, 1H, NCH), 7,23 (d, J = 7,9 Hz, 1H, Ar), 7,31 (d, J = 7,0 Hz, 1H, Ar), 7,43 - 7,53 (m, 1H, Ar), 10,97 (s, 1H, NH) * dos protones se solapan con un pico Me de DMSO y se confirmó por HMQC; $^{13}$C RMN (DMSO-$d_6$) δ 22,32, 24,59, 25,42, 31,16, 35,42, 44,90, 51,53, 67,48, 69,26, 69,44, 114,45, 115,00, 129,73, 129,81, 133,07, 153,43, 167,98, 170,99, 172,83; LCMS MH = 359; Anál. Calc. para $C_{19}H_{22}N_2O_5$ + 0,57 $H_2O$ + 0,015$CH_2Cl_2$ + 0,04HCOOH : C, 61,56; H, 6,3; N, 7,53; Encontrado: C, 61,16; H, 5,9; N, 7,35.

5.29 3-(4-((1-METIL-1H-INDAZOL-3-IL)METOXI)-1-OXOISOINDOLIN-2-IL)PIPERIDIN-2,6-DIONA



Etapa 1: Se añadió lentamente yodometano (10,9 g, 77,1 mmol) a una mezcla agitada de ácido 1H-indazol-3-carboxílico (5,0 g, 30,8 mmol) y carbonato potásico (12,8 g, 92,5 mmol) en DMF (30 ml). La mezcla resultante se calentó en un baño de aceite a 50 ºC durante 4 horas. La mezcla de reacción se enfrió y se vertió en hielo agua (200 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (4 x 50 ml) y la solución de EtOAc combinada se lavó con agua (3 x 40 ml) y salmuera (40 ml), y se secó ($MgSO_4$). El disolvente se retiró y el residuo se purificó por cromatografía ($SiO_2$, EtOAc:Hexano, 2:8) para dar 1-metil-1H-indazol-3-carboxilato de metilo (3,9 g, rendimiento del 66 %): $^1$H RMN (DMSO-$d_6$) δ 3,93 (s, 3H), 4,17 (s, 3H), 7,33-7,38 (ddd, J = 1,8, 6,9 y 8,1 Hz, 1H), 7,48-7,53 (ddd, J = 1,1, 6,9 y 8,4

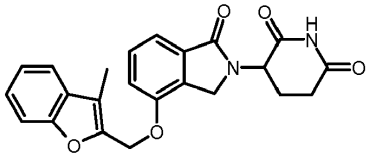
Hz, 1H), 7,77-7,80 (td, J = 0,8 y 8,5 Hz, 1H), 8,06-8,09 (td, J = 1,0 y 8,2 Hz, 1H); $^{13}$C RMN (DMSO-$d_6$) δ 36,26, 51,54, 110,75, 120,99, 122,75, 123,10, 126,61, 133,25, 140,64, 162,28.

Etapa 2: Una solución de 1-metil-1H-indazol-3-carboxilato de metilo (3,8 g, 20,0 mmol) en éter (100 ml) se enfrió a 5 ºC. Una solución de $LiBH_4$/THF (2 M, 15,0 ml, 30 mmol) se añadió lentamente a 5-10 ºC. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 horas y después se enfrió en un baño de hielo y se inactivó con agua (30 ml). La capa acuosa se extrajo con $CH_2Cl_2$ (50 ml) y la solución orgánica combinada se lavó con agua (2 x 40 ml) y salmuera (40 ml), y se secó. El disolvente se retiró y el residuo se purificó por cromatografía ($SiO_2$, EtOAc:Hexano, 4:6) para dar (1-metil-1H-indazol-3-il)-metanol (2,8 g, rendimiento del 86 %): $^1$H RMN (DMSO-$d_6$) δ 3,98 (s, 3H), 4,79 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 5,24 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 7,09-7,14 (dt, J = 0,9 y 6,0 Hz, 1H), 7,35-7,40 (dt, J = 1,2 y 6,0 Hz, 1H), 7,54-7,58 (dt, J = 9,0 y 0,6 Hz, 1H), 7,83-7,86 (dt, J = 9,0 y 0,9 Hz, 1H); $^{13}$C RMN (DMSO-$d_6$) δ 34,96, 56,43, 109,39, 119,71, 120,72, 121,90, 125,91, 140,58, 144,42.

Etapa 3: Se añadió azodicarboxilato de diisopropilo (1,3 g, 6,4 mmol) a una suspensión agitada de 5-amino-4-(4-hidroxi-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (0,9 g, 3,2 mmol), (1-metil-1H-indazol-3-il)-metanol (0,8 g, 4,8 mmol), y trifenilfosfina unida a polímero (2,1 g, 6,4 mmol) en THF (60 ml) a 5-8 ºC. Después de la adición, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se filtró y el sólido se lavó con $CH_2Cl_2$ (30 ml). El filtrado se concentró y el residuo se purificó por cromatografía ($SiO_2$, $CH_3OH$:$CH_2Cl_2$ 3:97) para dar 5-amino-4-(4-((1-metil-1H-indazol-3-il)metoxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (0,5 g, 36 %).

Etapa 4: Una solución de t-butóxido potásico/THF (1 M, 0,9 ml, 0,9 mmol) se añadió a una solución agitada de 5-amino-4-(4-((1-metil-1H-indazol-3-il)metoxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (0,4 g, 0,9 mmol) en THF (30 ml) a 5 ºC. La mezcla de reacción se agitó a 5 ºC durante 5 minutos y se calentó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió en un baño de hielo y se inactivó con $NH_4Cl$ sat. (10 ml). La mezcla se diluyó con $CH_2Cl_2$ (50 ml) y agua (20 ml). La capa acuosa se extrajo con $CH_2Cl_2$ (30 ml) y la solución combinada de $CH_2Cl_2$ se lavó con agua (40 ml) y salmuera (40 ml), y se secó. El disolvente se retiró y el residuo se purificó por cromatografía ($SiO_2$, $CH_3OH$:$CH_2Cl_2$ 3:97) para dar 3-(4-((1-metil-1H-indazol-3-ilmetoxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-piperidin-2,6-diona (0,2 g, rendimiento del 51 %): p.f. 14-142 ºC; $^1$H RMN (DMSO-$d_6$) δ 1,93-1,97 (m, 1H), 2,38-2,57 (m, 2H), 2,84-2,88 (m, 1H), 4,05 (s, 3H), 4,21 (d, J = 17,4 Hz, 1H), 4,31 (d, J = 17,4 Hz, 1H), 5,04-5,10 (dd, J = 4,8 y 13,2 Hz, 1H), 5,56 (s, 2H), 7,14-7,19 (dt, J = 0,6 y 6,9 Hz, 1H), 7,31-7,34 (dd, J = 3,9 y 4,8 Hz, 1H), 7,30-7,45 (dt, J = 3,9 y 4,8 Hz, 1H), 7,39-7,45 (dt, J = 0,9 y 6,6 Hz, 1H), 7,50-7,52 (m, 2H), 7,63 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 10,93 (s, 1H); $^{13}$C RMN (DMSO-$d_6$) δ 22,24, 31,15, 35,32, 45,08, 51,56, 63,13, 109,88, 115,10, 115,32, 120,06, 120,67, 122,15, 126,28, 129,78, 129,90, 133,30, 139,14, 140,58, 153,45, 167,92, 170,91, 172,77; Calc. para $C_{22}H_{20}N_4O_4$: C, 65,34; H, 4,98; N, 13,85, Observado: C, 64,96; H, 4,96; N, 13,74.

5.30 3-(4-((3-METILBENZOFURAN-2-IL)METOXI)-1-OXOISOINDOLIN-2-IL)-PIPERIDIN-2,6-DIONA



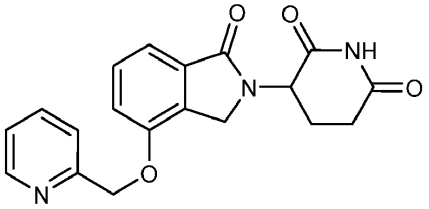
Etapa 1: Se añadió lentamente borano/THF (1 M, 22,7 ml, 22,7 mmol) a una solución agitada de ácido 3-metilbenzofuran-2-carboxílico (2 g, 11,4 mmol) en THF (30 ml) a 5-7 ºC. Después de la adición, la mezcla se agitó a 5 ºC durante 10 minutos y después se calentó a temperatura ambiente durante 5 horas. La mezcla de reacción se enfrió en un baño de hielo y se inactivó con agua (15 ml) lentamente. La mezcla se diluyó con $CH_2Cl_2$ (35 ml) y agua (15 ml) y la capa acuosa se extrajo con $CH_2Cl_2$ (2 x 35 ml). La solución combinada de $CH_2Cl_2$ se lavó con $NaHCO_3$ sat. (25 ml), agua (25 ml) y salmuera (25 ml), y se secó. El disolvente se retiró y el residuo se purificó por cromatografía ($SiO_2$, $CH_2Cl_2$) para dar (3-metil-benzofuran-2-il)-metanol (1,4 g, 78 %); $^1$H RMN (DMSO-$d_6$) δ 2,21 (s, 3H), 4,56 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 5,29 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 7,20-7,31 (m, 2H), 7,47-7,56 (m, 2H); $^{13}$C RMN (DMSO-$d_6$) δ 7,46, 53,83, 110,71, 111,33, 119,48, 122,20, 124,14, 129,51, 152,98, 153,27.

Etapa 2: Se añadió azodicarboxilato de diisopropilo (1,3 g, 6,2 mmol) a una suspensión agitada de 5-amino-4-(4-hidroxi-1-oxo-isoindolin-2-il)-5-oxo-pentanoato de metilo (0,9 g, 3,1 mmol), (3-metil-benzofuran-2-il)-metanol (0,8 g, 4,6 mmol) y trifenilfosfina unida a polímero (2,1 g, 6,2 mmol) en THF (60 ml) a 5-8 ºC. Después de la adición, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se filtró y el sólido se lavó con $CH_2Cl_2$ (30 ml). El filtrado se concentró y el residuo se purificó por cromatografía ($SiO_2$, $CH_3OH$: $CH_2Cl_2$ 3:97) para dar 5-amino-4-(4-((3-metil-benzofuran-2-il)metoxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-oxopentanoato de metilo (1,0 g , 72 %).

Etapa 3: Una solución de t-butóxido potásico/THF (1 M, 2,2 ml, 2,2 mmol) se añadió lentamente a una solución agitada de 5-amino-4-(4-((3-metil-benzofuran-2-il)metoxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (1,0 g, 2,2 mmol) en THF (30 ml) a 5 ºC. La mezcla se agitó a 5 ºC durante 5 minutos y después se calentó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió en un baño de hielo y se inactivó con HCl 1 N (10 ml). La mezcla se diluyó con $CH_2Cl_2$(50 ml) y agua (10 ml). La capa acuosa se extrajo con $CH_2Cl_2$ (30 ml) y la solución combinada de $CH_2Cl_2$ se lavó con agua (40 ml) y salmuera (40 ml), y se secó. El disolvente se retiró y el residuo se purificó por cromatografía ($SiO_2$, $CH_3OH$:$CH_2Cl_2$ 3:97) para dar 3-(4-((3-metilbenzofuran-2-il)metoxi)-1-oxoisoindolin-

2-il)piperidin-2,6-diona (0,5 g, rendimiento del 60 %): p.f. 210-212 ºC; $^1$H RMN (DMSO-$d_6$) δ 1,96-1,98 (m, 1H), 2,28 (s, 3H), 2,27-2,57 (m, 2H), 2,83-2,90 (m, 1H), 4,23 (d, J = 17,4 Hz, 1H), 4,33 (d, J = 17,7 Hz, 1H), 5,06-5,12 (dd, J = 5,1 y 13,2 Hz, 1H), 5,40 (s, 2H), 7,25-7,37 (m, 3H), 7,45-7,48 (dd, J = 0,6 y 8,1 Hz, 1H), 7,51-7,56 (dt, J = 0,9 y 8,1 Hz, 2H), 7,61-7,63 (dd, J-0,9 y 7,8 Hz, 1H), 10,94 (s, 1H); $^{13}$C RMN (DMSO-$d_6$) δ 7,55, 22,25, 31,16, 45,04, 51,54, 60,93, 111,04, 115,23, 115,64, 119,98, 122,60, 125,08, 128,95, 129,81, 130,00, 133,38, 147,64, 153,17, 153,68, 167,89, 170,82, 170,91, 172,78; Calc. para $C_{23}H_{20}N_2O_5$: C, 68,31; H, 4,98; N, 6,93, Observado: C, 68,09; H, 5,00; N, 6,81.

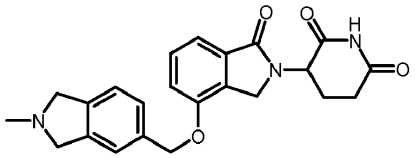
5.31 3-(1-OXO-4-(PIRIDIN-2-ILMETOXI)ISOINDOLIN-2-IL)PIPERIDIN-2,6-DIONA



A una mezcla de trifenilfosfina soportada por polímero (0,63 g, 1,88 mmol) y 5-amino-4-(4-hidroxi-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (0,25 g, 0,86 mmol) en THF (15 ml) enfriada a 0 ºC, se le añadió gota a gota DIAD (0,37 ml, 1,88 mmol). Después, se añadió 3-piridil carbinol (0,10 ml, 1,03 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 ºC durante 1 hora y después a temperatura ambiente durante una noche. Después, la mezcla de reacción se filtró a través de celite. El celite se lavó con acetato de etilo (100 ml). La fase de acetato de etilo se lavó con agua, se secó con $MgSO_4$, y el disolvente se evaporó. El residuo se purificó por ISCO ultrarrápida (columna de 40 g, gradiente de MeOH/$CH_2Cl_2$ de 0/100 a 5/95 en 30 min, producto de elución a 5/95). El disolvente se evaporó y el producto en bruto se usó en la siguiente etapa.

Al producto en bruto agitado en THF (10 ml) y enfriado a 0 ºC se le añadió KO*t*Bu (0,064 g, 0,57 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora y 30 minutos. Se añadió ácido acético (5 gotas) a la mezcla de reacción. Se añadió acetato de etilo (100 ml) y se lavó con una solución saturada de bicarbonato sódico (2 x 100 ml) y salmuera (100 ml), y se secó ($MgSO_4$). Después de la filtración del agente de secado, el disolvente se concentró para dar 3-(1-oxo-4-(piridina-2-ilmetoxi)isoindolin-2-il)piperidina 2,6-diona en forma de un sólido de color blanco (0,13 g, rendimiento del 43 %): HPLC: Waters XTerra RP18, 3,9 x 150 mm, 5 µm, 1 ml/min, 240 nm, 25/75 de acetonitrilo/$HCOONH_4$ al 0,1 %, 3,58 min (98,63 %); p.f.: 235-237 ºC; 1H RMN (DMSO-d6) δ 1,86 - 2,16 (m, 1H, CHH), 2,18 - 2,47 (m, 1H, CHH), 2,53 - 2,70 (m, 1H, CHH), 2,78 - 3,06 (m, 1H, CHH), 4,16 - 4,35 (m, 1H, CHH), 4,36 - 4,52 (m, 1H, CHH), 5,11 (dd, J = 5,0, 13,1 Hz, 1H, CH), 5,31 (s, 2H, CH2), 7,36 (dd, J = 4,3, 7,7 Hz, 2H, Ar), 7,41 - 7,69 (m, 2H, Ar), 7,93 (d, J = 7,7 Hz, 1H, Ar), 8,65 (d, J = 49,3 Hz, 2H, Ar), 10,97 (s, 1H, NH); 13C RMN (DMSO-d6) δ 22,33, 31,16, 45,03, 51,56, 67,25, 114,97, 115,47, 123,62, 129,83, 130,02, 132,25, 133,36, 135,69, 148,94, 149,19, 153,23, 167,93, 170,93, 172,81; LCMS MH = 352; Anál. Calc. para $C_{19}H_{17}N_3O_4$ + 0,4 $H_2O$: C, 63,64; H, 5,00; N, 11,72; Observado: C, 63,34; H, 5,12; N, 11,48.

5.32 3-(4-((2-METILISOINDOLIN-5-IL)METOXI)-1-OXOISOINDOLIN-2-IL)-PIPERIDIN-2,6-DIONA



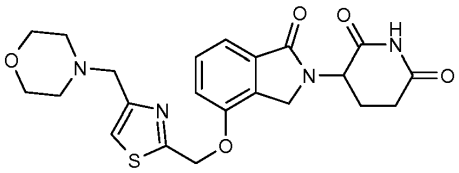
Etapa 1: Una solución de $LiAlH_4$/THF (1 M, 24 ml, 24 mmol) se añadió lentamente a una solución agitada de éster terc-butílico del ácido 5-hidroximetil-1,3-dihidro-isoindolo-2-carboxílico (3,0 g, 12,0 mmol) en THF (30 ml) a 5 ºC. Después de la adición, la mezcla de reacción se calentó lentamente a reflujo durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió en un baño de hielo y se inactivó con agua (20 ml). La mezcla se diluyó con EtOAc (25 ml) y se filtró a través de celite. El filtrado se concentró y el residuo se disolvió en EtOAc (100 ml). La solución de EtOAc se lavó con agua (2 x 25 ml) y salmuera (25 ml), y se secó. El disolvente se retiró para dar (2-metil-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il)-metanol (1,2 g, rendimiento del 62 %): $^1$H RMN ($CDCl_3$) δ 2,55 (s, 3H), 3,76 (s, 2H), 3,85 (s, 2H), 4,10 (a, 1H), 4,55 (s, 2H), 6,96 (s, 1H), 7,04-7,10 (m, 2H).

Etapa 2: Se añadió lentamente azodicarboxilato de diisopropilo (0,9 g, 4,6 mmol) a una suspensión agitada de trifenilfosfina unida a polímero (3,9 g, 4,9 mmol) en THF (40 ml) a 3-5 ºC. Después de agitarse a 3 ºC durante 10 minutos, se añadió lentamente una solución de 5-amino-4-(4-hidroxi-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (0,9 g, 3,1 mmol) y (2-metil-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il)-metanol (0,7 g, 4,0 mmol) en THF (60 ml) a 3-6 ºC. La mezcla de reacción se agitó a 3 ºC durante 5 minutos, después se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante una noche. La mezcla de reacción se filtró y el sólido se lavó con $CH_2Cl_2$ (30 ml). El filtrado se concentró y el residuo se disolvió en $CH_2Cl_2$ (100 ml). La solución de $CH_2Cl_2$ se lavó con $NaHCO_3$ sat. (40 ml), agua (2 x 30 ml), y salmuera (30 ml), y se secó. El disolvente se retiró y el residuo se purificó por cromatografía ($SiO_2$, $CH_3OH$:$CH_2Cl_2$

3:97) para dar 5-amino-4-(4-((2-metilisoindolin-5-il)metoxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (0,5 g, rendimiento del 39 %): $^1$H RMN ($CDCl_3$) δ 2,14-2,46 (m, 4H), 2,60 (s, 3H), 3,63 (s, 3H), 3,92 (s, 4H), 4,34-4,48 (m, 2H), 4,88-4,92 (dd, J = 3,3 y 8,7 Hz, 1H), 5,12 (s, 2H), 5,56 (s, 1H), 6,34 (s, 1H), 7,05-7,08 (dd, J = 1,5 y 6,9 Hz, 1H), 7,22-7,26 (m, 3H), 7,36-7,44 (m, 2H).

Etapa 3: Una mezcla de 5-amino-4-(4-((2-metilisoindolin-5-il)metoxi)-1-oxo-isoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (0,3 g, 0,6 mol) y $K_2CO_3$ (0,09 g, 0,6 mmol) en DMF (10 ml) se calentó en un baño de aceite a 80 ºC durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió y se concentró y el residuo se agitó con agua (20 ml). El sólido se recogió y se suspendió de nuevo con acetona (10 ml) para dar 3-(4-((2-metilisoindolin-5-il)metoxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona (0,2 g, rendimiento del 66 %): p.f. 262-264 ºC; $^1$H RMN (DMSO-$d_6$) δ 1,97-1,99 (m, 1H), 2,41-2,59 (m, 5H), 2,91 (m, 1H), 3,80 (s, 4H), 4,27 (d, J = 17,7 Hz, 1H), 4,37 (d, J = 17,7 Hz, 1H), 5,07-5,13 (dd, J = 5,1 y 13,2 Hz, 1H), 5,21 (s, 2H), 7,22-7,51 (m, 6H), 10,96 (s, 1H); $^{13}$C RMN (DMSO-$d_6$) δ 22,31, 31,16, 41,83, 45,08, 51,56, 60,01, 60,13, 69,65, 115,00, 115,17, 121,54, 122,02, 126,25, 129,77, 129,93, 133,28, 134,96, 140,64, 141,08, 153,46, 167,98, 170,96, 172,81; Calc. para $C_{23}H_{23}N_3O_4$ + 0,4 $H_2O$: C, 66,94; H, 5,81; N, 10,18, Observado: C, 66,80; H, 5,52; N, 10,14.

5.33 3-(4-((4-(MORFOLINOMETIL)TIAZOL-2-IL)METOXI)-1-OXOISOINDOLIN-2-IL)PIPERIDIN-2,6-DIONA



Etapa 1: La mezcla de 2-amino-2-tioxoacetato de etilo (2 g, 15,02 mmol) y 1,3-dicloropropan-2-ona (2,193 g, 17,27 mmol) en tolueno (20 ml) se calentó a reflujo durante 3 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se añadió acetato de etilo (50 ml). La mezcla se lavó con $NaHCO_3$ acuoso saturado (30 ml) y salmuera (30 ml), y se secó sobre $MgSO_4$. El disolvente se evaporó y el producto se purificó por ISCO (columna de 120 g de gel de sílice, EtOAc/hexanos, gradiente del 0 % al 20 % en 30 min) para dar 4-(clorometil)tiazol-2-carboxilato de etilo en forma de un aceite de color amarillo (2,07 g, rendimiento del 67 %); $^1$H RMN (CLOROFORMO-d) 1,45 (t, J = 7,2 Hz, 3H, $CH_3$), 4,50 (c, J = 7,1 Hz, 2H, $CH_2$), 4,78 (s, 2H, $CH_2$), 7,64 (s, 1H, Ar).

Etapa 2: A una solución de 4-(clorometil)tiazol-2-carboxilato de etilo (1,5 g, 7,29 mmol) en acetonitrilo (30 ml) se le añadieron morfolina (1,27 g, 14,59 mmol) y trietil amina (2,03 ml, 14,59 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El disolvente se retiró al vacío, el residuo se disolvió en acetato de etilo (100 ml), se lavó con bicarbonato sódico acuoso saturado (2 x 20 ml), agua (2 x 50 ml) y salmuera (30 ml), y se secó sobre $MgSO_4$. El disolvente se retiró para dar 4-(morfolinometil)tiazol-2-carboxilato de etilo (1,72 g, rendimiento del 92 %); $^1$H RMN (CLOROFORMO-d) δ 1,45 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H, $CH_3$), 2,47 - 2,66 (m, 4H, $CH_2$, $CH_2$), 3,68 - 3,78 (m, 4H, $CH_2$, $CH_2$), 3,80 (s, 2H, $CH_2$), 4,49 (c, *J* = 7,1 Hz, 2H, $CH_2$), 7,53 (s, 1H, Ar).

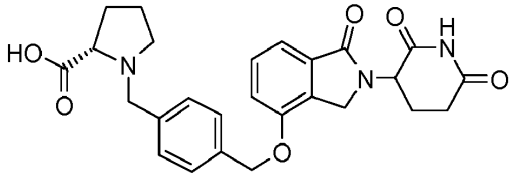
Etapa 3: A una solución de 4-(morfolinometil)tiazol-2-carboxilato de etilo (0,8 g, 3,12 mmol) en THF (10 ml) se le añadió lentamente una solución de hidruro de diisobutilaluminio (1 M en tolueno, 9,36 ml, 9,36 mmol) a 0 ºC. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se añadieron una solución de sal de Rochelle (1,0 M, 50 ml) y acetato de etilo (50 ml). La suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se consiguió la separación de fase transparente. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 40 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con $NaHCO_3$ acuoso saturado (5 ml) y salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$, y se concentraron para dar (4-(morfolinometil)tiazol-2-il)metanol (600 mg, rendimiento del 90 %); $^1$H RMN (CLOROFORMO-d) δ 2,44 - 2,63 (m, 4H, $CH_2$, $CH_2$), 3,64 (s, 2H, $CH_2$), 3,71 - 3,81 (m, 4H, $CH_2$, $CH_2$), 4,95 (s, 2H, $CH_2$), 7,12 (s, 1H, Ar).

Etapa 4: Se añadió trifenilfosfina soportada por polímero (1,6 mmol/g, 4,13 g, 6,61 mmol) a una suspensión agitada de 5-amino-4-(4-hidroxi-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (966 mg, 3,31 mmol) en THF (40 ml) a 0 ºC seguido de azodicarboxilato de diisopropilo (1,34 g, 6,61 mmol). Después de agitar durante 10 minutos, se añadió (4-(morfolinometil)tiazol-2-il)metanol (850 mg, 3,97 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche y se filtró. La resina se aclaró con diclorometano y metanol (2 x 50 ml cada lavado). Los filtrados combinados y los lavados se concentraron y se purificaron por ISCO (columna de 80 g de gel de sílice, MeOH/$CH_2Cl_2$, gradiente del 0 % al 5 % en 40 min) para dar 5-amino-4-(4-((4-(morfolinometil)tiazol-2-il)metoxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (360 mg, rendimiento del 22 %); $^1$H RMN (DMSO-$d_6$) δ 1,98 - 2,34 (m, 4H, $CH_2$, $CH_2$), 2,34 - 2,46 (m, 4H, $CH_2$, $CH_2$), 3,50 (s, 3H, $CH_3$), 3,53 - 3,59 (m, 4H, $CH_2$, $CH_2$), 3,60 (s, 2H, $CH_2$), 4,33 - 4,65 (m, 2H, $CH_2$), 4,74 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H, CH), 5,55 (s, 2H, $CH_2$), 7,20 (s, 1H, NH*H*), 7,35 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H, Ar), 7,44 - 7,57 (m, 2H, Ar), 7,61 (s, 1H, NH*H*).

Etapa 5: A una solución de 5-amino-4-(4-((4-(morfolinometil)tiazol-2-il)metoxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (320 mg, 0,65 mmol) en THF (10 ml) se le añadió terc-butóxido potásico (73 mg, 0,65 mmol) a 0 ºC. La mezcla formada se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas. La reacción se interrumpió con ácido acético (0,5 ml). El disolvente se retiró al vacío. El residuo se repartió entre acetato de etilo (20 ml) y bicarbonato

sódico acuoso saturado (10 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio. El disolvente se evaporó y el producto en bruto se suspendió de nuevo con acetonitrilo (4 ml) para dar 3-(4-((4-(morfolinometil)tiazol-2-il)metoxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona en forma de un sólido de color blanco (200 mg, rendimiento del 67 %); p.f.: 218-220 ºC; $^1$H RMN (DMSO-$d_6$) δ 1,89 - 2,05 (m, 1H, CH*H*), 2,42 (d, *J* = 4,5 Hz, 4H, $CH_2$), 2,44 - 2,49 (m, 1H, CH*H*), 2,55 (s a, 1H, CH*H*), 2,82 - 3,08 (m, 1H, CH*H*), 3,57 (dd, *J* = 5,2, 9,7 Hz, 6H, $CH_2$, $CH_2$, $CH_2$), 4,18 - 4,55 (m, 2H, $CH_2$), 5,12 (dd, *J* = 5,0, 13,1 Hz, 1H, CH), 5,56 (s, 2H, $CH_2$), 7,38 (dd, *J* = 5,6, 7,5 Hz, 2H, Ar), 7,45 - 7,65 (m, 2H, Ar), 10,98 (s, 1H, NH); $^{13}$C RMN (DMSO-$d_6$) δ 22,31, 31,18, 45,03, 51,62, 52,97, 57,52, 66,10, 66,93, 115,47, 115,99, 118,09, 129,86, 129,99, 133,46, 152,71, 152,88, 165,07, 167,81, 170,93, 172,81; LCMS MH = 457; HPLC: Waters Xterra C-18, 3,9 x 150 mm, 5 µm, 1 ml/min, 240 nm, Gradiente ($CH_3CN$/$HCOONH_4$ al 0,1 %) de 5/95 a 95/5 en 5 min, 95/5 10 min: $t_R$ = 3,95 (99,07 %); Anál. Calc. para $C_{22}H_{24}N_4O_5S$: C, 57,88; H, 5,30; N, 12,27; Observado: C, 57,64; H, 5,36; N, 12,14.

5.34 ÁCIDO 1-{4-[2-(2,6-DIOXO-PIPERIDIN-3-IL)-1-OXO-2,3-DIHIDRO-1H-ISOINDOL-4-ILOXIMETIL]-BENCIL}-PIRROLIDIN-2-CARBOXÍLICO



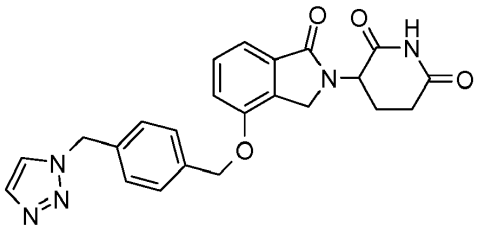
Etapa 1: A la solución agitada de 5-amino-4-(4-(4-(bromometil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (900 mg, 1,89 mmol) en acetonitrilo (18 ml) se le añadieron pirrolidina-2-carboxilato de (S)-terc-butilo (357 mg, 2,08 mmol) y DIPEA (0,661 ml, 3,79 mmol). La solución de color amarillo resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche y la reacción se completó. La mezcla de reacción se concentró y se disolvió en DCM (30 ml). La solución se lavó por $NaHCO_3$ (ac., sat., 15 ml). La capa orgánica se secó por $MgSO_4$ y se concentró para dar éster terc-butílico del ácido 1-{4-[2-(1-Carbamoil-3-metoxicarbonil-propil)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-iloximetil]-bencil}-pirrolidina-2-carboxílico en bruto en forma de un aceite de color pardo claro (1,23 g). El compuesto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional: LCMS MH = 566.

Etapa 2: A la solución agitada de 1-(4-((2-(1-amino-5-metoxi-1,5-dioxopentan-2-il)-1-oxoisoindolin-4-iloxi)metil)bencil)pirrolidina-2-carboxilato de (2S)-terc-butilo (1,071 g, 1,89 mmol) en Tetrahidrofurano(18 ml) se le añadió en una porción t-butilóxido potásico (0,212 g, 1,89 mmol) a 0 ºC. La solución se volvió de color amarillo inmediatamente. La mezcla se agitó a 0 ºC durante 10 min y a temperatura ambiente durante 1 h antes de la dilución de la mezcla de reacción con DCM (70 ml). La mezcla se acidificó por HCl (1 N, ac., 3 ml) y después se basificó con $NaHCO_3$ (ac., sat., 3 ml). La mezcla se añadió por salmuera (15 ml) y se extrajo. La capa acuosa se extrajo con DCM (25 ml). Las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre $MgSO_4$. La mezcla se filtró y se concentró para dar un sólido de color blanco. El sólido de color blanco se agitó en DCM (2 ml) y éter (40 ml) durante una noche y se filtró para dar éster terc-butílico del ácido 1-{4-[2-(2,6-Dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-iloximetil]-bencil}-pirrolidina -2-carboxílico en forma de un sólido de color blanco (700 mg, rendimiento del 69 %). El filtrado se concentró para dar un segundo extracto de éster terc-butílico del ácido 1-{4-[2-(2,6-Dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-iloximetil]-bencil}-pirrolidina-2-carboxílico con algunas impurezas en forma de un sólido de color blanquecino (301 mg, rendimiento del 30 %): $^1$H RMN (DMSO-$d_6$) δ 1,38 (s, 9H, $CH_3$, $CH_3$, $CH_3$), 1,62 - 1,88 (m, 3H, CHH, $CH_2$), 1,91 - 2,10 (m, 2H, $CH_2$), 2,29 - 2,48 (m, 2H, CHH, CHH), 2,52 - 2,64 (m, 1H, CHH), 2,75 - 3,00 (m, 2H, CHH, CHH), 3,06 - 3,21 (m, 1H, CHH), 3,45 - 3,59 (m, 1H, CHH), 3,89 (d, *J* = 13,0 Hz, 1H, CHH), 4,18 - 4,48 (m, 2H, CHH, CHH), 5,11 (dd, *J* = 5,1, 13,2 Hz, 1H, CHH), 5,22 (s, 2H, $CH_2$), 7,32 (d, J = 7,6 Hz, 4H, Ar), 7,39 - 7,54 (m, 3H, Ar), 10,97 (s, 1H, NH); LCMS MH = 534.

Etapa 3: A la solución agitada de 1-(4-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-4-iloxi)metil)bencil)pirrolidina-2-carboxilato de (2S)-terc-butilo (620 mg, 1,16 mmol) en DCM (5 ml) se le añadió hidrogenocloruro, 2 M en éter dietílico (5,81 ml, 11,62 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 días y la reacción se completó.

La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó por cromatografía ISCO y HPLC prep. para dar ácido 1-{4-[2-(2,6-Dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-iloxi metil]-bencil}-pirrolidina-2-carboxílico (170 mg, rendimiento del 31 %) en forma de un sólido de color blanquecino: HPLC: Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 mm, 5 µm, 1 ml/min, 240 nm, 20/80 ($CH_3CN$/$H_3PO_4$ al 0,1 %): $t_R$ = 3,81 (96,0 %); p.f.: 260-262 ºC; $^1$H RMN (DMSO-$d_6$) δ 1,66 - 1,81 (m, 1H, CHH), 1,82 - 2,09 (m, 3H, CHH, CHH, CHH), 2,21 (dc, *J* = 8,5, 12,7 Hz, 1H, CHH), 2,36 - 2,50 (m, 1H, CHH), 2,57 - 2,69 (m, 1H, CHH), 2,80 - 3,02 (m, 1H, CHH), 3,24 - 3,38 (m, 1H, CHH), 3,47 - 3,56 (m, 1H, CHH), 4,04 (d, J = 12,8 Hz, 1H, CHH), 4,04 - 4,04 (m, 1H, CHH), 4,21 - 4,36 (m, 2H, CHH, CHH), 4,47 (d, J = 17,6 Hz, 1H, CHH), 5,11 (dd, *J* = 5,1, 13,2 Hz, 1H, CHH), 5,28 (s, 2H, $CH_2$), 7,32 - 7,41 (m, 2H, Ar), 7,47 - 7,58 (m, 5H, Ar); $^{13}$C RMN (DMSO-$d_6$) δ 22,33, 22,72, 28,52, 31,18, 45,10, 51,56, 52,81, 56,90, 65,76, 69,32, 114,99, 115,25, 127,67, 129,38, 129,80, 129,95, 133,30, 135,95, 136,03, 153,45, 167,97, 170,96, 172,35, 172,81; LCMS MH = 478; Anál. Calc. para $C_{26}H_{27}N_3O_6$+3$H_2O$ + 0,2$CH_2Cl_2$: C, 57,37; H, 6,14; N, 7,66; Observado: C, 57,08; H, 5,74; N, 7,36.

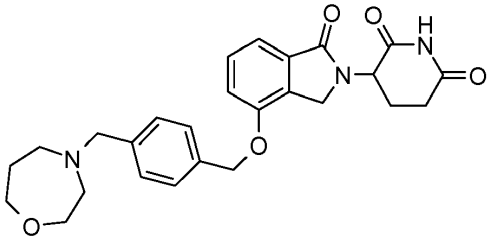
5.35 3-[1-OXO-4-(4-[1,2,3]TRIAZOL-1-ILMETIL-BENCILOXI)-1,3-DIHIDRO-ISOINDOL-2-IL]-PIPERIDIN-2,6-DIONA



Etapa 1: A la solución agitada de 1H-1,2,3-triazol (139 mg, 2,020 mmol) en Acetonitrilo (15 ml) se le añadieron 5-amino-4-(4-(4-(bromometil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (800 mg, 1,683 mmol) y DIPEA (0,588 ml, 3,37 mmol) a temperatura ambiente. La solución transparente resultante se agitó a temperatura ambiente durante 19 h. A la mezcla se le añadió DCM (50 ml). La capa orgánica se extrajo con $NaHCO_3$ (sat. ac., 5 ml) y salmuera (10 ml). La capa orgánica se concentró para la purificación por ISCO para dar éster metílico del ácido 4-Carbamoil-4-[1-oxo-4-(4-[1,2,3]triazol-1-ilmetil-benciloxi)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-butírico en forma de un sólido de color blanco (710 mg, rendimiento del 70 %); LCMS MH = 464; $^1$H RMN (DMSO-$d_6$) δ 1,96 - 2,31 (m, 4H, $CH_2$, $CH_2$), 3,50 (s, 3H, $CH_3$), 4,39 (d, *J* = 17,8 Hz, 1H, CHH), 4,52 (d, *J* = 17,6 Hz, 1H, CHH), 4,67 - 4,78 (m, 1H, CHH), 5,23 (s, 2H, $CH_2$), 5,63 (s, 2H, $CH_2$), 7,18 (s, 1H, Ar), 7,23 - 7,37 (m, 4H, Ar), 7,40 - 7,53 (m, 3H, Ar), 7,57 (s, 1H, NHH), 7,75 (d, *J* = 0,8 Hz, 1H, Ar), 8,20 (d, *J* = 0,8 Hz, 1H, Ar).

Etapa 2: A la solución agitada de 4-(4-(4-((1H-1,2,3-triazol-1-il)metil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-amino-5-oxopentanoato de metilo (710 mg, 1,53 mmol) en Tetrahidrofurano(15 ml) se le añadió KOtBu (200 mg, 1,78 mmol) a 0 ºC. La mezcla de reacción se agitó a 0 ºC durante 4 h y se añadió KOtBu (40 mg, 0,36 mmol). 30 min más tarde, la mezcla de reacción se diluyó por EtOAc (50 ml) y se acidificó por HCl (1 N, ac., 4 ml) seguido de la adición de $NaHCO_3$ (sat., ac., 4 ml) y salmuera (15 ml). La mezcla se extrajo y la capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró al vacío para dar un sólido de color blanco. El sólido de color blanco se suspendió en éter (30 ml) y se agitó durante el fin de semana. La suspensión se filtró para dar 3-[1-Oxo-4-(4-[1,2,3]triazol-1-ilmetil-benciloxi)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-piperidin-2,6-diona en forma de un sólido de color blanco (440 mg, rendimiento del 67 %); HPLC: Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 mm, 5 µm, 1 ml/min, 240 nm, 30/70, $CH_3CN/H_3PO_4$ al 0,1 %), 4,84 min (98,4 %); p.f.: 133-135 ºC; $^1$H RMN (DMSO-$d_6$) δ 1,90 - 2,03 (m, 1H, $M_{01}$), 2,35 - 2,48 (m, 1H, CHH), 2,53 - 2,63 (m, 1H, CHH), 2,81 - 3,00 (m, 1H, CHH), 4,24 (d, *J* = 17,6 Hz, 1H, CHH), 4,40 (d, *J* = 17,6 Hz, 1H, CHH), 5,10 (dd, *J* = 5,1, 13,2 Hz, 1H, CHH), 5,23 (s, 2H, $CH_2$), 5,63 (s, 2H, $CH_2$), 7,26 - 7,37 (m, 4H, Ar), 7,43 - 7,53 (m, 3H, Ar), 7,75 (d, *J* = 0,8 Hz, 1H, CH), 8,20 (d, *J* = 0,9 Hz, 1H, CH), 10,96 (s, 1H, NH); $^{13}$C RMN (DMSO-$d_6$) δ 22,31, 31,18, 45,06, 51,56, 52,26, 69,12, 114,90, 115,26, 124,94, 127,95, 128,06, 129,78, 129,93, 133,30, 133,52, 135,95, 136,51, 153,36, 167,97, 170,95, 172,81; LCMS MH = 432; Anál. Calc. para $C_{23}H_{21}N_5O_4$+0,7$H_2O$: C, 62,21; H, 5,08; N, 15,77; Observado: C, 62,07; H, 4,88; N, 15,46.

5.36 3-[4-(4-[1,4]OXAZEPAN-4-ILMETIL-BENCILOXI)-1-OXO-1,3-DIHIDRO-ISOINDOL-2-IL]-PIPERIDIN-2,6-DIONA

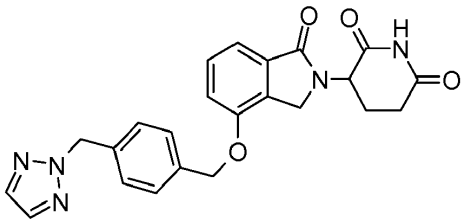


Etapa 1: A la solución agitada de 5-amino-4-(4-(4-(bromometil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (600 mg, 1,26 mmol) en Acetonitrilo (10 ml) a temperatura ambiente se le añadieron clorhidrato de 1,4-oxazepano (208 mg, 1,51 mmol) y DIPEA (0,44 ml, 2,52 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche y se diluyó por DCM (50 ml). La mezcla se lavó con $NaHCO_3$ (ac., sat. 5 ml) y salmuera (15 ml). La capa orgánica se secó por $MgSO_4$ y se concentró al vacío para dar éster metílico del ácido 4-Carbamoil-4-[4-(4-[1,4]oxazepan-4-ilmetil-benciloxi)-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-butírico en bruto en forma de un aceite pegajoso (810 mg). El compuesto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional; LCMS MH = 496.

Etapa 2: A la suspensión agitada de 4-(4-(4-((1,4-oxazepan-4-il)metil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-amino-5-oxopentanoato de metilo (625 mg, 1,26 mmol) en Tetrahidrofurano(10 ml) a 0 ºC se le añadió en una porción KOtBu (142 mg, 1,26 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 ºC durante 1 hora y se añadió KOtBu (70 mg). 15 minutos más tarde, la mezcla de reacción se diluyó por EtOAc (50 ml) y se acidificó por HCl (ac., 1 N, 3 ml) seguido de la adición de $NaHCO_3$ (ac., sat., 3 ml) y salmuera (10 ml). La mezcla se extrajo y la capa orgánica se secó por $MgSO_4$. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró para dar un sólido de color blanco. El sólido se agitó en éter dietílico (20 ml) y se filtró para dar 3-[4-(4-[1,4]Oxazepan-4-ilmetil-benciloxi)-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-piperidin-2,6-diona en forma de un sólido de color blanco (484 mg, rendimiento del 83 %); HPLC: Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 mm, 5 µm, 1 ml/min, 240 nm, del 5 al 95 % en 10 min, ($CH_3CN/H_3PO_4$ al 0,1 %), 5,7 min (95,9 %); p.f.: 119-121 ºC; $^1$H RMN (DMSO-$d_6$) δ 1,72 - 1,88 (m, 2H, $CH_2$), 1,92 - 2,04 (m, 1H, CHH), 2,35 - 2,47 (m, 1H, CHH), 2,53 - 2,69 (m, 5H, $CH_2$,

$CH_2$, CHH), 2,83 - 2,99 (m, 1H, CHH), 3,54 - 3,65 (m, 4H, $CH_2$, $CH_2$), 3,69 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H, $CH_2$), 4,25 (d, *J* = 17,6 Hz, 1H, CHH), 4,42 (d, *J* = 17,6 Hz, 1H, CHH), 5,11 (dd, *J* = 5,1, 13,2 Hz, 1H, CHH), 5,23 (s, 2H, $CH_2$), 7,26 - 7,39 (m, 4H, Ar), 7,40 - 7,54 (m, 3H, Ar), 10,97 (s, 1H, NH); $^{13}$C RMN (DMSO-$d_6$) δ 22,34, 29,28, 31,18, 45,07, 51,55, 53,24, 57,10, 60,98, 67,69, 68,33, 69,38, 114,94, 115,22, 127,66, 128,73, 129,78, 129,93, 133,30, 135,24, 139,05, 153,49, 167,99, 170,96, 172,81; LCMS MH = 464; Anál. Calc. para $C_{26}H_{29}N_3O_5$+0,5 $H_2O$ : C, 66,09; H, 6,40; N, 8,89, Observado: C, 65,83; H, 6,04; N, 8,60.

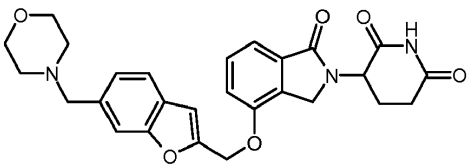
5.37 3-[1-OXO-4-(4-[1,2,3]TRIAZOL-2-ILMETIL-BENCILOXI)-1,3-DIHIDRO-ISOINDOL-2-IL]-PIPERIDIN-2,6-DIONA



Etapa 1. A la solución agitada de 1H-1,2,3-triazol (139 mg, 2,020 mmol) en Acetonitrilo (15 ml) se le añadieron 5-amino-4-(4-(4-(bromometil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (800 mg, 1,683 mmol) y DIPEA (0,588 ml, 3,37 mmol) a temperatura ambiente. La solución transparente resultante se agitó a temperatura ambiente durante 19 h y se añadió otra mezcla de reacción igual (escala al 12,5 % de ésta) seguido de 1H-1,2,3-triazol (60 mg, 0,87 mmol). La mezcla de reacción combinada se agitó a temperatura ambiente durante una noche y después se añadió por DCM (50 ml), $NaHCO_3$ (sat. ac., 5 ml) y salmuera (10 ml). La mezcla se extrajo y la capa orgánica se concentró para purificación por ISCO para dar éster metílico del ácido 4-Carbamoil-4-[1-oxo-4-(4-[1,2,3]triazol-2-ilmetil-benciloxi)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-butírico en forma de un aceite transparente pegajoso (102 mg, rendimiento del 9 %); LCMS MH = 464; $^1$H RMN (DMSO-$d_6$) δ 1,97 - 2,31 (m, 4H, $CH_2$, $CH_2$), 3,50 (s, 3H, $CH_3$), 4,39 (d, *J* = 17,6 Hz, 1H, CHH), 4,52 (d, *J* = 17,8 Hz, 1H, CHH), 4,66 - 4,78 (m, 1H, CHH), 5,23 (s, 2H, $CH_2$), 5,67 (s, 2H, $CH_2$), 7,13 - 7,22 (m, 1H, NHH), 7,23 - 7,32 (m, 4H, Ar), 7,40 - 7,52 (m, 3H, Ar), 7,58 (s, 1H, NHH), 7,81 (s, 2H, Ar).

Etapa 2. A la solución agitada de 4-(4-(4-((2H-1,2,3-triazol-2-il)metil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-amino-5-oxopentanoato de metilo (100 mg, 0,216 mmol) en Tetrahidrofurano (Volumen: 4 ml) a 0 ºC se le añadió en una porción KOtBu (29,1 mg, 0,259 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 ºC durante 1 h. Se añadió KOtBu (30 mg, 0,26 mmol) a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se agitó a 0 ºC durante 30 minutos y después se diluyó por EtOAc (40 ml). La solución resultante se acidificó por HCl (ac., 1 N, 2 ml) y después se basificó por $NaHCO_3$ (ac., sat., 2 ml), y seguido de la adición de salmuera (10 ml). La mezcla se extrajo y la capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$. La suspensión se filtró y se concentró para dar un sólido de color blanco. El sólido de color blanco se suspendió en éter dietílico (10 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se filtró para dar 3-[1-oxo-4-(4-[1,2,3]triazol-2-ilmetil-benciloxi)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-piperidin-2,6-diona en forma de un sólido de color blanco (56 mg, rendimiento del 32 %); HPLC: Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 mm, 5 µm, 1 ml/min, 240 nm, 40/60, ($CH_3CN$/$H_3PO_4$ al 0,1 %), 3,71 min (96,8 %); p.f.: N/A; $^1$H RMN (DMSO-$d_6$) δ 1,90 - 2,04 (m, 1H, CHH), 2,35 - 2,47 (m, 1H, CHH), 2,54 - 2,63 (m, 1H, CHH), 2,81 - 3,00 (m, 1H, CHH), 4,24 (d, *J* = 17,6 Hz, 1H, CHH), 4,40 (d, *J* = 17,6 Hz, 1H, CHH), 5,10 (dd, *J* = 5,1, 13,2 Hz, 1H, CHH), 5,23 (s, 2H, $CH_2$), 5,67 (s, 2H, $CH_2$), 7,21 - 7,38 (m, 4H, Ar), 7,41 - 7,54 (m, 3H, Ar), 7,81 (s, 2H, triazol), 10,96 (s, 1H, NH); $^{13}$C RMN (DMSO-$d_6$) δ 22,31, 31,16, 45,04, 51,55, 57,23, 69,14, 114,90, 115,25, 127,95, 129,78, 129,94, 133,19, 134,70, 135,70, 136,39, 152,69, 167,98, 170,93, 172,80; LCMS MH = 432; Anál. Calc. para $C_{23}H_{21}N_5O_4$ : C, 64,03; H, 4,91; N, 16,23; Observado: N/A.

5.38 PREPARACIÓN DE 3-(4-((6-(MORFOLINOMETIL) BENZOFURAN-2-IL)METOXI)-1-OXOISOINDOLIN-2-IL)PIPERIDIN-2,6-DIONA



Etapa 1: Una mezcla de 2-hidroxi-4-metilbenzaldehído (4,2 g, 31,1 mmol), carbonato potásico (5,6 g, 40,5 mmol) y tamiz molecular (4,0 g) en DMF (40 ml) se calentó a 50 ºC. Se añadió lentamente bromoacetato de etilo (5,2 g, 31,1 mmol) a 50-55 ºC. La mezcla de reacción se calentó a 75 ºC durante 20 min después a 110 ºC durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con EtOAc (100 ml). La mezcla se filtró y el sólido se lavó con EtOAc (50 ml). El filtrado se lavó con agua (3 x 60 ml) y salmuera (60 ml) y se secó. El disolvente se retiró al vacío y la mezcla en bruto se purificó por cromatografía ($SiO_2$, $CH_2Cl_2$) para dar 6-metilbenzofuran-2-carboxilato de etilo (1 g, 16 %): $^1$H RMN ($CDCl_3$) δ 1,42 (t, J = 6 Hz, 3H), 2,49 (s, 3H), 4,40-4,47 (c, J = 6 Hz, 2H), 7,11-7,14 (d, J = 9 Hz, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,53-7,56 (t, J = 9 Hz, 1H).

Etapa 2: Una mezcla de 6-metilbenzofuran-2-carboxilato de etilo (0,9 g, 4,6 mmol) y N-bromosuccinimida (1 g, 6,0 mmol) en $CCl_4$ (20 ml) se calentó a 70 ºC en un baño de aceite con una bombilla de 300 W que hacía hizo brillar la

mezcla de reacción durante 4 h. La mezcla de reacción se enfrió y se filtró y el sólido se lavó con $CH_2Cl_2$ (30 ml). El filtrado se concentró al vacío y la mezcla en bruto se purificó por cromatografía ($SiO_2$, EtOAc al 10 %/hexano) para dar 6-(bromometil)benzofuran-2-carboxilato de etilo (1,3 g, 100 %): $^1$H RMN (DMSO-$d_6$) δ 1,34 (t, J = 6 Hz, 3H), 4,34-4,41 (c, J = 6 Hz, 2H), 4,87 (s, 2H), 7,44-7,53 (m, 1H), 7,76-7,96 (m, 3H).

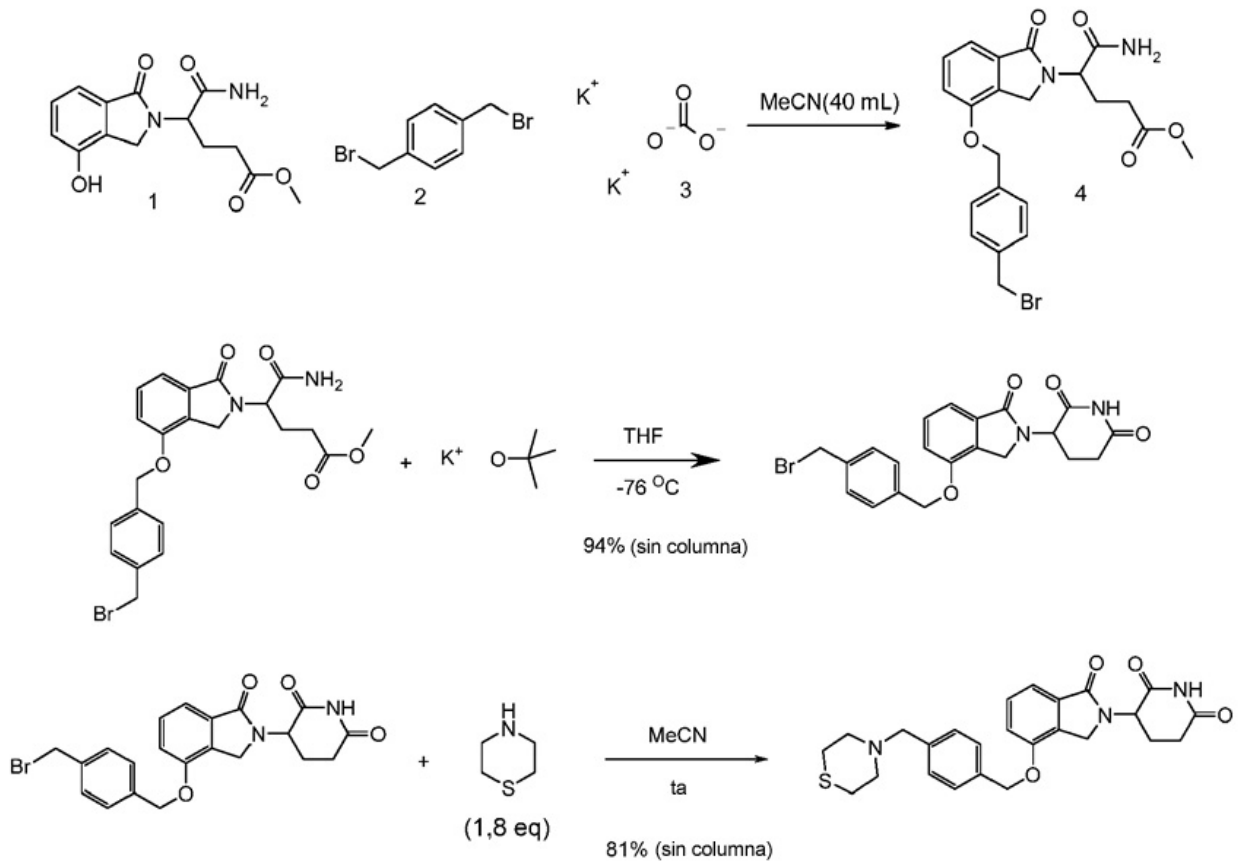
Etapa 3: Una mezcla de carbonato potásico (3,6 g, 26 mmol), morfolina (1,0 g, 11,3 mmol) y cantidad catalítica de 18-corona-6 en acetona (15 ml) se calentó a 60 ºC en un baño de aceite. Una solución de 6-(bromometil)benzofuran-2-carboxilato de etilo (2,0 g, 7,1 mmol) en acetona (15 ml) se añadió lentamente y la mezcla se calentó en un baño de aceite a 60 ºC durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró y el residuo se disolvió en EtOAc (100 ml), se lavó con agua (2 x 30 ml) y salmuera (30 ml) y se secó. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía ($SiO_2$, EtOAc al 30 %/hexano durante 15 min después al 60 % durante 20 min y mantenimiento durante 15 min) para dar 6-(morfolinometil)benzofuran-2-carboxilato de etilo (1,2 g, 60 %): $^1$H RMN ($CDCl_3$) δ 1,43 (t, 6 Hz, 3H), 2,45-2,48 (m, 4H), 3,62 (s, 2H), 3,71-3,73 (m, 4H), 4,41-4,48 (c, J = 6 Hz, 2H), 7,27-7,31 (m, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,58-7,62 (m, 2H).

Etapa 4: Una solución de $LiAlH_4$/THF (1 M, 5,4 ml, 5,4 mmol) en THF (10 ml) se enfrió en un baño de hielo a 5 ºC. Una solución de 6-(morfolinometil)benzofuran-2-carboxilato de etilo (1,2 g, 4,2 mmol) en THF (20 ml) se añadió gota a gota a 5-10 ºC. La mezcla de reacción se agitó en un baño de hielo durante 30 min y después se inactivó cuidadosamente con agua (10 ml). La mezcla se diluyó con $Na_2CO_3$ sat. (40 ml) y $CH_2Cl_2$ (50 ml) y la capa ac. se extrajo con $CH_2Cl_2$ (3 x 30 ml). La solución combinada de $CH_2Cl_2$ se lavó con agua (40 ml) y salmuera (40 ml) y se secó. El disolvente se retiró para dar (6-(morfolinometil)benzofuran-2-il)metanol (0,9 g, 88 %): $^1$H RMN ($CDCl_3$) δ 2,40(a, 1H), 2,44-2,47 (m, 4H), 3,59 (s, 2H), 3,71-3,72 (m, 4H), 4,75 (s, 2H), 6,63 (s, 1H), 7,18-7,20 (m, 1H), 7,45-7,48 (m, 2H).

Etapa 5: Una mezcla de trifenilfosfina unida a polímero (3,5 g, 4,3 mmol) en THF (40 ml) se enfrió en un baño de hielo a 3 ºC. Se añadió lentamente azodicarboxilato de diisopropilo (0,8 g, 4,6 mmol) a 3-5 ºC. Después de agitarse a 3 ºC durante 10 min, se añadió una solución de (6-(morfolinometil)benzofuran-2-il)metanol (0,9 g, 3,6 mmol) y 5-amino-4-(4-hidroxi-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (0,9 g, 3,1 mmol) en THF (60 ml) a 3-8 ºC. Después de agitarse durante 10 min, el baño de hielo se retiró y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se filtró y el sólido se lavó con $CH_2Cl_2$ (30 ml). Los filtrados combinados se concentraron y el residuo resultante se disolvió en $CH_2Cl_2$ (80 ml), se lavó con $NaHCO_3$ sat. (40 ml), agua (40 ml) y salmuera (40 ml) y se secó. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía ($SiO_2$, $CH_2Cl_2$ durante 5 min después en $CH_3OH$ al 3 %/$CH_2Cl_2$ durante 5 en mantenimiento durante 20 min después al 5 % durante 5 min y mantenimiento durante 20 min) para dar 5-amino-4-(4-((6-(morfolinometil)benzofuran-2-il)metoxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (1,0 g, 44 %).

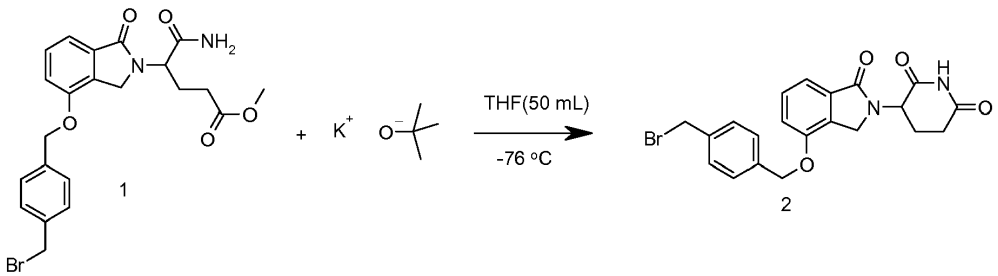
Etapa 6: Una mezcla de 5-amino-4-(4-((6-(morfolinometil)benzofuran-2-il)metoxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (1,0 g, 1,9 mmol) y carbonato potásico (0,3 g, 1,9 mmol) en DMF (10 ml) se calentó en un baño de aceite a 80 ºC durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con EtOAc (80 ml). La mezcla se filtró y el filtrado se lavó con agua (3 x 35 ml) y salmuera (35 ml) y se secó. El disolvente se retiró y el residuo se purificó por cromatografía ($SiO_2$, $CH_2Cl_2$ durante 5 min después en $CH_3OH$ al 3 %/$CH_2Cl_2$ durante 5 min y mantenimiento durante 15 min después al 5 % durante 5 min y mantenimiento durante 20 min) para dar 3-(4-((6-(morfolinometil)benzufuran-2-il)metoxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona (0,24 g, 26 %): p.f. 142-144 ºC; $^1$H RMN (DMSO-$d_6$) δ 1,95-1,99 (m, 1H), 2,35-2,59 (m, 1H), 2,84-2,96 (m, 1H), 3,33 (s, 4H), 3,56 (a, 2H), 4,26 (d, J = 17,7 Hz, 1H), 4,36 (d, J = 17,4 Hz, 1H), 5,07-5,13 (dd, J = 5,1 y 13,2 Hz, 1H), 5,42 (s, 2H), 7,09 (s, 1H), 7,23 (a, 1H), 7,34-7,37 (dd, J = 0,9 y 6,9 Hz, 1H), 7,46-7,61 (m, 4H), 10,96 (s, 1H); $^{13}$C RMN (DMSO-d6) δ 22,29, 31,17, 45,04, 51,56, 53,05, 62,50, 66,15, 107,01, 111,38, 115,10, 115,66, 121,02, 124,22, 126,55, 129,81, 129,93, 133,43, 135,00, 152,55, 152,96, 154,67, 167,87, 170,93, 172,80; Calc. para $C_{27}H_{27}N_3O_6$ + 0,5$H_2O$: C, 65,06; H, 5,66; N, 8,43, Observado: C, 64,97; H, 5,49; N, 8,39.

5.39 3-(1-OXO-4-(4-(TIOMORFOLINOMETIL)BENCILOXI) ISOINDOLIN-2-IL)PIPERIDIN-2,6-DIONA




Etapa 1. 5-Amino-4-(4-(4-(bromometil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo:

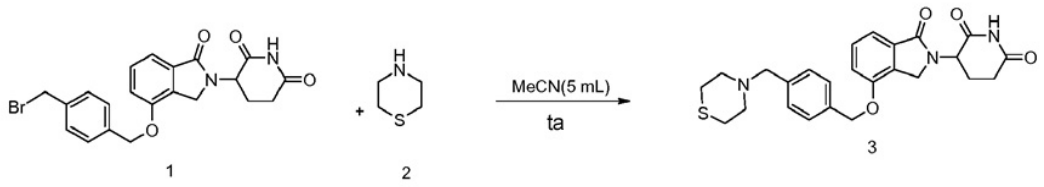
Se suspendió 1,4-bis(Bromometil)benceno (2,71 g, 10,26 mmol) en acetonitrilo seco (40 ml). La suspensión se calentó hasta 60 ºC hasta que se produjo la disolución ~15 min). La temperatura se redujo a 50 ºC y a la solución se le añadió $K_2CO_3$ (0,473 g, 3,42 mmol) en forma de un sólido seguido de 5-amino-4-(4-hidroxi-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (1 g, 3,42 mmol, preparación descrita en el presente documento). La suspensión de color blanco resultante se agitó a 50 ºC durante ~3 h, momento en el que el análisis por LCMS indicó que el material de partida de fenol se había consumido. La mezcla de reacción en bruto se agitó y se filtró con succión. El sólido restante en matraz y en el embudo con filtro se aclaró con MeCN mínimo (~5 ml). El filtrado se concentró al vacío para dar 2,6 g de un sólido de color blanco. El sólido se disolvió en DCM mínimo y se purificó usando una columna ultrarrápida de $SiO_2$ (CombiFlash, columna prerrellenada de 40 g de $SiO_2$). La columna se eluyó con DCM al 100 % durante ~15 min, un gradiente de MeOH al 5 % en DCM durante 5 min, y después se mantuvo en MeOH al 5 % en DCM. Las fracciones se combinaron y se concentraron para dar 5-amino-4-(4-(4-(bromometil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo en forma de un sólido de color blanco (1,3 g, rendimiento del 80 %): $^1$H RMN (DMSO-$d_6$) δ 1,94 - 2,34 (m, 4H, $CH_2$, $CH_2$), 3,50 (s, 3H, $CH_3$), 4,33 - 4,62 (m, 2H, $CH_2$), 4,72 (s, 2H, $CH_2$,), 5,25 (s, 2H, $CH_2$), 5,27 - 5,36 (m, 1H, CH), 7,19 (s a, 1H, NH), 7,23 - 7,36 (m, 2H, Ar), 7,40 - 7,70 (m, 6H, Ar, NH); LC/MS M+H = 475, 477,




Etapa 2. 3-(4-(4-(Bromometil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona:

Se disolvió 5-amino-4-(4-(4-(bromometil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (2,05 g, 4,31 mmol) en THF (50 ml) y la solución se enfrió en un baño de hielo seco/acetona a -76 ºC. Mientras se agitaba, se añadió en una porción KO$^t$Bu sólido (0,532 g, 4,74 mmol) a la solución transparente. La mezcla de reacción se volvió

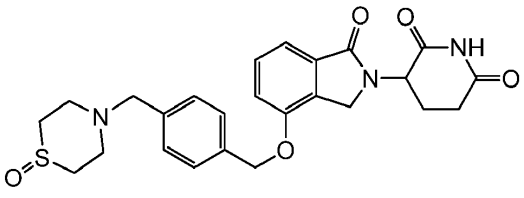
de color amarillo claro y se agitó durante ~90 min a -76 ºC. Una solución enfriada de HCl ac. 1 N (20 ml) se transfirió rápidamente a la mezcla de reacción, manteniendo la temperatura a -76 ºC. La mezcla se volvió inmediatamente de color blanco lechoso y el baño de $CO_2$ seco/acetona se retiró, permitiendo que la mezcla se calentase mientras se agitaba. La mezcla se concentró en un evaporador rotatorio para retirar la mayor parte de THF (concentrado a un volumen fijo a 160 mbar y baño de agua ~35 ºC). Tras la concentración de la mezcla de reacción, un sólido de color blanco se retiró por precipitación. La suspensión de color blanco se diluyó con más agua (~80 ml) y después se filtró por succión. La torta se lavó con mucha cantidad de agua (volumen de filtrado total ~150 ml) y se secó por succión. La torta se lavó con $Et_2O$ (~50 ml), se secó por succión y después se puso en horno de vacío a 40 ºC durante una noche para dar 3-(4-(4-(Bromometil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona en forma de un sólido de color blanco (1,8 g, rendimiento del 94 %): HPLC: Waters Symmetry $C_{18}$, 5 µm, 3,9 x 150 mm, 1 ml/min, 240 nm, 50/50 $CH_3CN/H_3PO_4$ al 0,1 %, 3,70 min (97,9 %); p.f., 123-125 ºC; $^1$H RMN (DMSO-$d_6$) δ 1,89 - 2,05 (m, 1H, CHH), 2,32 - 2,48 (m, 1H, CHH), 2,52 - 2,64 (m, 1H, CHH), 2,78 - 3,04 (m, 1H, CHH), 4,26 (d, J = 17,6 Hz, 1H, CHH), 4,43 (d, J = 17,6 Hz, 1H, CHH), 4,72 (s, 2H, $CH_2$), 5,11 (dd, *J* = 5,0, 13,1 Hz, 1H, CH), 5,25 (s, 2H, $CH_2$), 7,24 - 7,36 (m, 2H, Ar), 7,41 - 7,54 (m, 5H, Ar), 10,83 - 11,07 (m, 1H, NH); $^{13}$C RMN (DMSO-$d_6$) δ 22,33, 31,18, 34,15, 45,06, 51,56, 69,12, 114,94, 115,28, 127,95, 128,33, 129,41, 129,80, 131,93, 133,31, 136,78, 153,36, 167,97, 170,95, 172,81; LC/MS M+H = 443, 445. El sólido se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.




Etapa 3. 3-(1-Oxo-4-(4-(tiomorfolinometil)benciloxi)isoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona:

En un vial de reacción de 20 ml se añadió tiomorfolina (62,8 mg, 0,609 mmol) a una solución de 3-(4-(4-(bromometil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona (150 mg, 0,338 mmol) en MeCN (5 ml). La mezcla de reacción transparente se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a 0 ºC y se inactivó con la adición de 1,5 ml de ácido acético glacial. Se formó una suspensión que se repartió entre EtOAc (100 ml) y $NaHCO_3$ 1 N (30 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó ($Na_2SO_4$), y se concentró al vacío para dar un sólido vítreo. El sólido se trituró con agua y se sonicó para dar un sólido de flujo libre. Este sólido se recogió por filtración, se secó por succión y después se secó en horno de vacío a 40 ºC para dar 3-(1-oxo-4-(4-(tiomorfolinometil)benciloxi)isoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona en forma de un sólido de color blanco (127 mg, rendimiento del 81 %): HPLC: Waters Symmetry $C_{18}$, 5 µm, 3,9 x 150 mm, 1 ml/min, 240 nm, 17/83 de $CH_3CN/H_3PO_4$ al 0,1 %, 5,05 min (97,0 %); p.f.: 134-136 ºC; $^1$H RMN (DMSO-$d_6$) δ 1,86 - 2,05 (m, 1H, CHH), 2,32 - 2,47 (m, 1H, CHH), 2,60 (s, 9H, 4 x $CH_2$, CHH), 2,80 - 3,00 (m, 1H, CHH), 3,49 (s, 2H, $CH_2$), 4,25 (d, J = 17,6 Hz, 1H, CHH), 4,42 (d, J = 17,4 Hz, 1H, CHH), 5,11 (dd, *J* = 4,8, 12,9 Hz, 1H, CH), 5,22 (s, 2H, $CH_2$), 7,01 - 7,38 (m, 4H, Ar), 7,38 - 7,65 (m, 3H, Ar), 10,97 (s, 1H, NH); $^{13}$C RMN (DMSO-$d_6$) δ 22,33, 27,14, 31,16, 45,06, 51,55, 54,36, 62,23, 69,38, 114,94, 115,20, 127,63, 128,84, 129,78, 129,93, 133,28, 135,22, 137,89, 153,48, 167,97, 170,95, 172,81; LC/MS M+H = 466; Anál calc. para $C_{25}H_{27}N_3O_4S$ + 0,25 $H_2O$: C, 63,88; H, 5,90; N, 8,94; S, 6,82, Observado: C, 63,85; H, 5,93; N, 8,67; S, 6,50.

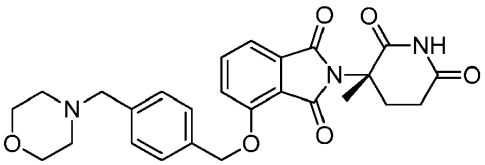
5.40 3-{1-OXO-4-[4-(1-OXO-TIOMORFOLIN-4-ILMETIL)-BENCILOXI]-1,3-DIHIDRO-ISOINDOL-2-IL}-PIPERIDIN-2,6-DIONA



En un vial de reacción de 20 ml se añadió *N*,*N*-diisopropiletilamina (0,197 ml, 1,128 mmol) a una suspensión de clorhidrato de 1-oxo-tiomorfolina (97 mg, 0,620 mmol) en MeCN (5 ml). La mezcla se sonicó a temperatura ambiente hasta que el sólido se descompuso. Tras la disolución completa, se añadió en una porción 3-(4-(4-(bromometil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona (250 mg, 0,564 mmol) a la solución y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente. Después de aproximadamente 1 hora, se añadió MeCN (~5 ml) para mejorar la agitación. La mezcla se agitó durante 4 horas más a temperatura ambiente y después se diluyó con EtOAc (15 ml). La suspensión se agitó durante unos pocos minutos y después se filtró en un embudo con filtro de poro fino con succión. La torta se lavó con una pequeña porción de EtOAc (~5 ml), se secó por succión y después se secó adicionalmente en horno de vacío a 40 ºC para dar 3-{1-oxo-4-[4-(1-oxo-tiomorfolin-4-ilmetil)-benciloxi]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-piperidin-2,6-diona en forma de un sólido de color blanco (110 mg, rendimiento del 40 %): HPLC: Waters Symmetry $C_{18}$, 5 µm, 3,9 x 150 mm, 1 ml/min, 240 nm, 15/85 de $CH_3CN/H_3PO_4$ al 0,1 %, 4,25 min (98,9 %); p.f.: 170-172 ºC, $^1$H RMN (DMSO-$d_6$) δ 1,90 - 2,05 (m, 1H, CHH), 2,36 - 2,47 (m, 1H, CHH), 2,53 - 2,66 (m,

3H, $CH_2$, CHH), 2,66 - 2,77 (m, 2H, $CH_2$), 2,79 - 3,01 (m, 5H, $CH_2$, $CH_2$, CHH), 3,57 (s, 2H, $CH_2$), 4,25 *(d, J* = 17,6 Hz, 1H, CHH), 4,42 *(d, J* = 17,6 Hz, 1H, CHH), 5,11 (dd, *J* = 5,1, 13,2 Hz, 1H, CH), 5,23 (s, 2H, $CH_2$), 7,26 - 7,39 (m, 4H, Ar), 7,40 - 7,54 (m, 3H, Ar), 10,97 (s, 1H, NH); $^{13}$C RMN (DMSO-$d_6$) δ 22,33, 31,16, 43,56, 45,07, 45,51, 51,55, 61,15, 69,36, 114,96, 115,22, 127,67, 128,92, 129,80, 129,95, 133,28, 135,38, 137,67, 153,48, 167,97, 170,96, 172,81; LC/MS M+H = 482; Anál calc. para $C_{25}H_{27}N_3O_5S$ + 1,0 $H_2O$: C, 60,10; H, 5,85; N, 8,41; S, 6,42, Observado: C, 59,94; H, 5,52; N, 8,26; S, 6,45.

5.41 (S)-2-(3-METIL-2,6-DIOXOPIPERIDIN-3-IL)-4-(4-MORFOLINOMETIL)BENCILOXI)ISOINDOLIN-1,3-DIONA

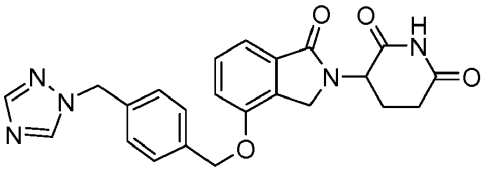


Etapa 1: En un MFR de 250 se suspendieron 3-hidroxiftalato de dimetilo (1 g, 4,76 mmol) y trifenil fosfina en poliestireno (1,6 mmol/g de resina) (2,98 g, 4,76 mmol) en THF (40 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se enfrió a 0 ºC y se añadió DIAD (1,850 ml, 9,52 mmol) mediante una jeringa, después de 10 minutos, se añadió (4-(morfolinometil)fenil) metanol (0,986 g, 4,76 mmol) en THF (10 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se filtró, la resina se aclaró con lavados de DCM y MeOH (2 x 50 ml cada lavado), los filtrados combinados y los lavados se concentraron al vacío para dar un jarabe. El residuo se purificó por ISCO (columna de 80 g, MeOH en DCM, gradiente de 0-5 en 50 min, MeOH al 5 % en DCM 20 min) para dar 3-(4-(morfolinometil)benciloxi)ftalato de dimetilo (770 mg, rendimiento del 41 %). $^1$H RMN (DMSO-$d_6$) δ 2,29 - 2,40 (m, 4H, $CH_2$, $CH_2$), 3,45 (s, 2H, $CH_2$), 3,53 - 3,60 (m, 4H, $CH_2$, $CH_2$), 3,79 (s, 3H, $CH_3$), 3,82 (s, 3H, $CH_3$), 5,21 (s, 2H, $CH_2$), 7,33 (d, J = 0,9 Hz, 4H, Ar), 7,44 - 7,59 (m, 3H, Ar).

Etapa 2: A una solución de 3-(4-(morfolinometil)benciloxi) ftalato de dimetilo (770 mg, 1,928 mmol) en EtOH (20 ml, 343 mmol), se le añadió NaOH (3 N, 10 ml, prefabricado de una solución 12 N). La mezcla se calentó a reflujo durante 1 hora. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad al vacío. Se añadió HCl (1 N) al residuo y se ajustó el pH a 3, y el precipitado se recogió por filtración para dar ácido 3-(4-(morfolinometil)benciloxi)ftálico en forma de un sólido de color blanco (350 mg, rendimiento del 49 %). $^1$H RMN (DMSO-$d_6$) δ 2,27 - 2,43 (m, 4H, $CH_2$, $CH_2$), 3,49 (s, 2H, $CH_2$), 3,53 - 3,65 (m, 4H, $CH_2$, $CH_2$), 5,17 (s, 2H, $CH_2$), 7,16 - 7,63 (m, 7H, Ar).

Etapa 3: La mezcla de ácido 3-(4-(morfolinometil)benciloxi)ftálico (300 mg, 0,808 mmol) y bromhidrato de (S)-3-amino-3-metilpiperidin-2,6-diona (198 mg, 0,889 mmol) en piridina (20 ml) se calentó a reflujo durante 2 días y se enfrió a temperatura ambiente. Se destiló piridina de presión reducida, el residuo se repartió entre EtOAc (50 ml) y bicarbonato sódico (10 ml), la capa orgánica se separó y se lavó con agua (2 x 10 ml) y salmuera (10 ml), y se secó ($MgSO_4$). El disolvente se evaporó a presión reducida, el residuo se purificó por ISCO (columna de 12 g, MeOH en DCM, gradiente del 0-3 % en 25 min) para dar (S)-2-(3-metil-2,6-dioxopiperidin-3-il)-4-(4-(morfolinometil)benciloxi)isoindolin-1,3-diona (100 mg, rendimiento del 26 %). p.f. : 178-180 ºC; $^1$H RMN (DMSO-$d_6$) δ 1,88 (s, 3H, $CH_3$), 1,98 - 2,12 (m, 1H, CH*H*), 2,29 - 2,42 (m, 4H, $CH_2$, $CH_2$), 2,52 - 2,83 (m, 3H, CH*H*, CH*H*, CH*H*), 3,47 (s, 2H, $CH_2$), 3,53 - 3,66 (m, 4H, $CH_2$, $CH_2$), 5,31 (s, 2H, $CH_2$), 7,29 - 7,51 (m, 5H, Ar), 7,57 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H, Ar), 7,80 (dd, *J* = 7,4, 8,5 Hz, 1H, Ar), 10,98 (s, 1H, NH); $^{13}$C RMN (DMSO-$d_6$) δ 20,96, 28,55, 29,03, 53,11, 58,53, 62,06, 66,13, 69,93, 115,09, 116,14, 119,86, 127,35, 129,01, 133,24, 134,74, 136,83, 137,69, 155,33, 166,06, 167,42, 172,10, 172,27; MH = 478; HPLC: Waters Xterra C-18, 3,9 x 150 mm, 5 µm, 1 ml/min, 240 nm, Gradiente ($CH_3CN$/$HCOONH_4$ al 0,1 %) de 5/95 a 95/5 en 5 min, 95/5 10 min: $t_R$ = 3,72 (100 %); Anál. Calc. para $C_{26}H_{27}N_3O_6$ C, 65,40; H, 5,70; N, 8,80; Observado: C 65,28; H 5,67; N 8,60.

5.42 3-[1-OXO-4-(4-[1,2,4]TRIAZOL-1-ILMETIL-BENCILOXI)-1,3-DIHIDRO-ISOINDOL-2-IL]-PIPERIDIN-2,6-DIONA



Etapa 1: Preparación de éster metílico del ácido 4-carbamoil-4-[1-oxo-4-(4-[1,2,4]triazol-1-ilmetil-benciloxi)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-butírico

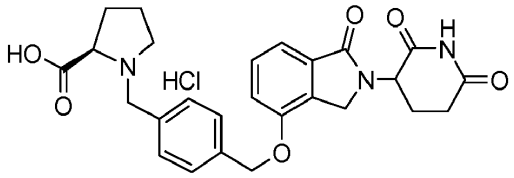
A una solución de 5-amino-4-(4-(4-(bromometil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (0,804 g, 1,691 mmol) en acetonitrilo (20 ml) se le añadieron 1H-1,2,4-triazol (0,350 g, 5,07 mmol) y N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (0,839 ml, 5,07 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante dos días, después se diluyó por cloruro de metileno (50 ml) y se lavó con bicarbonato sódico saturado (10 ml) y salmuera (10 ml). La capa orgánica se concentró y se purificó sobre columna de gel de sílice ($MeOH/CH_2Cl_2$, gradiente del 1 % al 9 % en 50 min) para dar éster metílico del ácido 4-carbamoil-4-[1-oxo-4-(4-[1,2,4]triazol-1-ilmetil-benciloxi)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-butírico en forma de un aceite (0,53 g, rendimiento del 67 %); $^1$H RMN (DMSO-$d_6$) δ 1,96 - 2,36

(m, 4H, CHH, CHH, CHH, CHH), 3,50 (s, 3H, $CH_3$), 4,32 - 4,58 (m, 2H, $CH_2$), 4,72 (dd, *J* = 4,9, 10,4 Hz, 1H, NCH), 5,23 (s, 2H, $CH_2$), 5,37 - 5,50 (m, 2H, $CH_2$), 7,13 - 7,21 (m, 1H, NHH), 7,24 - 7,36 (m, 4H, Ar), 7,40 - 7,53 (m, 3H, Ar), 7,57 (s a, 1H, NHH), 7,98 (s, 1H, Ar), 8,66 (s, 1H, Ar). Se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 2: Preparación de 3-[1-Oxo-4-(4-[1,2,4]triazol-1-ilmetil-benciloxi)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-piperidin-2,6-diona

A una solución agitada de 4-(4-(4-((1H-1,2,4-triazol-1-il)metil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-amino-5-oxopentanoato de metilo (0,49 g, 1,057 mmol) en THF (20 ml) en un baño de hielo se le añadió 2-metilpropan-2-olato potásico (0,119 g, 1,057 mmol). Después de agitar durante 10 minutos, se añadió HCl 1 N (2 ml), se neutralizó por bicarbonato sódico saturado (3 ml), y se agitó con acetato de etilo (50 ml). La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera (10 ml) y se evaporó para dar un sólido de color blanco, que se purificó sobre columna de gel de sílice ($MeOH/CH_2Cl_2$, gradiente del 0 % al 4 % en 40 min) para dar 3-[1-Oxo-4-(4-[1,2,4]triazol-1-ilmetil-benciloxi)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-piperidin-2,6-diona en forma de un sólido de color blanco (0,177 g, rendimiento del 39 %); p.f., 233-235 ºC; HPLC: Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 mm, 5 µm, 1 ml/min, 240 nm, gradiente de 10/90 a 95/5 en 5 min, isocrática a 95/5 en 5 min ($CH_3CN/H_3PO_4$ al 0,1 %), 5,43 min (96,4 %); $^1$H RMN (DMSO-$d_6$) δ 1,90 - 2,05 (m, 1H, CHH), 2,36 - 2,48 (m, 1H, CHH), 2,53 - 2,64 (m, 1H, CHH), 2,82 - 2,99 (m, 1H, CHH), 4,17 - 4,48 (m, 2H, $CH_2$), 5,10 (dd, J = 5,1, 13,2 Hz, 1H, NCH), 5,23 (s, 2H, $CH_2$), 5,43 (s, 2H, $CH_2$), 7,25 - 7,37 (m, 4H, Ar), 7,42 - 7,55 (m, 3H, Ar), 7,98 (s, 1H, Ar), 8,67 (s, 1H, Ar), 10,96 (s, 1H, NH); $^{13}$C RMN (DMSO-$d_6$) δ 22,35, 31,20, 45,08, 51,58, 51,78, 69,19, 114,95, 115,27, 128,02, 129,81, 129,97, 133,32, 136,09, 136,35, 144,23, 151,72, 153,40, 167,99, 170,96, 172,82; LC/MS $(M+1)^+$ = 432; Anál calc. para $C_{23}H_{21}N_5O_4$ +0,2 $H_2O$: C, 63,50; H, 4,96; N, 16,10, Observado: C, 63,11; H, 4,89; N, 16,00.

5.43 ÁCIDO 1-{4-[2-(2,6-DIOXO-PIPERIDIN-3-IL)-1-OXO-2,3-DIHIDRO-1H-ISOINDOL-4-ILOXIMETIL]-BENCIL}-PIRROLIDIN-2-CARBOXÍLICO




Etapa 1: Éster terc-butílico del ácido 1-{4-[2-(1-carbamoil-3-metoxicarbonil-propil)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-iloximetil]-bencil}-pirrolidina-2-carboxílico

A la mezcla agitada de 5-amino-4-(4-(4-(bromometil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (798 mg, 1,679 mmol) y clorhidrato de pirrolidina-2-carboxilato de (R)-terc-butilo (418 mg, 2,015 mmol) en Acetonitrilo (12 ml) a temperatura ambiente se le añadió por DIPEA (0,586 ml, 3,36 mmol). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 19 h antes de diluirse por DCM (50 ml). La solución se lavó con $NaHCO_3$ (sat, ac., 5 ml) y salmuera (15 ml). La capa orgánica se secó por $MgSO_4$ y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ISCO para dar éster terc-butílico del ácido 1-{4-[2-(1-Carbamoil-3-metoxicarbonil-propil)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-iloximetil]-bencil} -pirrolidina-2-carboxílico en forma de un aceite transparente (840 mg, rendimiento del 88 %) que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional; LCMS MH = 566; $^1$H RMN (DMSO-$d_6$) δ 1,38 (s, 9H, $CH_3$, $CH_3$), 1,64 - 1,86 (m, 3H, CH, $CH_2$), 1,93 - 2,12 (m, 2H, $CH_2$), 2,13 - 2,22 (m, 1H, CHH), 2,22 - 2,30 (m, 2H, $CH_2$), 2,36 (c, J = 7,7 Hz, 1H, CHH), 2,77 - 2,92 (m, 1H, CHH), 3,13 (dd, *J* = 5,0, 8,8 Hz, 1H, CHH), 3,44 - 3,59 (m, 4H, CHH, $CH_3$), 3,88 *(d, J* = 13,2 Hz, 1H, CHH), 4,39 *(d, J* = 17,8 Hz, 1H, CHH), 4,53 *(d, J* = 17,6 Hz, 1H, CHH), 4,72 (dd, J = 4,7, 10,2 Hz, 1H, CHH), 5,21 (s, 2H, $CH_2$), 7,18 (s, 1H, NHH), 7,24 - 7,37 (m, 4H, Ar), 7,39 - 7,53 (m, 3H, Ar), 7,58 (s, 1H, NHH).

Éster terc-butílico del ácido 1-{4-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-iloximetil]-bencil}-pirrolidina-2-carboxílico

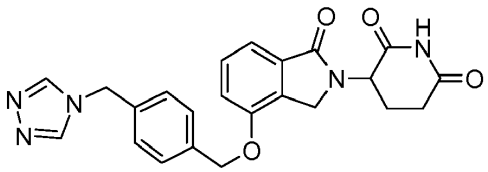
A la solución agitada de 1-(4-((2-(1-amino-5-metoxi-1,5-dioxopentan-2-il)-1-oxoisoindolin-4-iloxi)metil)bencil)pirrolidina-2-carboxilato de (2R)-terc-butilo (840 mg, 1,485 mmol) en tetrahidrofurano(13 ml) a 0 ºC se le añadió KOtBu (167 mg, 1,485 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 ºC durante 20 min antes de diluirse por EtOAc (50 ml). La mezcla se acidificó por HCl (1 N, ac., 3 ml) seguido de la adición de $NaHCO_3$ (ac. sat., 3 ml) y salmuera (15 ml). La mezcla se extrajo y la capa orgánica se lavó con NaCl (10 ml de salmuera +10 ml de agua). La capa orgánica se secó por $MgSO_4$ y se concentró al vacío para dar éster terc-butílico del ácido 1-{4-[2-(2,6-Dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-iloximetil]-bencil}-pirrolidina-2-carboxílico en forma de un aceite transparente pegajoso (810 mg, rendimiento en bruto del 102 %) que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional; LCMS MH = 534.

Etapa 3: Ácido 1-{4-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-iloximetil]-bencil}-pirrolidina-2-carboxílico

A la solución de 1-(4-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-4-iloxi)metil)bencil)pirrolidina-2-carboxilato de (2R)-terc-butilo (0,795 g, 1,489 mmol) en DCM (Volumen: 5 ml) se le añadió HCl, 2 M en éter dietílico (11,17 ml, 22,34

mmol) a temperatura ambiente durante 4 días y la mezcla de reacción se concentró al vacío y después se añadió HCl 2 M recién preparado (éter, 15 ml). La suspensión se agitó a temperatura ambiente durante a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se agitó en acetonitrilo (15 ml) durante 4 h. La mezcla se filtró para dar ácido 1-{4-[2-(2,6-Dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-iloximetil]-bencil}-pirrolidina-2-carboxílico en forma de un sólido de color blanquecino (420 mg, rendimiento del 57,5 %); HPLC: Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 mm, 5 µm, 1 ml/min, 240 nm, 18/82, ($CH_3CN/H_3PO_4$ al 0,1 %), 4,84 min (96,67 %); p.f.: 233-235 ºC; $^1$H RMN (DMSO-$d_6$) δ 1,75 - 2,06 (m, 4H, CHH, CHH, $CH_2$), 2,45 (d, *J* = 13,4 Hz, 2H, CHH, CHH), 2,54 - 2,65 (m, 1H, CHH), 2,83 - 3,02 (m, 1H, CHH), 3,11 - 3,27 (m, 1H, CHH), 3,32 - 3,46 (m, 1H, CHH), 4,18 - 4,34 (m, 3H, CHH, CHH, CHH), 4,39 - 4,52 (m, 2H, CHH, CHH), 5,12 (dd, *J* = 5,0, 13,1 Hz, 1H, CHH), 5,29 (s, 2H, $CH_2$), 7,33 (dd, *J* = 4,9, 7,7 Hz, 2H, Ar), 7,45 - 7,53 (m, 1H, Ar), 7,56 (s, 4H, Ar), 10,98 (s, 1H, NH); $^{13}$C RMN (DMSO-$d_6$) δ 21,95, 22,36, 27,90, 31,18, 45,06, 51,58, 54,00, 56,96, 65,32, 69,01, 115,00, 115,36, 127,79, 129,81, 129,95, 130,78, 130,95, 133,34, 137,83, 153,33, 167,94, 169,95, 170,96, 172,83; LCMS MH = 478; Anál. Calc. para $C_{26}H_{27}N_3O_6$ 0,95HCl +1,2$H_2O$: C, 58,51; H, 5,73; N, 7,87; Cl, 6,31; Observado: C, 58,57; H, 5,46; N, 7,89; Cl, 6,14.

5.44 3-[1-OXO-4-(4-[1,2,4]TRIAZOL-4-ILMETIL-BENCILOXI)-1,3-DIHIDRO-ISOINDOL-2-IL]-PIPERIDIN-2,6-DIONA



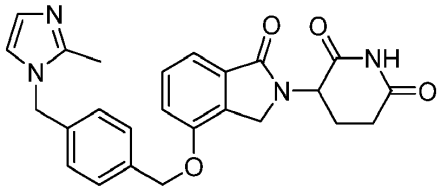
Etapa 1: Preparación de éster metílico del ácido 4-carbamoil-4-[1-oxo-4-(4-[1,2,4]triazol-4-ilmetil-benciloxi)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-butírico

A una solución de 5-amino-4-(4-(4-(bromometil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (0,804 g, 1,691 mmol) en acetonitrilo (20 ml) se le añadieron 1H-1,2,4-triazol (0,350 g, 5,07 mmol) y N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (0,839 ml, 5,07 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante dos días, después se diluyó por cloruro de metileno (50 ml) y se lavó con bicarbonato sódico saturado (10 ml) y salmuera (10 ml). La capa orgánica se concentró y se purificó sobre columna de gel de sílice ($MeOH/CH_2Cl_2$, gradiente del 1 % al 9 % en 50 min) para dar éster metílico del ácido 4-carbamoil-4-[1-oxo-4-(4-[1,2,4]triazol-4-ilmetil-benciloxi)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-butírico en forma de un aceite (0,25 g, rendimiento del 32 %); $^1$H RMN (DMSO-$d_6$) δ 1,98 - 2,33 (m, 4H, CHH, CHH, CHH, CHH), 3,50 (s, 3H, $CH_3$), 4,34 - 4,58 (m, 2H, $CH_2$), 4,72 (dd, *J* = 4,9, 10,4 Hz, 1H, NCH), 5,26 (d, J = 17,9 Hz, 4H, $CH_2$, $CH_2$), 7,18 (s a, 1H, NHH), 7,22 - 7,38 (m, 4H, Ar), 7,39 - 7,53 (m, 3H, Ar), 7,58 (s a, 1H, NHH), 8,62 (s, 2H, Ar). Se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 2: Preparación de 3-[1-Oxo-4-(4-[1,2,4]triazol-4-ilmetil-benciloxi)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-piperidin-2,6-diona

A una solución agitada de 4-(4-(4-((4H-1,2,4-triazol-4-il)metil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-amino-5-oxopentanoato de metilo (0,23 g, 0,496 mmol) en THF (15 ml) en un baño de hielo se le añadió 2-metilpropan-2-olato potásico (0,134 g, 1,19 mmol). La mezcla se agitó durante 10 minutos y se añadió HCl 1 N (2 ml a pH = 2), después se neutralizó por bicarbonato sódico saturado (3 ml a pH = 7). Se añadió acetato de etilo (40 ml) a la mezcla y se agitó durante cinco minutos. La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera (10 ml), y se evaporó para dar un sólido de color blanco, que se purificó sobre columna de gel de sílice ($MeOH/CH_2Cl_2$ del 0 % al 10 % en 30 min) para dar 3-[1-Oxo-4-(4-[1,2,4]triazol-4-ilmetil-benciloxi)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-piperidin-2,6-diona en forma de un sólido de color blanco (58 mg, rendimiento del 27 %); p.f. 173-175 ºC; HPLC: Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 mm, 5 µm, 1 ml/min, 240 nm, gradiente de 10/90 a 95/5 en 5 min, isocrática a 95/5 en 5 min ($CH_3CN/H_3PO_4$ al 0,1 %), 5,05 min (95,2 %); $^1$H RMN (DMSO-$d_6$) δ 1,91 - 2,04 (m, 1H, CHH), 2,35 - 2,48 (m, 1H, CHH), 2,53 - 2,65 (m, 1H, CHH), 2,83 - 2,99 (m, 1H, CHH), 4,18 - 4,46 (m, 2H, $CH_2$), 5,10 (dd, J = 5,1, 13,2 Hz, 1H, NCH), 5,23 (s, 2H, $CH_2$), 5,29 (s, 2H, $CH_2$), 7,26 - 7,38 (m, 4H, Ar), 7,43 - 7,54 (m, 3H, Ar), 8,62 (s, 2H, $_2$NH), 10,97 (s, 1H, NH); $^{13}$C RMN (DMSO-$d_6$) δ 22,35, 31,20, 45,08, 47,26, 51,59, 69,13, 114,97, 115,29, 127,81, 128,18, 129,81, 129,97, 133,32, 136,53, 143,22, 153,37, 167,98, 170,96, 172,83, LC/MS $(M+1)^+$ = 432; Anál calc. para $C_{23}H_{21}N_5O_4C$, 64,03; H, 4,91; N, 16,23, Observado: C, 61,85; H, 5,06; N, 14,92.

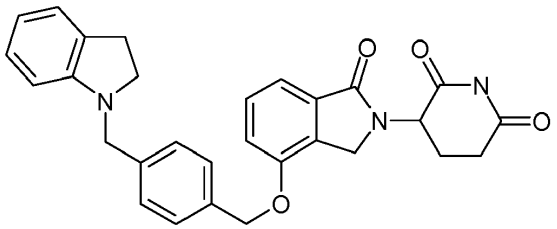
5.45 3-(4-((4-((2-METIL-1H-IMIDAZOL-1-IL)METIL)BENCIL) OXI)-1-OXOISOINDOLIN-2-IL)PIPERIDIN-2,6-DIONA



A la suspensión de 3-(4-(4-(bromometil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona (0,5 g, 1,128 mmol) y 2-metil-1H-imidazol (0,108 g, 1,315 mmol) en acetonitrilo (5 ml) se le añadió DIEA (0,22 ml, 1,260 mmol) a temperatura

ambiente. La suspensión se agitó a temperatura ambiente durante una noche. A la suspensión se le añadió agua (15 ml). La suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. La suspensión se filtró y se lavó con agua (3 x 10 ml) para dar un sólido. El sólido se purificó con HPLC prep. (Xbridge C18, 10 µm, 50 x 250 mm, 143 ml/min, 240 nM, 2/98/2 min, gradiente a 95/5 de ácido fórmico al 0,1 % en $CH_3CN$/ácido fórmico al 0,1 % en H2O en 13 min), y las fracciones deseadas se recogieron. El disolvente se retiró al vacío para dar un aceite. Al aceite se le añadió EtOAc (20 ml) para dar un sólido y la suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La suspensión se filtró y se lavó con EtOAc (10 ml) y éter (10 ml) para dar 3-(4-((4-((2-metil-1H-imidazol-1-il)metil)bencil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona en forma de un sólido de color blanco (43 mg, rendimiento del 8,6 %): HPLC: (Waters Symmetry $C_{18}$, 5 µm, 3,9 x 150 mm, 1 ml/min, 240 nm, 20/80 de $CH_3CN/H_3PO_4$ al 0,1 %): TR = 3,18 min (99,4 %); p.f.: 275-277 ºC; $^1$H RMN (DMSO-$d_6$) δ 1,86 - 2,07 (m, 1H, CHH), 2,22 (s, 3H, $CH_3$), 2,33 - 2,49 (m, 1H, CHH), 2,52 - 2,63 (m, 1H, CHH), 2,79 - 3,03 (m, 1H, CHH), 4,16 - 4,30 (m, 1H, CHH), 4,33 - 4,46 (m, 1H, CHH), 5,10 (dd, *J* = 5,1, 13,2 Hz, 1H, NCH), 5,15 (s, 2H, $CH_2$), 5,22 (s, 2H, $CH_2$), 6,76 (s a, 1H, Ar), 7,08 - 7,20 (m, 3H, Ar), 7,26 - 7,36 (m, 2H, Ar), 7,43 - 7,52 (m, 3H, Ar), 10,97 (s, 1H, NH); $^{13}$C RMN (DMSO-$d_6$) δ 12,70, 22,31, 31,16, 45,04, 48,31, 51,53, 69,16, 114,93, 115,25, 120,23, 126,46, 127,04, 128,06, 129,78, 129,95, 133,28, 135,88, 137,34, 153,39, 167,97, 170,95, 172,81; LCMS: MH = 445; Anál. Calc. para $C_{25}H_{24}N_4O_4$ + 0,3 $H_2O$: C, 66,74; H, 5,51; N, 12,45; Observado: C, 66,69; H, 5,24; N, 12,23.

5.46 3-{4-[4-(2,3-DIHIDRO-INDOL-1-ILMETIL)-BENCILOXI]-1-OXO-1,3-DIHIDRO-ISOINDOL-2-IL}-PIPERIDIN-2,6-DIONA



Etapa 1 Preparación de éster metílico del ácido 4-[4-(4-Bromometil-benciloxi)-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-4-carbamoil-butírico

En un MFR de 1000 ml se cargaron 5-amino-4-(4-hidroxi-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (9,76 g, 33,4 mmol), 1,4-bis(bromometil)benceno (26,4 g, 100 mmol) y carbonato potásico (4,61 g, 33,4 mmol), y se añadieron 500 ml de $CH_3CN$. La mezcla se agitó a 50 ºC durante cinco horas, se filtró y se aclaró con $CH_3CN$ (20 ml). El filtrado se evaporó para dar un sólido de color blanco, que se purificó por columna de gel de sílice ($MeOH/CH_2Cl_2$) para dar éster metílico del ácido 4-[4-(4-Bromometil-benciloxi)-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-4-carbamoil-butírico en forma de un sólido de color blanco (13,4 g, rendimiento del 84 %). $^1$H RMN (DMSO-$d_6$) δ 1,97 - 2,13 (m, 1H, CHH), 2,13 - 2,35 (m, 3H, $CH_2$,CHH), 3,50 (s, 3H, $CH_2$), 4,32 - 4,63 (m, 2H, $CH_2$), 4,65 - 4,84 (m, 3H, $CH_2$, NCH), 5,25 (s, 2H, $CH_2$), 7,19 (s, 1H, NHH), 7,23 - 7,36 (m, 2H, Ar), 7,38 - 7,52 (m, 5H, Ar), 7,58 (s a, 1H, NHH).

Etapa 2: Preparación de éster metílico del ácido 4-carbamoil-4-{4-[4-(2,3-dihidro-indol-1-ilmetil)-benciloxi]-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butírico

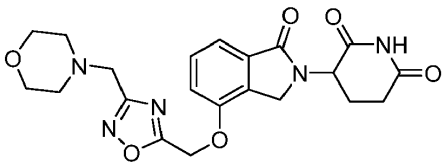
A la solución en $CH_3CN$ de 5-amino-4-(4-(4-(bromometil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (0,5 g, 1,052 mmol) se le añadieron indolina (0,142 ml, 1,262 mmol) y DIPEA (0,220 ml, 1,262 mmol). La mezcla se agitó durante una noche. La mezcla se concentró y se extrajo con agua (15 ml) y EtOAc (20 ml). La capa orgánica se lavó con $NaHCO_3$ (sat. 15 ml) y salmuera (15 ml) y se concentró en un evaporador rotatorio para dar éster metílico del ácido 4-Carbamoil-4-{4-[4-(2,3-dihidro-indol-1-ilmetil)-benciloxi]-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butírico en forma de un sólido (0,5 g, 93 %). Se usó en la siguiente etapa directamente.

Etapa 3: Preparación de 3-{4-[4-(1,3-Dihidro-isoindol-2-ilmetil)-benciloxi]-1-oxo-1,3-dihidro--isoindol-2-il}-piperidin-2,6-diona

A la solución en THF de 5-amino-4-(4-(4-(indolin-1-ilmetil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (0,5 g, 0,974 mmol) se le añadió KOtBu (0,131 g, 1,168 mmol) a 0 ºC. Después de agitar a 0 ºC durante 15 min, a la mezcla se le añadieron 2 ml de HCl 1 N seguido de 10 ml de $NaHCO_3$ sat. y 25 ml de EtOAc. La mezcla se separó y la capa orgánica se lavó con agua (10 ml) y salmuera (10 ml) y se concentró. El sólido de color blanco resultante se purificó sobre columna de gel de sílice eluida con DCM y MeOH para dar 3-{4-[4-(1,3-Dihidro-isoindol-2-ilmetil)-benciloxi]-1-oxo-1,3-dihidro--isoindol-2-il}-piperidin-2,6-diona en forma de un sólido de color blanco (200 mg, 43 %). Punto de fusión: 173-175 ºC. LC-MS m/e = 482, HPLC Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 mm, 5 micrómetros, 1 ml/min, 240 nm, gradiente de 5/95 a 5/95 de $CH_3CN/H_3PO_4$ al 0,1 % en $H_2O$ durante 5 min y mantenimiento a 95/5 durante 5 min: 7,58 min (93 %). $^1$H RMN (DMSO-$d_6$) δ 1,90 - 2,04 (m, 1H, CHH), 2,33 - 2,47 (m, 1H, CHH), 2,56 - 2,65 (m, 1H, CHH), 2,79 - 3,02 (m, 4H, $CH_2$, CHH), 3,13 - 3,30 (m, 2H, $CH_2$), 3,32 (s, 3H, $CH_2$), 4,10 - 4,59 (m, 4H, $CH_2$, $CH_2$), 4,99 - 5,18 (m, 1H, NCH), 5,23 (s, 2H, $CH_2$), 6,49 - 6,65 (m, 2H, Ar), 6,82 - 7,16 (m, 2H, Ar), 7,25 - 7,43 (m, 4H, Ar), 7,42 - 7,62 (m, 3H, Ar), 10,96 (s, 1H, NH). $^{13}$C RMN (DMSO-$d_6$) δ 22,35, 27,92, 31,20, 45,09, 51,58,

52,15, 52,76, 69,39, 106,89, 114,98, 115,24, 117,20, 124,24, 127,04, 127,85, 128,07, 129,47, 129,81, 129,97, 133,31, 135,30, 138,16, 152,16, 153,48, 168,01, 170,96, 172,83, Anál calc. para $C_{27}H_{29}N_3O_4$: % de C: 72,33, % de H: 5,65, % de N: 8,73, Observado: % de C: 72,14, % de H: 5,51, % de N: 8,47.

5.47 3-(4-((3-(MORFOLINOMETIL)-1,2,4-OXADIAZOL-5-IL)METOXI)-1-OXOISOINDOLIN-2-IL)PIPERIDIN-2,6-DIONA



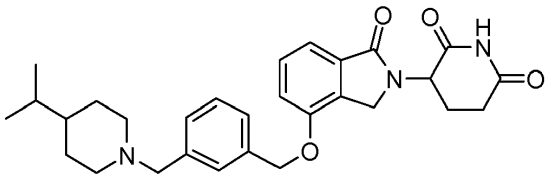
Etapa 1: Se añadió borohidruro sódico (179 mg, 4,72 mmol) a la solución de 3-(clorometil)-1,2,4-oxadiazol-5-carboxilato de etilo (900 mg, 4,72 mmol) en etanol (10 ml) a 0 ºC. La mezcla se agitó a 0 ºC durante 1 hora, y después se inactivó con HCl (1 N, 5 ml). El disolvente se evaporó, el residuo se repartió entre acetato de etilo (30 ml) y agua (10 ml), la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, y el disolvente se evaporó para dar 510 mg de (3-(clorometil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metanol, y el producto en bruto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 2: Se añadió trifenilfosfina soportada por polímero (1,6 mmol/g, 3,16 g, 5,05 mmol) a una suspensión agitada de 5-amino-4-(4-hidroxi-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (984 mg, 3,37 mmol) en THF (30 ml) a 0 ºC, seguido de azodicarboxilato de diisopropilo (1,02 g, 5,05 mmol), después de agitar durante 10 minutos, se añadió (3-(clorometil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metanol (500 mg, 3,37 mmol), la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche y se filtró. La resina se lavó con acetato de etilo (10 x 20 ml). El filtrado combinado se evaporó a sequedad. El producto en bruto se purificó por ISCO (columna de 80 g, $MeOH/CH_2Cl_2$, gradiente del 0 % al 5 % en 40 min) para dar 5-amino-4-(4-((3-(clorometil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metoxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (480 mg, rendimiento del 34 %). $^1$H RMN (DMSO-$d_6$) δ 1,20 (d, J = 7,0 Hz, 2H, $CH_2$), 1,95 - 2,22 (m, 2H, $CH_2$), 3,50 (s, 3H, $CH_3$), 4,38 - 4,62 (m, 2H, $CH_2$), 4,73 (d, *J* = 5,7 Hz, 1H, CH), 4,94 (s, 2H, $CH_2$), 5,72 (s, 2H, $CH_2$), 7,21 (s a, 1H, NH*H*), 7,32 - 7,41 (m, 2H, Ar), 7,49 (d, J = 7,7 Hz, 1H, Ar), 7,61 (s a, 1H, NH*H*).

Etapa 3: A una solución de 5-amino-4-(4-((3-(clorometil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metoxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (460 mg, 1,088 mmol) en acetonitrilo (10 ml) se le añadieron morfolina (0,114 ml, 1,306 mmol) y trietil amina (0,182 ml, 1,306 mmol). La mezcla formada se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El disolvente se evaporó hasta sequedad, el producto en bruto se repartió entre acetato de etilo (50 ml) y agua (10 ml), la capa orgánica se separó y se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio. El disolvente se evaporó para dar 5-amino-4-(4-((3-(morfolinometil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metoxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (410 mg, rendimiento del 80 %). $^1$H RMN (DMSO-$d_6$) δ 1,18 (d, *J* = 5,3 Hz, 2H, $CH_2$), 1,96 - 2,23 (m, 2H, $CH_2$), 2,42 - 2,50 (m, 4H, $CH_2$, $CH_2$), 3,50 (s, 3H, $CH_3$), 3,53 - 3,62 (m, 4H, $CH_2$, $CH_2$), 3,68 (s, 2H, $CH_2$), 4,30 - 4,65 (m, 2H, $CH_2$), 4,67 - 4,83 (m, 1H, CH), 5,68 (s, 2H, $CH_2$), 7,21 (s a, 1H, NH*H*), 7,28 - 7,42 (m, 2H, Ar), 7,48 (d, J = 7,7 Hz, 1H, Ar), 7,61 (s a, 1H, NH*H*).

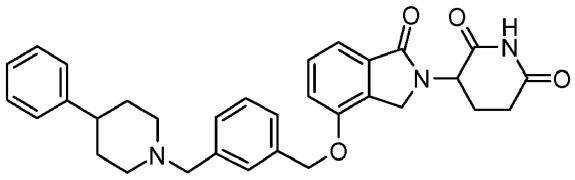
Etapa 4: A una solución de 5-amino-4-(4-((3-(morfolinometil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metoxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (350 mg, 0,739 mmol) en THF se le añadió terc-butóxido potásico (83 mg, 0,739 mmol) a 0 ºC. La mezcla se agitó a 0 ºC durante 1 hora, se añadió más cantidad de terc-butóxido potásico (20 mg, 0,27 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora más. La reacción se interrumpió con ácido acético (1 ml), el disolvente se evaporó a sequedad, el residuo se repartió entre acetato de etilo (50 ml) y bicarbonato sódico saturado (10 ml). La capa orgánica se separó y se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, el disolvente se evaporó al vacío, y el producto en bruto se purificó por ISCO (columna de 40 g, $MeOH/CH_2Cl_2$, gradiente del 0 % al 5 % en 40 min) para dar 3-(4-((3-(morfolinometil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metoxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona en forma de un sólido de color blanco (230 mg, rendimiento del 70 %). p.f.: 150-152 ºC; $^1$H RMN (DMSO-$d_6$) δ 1,90 - 2,08 (m, 1H, CH*H*), 2,31 - 2,44 (m, 1H, CH*H*), 2,44 - 2,49 (m, 4H, $CH_2$, $CH_2$), 2,53 (s a, 1H, CH*H*), 2,79 - 3,05 (m, 1H, CH*H*), 3,48 - 3,63 (m, 4H, $CH_2$, $CH_2$), 3,69 (s, 2H, $CH_2$), 4,21 - 4,52 (m, 2H, $CH_2$), 5,12 (dd, *J* = 5,0, 13,3 Hz, 1H, CH), 5,69 (s, 2H, $CH_2$), 7,38 (dd, *J* = 7,6, 11,0 Hz, 2H, Ar), 7,47 - 7,66 (m, 1H, Ar); $^{13}$C RMN (DMSO-$d_6$) δ 22,28, 31,18, 45,00, 51,62, 51,93, 52,58, 61,11, 65,95, 115,25, 116,41, 129,90, 130,00, 133,58, 152,43, 166,98, 167,69, 170,92, 172,81, 174,88; HPLC: Waters Xterra C-18, 3,9 x 150 mm, 5 µm, 1 ml/min, 240 nm, 20/80 de $CH_3CN/HCOONH_4$ al 0,1 % $t_R$ = 4,65 (100 %); Anál. Calc. para $C_{21}H_{23}N_5O_6$ C, 57,14; H, 5,26; N, 15,86; Observado: C, 56,99; H, 4,95; N, 15,90.

5.48 3-{4-[3-(4-ISOPROPIL-PIPERIDIN-1-ILMETIL)-BENCILOXI]-1-OXO-1,3-DIHIDRO-ISOINDOL-2-IL}-PIPERIDIN-2,6-DIONA



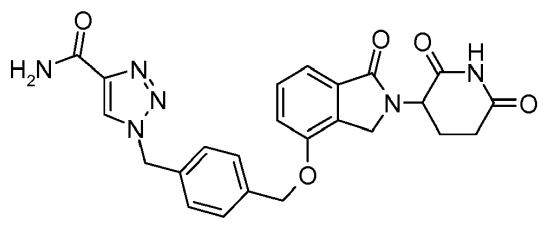
A la solución en $CH_3CN$ (15 ml) de 3-(4-(3-(bromometil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona (0,43 g, 0,970 mmol) se le añadieron 4-isopropilpiperidina (0,160 g, 1,261 mmol) y N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (0,321 ml, 1,940 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla turbia se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La suspensión de color blanco se evaporó al vacío para eliminar $CH_3CN$. El sólido de color blanco resultante se agitó en agua (50 ml) y se extrajo con cloruro de metileno (3 x 80 ml). Las fases combinadas de cloruro de metileno se lavaron por bicarbonato sódico saturado (2 x 50 ml), se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron para dar en forma de un sólido de color blanquecino (72 mg, rendimiento del 50 %); p.f., 153-155 ºC. HPLC: Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 mm, 5 µm, 1 ml/min, 240 nm, gradiente de 10/90 a 95/5 en 5 min, isocrática a 95/5 en 5 min ($CH_3CN/H_3PO_4$ al 0,1 %), 4,74 min (96,3 %). $^1H$ RMN (DMSO-$d_6$) δ 0,83 (d, *J* = 6,8 Hz, 6H, $_2CH_3$), 0,89 - 1,02 (m, 1H, CH), 1,14 (cd, *J* = 3,9, 12,2 Hz, 2H, $CH_2$), 1,37 (dc, *J* = 6,6, 13,2 Hz, 1H, CH), 1,55 (dd, *J* = 1,4, 10,9 Hz, 2H, $CH_2$), 1,75 - 1,91 (m, 2H, $CH_2$), 1,92 - 2,05 (m, 1H, CHH), 2,34 - 2,48 (m, 1H, CHH), 2,53 - 2,64 (m, 1H, CHH), 2,80 *(d, J* = 11,5 Hz, 2H, $CH_2$), 2,84 - 3,00 (m, 1H, CHH), 3,43 (s, 2H, $CH_2$), 4,20 - 4,47 (m, 2H, $CH_2$), 5,11 (dd, *J* = 5,1, 13,2 Hz, 1H, NCH), 5,25 (s, 2H, $CH_2$), 7,20 - 7,28 (m, 1H, Ar), 7,28 - 7,41 (m, 5H, Ar), 7,43 - 7,53 (m, 1H, Ar), 10,97 (s, 1H, NH).$^{13}C$ RMN (DMSO-$d_6$) δ 19,68, 22,39, 28,89, 31,21, 31,95, 41,85, 45,09, 51,59, 53,62, 62,25, 69,63, 115,17, 115,26, 126,13, 127,87, 128,29, 129,78, 129,95, 133,31, 136,44, 139,01, 153,46, 167,99, 170,95, 172,80, LC/MS $(M+1)^+$ = 490; Anál calc. para $C_{29}H_{35}N_3O_4$ +0,2 H2O: C, 70,62; H, 7,23; N, 8,52; Observado: C, 70,41; H, 7,26; N, 8,44.

5.49 3-{1-OXO-4-[3-(4-FENIL-PIPERIDIN-1-ILMETIL)-BENCILOXI]-1,3-DIHIDRO-ISOINDOL-2-IL}-PIPERIDIN-2,6-DIONA



A la solución en $CH_3CN$ (15 ml) de 3-(4-(3-(bromometil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona (0,442 g, 0,997 mmol) se le añadieron 4-fenilpiperidina (0,209 g, 1,296 mmol) y N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (0,330 ml, 1,994 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla turbia se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El disolvente se evaporó al vacío para dar un sólido de color blanquecino, que se agitó en agua (50 ml) y se extrajo con cloruro de metileno (3 x 50 ml). Las fases combinadas de cloruro de metileno se retrolavaron con agua (50 ml) y salmuera (50 ml), se secaron sobre sulfato sódico y se evaporaron para dar un sólido de color blanquecino (~0,5 g), que se agitó en acetonitrilo (10 ml) en un baño de aceite de 50 ºC durante 10 minutos, después se filtró y se secó en un horno de vacío para dar 3-{1-Oxo-4-[3-(4-fenil-piperidin-1-ilmetil)-benciloxi]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-piperidin-2,6-diona en forma de un sólido de color blanco (0,36 g, rendimiento del 69 %); p.f., 226-228 ºC. HPLC: Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 mm, 5 µm, 1 ml/min, 240 nm, gradiente de 10/90 a 95/5 en 5 min, isocrática a 95/5 en 5 min ($CH_3CN/H_3PO_4$ al 0,1 %), 4,79 min, 96,0 %. $^1H$ RMN (DMSO-$d_6$) δ 1,53 - 1,79 (m, 4H, $2CH_2$), 1,89 - 2,11 (m, 3H, CHH, $CH_2$), 2,33 - 2,47 (m, 2H, CHH, CHH), 2,53 - 2,62 (m, 1H, CHH), 2,80 - 2,99 (m, 3H, $CH_2$, CHH), 3,51 (s, 2H, $CH_2$), 4,21 - 4,49 (m, 2H, $CH_2$), 5,11 (dd, J = 5,1, 13,2 Hz, 1H, NCH), 5,27 (s, 2H, $CH_2$), 7,12 - 7,53 (m, 12H, Ar), 10,97 (s, 1H, NH). $^{13}C$ RMN (DMSO-$d_6$) δ 22,36, 31,20, 33,05, 41,81, 45,13, 51,59, 53,57, 62,23, 69,63, 115,19, 115,26, 125,94, 126,24, 126,67, 128,04, 128,29, 128,45, 129,78, 129,97, 133,32, 136,49, 138,82, 146,21, 153,46, 167,99, 170,95, 172,80, LC/MS $(M+1)^+$ = 524; Anál calc. para $C_{32}H_{33}N_3O_4$ +0,3 H2O: C, 72,65; H, 6,40; N, 7,94, Observado: C, 72,48; H, 6,33; N, 7,78.

5.50 AMIDA DEL ÁCIDO 1-{4-[2-(2,6-DIOXO-PIPERIDIN-3-IL)-1-OXO-2,3-DIHIDRO-1H-ISOINDOL-4-ILOXIMETIL]-BENCIL}-1H-[1,2,3]TRIAZOL-4-CARBOXÍLICO



Etapa 1: Éster metílico del ácido 4-[4-(4-Azidometil-benciloxi)-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-4-carbamoil-butírico

A la mezcla de azida sódica (0,226 g, 3,47 mmol) en etanol (40 ml) a temperatura ambiente se le añadió 5-amino-4-(4-(4-(bromometil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (1,5 g, 3,16 mmol). La suspensión resultante se calentó a reflujo durante 4 h antes de enfriarse y añadirse agua (50 ml) y EtOAc (200 ml). La mezcla se extrajo y la capa orgánica se lavó con salmuera (50 ml). La capa orgánica se secó por $MgSO_4$ y se concentró al vacío para dar éster metílico del ácido 4-[4-(4-Azidometil-benciloxi)-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-4-carbamoil-butírico en forma de un sólido pegajoso de color amarillo (1,5 g, rendimiento en bruto del 109 %)). El compuesto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional; LCMS MH = 439.

Etapa 2: Amida del ácido propinoico

Se añadió gota a gota propiolato de etilo (2 g, 20,39 mmol) al amoniaco acuoso agitado (5,99 g, 102 mmol) a -78 ºC durante 7 min. La mezcla resultante se agitó por debajo de -78 ºC durante 1 h y se dejó a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró a alto vacío para dar amida del ácido propinoico en forma de un aceite de color amarillo (1,41 g, rendimiento en bruto del 100 %). El compuesto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional; $^1$H RMN (DMSO-$d_6$) δ 4,07 (s, 1H, CH), 7,62 (s a, 1H, NHH), 8,07 (s a, 1H, NHH); $^{13}$C RMN (DMSO-$d_6$) δ 75,37, 78,51, 153,23.

Etapa 3: Éster metílico del ácido 4-carbamoil-4-{4-[4-(4-carbamoil-[1,2,3]triazol-1-ilmetil)-benciloxi]-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butírico

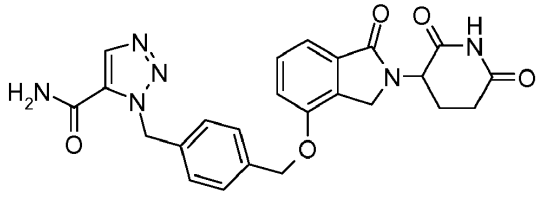
En un vial para microondas se añadieron 5-amino-4-(4-(4-(azidometil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (300 mg, 0,69 mmol) y propiolamida (81 mg, 1,17 mmol) en Etanol (2 ml). La mezcla se calentó en un horno microondas durante 15 min a 150 ºC. La mezcla de reacción se concentró y se agitó en EtOAc (20 ml). La mezcla se filtró para dar éster metílico del ácido 4-carbamoil-4-{4-[4-(4-carbamoil-[1,2,3]triazol-1-ilmetil)-benciloxi]-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butírico en forma de un sólido (255 mg, rendimiento en bruto del 73 %); LCMS MH = 507.

Etapa 4: Amida del ácido 1-{4-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il oximetil]-bencil}-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico

A la suspensión agitada de 5-amino-4-(4-(4-((4-carbamoil-1H-1,2,3-triazol-1-il)metil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (250 mg, 0,49 mmol) en tetrahidrofurano (15 ml) a temperatura ambiente se le añadió terc-butóxido potásico (55,4 mg, 0,49 mmol). La suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante dos h y se mantuvo en el frigorífico durante una noche. A la mezcla de reacción se le añadió en dos porciones terc-butóxido potásico (110 mg, 1,0 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h antes de diluirse por EtOAc (30 ml). La suspensión se añadió por HCl (ac., 1 N, 4 ml) y se filtró. El filtrado se extrajo y la capa orgánica se secó por $MgSO_4$ y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ISCO y el producto se agitó en $CH_3CN$ (5 ml). La mezcla se filtró para dar amida del ácido 1-{4-[2-(2,6-Dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-iloximetil]-bencil}-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico

En forma de un sólido de color blanco (21 mg, rendimiento del 9 %); HPLC: Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 mm, 5 µm, 1 ml/min, 240 nm, 30/70, ($CH_3CN$/$H_3PO_4$ al 0,1 %), 3,5 min (97,4 %); p.f.: N/A; $^1$H RMN (DMSO-$d_6$) δ 1,90 - 2,03 (m, 1H, CHH), 2,44 (dd, *J* = 4,3, 13,2 Hz, 1H, CHH), 2,54 - 2,63 (m, 1H, CHH), 2,82 - 2,98 (m, 1H, CHH), 4,24 (d, *J* = 17,4 Hz, 1H, CHH), 4,40 (d, *J* = 17,6 Hz, 1H, CHH), 5,10 (dd, J = 5,0, 13,3 Hz, 1H, CHH), 5,24 (s, 2H, $CH_2$), 5,66 (s, 2H, $CH_2$), 7,25 - 7,41 (m, 4H, Ar), 7,42 - 7,57 (m, 4H, NHH, Ar), 7,85 (s, 1H, NHH), 8,61 (s, 1H, triazol), 10,96 (s, 1H, NH); $^{13}$C RMN (DMSO-$d_6$) δ 22,32, 31,19, 45,07, 51,57, 52,75, 69,12, 114,94, 115,29, 126,66, 128,15, 129,82, 129,97, 133,32, 135,45, 136,73, 143,12, 153,38, 161,39, 167,99, 170,97, 172,83; LCMS MH = 475; Anál. Calc. para $C_{24}H_{22}N_6O_5$ : C, 60,75; H, 4,67; N, 17,71; Observado: N/A.

5.51 AMIDA DEL ÁCIDO 3-{4-[2-(2,6-DIOXO-PIPERIDIN-3-IL)-1-OXO-2,3-DIHIDRO-1H-ISOINDOL-4-ILOXIMETIL]-BENCIL}-3H-[1,2,3]TRIAZOL-4-CARBOXÍLICO



Etapa 1: Éster metílico del ácido 4-[4-(4-Azidometil-benciloxi)-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-4-carbamoil-butírico

A la mezcla de azida sódica (0,226 g, 3,47 mmol) en etanol (40 ml) a temperatura ambiente se le añadió 5-amino-4-(4-(4-(bromometil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (1,5 g, 3,16 mmol). La suspensión resultante se calentó a reflujo durante 4 h antes de enfriarse y añadirse agua (50 ml) y EtOAc (200 ml). La mezcla se extrajo y la capa orgánica se lavó con salmuera (50 ml). La capa orgánica se secó por $MgSO_4$ y se concentró al vacío para dar éster metílico del ácido 4-[4-(4-Azidometil-benciloxi)-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-4-carbamoil-butírico en forma de un sólido pegajoso de color amarillo (1,5 g, rendimiento en bruto del 109 %)). El compuesto se

usó en la siguiente etapa sin purificación adicional; LCMS MH = 439.

Etapa 2: Amida del ácido propinoico

Se añadió gota a gota propiolato de etilo (2 g, 20,39 mmol) al amoniaco acuoso agitado (5,99 g, 102 mmol) a -78 ºC durante 7 min. La mezcla resultante se agitó por debajo de -78 ºC durante 1 h y se dejó a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró a alto vacío para dar amida del ácido propinoico en forma de un aceite de color amarillo (1,41 g, rendimiento en bruto del 100 %). El compuesto se puso en la siguiente etapa sin purificación adicional; $^{1}$H RMN (DMSO-$d_6$) δ 4,07 (s, 1H, CH), 7,62 (s a, 1H, NHH), 8,07 (s a, 1H, NHH); $^{13}$C RMN (DMSO-$d_6$) δ 75,37, 78,51, 153,23.

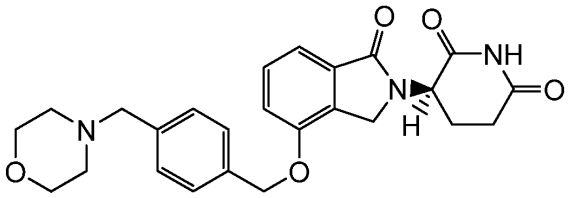
Etapa 3: Éster metílico del ácido 4-carbamoil-4-{4-[4-(5-carbamoil-[1,2,3]triazol-1-ilmetil)-benciloxi]-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butírico

En un vial para microondas se añadieron 5-amino-4-(4-(4-(azidometil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (300 mg, 0.686 mmol) y propiolamida (81 mg, 1.166 mmol) en Etanol (2 ml). La mezcla se calentó en un horno microondas durante 15 min a 150 ºC. La mezcla de reacción se concentró y se agitó en EtOAc (20 ml). La mezcla se filtró y el filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía ISCO para dar éster metílico del ácido 4-Carbamoil-4-{4-[4-(5-carbamoil-[1,2,3]triazol-1-ilmetil)-benciloxi]-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butírico en forma de un sólido (50 mg, rendimiento del 14 %); LCMS MH = 507.

Etapa 4: Amida del ácido 3-{4-[2-(2,6-Dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il oximetil]-bencil}-3H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico

A la solución agitada de 5-amino-4-(4-(4-((5-carbamoil-1H-1,2,3-triazol-1-il)metil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (50,0 mg, 0,099 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) a temperatura ambiente se le añadió 2-metilpropan-2-olato potásico (41,00 mg, 0,37 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h antes de añadirse por EtOAc (15 ml) seguido de la adición de HCl (1 N, ac., 2 ml). La mezcla se extrajo y la capa orgánica se lavó con $NaHCO_3$ (ac., sat., 5 ml) y salmuera (5 ml). La capa orgánica se secó por $MgSO_4$ y se concentró al vacío para dar un sólido de color blanco. El sólido de color blanco se agitó en $CH_3CN$ (4 ml) y éter (15 ml). La mezcla se filtró para dar amida del ácido 3-{4-[2-(2,6-Dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il oximetil]-bencil}-3H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico en forma de un sólido de color blanco (40 mg, rendimiento del 85 %); HPLC: Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 mm, 5 µm, 1 ml/min, 240 nm, 30/70, ($CH_3CN/H_3PO_4$ al 0,1 %), 3,88 min (95,7 %); p.f.: 280-282 ºC; $^{1}$H RMN (DMSO-$d_6$) δ 1,89 - 2,03 (m, 1H, CHH), 2,34 - 2,48 (m, 1H, CHH), 2,59 (s a, 1H, CHH), 2,81 - 2,99 (m, 1H, CHH), 4,23 (d, *J* = 17,6 Hz, 1H, NHH), 4,40 (d, *J* = 17,6 Hz, 1H, CHH), 5,10 (dd, *J* = 5,0, 13,1 Hz, 1H, CHH), 5,21 (s, 2H, $CH_2$), 5,94 (s, 2H, $CH_2$), 7,24 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H, $M_{01}$), 7,31 (dd, *J* = 4,2, 7,6 Hz, 2H, Ar), 7,41 - 7,53 (m, 3H, Ar), 7,81 (s, 1H, NHH), 8,23 (s, 1H, NHH), 8,26 (s, 1H, triazol), 10,96 (s, 1H, NH); $^{13}$C RMN (DMSO-$d_6$) δ 22,30, 31,16, 45,04, 51,53, 51,65, 69,14, 114,85, 115,25, 127,69, 127,98, 129,78, 129,93, 130,34, 133,28, 134,67, 136,10, 136,27, 153,39, 158,90, 167,97, 170,93, 172,81; LCMS MH = 475; Anál. Calc. para $C_{24}H_{22}N_6O_5$+0,5$H_2O$: C, 59,62; H, 4,80; N, 17,38; Observado: C, 59,82; H, 4,65; N, 17,09.

5.52 (R)-3-[4-(4-MORFOLIN-4-ILMETIL-BENCILOXI)-1-OXO-1,3-DIHIDRO-ISOINDOL-2-IL]-PIPERIDIN-2,6-DIONA



Etapa 1: Éster metílico del ácido 3-hidroxi-2-metil-benzoico

Se añadió ácido 3-hidroxi-2-metilbenzoico (105 g, 690 mmol) a MeOH (800 ml) en un matraz FR de tres bocas de 2 l con un condensador, un termómetro y una barra de agitación seguido de la adición de MeOH (250 ml). Y se añadió $H_2SO_4$ (10 ml, 180 mmol) a la solución anterior. La mezcla de reacción se agitó a 62 ºC durante 17 h antes de concentrarse. El residuo (200 ml) se añadió a agua (600 ml) lentamente a temperatura ambiente y se formó un sólido de color blanco. La suspensión se agitó en un baño de hielo durante 30 min y se filtró. El sólido se lavó por agua (5 x 250 ml) y se secó para dar éster metílico del ácido 3-Hidroxi-2-metil-benzoico en forma de un sólido de color blanco (100 g, rendimiento del 87 %). El compuesto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional: LCMS MH = 167; $^{1}$H RMN (DMSO-$d_6$) δ 2,28 (s, 3H, $CH_3$), 3,80 (s, 3H, $CH_3$), 6,96 - 7,03 (m, 1H, Ar), 7,09 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H, Ar), 7,14 - 7,24 (m, 1H, Ar), 9,71 (s, 1H, OH).

Etapa 2: Éster metílico del ácido 3-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-2-metil-benzoico

En un matraz FR de tres bocas de 1 l equipado con una barra de agitación y un termómetro se añadieron DMF (300 ml), 3-hidroxi-2-metilbenzoato de metilo (90 g, 542 mmol) e imidazol (92 g, 1354 mmol). Se añadió en porciones TBDMS-Cl (90 g, 596 mmol) a la solución anterior para controlar la temp. interna entre 15-19 ºC durante 20 min y

después de la adición, la temp. interna cayó por debajo de 10 ºC. El baño de hielo se retiró y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se añadió a hielo-agua (500 ml) y la solución resultante se dividió en dos porciones (700 ml x 2). Cada porción se extrajo con EtOAc (700 ml). Y cada capa orgánica se lavó con agua fría (350 ml) y salmuera (350 ml). Las capas orgánicas se combinaron y se secaron por MgSO4. La capa orgánica se concentró para dar éster metílico del ácido 3-(terc-Butil-dimetil-silaniloxi)-2-metil-benzoico en forma de un aceite de color pardo claro (160 g, rendimiento en bruto del 100 %). El compuesto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional: LCMS MH = 281; $^1$H RMN (DMSO-$d_6$) δ -0,21 (s, 6H, $CH_3$, $CH_3$), 0,73 - 0,84 (m, 9H, $CH_3$, $CH_3$, $CH_3$), 2,10 (s, 3H, $CH_3$), 3,60 (s, 3H, $CH_3$), 6,82 (dd, 1H, Ar), 6,97 (t, *J* = 7,9 Hz, 1 H, Ar), 7,13 (dd, *J* = 1,1, 7,7 Hz, 1 H, Ar)

Etapa 3: Éster metílico del ácido 2-bromometil-3-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-benzoico

Se añadió NBS (49,8 g, 280 mmol) a 3-(terc-butil dimetilsililoxi)-2-metilbenzoato de metilo (78,4 g, 280 mmol) en acetato de metilo (500 ml) a temperatura ambiente para dar una suspensión de color naranja. La mezcla de reacción resultante se calentó en un baño de aceite a 40 ºC y se iluminó por una bombilla de luz solar de 300 W a reflujo durante 4 h. La mezcla de reacción se enfrió y se lavó por una solución de $Na_2SO_3$ 2 x (600 ml, concentración saturada al 50 %), agua (500 ml) y salmuera (600 ml). La capa orgánica se secó por $MgSO_4$ y se decoloró por carbón. La capa orgánica se concentró para dar éster metílico del ácido 2-bromometil-3-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-benzoico en forma de un aceite de color pardo claro (96 g, rendimiento en bruto al 91 %). El compuesto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional: LCMS M-Br = 279; $^1$H RMN (DMSO-$d_6$) δ 0,05 - 0,11 (m, 6H, $CH_3$, $CH_3$), 0,82 (s, 9H, $CH_3$, $CH_3$, $CH_3$), 3,65 (s, 3H, $CH_3$), 4,74 (s, 2H, $CH_2$), 6,94 (dd, J = 1,3, 8,1 Hz, 1H, Ar), 7,10 - 7,20 (m, 1H, Ar), 7,21 - 7,29 (m, 1H, Ar); LCMS

Etapa 4: Éster bencílico del ácido (R) 4-[4-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-4-carbamoil-butírico

A la solución agitada de 2-(bromometil)-3-(terc-butildimetilsililoxi)benzoato de metilo (15,32 g, 36,7 mmol) en Acetonitrilo (130 ml) se le añadió clorhidrato de 4,5-diamino-5-oxopentanoato de (R)-bencilo (10 g, 36,7 mmol) a temperatura ambiente. La suspensión resultante se añadió por DIPEA (13,45 ml, 77 mmol) a través de un embudo de adición durante 5 min y la suspensión se volvió una solución transparente. La mezcla de reacción se calentó a 40 ºC durante 31 h y a temperatura ambiente 18 h antes de concentrarse al vacío. El residuo se agitó en éter dietílico (120 ml) y se formó un sólido de color blanco. La mezcla se filtró y el sólido se lavó con éter dietílico (80 ml x 4). Los filtrados se lavaron con HCl (1 N ac., 80 ml) y $NaHCO_3$ (ac., sat., 80 ml) consecutivamente antes de concentrarse al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ISCO para dar éster bencílico del ácido (R) 4-[4-(terc-Butil-dimetil-silaniloxi)-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il] -4-carbamoil-butírico en forma de un sólido pegajoso de color amarillo claro (15,0 g, rendimiento en bruto del 101 %). El compuesto usó en la siguiente etapa .sin purificación adicional; $^1$H RMN (DMSO-$d_6$) δ 0,00 (s, 3H, $CH_3$), 0,01 (s, 3H, $CH_3$), 0,75 (s, 9H, $CH_3$, $CH_3$, $CH_3$), 1,73 - 2,16 (m, 4H, $CH_2$, $CH_2$), 4,03 - 4,35 (m, 2H, CHH, CHH), 4,53 (dd, J = 5,1, 10,4 Hz, 1H, CHH), 4,64 - 4,82 (m, 2H, $CH_2$), 6,77 - 6,89 (m, 1H, Ar), 6,97 (s, 1H, NHH), 7,01 - 7,23 (m, 7H, Ar), 7,37 (s, 1H, NHH); LCMS MH = 483.

Etapa 5: Éster bencílico del ácido (R) 4-carbamoil-4-(4-hidroxi-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-butírico

A la solución agitada de 5-amino-4-(4-(terc-butildimetilsililoxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de (R)-bencilo (8,37 g, 17,3 mmol) en DMF (40 ml) y agua (4,4 ml) a ~15 ºC se le añadió en una porción carbonato potásico (1,20 g, 8,7 mmol). La suspensión de color amarillo claro resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h antes de añadirse acetonitrilo (50 ml) seguido de la adición de hidrogenocloruro (ac., 12 N, 1,7 ml, 20,8 mmol) y se formó un sólido de color blanco. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por ISCO para dar éster bencílico del ácido (R) 4-carbamoil-4-(4-hidroxi-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-butírico en forma de un sólido pegajoso de tipo vidrio (5,75 g, rendimiento del 90 %). $^1$H RMN (DMSO-$d_6$) δ 2,01 - 2,39 (m, 4H, $CH_2$, $CH_2$), 4,34 (d, *J* = 17,4 Hz, 1H, CHH), 4,49 (d, *J* = 17,4 Hz, 1H, CHH), 4,75 (dd, *J* = 5,0, 10,3 Hz, 1H, CHH), 4,96 (d, *J* = 12,5 Hz, 1H, CHH), 5,03 (d, *J* = 12,5 Hz, 1H, CHH), 6,99 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H, Ar), 7,10 - 7,24 (m, 2H, NHH, Ar), 7,25 - 7,41 (m, 6H, Ar), 7,58 (s, 1H, NHH), 10,03 (s, 1H, OH); LCMS: MH = 369.

Etapa 6: Éster bencílico del ácido (R) 4-[4-(4-Bromometil-benciloxi)-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-4-carbamoil-butírico

A la solución agitada de 5-amino-4-(4-hidroxi-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de (R)-bencilo (1 g, 2,71 mmol) en Acetonitrilo (35 ml) a temperatura ambiente se le añadieron 1,4-bis(bromometil)benceno (2,15 g, 8,1 mmol) y CARBONATO POTÁSICO (0,375 g, 2,7 mmol). La suspensión resultante se agitó a 50 ºC durante 1 h y a temperatura ambiente durante una noche antes de filtrarse. El filtrado se concentró y el residuo se purificó por ISCO para dar éster bencílico del ácido (R) 4-[4-(4-Bromometil-benciloxi)-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-4-carbamoil-butírico en forma de un sólido pegajoso transparente (1,18 g, rendimiento del 78 %); $^1$H RMN (DMSO-$d_6$) δ 2,04 - 2,42 (m, 4H, $CH_2$, $CH_2$), 4,44 (d, *J* = 17,8 Hz, 1H, CHH), 4,55 (d, *J* = 17,8 Hz, 1H, CHH), 4,68 - 4,80 (m, 3H, CHH, $CH_2$), 4,96 (d, J = 12,5 Hz, 1H, CHH), 5,03 (d, J = 12,5 Hz, 1H, CHH), 5,25 (s, 2H, $CH_2$), 7,20 (s, 1H, NHH), 7,24 - 7,38 (m, 7H, Ar), 7,40 - 7,52 (m, 5H, Ar), 7,58 (s, 1H, NHH); LCMS MH = 551, 553

Etapa 7: Éster bencílico del ácido (R) 4-carbamoil-4-[4-(4-morfolin-4-ilmetil-benciloxi)-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-

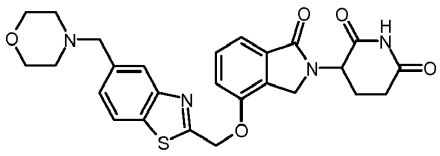
butírico

A la solución de 5-amino-4-(4-(4-(bromometil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de (R)-bencilo (395 mg, 0,716 mmol) en Acetonitrilo (10 ml) se le añadió MORFOLINA (0,187 ml, 2,1 mmol) a temperatura ambiente. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 h y la reacción se completó. A la mezcla de reacción se le añadieron EtOAc (50 ml) y $NaHCO_3$ (sat. ac., 15 ml). La mezcla se extrajo y la capa orgánica se secó por $MgSO_4$ y se concentró para dar éster bencílico del ácido (R) 4-Carbamoil-4-[4-(4-morfolin-4-ilmetil-benciloxi)-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-butírico en forma de un sólido pegajoso (350 mg, rendimiento en bruto del 88 %). El producto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. $^1$H RMN (DMSO-$d_6$) δ 2,01 - 2,40 (m, 8H, $CH_2$, $CH_2$, $CH_2$, $CH_2$), 3,46 (s, 2H, $CH_2$), 3,56 (t, *J* = 4,5 Hz, 4H, $CH_2$, $CH_2$), 4,42 (d, *J* = 17,8 Hz, 1H, CHH), 4,54 (d, *J* = 17,8 Hz, 1H, CHH), 4,75 (dd, *J* = 5,0, 10,5 Hz, 1H, CHH), 4,95 (d, *J* = 12,5 Hz, 1H, CHH), 5,02 (d, *J* = 12,5 Hz, 1H, CHH), 5,22 (s, 2H, $CH_2$), 7,19 (s, 1H, NHH), 7,26 - 7,38 (m, 9H, Ar), 7,41 - 7,50 (m, 3H, Ar), 7,59 (s, 1H, NHH); LCMS MH = 558.

Etapa 8: (R)-3-[4-(4-Morfolin-4-ilmetil-benciloxi)-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-piperidin-2,6-diona

A la solución agitada de 5-amino-4-(4-(4-(morfolinometil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de (R)-bencilo (350 mg, 0,6 mmol) en Tetrahidrofurano (10 ml) a 0 ºC se le añadió TERC-BUTÓXIDO POTÁSICO (70,4 mg, 0,6 mmol). La mezcla se agitó a 0 ºC durante 1 h y se añadió KOtBu (10 mg). Y la reacción se completó en 1 hora más. La mezcla de reacción se diluyó por EtOAc (40 ml), se acidificó por HCl (2 ml, 1 N) y se neutralizó por $NaHCO_3$ (sat. ac., 5 ml. La mezcla se añadió por salmuera (10 ml) y se extrajo. La capa orgánica se secó por $MgSO_4$ y se concentró al vacío. El sólido de color blanco pegajoso que se agitó en éter (40 ml) para dar (R) 3-[4-(4-morfolin -4-ilmetil-benciloxi)-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-piperidin-2,6-diona en forma de un sólido de color blanco (252 mg, rendimiento del 89 %). HPLC: Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 mm, 5 µm, 1 ml/min, 240 nm, 15/85, ($CH_3CN$/$H_3PO_4$ al 0,1 %), 5,41 min (99,7 %); p.f.: 141-143 ºC; $^1$H RMN (DMSO-$d_6$) δ 1,89 - 2,06 (m, 1H, CHH), 2,25 - 2,47 (m, 5H, CHH, $CH_2$, $CH_2$), 2,53 - 2,65 (m, 1H, CHH), 2,81 - 3,02 (m, 1H, CHH), 3,46 (s, 2H, $CH_2$), 3,50 - 3,62 (m, 4H, $CH_2$, $CH_2$), 4,25 (d, *J* = 17,4 Hz, 1H, CHH), 4,41 (d, *J* = 17,4 Hz, 1H, CHH), 5,11 (dd, *J* = 4,9, 13,2 Hz, 1H, CHH), 5,22 (s, 2H, $CH_2$), 7,33 (d, J = 7,6 Hz, 4H, Ar), 7,39 - 7,54 (m, 3H, Ar), 10,97 (s, 1H, NH); $^{13}$C RMN (DMSO-$d_6$) δ 22,33, 31,16, 45,06, 51,55, 53,11, 62,07, 66,14, 69,38, 114,94, 115,20, 127,61, 128,97, 129,78, 129,93, 133,28, 135,27, 137,66, 153,48, 167,99, 170,96, 172,81; LCMS MH = 450; Anál. Calc. para $C_{25}H_{27}N_3O_5$+0,3$H_2O$: C, 66,01; H, 6,12; N, 9,24; Observado: C, 66,00; H, 6,03; N, 9,12; HPLC quiral AGP, 4 x 150 mm, 5 µm, 0,8 ml, 240 nm, 5/95 de iPOH/NH4OAc 10 mM; isómero R = 92 % de e.e.

5.53 3-(4-((5-MORFOLINOMETIL)BENZO[D]TIAZOL-2-IL)METOXI)-1-OXOISOINDOLIN-2-IL)PIPERIDIN-2,6-DIONA



Etapa 1: Se añadió cloruro de 2,3-Dicloro-5H-1,2,3-ditiazolio (6,7 g, 32,2 mmol) a una solución agitada de 2-bromo-5-metilanilina (6,0 g, 32,2 mmol) en $CH_2Cl_2$ (130 ml) y se agitó durante 2 h. Se añadió piridina (5,1 g, 64,5 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se lavó con agua (2 x 40 ml) y salmuera (40 ml) y se secó. El disolvente se retiró y el residuo se agitó con éter (20 ml) y hexano (20 ml) para dar (Z)-2-bromo-N-(4-cloro-5H-1,2,3-ditiazol-5-ilideno)-5-metilanilina (7,9 g, 76 %): $^1$H RMN ($CDCl_3$) δ 2,33 (s, 3H), 6,90=6,92 (m, 2H), 7,53-7,56 (d, J = 9 Hz, 1H).

Etapa 2: Una mezcla de (Z)-2-bromo-N-(4-cloro-5H-1,2,3-ditiazol-5-ilideno)-5-metilanilina (7,9 g, 24,6 mmol) y yoduro de cobre (I) (5,2 g, 27,1 mmol) en piridina (100 ml) se calentó a reflujo durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió y se concentró. El residuo se disolvió en EtOAc (150 ml) y agua (100 ml). La capa de EtOAc se lavó con agua (3 x 50 ml) y salmuera (50 ml) y se secó. El disolvente se retiró y el residuo se purificó por cromatografía ($SiO_2$, 4/6 de hexano/$CH_2Cl_2$ durante 20 min y después a 2/8 durante 15 min) para dar 5-metilbenzo[d]tiazol-2-carbonitrilo (3,1 g, 71 %): $^1$H RMN ($CDCl_3$) δ 2,56 (s, 3H), 7,44-7,48 (dd, J = 3 y 9 Hz, 1H), 7,84-7,87 (d, J = 9 Hz, 1H), 8,01 (s, 1H).

Etapa 3: Una mezcla de 5-metilbenzo[d]tiazol-2-carbonitrilo (3,0 g, 17,2 mmol) en metanol (100 ml) se enfrió en baño de hielo. Se añadió lentamente una solución de metóxido sódico/metanol (25 % en peso, 13 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió en baño de hielo y se inactivó con HCl 6 N (15 ml). La mezcla se concentró y el residuo se disolvió en $CH_2Cl_2$ (100 ml) y se lavó con agua (2 x 35 ml) y salmuera (35 ml) y se secó. El disolvente se retiró y el residuo se purificó por cromatografía ($SiO_2$, 2/8 de hexano/$CH_2Cl_2$ durante 15 min después a $CH_2Cl_2$ durante 10 min y mantenimiento durante 10 min) para dar 5-metilbenzo[d]tiazol-2-carboxilato de metilo (3,2 g, 88 %): $^1$H RMN ($CDCl_3$) δ 2,54 (s, 3H), 4,08 (s, 3H), 7,36-7,39 (dd, J = 3 y 9 Hz, 1H), 7,83-7,86 (d, J = 9 Hz, 1H), 8,02 (s, 1H).

Etapa 4: Una mezcla de 5-metilbenzo[d]tiazol-2-carboxilato de metilo (3,1 g, 15,1 mmol) y N-bromosuccinimida (3,0 g, 16,6 mmol) en acetato de metilo (50 ml) se calentó en un baño de aceite a 60 ºC con una bombilla de 300 W que hizo brillar la mezcla de reacción durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con EtOAc (50 ml). La mezcla se lavó con agua (2 x 40 ml) y salmuera (40 ml) y se secó. El disolvente se retiró y el

residuo se purificó por cromatografía ($SiO_2$, 2/8 de $CH_2Cl_2$/hexano durante 15 min después a $CH_2Cl_2$ durante 15 min) para dar 5-(bromometil)benzo[d]tiazol-2-carboxilato de metilo (2,8 g, 65 %): $^1$H RMN ($CDCl_3$) δ 4,09 (s, 3H), 4,66 (s, 2H), 7,59-7,62 (dd, J = 3 y 9 Hz, 1H), 7,95-7,98 (d, J = 9 Hz, 1H), 8,22-8,23 (d, J = 3 Hz, 1H).

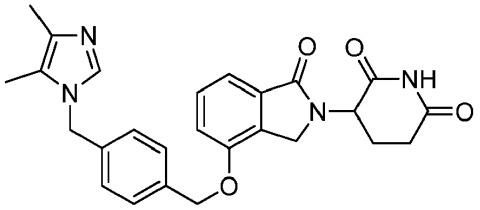
Etapa 5: Una solución de 5-(bromometil)benzo[d]tiazol-2-carboxilato de metilo (2,8 g, 9,8 mmol) en acetona (30 ml) se añadió lentamente a una suspensión agitada de morfolina (1,3 g, 14,7 mmol) y carbonato potásico (4,7 g, 34,2 mmol) y cantidad catalítica de 18-corona-6 en acetona (20 ml) en un baño de aceite a 60 ºC. La mezcla de reacción se agitó a 60 ºC en un baño de aceite durante 3 h, después se enfrió y se filtró. El filtrado se concentró y el residuo se disolvió en EtOAc (100 ml), se lavó con agua (2 x 40 ml) y salmuera (40 ml) y se secó. El disolvente se retiró y el residuo se purificó por cromatografía ($SiO_2$, $CH_2Cl_2$ durante 10 min después a $CH_3OH$ al 3 %/$CH_2Cl_2$ durante 5 min y mantenimiento durante 15 min después al 5 % durante 5 min y mantenimiento durante 20 min) para dar 5-(morfolinometil)benzo[d]tiazol-2-carboxilato de metilo (2,3 g, 80 %): $^1$H RMN ($CDCl_3$) δ 2,47-2,50 (m, 4H), 3,67-3,73 (m, 6H), 4,09 (s, 3H), 7,57-7,60 (dd, J = 3 y 9 Hz, 1H), 7,91-7,94 (d, J = 9 Hz, 1H), 8,19 (s, 1H).

Etapa 6: Una solución de 5-(morfolinometil)benzo[d]tiazol-2-carboxilato de metilo (2,2 g, 2,5 mmol) en THF (50 ml) se añadió lentamente a una solución agitada de $LiAlH(t\text{-}BuO)_3$/THF (1 M, 15,3 ml, 15,3 mmol) en THF (20 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió y se inactivó con agua (20 ml) cuidadosamente. La mezcla se diluyó con EtOAc (150 ml) y agua (35 ml). La capa orgánica se lavó con agua (40 ml) y salmuera (40 ml) y se secó. El disolvente se retiró y el residuo se purificó por cromatografía ($SiO_2$, $CH_2Cl_2$ durante 10 min después a $CH_3OH$ al 3 %/$CH_2Cl_2$ durante 5 min y mantenimiento durante 15 min después al 5 % durante 5 min y mantenimiento durante 20 min) para dar (5-(morfolinometil)benzo[d]tiazol-2-il)metanol (1,8 g, 90 %): $^1$H RMN ($CDCl_3$) δ 2,46-2,49 (m, 4H), 3,63 (s, 2H), 3,71-3,73 (m, 4H), 3,94 (a, 1H), 5,04 (s, 2H), 7,37-7,41 (dd, J = 3 y 9 Hz, 1H), 7,81-7,83 (d, J = 9 Hz, 1H), 7,91 (s, 1H); $^{13}$C RMN ($CDCl_3$) δ 53,56, 62,56, 63,16, 66,98, 121,55, 123,14, 126,38, 133,51, 136,31, 153,13, 173,12.

Etapa 7: Una mezcla de suspensión de trifenilfosfina unida a polímero (4,1 g, 4,9 mmol) en THF (40 ml) se enfrió a 3 ºC. Se añadió lentamente azodicarboxilato de diisopropilo (0,9 g, 4,6 mmol) a 3-5 ºC. Después de agitarse a 3 ºC durante 10 min, se añadió lentamente una solución de 5-amino-4-(4-hidroxi-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (1,0 g, 3,4 mmol) y (5-(morfolinometil)benzo[d]tiazol-2-il)metanol (1,1 g, 4,1 mmol) en THF (60 ml) a 3-8 ºC. La mezcla de reacción se agitó a 3 ºC durante 10, después se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante una noche. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se disolvió en $CH_2Cl_2$ (80 ml), se lavó con $NaHCO_3$ sat. (30 ml), agua (30 ml) y salmuera (30 ml) y se secó. El disolvente se retiró y el residuo se purificó por cromatografía ($SiO_2$, $CH_2Cl_2$ durante 10 min después a $CH_3OH$ al 3 %/$CH_2Cl_2$ durante 5 min y mantenimiento durante 15 min después al 5 % durante 5 min y mantenimiento durante 20 min) para dar 5-amino-4-(4-((5-(morfolinometil)benzo[d]tiazol-2-il)metoxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (0,95 g, 52 %); $^1$H RMN ($CDCl_3$) δ 2,23 (m, 1H), 2,35-2,50 (m, 7H), 3,64-3,74 (m, 6H), 4,46-4,52 (d, J = 18 Hz, 1H), 4,57-4,63 (d, J = 18 Hz, 1H), 4,92-4,95 (, 1H), 5,30 (s, 3H), 5,58 (s, 2H), 5,65 (a, 1H0, 6,53 (a, 1H), 7,11-7,14 (d, J = 9 Hz, 1H), 7,40-7,48 (m, 2H), 7,81-7,87 (m, 2H), 7,99 (s, 1H).

Etapa 8: Se añadió lentamente terc-butóxido potásico/THF (1 M, 1,7 ml, 1,7 mmol) a una solución agitada de .5-amino-4-(4-((5-(morfolinometil)benzo[d]tiazol-2-il)metoxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (0,9 g, 1,7 mmol) en THF (25 ml) a 5 ºC. La mezcla de reacción se agitó a 5 ºC durante 1 h y después se inactivó con $NH_4Cl$ sat. (5 ml). La mezcla se diluyó con $CH_2Cl_2$ (50 ml) y agua (15 ml). La capa ac. se extrajo con $CH_2Cl_2$ (30 ml) y la solución combinada de $CH_2Cl_2$ se lavó con salmuera (40 ml) y se secó. El disolvente se retiró y el residuo se recristalizó en acetona para dar 3-(4-((5-(morfolinometil)benzo[d]tiazol-2-il)metoxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona (0,4 g, 55 %): p.f. 228-230 ºC; $^1$H RMN (DMSO-$d_6$) δ 2,00-2,04 (m, 1H), 2,37-2,63 (m, 6H), 2,88-2,94 (m, 1H), 3,56-3,62 (m, 6H), 4,32-4,38 (d, J = 18 Hz, 1H), 4,47-4,53 (d, J = 18 Hz, 1H), 5,11-5,17 (dd, J = 3 y 12 Hz, 1H), 5,75 (s, 2H), 7,38-7,52 (m, 4H), 7,94 (s, 1H), 8,04-8,07 (d, J = 9 Hz, 1H), 11,00 (s, 1H); $^{13}$C RMN (DMSO-$d_6$) δ 22,33, 31,18, 45,00, 51,63, 53,08, 62,00, 66,17, 67,41, 115,29, 116,12, 122,00, 122,74, 126,50, 129,96, 132,95, 133,52, 136,61, 152,60, 152,68, 167,80, 168,03, 170,96, 172,83; Calc. para $C_{26}H_{26}N_4O_5S$+0,35$H_2O$: C, 60,89; H, 5,25; N, 10,92; S, 6,25, Observado: C, 60,59; H, 5,11; N, 10,85; S, 6,30.

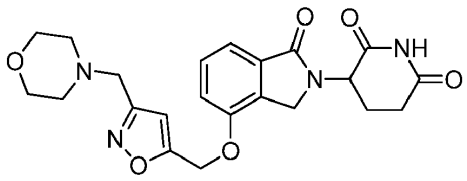
5.54 3-(4-((4-((4,5-DIMETIL-1H-IMIDAZOL-1-IL)METIL)BENCIL)OXI)-1-OXOISOINDOLIN-2-IL)PIPERIDIN-2,6-DIONA



A una mezcla de 3-(4-(4-(bromometil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona (0,40 g, 0,90 mmol) y 4,5-dimetil-1H-imidazol (0,24 g, 2,49 mmol) en acetonitrilo (10 ml) se le añadió N,N-diisopropiletil amina (0,16 ml, 0,90 mmol) a temperatura ambiente. La solución se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. A la suspensión se le añadió tampón fosfato 0,2 M a pH 7,4 (50 ml) para dar una suspensión. A la suspensión se le añadió EtOAc (30 ml)

y la suspensión se agitó durante 10 min. Parte del disolvente se retiró para dar una suspensión. La suspensión se filtró y se lavó con agua para dar un sólido. El sólido se purificó por HPLC prep. (Xbridge C18, 10 µm, 50 x 250 mm, 143 ml/min, 240 nM, 2/98/2 min, gradiente a 98/2 de $CH_3CN$ ácido fórmico al 0,1 %/H2O ácido fórmico al 0,1 % en 13 min) para dar un aceite. Al aceite se le añadieron éter (10 ml) y EtOAc (10 ml) para dar una suspensión. La suspensión se filtró y se lavó con éter (10 ml) para dar 3-(4-((4-((4,5-dimetil-1H-imidazol-1-il)metil)bencil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona en forma de un sólido de color blanco (110 mg, rendimiento del 27 %): HPLC: Waters Symmetry $C_{18}$, 5 µm, 3,9 x 150 mm, 1 ml/min, 240 nm, gradiente de 5/95 a 95/5 en 5 min $CH_3CN/H_3PO_4$ al 0,1 %, 4,91 (97,5 %); p.f.: 180-182 ºC; $^1$H RMN (DMSO-$d_6$) δ 1,87 - 2,09 (m, 7H, CHH, $CH_3$, $CH_3$), 2,31 - 2,48 (m, 1H, CHH), 2,52 - 2,65 (m, 1H, CHH), 2,81 - 3,02 (m, 1H, CHH), 4,14 - 4,30 (m, *J* = 17,6 Hz, 1H, CHH), 4,40 (d, *J* = 17,6 Hz, 1H, CHH), 5,01 - 5,17 (m, 3H, $CH_2$, NCH), 5,22 (s, 2H, $CH_2$), 7,12 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H, Ar), 7,25 - 7,38 (m, 2H, Ar), 7,41 - 7,54 (m, 3H, Ar), 7,56 (s, 1H, Ar), 10,97 (s, 1H, NH); $^{13}$C RMN (DMSO-$d_6$) δ 8,05, 12,67, 22,31, 31,16, 45,03, 47,19, 51,53, 69,17, 114,93, 115,25, 121,69, 126,87, 128,04, 129,78, 129,95, 132,92, 133,28, 135,54, 135,79, 137,53, 153,39, 167,97, 170,95, 172,81; LCMS MH = 459; Anál. Calc. para $C_{26}H_{26}N_4O_4$ + 0,5 $H_2O$: C, 66,80; H, 5,82; N, 11,98; Observado: C, 66,81; H, 5,66; N, 11,91.

5.55 3-(4-((3-(MORFOLINOMETIL)ISOXAZOL-5-IL)METOXI)-1-OXOISOINDOLIN-2-IL)PIPERIDIN-2,6-DIONA



Etapa 1: (3-((Tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)metil)isoxazol-5-il)metanol

Una solución de 3-((tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)metil)isoxazol-5-carboxilato de etilo (3,7 g, 14,49 mmol) en THF (100 ml) se enfrió a 0 ºC, y después se añadió gota a gota una solución 1 M de DIBALH en tolueno (43,5 ml) durante 30 min, y después la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla se inactivó una solución acuosa 1 M de tartrato sódico potásico (100 ml) y después se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (150 ml) y salmuera (150 ml), se secaron ($MgSO_4$) y se evaporaron, proporcionando 2,5 g del producto en forma de un aceite de color naranja, en rendimiento del 81 %; $^1$H RMN ($CDCl_3$) δ 1,56 - 1,86 (m, 6H), 2,31 (a, 1H), 3,50 - 3,61 (m, 1H), 3,83 - 3,95 (m, 1H), 4,61 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 4,68 - 4,83 (m, 4H), 6,32 (s, 1H).

Etapa 2: 5-amino-5-oxo-4-(1-oxo-4-((3-((tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)metil)-isoxazol-5-il)metoxi)isoindolin-2-il)pentanoato de (4*S*)-metilo

Una mezcla de 5-amino-4-(4-hidroxi-1-oxoisoindolin-2-il)-4-metil-5-oxopentanoato de (S)-metilo (3,4 g, 11,7 mmol), (3-((tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)metil)isoxazol-5-il)metanol (2,5 g, 11,7 mmol), y trifenilfosfina, unida a polímero, 3 mmol/g (7,8 g, 23 mmol) en THF (200 ml) se enfrió a 0 ºC, y se añadió DIAD (4,6 ml, 23,5 mmol). Después de 60 min, el baño de hielo se retiró, y la mezcla se agitó durante 16 h a temperatura ambiente. Después, la mezcla se filtró y el filtrado se evaporó. El residuo se sometió a cromatografía en gradiente de cloruro de metileno-metanol. El producto eluyó en MeOH al 2 %, 3,4 g, en rendimiento del 60 %; $^1$H RMN ($CDCl_3$) δ 1,51 - 1,87 (m, 6H), 2,09 - 2,51 (m, 4H), 3,46 - 3,60 (m, 1H), 3,64 (s, 3H), 3,81 - 3,94 (m, 1H), 4,31 - 4,57 (m, 2H), 4,59 - 4,66 (m, 1H), 4,67 - 4,85 (m, 2H), 4,87 - 4,98 (m, 1H), 5,12 - 5,32 (m, 2H), 5,52 (s a, 1H), 6,30 - 6,53 (m, 2H), 7,08 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,35 - 7,52 (m, 2H).

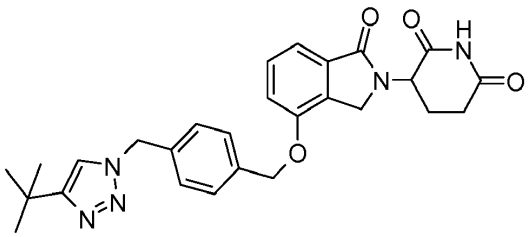
Etapa 3: 3-(4-((3-(Hidroximetil)isoxazol-5-il)metoxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona

Una solución de 5-amino-5-oxo-4-(1-oxo-4-((3-((tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)metil)isoxazol-5-il)metoxi)isoindolin-2-il)pentanoato de (4S)-metilo (2,75 g, 5,64 mmol) se enfrió a 0 ºC, y se añadió terc-butóxido potásico (0,633 g, 5,64 mmol). Después de 30 min, se añadieron AcOH (100 ml) y agua (25 ml), y la mezcla se calentó a 45 ºC. La mezcla se agitó a esta temperatura durante 24 h, y después se evaporó al vacío. Una porción del intermedio seco (1,86 g, 5,0 mmol) se disolvió en acetonitrilo (100 ml) y se trató con cloruro de metanosulfonilo (0,389 ml, 5,00 mmol) y TEA (0,730 ml, 5,25 mmol). Después de 2 h de agitación a temperatura ambiente, se añadieron de nuevo cloruro de metanosulfonilo (0,438 ml, 5,64 mmol) y TEA (0,823 ml, 5,92 mmol). Después de 1 h más, la mezcla se inactivó con AcOH (1 ml) y se evaporó al vacío. El residuo se repartió entre EtOAc (100 ml) y $NaHCO_3$ acuoso saturado (100 ml), y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (50 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con $NaHCO_3$ acuoso saturado (100 ml), agua (100 ml), y se secaron ($MgSO_4$). La mezcla se evaporó y se sometió a cromatografía usando un gradiente de cloruro de metileno-metanol. El producto eluyó en MeOH al ~2 %. El rendimiento después del secado fue de 1,6 g (71 %); $^1$H RMN (DMSO-$d_6$) δ 1,93 - 2,05 (m, 1H), 2,35 - 2,48 (m, 1H), 2,55 - 2,63 (m, 1H), 2,83 - 3,00 (m, 1H), 3,33 (s, 3H), 4,19 - 4,30 (m, 1H), 4,35 - 4,48 (m, 1H), 5,11 (dd, *J* = 4,9, 13,2 Hz, 1H), 5,38 (s, 2H), 5,49 (s, 2H), 6,84 (s, 1H), 7,40 (t, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,48 - 7,57 (m, 1H).

Etapa 4: 3-(4-((3-(morfolinometil)isoxazol-5-il)metoxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona

Una mezcla de metanosulfonato de (5-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-4-iloxi)metil)isoxazol-3-il)metilo (0,5 g, 1,113 mmol) en acetonitrilo (10 ml) se enfrió a 0 ºC. Se añadieron morfolina (0,116 ml, 1,335 mmol) y DIEA (0,252 ml, 1,446 mmol), y la mezcla se agitó a esa temperatura. Después de 16 h, la suspensión resultante se filtró, y el sólido se secó al vacío. El producto se obtuvo en forma de un sólido de color blanco, 0,4 g en rendimiento del 82 %; p.f. 228-230 ºC. HPLC: Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 mm, 5 µm, 1 ml/min, 240 nm, gradiente de 10/90 a 90/10 de $CH_3CN/H_3PO_4$ al 0,1 % en 10 min: 4,38 (99,82 %). $^1$H RMN (DMSO-$d_6$) δ 1,82 - 2,12 (m, 1H), 2,22 - 2,48 (m, 5H), 2,54 - 2,67 (m, 1H), 2,79 - 3,05 (m, 1H), 3,55 (a, 6H), 4,16 - 4,49 (m, 2H), 5,11 (dd, *J* = 4,9, 13,2 Hz, 1H), 5,43 (s, 2H), 6,64 (s, 1H), 7,32 - 7,46 (m, 2H), 7,46 - 7,61 (m, 1H), 10,98 (s, 1H). $^{13}$C RMN (DMSO-$d_6$) δ 22,30, 31,16, 45,00, 51,58, 52,51, 52,87, 60,67, 65,98, 104,55, 115,09, 115,96, 129,84, 129,96, 133,49, 152,63, 167,26, 167,80, 170,92, 172,81 Anál. Calc. para $C_{22}H_{24}N_4O_6$: C, 59,99 %; H, 5,49 %; N, 12,72 %; Observado: C, 59,69 %; H, 5,43 %; N, 12,66 %.

5.56 3-{4-[4-(4-TERC-BUTIL-[1,2,3]TRIAZOL-1-ILMETIL)-BENCILOXI]-1-OXO-1,3-DIHIDRO-ISOINDOL-2-IL}-PIPERIDIN-2,6-DIONA



Etapa 1: Éster metílico del ácido 4-[4-(4-Azidometil-benciloxi)-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-4-carbamoil-butírico

A la mezcla de azida sódica (0,226 g, 3,47 mmol) en etanol (40 ml) a temperatura ambiente se le añadió 5-amino-4-(4-(4-(bromometil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (1,5 g, 3,16 mmol). La suspensión resultante se calentó a reflujo durante 4 h antes de enfriarse y añadirse agua (50 ml) y EtOAc (200 ml). La mezcla se extrajo y la capa orgánica se lavó con salmuera (50 ml). La capa orgánica se secó por $MgSO_4$ y se concentró al vacío para dar éster metílico del ácido 4-[4-(4-Azidometil-benciloxi)-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-4-carbamoil-butírico en forma de un sólido pegajoso de color amarillo (1,5 g, rendimiento en bruto del 109 %)). El compuesto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional; LCMS MH = 439.

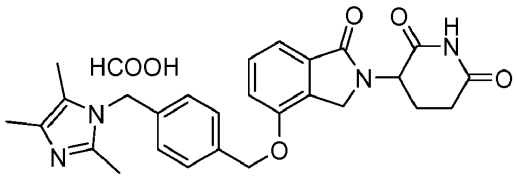
Etapa 2: Éster metílico del ácido 4-{4-[4-(4-terc-Butil-[1,2,3]triazol-1-ilmetil)-benciloxi]-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-4-carbamoil-butírico

Se cerraron herméticamente 3,3-dimetilbut-1-ina (752 mg, 9,2 mmol), 5-amino-4-(4-(4-(azidometil) benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (400 mg, 0,9 mmol) y Tolueno (4 ml) en un vial para microondas y se calentó en un horno microondas a 125 ºC durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó por ISCO dio éster metílico del ácido 4-{4-[4-(4-terc-Butil-[1,2,3]triazol-1-ilmetil)-benciloxi]-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-4-carbamoil-butírico en forma de un sólido de tipo vidrio claro (160 mg, rendimiento del 34 %). El compuesto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional; LCMS MH = 520.

Etapa 3: 3-{4-[4-(4-terc-Butil-[1,2,3]triazol-1-ilmetil)-benciloxi]-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-piperidin-2,6-diona

A la solución agitada de 5-amino-4-(4-(4-((4-terc-butil-1H-1,2,3-triazol-1-il)metil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (160 mg, 0,3 mmol) en Tetrahidrofurano(5 ml) a 0 ºC se le añadió terc-butóxido potásico (34,6 mg, 0,3 mmol). La solución resultante se agitó a 0 ºC durante 10 min y la reacción se completó. La mezcla de reacción se diluyó por EtOAC (30 ml) y después se acidificó por HCl (1 N, ac., 2 ml). A la mezcla resultante se le añadió $NaHCO_3$ (ac., sat., 2 ml) y salmuera (5 ml). La mezcla se extrajo y la capa orgánica se secó por $MgSO_4$ y se concentró. El residuo se purificó por ISCO y HPLC prep. para dar 3-{4-[4-(4-terc-Butil-[1,2,3]triazol-1-ilmetil)-benciloxi]-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-piperidin-2,6-diona en forma de un sólido de color blanco (15 mg, rendimiento del 10 %). HPLC: Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 mm, 5 µm, 1 ml/min, 240 nm, 45/55, ($CH_3CN/H_3PO_4$ al 0,1 %), 3,67 min (97,5 %); p.f.: N/A; $^1$H RMN (DMSO-$d_6$) δ 1,26 (s, 9H, $CH_3$, $CH_3$, $CH_3$), 1,86 - 2,04 (m, 1H, CHH), 2,33 - 2,45 (m, 1H, CHH), 2,54 - 2,66 (m, 1H, CHH), 2,79 - 3,02 (m, 1H, CHH), 4,24 (d, *J* = 17,6 Hz, 1H, CHH), 4,41 (d, *J* = 17,6 Hz, 1H, CHH), 5,10 (dd, *J* = 5,0, 13,1 Hz, 1H, CHH), 5,23 (s, 2H, $CH_2$), 5,53 (s, 2H, $CH_2$), 7,24 - 7,40 (m, 4H, Ar), 7,41 - 7,56 (m, 3H, Ar), 7,92 (s, 1H, triazol H), 10,96 (s, 1H, NH); $^{13}$C RMN (DMSO-$d_6$) δ 22,31, 30,24, 31,16, 45,06, 51,55, 52,33, 69,12, 114,88, 115,25, 119,84, 128,04, 129,78, 129,93, 133,30, 136,01, 136,45, 153,38, 156,50, 167,96, 170,95, 172,81; LCMS MH = 488.

5.57 FORMATO DE 3-(1-OXO-4-((4-((2,4,5-TRIMETIL-1H-IMIDAZOL-1-IL) METIL)BENCIL)OXI)ISOINDOLIN-2-IL)PIPERIDIN-2,6-DIONA



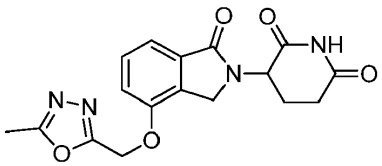

Etapa 1: 2,4,5-Trimetil-1H-imidazol

Se añadieron acetaldehído (0,32 ml, 5,8 mmol) a la mezcla de biacetilo (0,51 ml, 5,8 mmol), acetato amónico (4,03 g, 52,3 mmol) y ácido acético (8 ml) en un vial para microondas (20 ml). El vial se cerró herméticamente y se puso en el horno microondas durante 5 min a 180 ºC. La mezcla de reacción se añadió lentamente a la mezcla de hielo y $NH_4OH$ ac. (30 ml) y la solución de color pardo resultante se diluyó con agua (50 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAC (3 x 35 ml). La capa orgánica se secó por $MgSO_4$ y se concentró al vacío para dar 2,4,5-Trimetil-1H-imidazol en forma de un aceite de color pardo (460 mg, rendimiento en bruto del 77 %). El compuesto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional; $^1$H RMN (DMSO-$d_6$) δ 1,75 (s, 3H, $CH_3$), 1,96 (s, 3H, $CH_3$), 2,12 (s, 3H, $CH_3$), 11,10 (s a, 1H, NH).

Etapa 2: Formiato de 3-(1-oxo-4-((4-((2,4,5-trimetil-1H-imidazol-1-il)metil)bencil)oxi) isoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona

A la solución agitada de 2,4,5-trimetil-1H-imidazol (447 mg, 4,1 mmol) en Acetonitrilo (8 ml) se le añadieron 3-(4-(4-(bromometil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona (400 mg, 0,9 mmol) y N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (0,482 ml, 2,7 mmol). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente 18 h antes de añadirse EtOAC (70 ml) y $NaHCO_3$ (ac. sat., 25 ml). Se formó parte de un sólido y se filtró. El filtrado se extrajo y la capa orgánica se concentró. El residuo combinado con el sólido se purificó por HPLC prep. para dar un sólido de color pardo claro que se purificó adicionalmente agitándose en $CH_3CN$ (4 ml) y éter dietílico (30 ml) para dar 3- formiato de (1-oxo-4-((4-((2,4,5-trimetil-1H-imidazol-1-il)metil)bencil)oxi)isoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona en forma de un sólido de color blanquecino (93 mg, rendimiento del 20 %). HPLC: Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 mm, 5 µm, 1 ml/min, 240 nm, 20/80, ($CH_3CN$/$H_3PO_4$ al 0,1 %), 6,09 min (99,8 %); 254-256 ºC; $^1$H RMN (DMSO-$d_6$) δ 1,98 (d, *J* = 9,1 Hz, 7H, CHH, $CH_3$, $CH_3$), 2,18 (s, 3H, $CH_3$), 2,34 - 2,47 (m, 1H, CHH), 2,60 (s a, 1H, CHH), 2,82 - 3,00 (m, 1H, CHH), 4,24 (d, *J* = 17,6 Hz, 1H, CHH), 4,40 (d, *J* = 17,6 Hz, 1H, CHH), 4,99 - 5,16 (m, 3H, CHH, $CH_2$), 5,22 (s, 2H, $CH_2$), 7,00 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H, Ar), 7,25 - 7,38 (m, 2H, Ar), 7,46 (d, *J* = 8,3 Hz, 3H, Ar), 8,20 (s, 1H, HCOOH), 10,97 (s, 1H, NH); $^{13}$C RMN (DMSO-$d_6$) δ 12,31, 12,78, 22,33, 31,16, 45,03, 45,89, 51,53, 69,16, 114,91, 115,23, 121,53, 126,10, 128,11, 129,78, 129,93, 130,18, 133,28, 135,60, 137,32, 141,81, 153,41, 163,55, 167,97, 170,95, 172,81; LCMS MH = 473; Anál. Calc. para $C_{27}H_{28}N_4O_4$·HCOOH+ $1H_2O$ : C, 62,68; H, 6,01; N, 10,44; Observado: C, 62,54; H, 5,63; N, 10,35.

5.58 3-(4-((5-METIL-1,3,4-OXADIAZOL-2-IL)METOXI)-1-OXOISOINDOLIN-2-IL)PIPERIDIN-2,6-

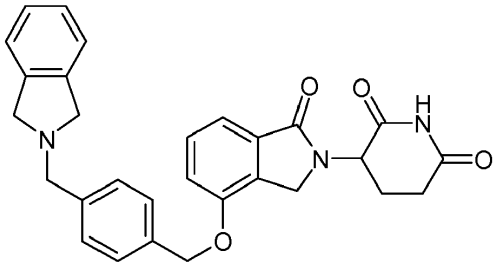



Etapa 1: A una solución de 2-(clorometil)-5-metil-1,3,4-oxadiazol (500 mg, 3,77 mmol) en DMF (10 ml) se le añadieron 5-amino-4-(4-hidroxi-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (1103 mg, 3,77 mmol) y $K_2CO_3$ (573 mg, 4,15 mmol), la mezcla formada se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El disolvente se evaporó al vacío, el residuo se repartió entre agua (10 ml) y acetato de etilo (100 ml), la capa orgánica se lavó con carbonato sódico saturado (10 ml) y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, y el disolvente se evaporó a sequedad. El residuo se purificó por ISCO (columna de 80 g, MeOH/$CH_2Cl_2$ gradiente del 0 % al 5 % en 50 min) para dar 5-amino-4-(4-((5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metoxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (860 mg, rendimiento del 59 %); $^1$H RMN (DMSO-$d_6$) δ 2,25 (d, *J* = 6,8 Hz, 4H, $CH_2$, $CH_2$), 2,53 (s, 3H, $CH_3$), 3,49 (s, 3H, $CH_3$), 4,29 - 4,61 (m, 2H, $CH_2$), 4,68 - 4,80 (m, 1H, CH), 5,52 (s, 2H, $CH_2$), 7,20 (s, 1H, NH*H*), 7,31 - 7,45 (m, 2H, Ar), 7,49 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H, Ar), 7,59 (s, 1H, NH*H*)

Etapa 2: A una mezcla de 5-amino-4-(4-((5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metoxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (422 mg, 1,087 mmol) en THF (20 ml) se le añadió terc-butóxido potásico (146 mg, 1,304 mmol) a 0 ºC. La mezcla formada se calentó a temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La reacción se interrumpió con HCl acuoso (1 N, 1,5 ml), el disolvente se evaporó, el residuo se repartió entre bicarbonato sódico acuoso saturado (10 ml) y acetato de etilo (50 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio. El disolvente se evaporó al vacío y el producto en bruto se suspendió de nuevo con acetonitrilo (5 ml) y se filtró para dar 3-(4-((5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metoxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona (250 mg, rendimiento del 33 %). p.f.: 206-208 ºC; $^1$H RMN (DMSO-$d_6$) δ 1,99 (s, 1H, CH*H*), 2,34 - 2,48 (m, 1H, CH*H*), 2,53 (s, 3H, $CH_3$), 2,55 - 2,68 (m, 1H, CH*H*), 2,79 - 3,04 (m, 1H, CH*H*), 4,17 - 4,49 (m, 2H, $CH_2$), 5,11 (dd, *J* = 5,0, 13,3 Hz, 1H, CH), 5,53 (s, 2H, $CH_2$), 7,33 - 7,48 (m, 2H, Ar), 7,49 - 7,61 (m, 1H, Ar), 10,98 (s a, 1H, NH); $^{13}$C RMN (DMSO-$d_6$) δ 10,46, 22,30, 31,16, 44,96, 51,59, 59,78, 115,29, 116,30, 129,90, 129,97, 133,53, 152,47, 162,12, 164,82, 167,71, 170,93,

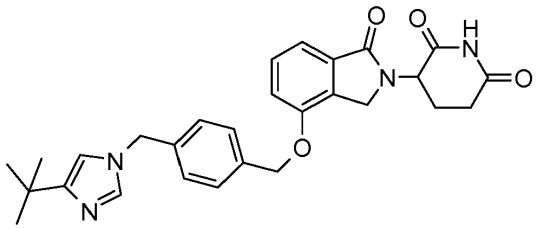
172,80; HPLC: Waters Xterra C-18, 3,9 x 150 mm, 5 µm, 1 ml/min, 240 nm, 20/80 de $CH_3CN/HCOONH_4$ al 0,1 % $t_R$ = 3,08 (100 %); Anál. Calc. para $C_{17}H_{16}N_4O_5$ + 0,2 $H_2O$ C, 56,73; H, 4,59; N, 15,57; Observado: C, 56,88; H, 4,52; N, 15,31.

5.59 3-{4-[4-(1,3-DIHIDRO-ISOINDOL-2-ILMETIL)-BENCILOXI]-1-OXO-1,3-DIHIDRO--ISOINDOL-2-IL}-PIPERIDIN-2,6-DIONA



A la solución en THF de 5-amino-4-(4-(4-(isoindolin-2-ilmetil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (0,5 g, 0,974 mmol) se le añadió terc-butóxido potásico (0,131 g, 1,168 mmol) a 0 ºC. La mezcla se agitó durante 30 min y se añadieron 2 ml de HCl 1 N seguido de 10 ml de $NaHCO_3$ sat. y 25 ml de EtOAc. La mezcla se extrajo y la capa orgánica se concentró y el sólido resultante se purificó sobre columna de gel de sílice eluida con DCM y MeOH para dar un sólido. El sólido se recristalizó en 2 ml de $CH_3CN$ para dar 3-{4-[4-(1,3-dihidro-isoindol-2-ilmetil)-benciloxi]-1-oxo-1,3-dihidro--isoindol-2-il}-piperidin-2,6-diona (60 mg, .13 %). p.f.: 153-155 ºC. LC-MS m/e = 482, HPLC Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 mm, 5 micrómetros,1 ml/min, 240 nm, gradiente de 5/95 a 5/95 de $CH_3CN/H_3PO_4$ al 0,1 % en $H_2O$ durante 5 min y mantenimiento a 95/5 durante 5 min: 4,99 min (95 %); $^1$H RMN (DMSO-$d_6$) δ 1,89 - 2,04 (m, 1H, CHH), 2,35 - 2,45 (m, 1H, CHH), 2,54 - 2,64 (m, 1H, CHH), 2,82 - 3,00 (m, 1H, CHH), 3,83 (s, 4H, $CH_2$, $CH_2$), 3,87 (s, 2H, $CH_2$), 4,19 - 4,50 (m, 2H, $CH_2$), 5,11 (dd, *J* = 5,0, 13,1 Hz, 1H, NCH), 5,25 (s, 2H, $CH_2$), 7,10 - 7,25 (m, 4H, Ar), 7,27 - 7,54 (m, 8H, Ar), 10,97 (s, 1H, NH). $^{13}$C RMN (DMSO): δ 22,32, 31,17, 45,08, 49,30, 51,54, 58,16, 69,32, 114,89, 115,24, 122,29, 122,84, 123,50, 127,78, 127,82, 127,89, 129,94, 131,38, 133,50, 136,30, 137,50, 170,96, 172,82, Anál calc. para $C_{29}H_{27}N_3O_4$: % de C 72,33, % de H 5,65, % de N 8,73, Observado: % de C 70,89, % de H 5,31, % de N 8,37.

5.60 3-{4-[4-(4-TERC-BUTIL-IMIDAZOL-1-ILMETIL)-BENCILOXI]-1-OXO-1,3-DIHIDRO-ISOINDOL-2-IL}-PIPERIDIN-2,6-DIONA



Etapa 1: 5-terc-Butil-1H-imidazol

Se mezclaron 1-bromo-3,3-dimetilbutan-2-ona (2,0 g, 11,2 mmol) y formamida (1,11 g, 24,6 mmol) en un vial para microondas y se calentó a 147 ºC en el tubo sellado durante 5,5 h. La mezcla de reacción se enfrió y se diluyó por agua (40 ml). La mezcla se extrajo con heptano (50 ml). A la capa ac. se le añadió $K_2CO_3$ (10 % en peso, ac., ~25 ml) a pH 10. La solución resultante se extrajo con DCM (3 x 50 ml). La capa orgánica se secó por $MgSO_4$ y se concentró para dar 5-terc-Butil-1H-imidazol en forma de un aceite de color amarillo pegajoso (560 mg, rendimiento del 40 %). El compuesto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional; $^1$H RMN (DMSO-$d_6$) δ 1,21 (s, 9H, $CH_3$, $CH_3$, $CH_3$), 6,66 (s, 1H, Ar), 7,47 (d, *J* = 0,9 Hz, 1H, Ar), 11,70 (s a, 1H, NH).

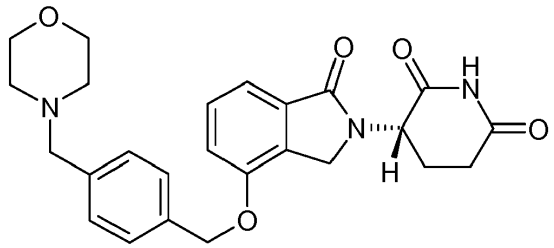
Etapa 2: Éster metílico del ácido 4-{4-[4-(4-terc-Butil-imidazol-1-ilmetil)-benciloxi]-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-4-carbamoil-butírico

A la solución agitada de 4-terc-butil-1H-imidazol (549 mg, 4,4 mmol) en Acetonitrilo (10 ml) se le añadió 5-amino-4-(4-(4-(bromometil) benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (600 mg, 1,3 mmol) y DIPEA (0,66 ml, 3,8 mmol). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 días. La mezcla de reacción se diluyó por EtOAc (60 ml) y la mezcla se lavó con $NaHCO_3$ (ac., sat., 20 ml) y salmuera (20 ml). La capa orgánica se secó por $MgSO_4$ y se concentró. El residuo se purificó por ISCO para dar éster metílico del ácido 4-{4-[4-(4-terc-Butil-imidazol-1-ilmetil)-benciloxi]-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-4-carbamoil-butírico en forma de un sólido de color blanco (540 mg, rendimiento del 82 %). $^1$H RMN (DMSO-$d_6$) δ 1,17 (s, 9H, $CH_3$, $CH_3$, $CH_3$), 1,95 - 2,33 (m, 4H, $CH_2$, $CH_2$), 3,49 (s, 3H, $CH_3$), 4,31 - 4,58 (m, 2H, CHH, CHH), 4,72 (dd, *J* = 4,5, 10,2 Hz, 1H, CHH), 5,11 (s, 2H, $CH_2$), 5,23 (s, 2H, $CH_2$), 6,83 (d, *J* = 1,3 Hz, 1H, Ar), 7,18 (s, 1H, NHH), 7,24 - 7,35 (m, 4H, Ar), 7,38 - 7,53 (m, 3H, Ar), 7,53 - 7,64 (m, 2H, NHH, Ar); LCMS MH = 519.

Etapa 3: 3-{4-[4-(4-terc-Butil-imidazol-1-ilmetil)-benciloxi]-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-piperidin-2,6-diona

A la solución agitada de 5-amino-4-(4-(4-((4-terc-butil-1H-imidazol-1-il)metil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (540 mg, 1,0 mmol) en Tetrahidrofurano (15 ml) a 0 ºC. La mezcla de reacción se agitó a 0 ºC durante 25 min antes de diluirse por EtOAc (50 ml) y después se acidificó por HCl (1 N, ac., 4 ml) seguido de la adición de $NaHCO_3$ (ac. sat., 10 ml). La mezcla se extrajo y la capa orgánica se lavó con salmuera (20 ml). La capa orgánica se secó por $MgSO_4$ y se concentró para dar un sólido de color blanco. El sólido se purificó agitándose en acetonitrilo (5 ml) y éter dietílico (30 ml) para dar 3-{4-[4-(4-terc-Butil-imidazol-1-ilmetil)-benciloxi]-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-piperidin-2,6-diona en forma de un sólido de color blanco (327, rendimiento del 64 %). HPLC: Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 mm, 5 µm, 1 ml/min, 240 nm, 25/75, ($CH_3CN/H_3PO_4$ al 0,1 %), 3,71 min (97,9 %); 227-229 ºC; $^1$H RMN (DMSO-$d_6$) δ 1,17 (s, 9H, $CH_3$, $CH_3$, $CH_3$), 1,88 - 2,04 (m, 1H, CHH), 2,33 - 2,47 (m, 1H, CHH), 2,53 - 2,64 (m, 1H, CHH), 2,82 - 3,00 (m, 1H, CHH), 4,24 (d, *J* = 17,6 Hz, 1H, CHH), 4,40 (d, *J* = 17,6 Hz, 1H, CHH), 5,11 (s, 3H, CHH, $CH_2$), 5,22 (s, 2H, $CH_2$), 6,83 (d, *J* = 1,3 Hz, 1H, imidazol H), 7,31 (t, *J* = 7,4 Hz, 4H, Ar), 7,48 (d, *J* = 8,1 Hz, 3H, Ar), 7,60 (d, *J* = 1,1 Hz, 1H, imidazol H), 10,97 (s, 1H, NH); $^{13}$C RMN (DMSO-$d_6$) δ 22,24, 30,10, 31,11, 31,34, 44,99, 49,04, 51,48, 69,11, 112,48, 114,83, 115,17, 127,65, 127,97, 129,72, 129,86, 133,23, 135,97, 136,21, 137,62, 151,40, 153,32, 167,90, 170,88, 172,74; LCMS MH = 487; Anál. Calc. para $C_{28}H_{30}N_4O_4$: C, 69,12; H, 6,21; N, 11,51; Observado: C, 69,02; H, 6,05; N, 11,45, La estructura del compuesto se confirmó por NOSEY.

5.61 (S)-3-[4-(4-MORFOLIN-4-ILMETIL-BENCILOXI)-1-OXO-1,3-DIHIDRO-ISOINDOL-2-IL]-PIPERIDIN-2,6-DIONA



Etapa 1: Preparación de éster metílico del ácido (S)-4-[4-(4-bromometil-benciloxi)-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-4-carbamoil-butírico

En un matraz de fondo redondo de 2 l se cargó con 5-amino-4-(4-hidroxi-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (30 g, 103 mmol), 1,4-bis(bromometil)benceno (81 g, 308 mmol) y carbonato potásico (14,19 g, 103 mmol) y acetonitrilo (1,2 l). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 min y se calentó a 50 ºC durante 12 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró en un evaporador rotatorio. El sólido resultante se disolvió en $CH_2Cl_2$ y se cargó en 2 columnas de gel de sílice (330 g cada una) eluidas usando CH2Cl2/MeOH para dar éster metílico del ácido 4-[4-(4-bromometil-benciloxi)-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-4-carbamoil-butírico en forma de un sólido de color blanco (40 g, 82 %). $^1$H RMN (DMSO-$d_6$) δ 1,98 - 2,13 (m, 1H, CHH), 2,14 - 2,23 (m, 1H, CHH), 2,23 - 2,32 (m, 2H, CHH, CHH), 3,50 (s, 3H, $CH_3$), 4,34 - 4,63 (m, 2H, $CH_2$), 4,67 - 4,80 (m, 3H, $CH_2$, NCH), 5,25 (s, 4H, $CH_2$), 7,19 (s, 1H, NHH), 7,24 - 7,34 (m, 2H, Ar), 7,41 - 7,54 (m, 5H, Ar), 7,58 (s a, 1H, NHH)

Etapa 2: Preparación de éster metílico del ácido (S)-4-carbamoil-4-[4-(4-morfolin-4-ilmetil-benciloxi)-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-butírico

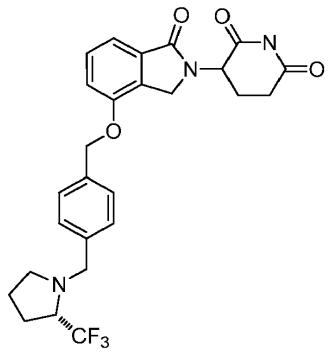
A la solución en $CH_2Cl_2$ de 5-amino-4-(4-(4-(bromometil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (36,5 g, 77 mmol) se le añadió morfolina (14,72 ml, 169 mmol) a 0 ºC. La mezcla se agitó a 0 ºC durante 1 h. A la mezcla se le añadieron 200 ml de $CH_2Cl_2$, se lavó con agua (100 ml x 2) y salmuera (100 ml), se secó en $Na_2SO_4$ y se concentró para dar éster metílico del ácido (S)-4-carbamoil-4-[4-(4-morfolin-4-ilmetil-benciloxi)-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-butírico en forma de una espuma de color blanco (39 g, 100 %). P.f. 66-68 ºC; Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 mm, 5 micrómetros, 1 ml/min, 240 nm, isocrático 15/85 de $CH_3CN/H_3PO_4$ al 0,1 % en $H_2O$: 7,92 min (99 %). $^1$H RMN (DMSO-$d_6$) δ 2,00 - 2,12 (m, 1H, CHH), 2,14 - 2,22 (m, 1H, CHH), 2,22 - 2,29 (m, 2H, CHH,CHH), 2,30 - 2,39 (m, 4H, $CH_2$,$CH_2$), 3,46 (s, 2H, $CH_2$), 3,50 (s, 3H, $CH_3$), 3,53 - 3,63 (m, 4H, $CH_2$,$CH_2$), 4,28 - 4,59 (m, 2H, $CH_2$), 4,73 (dd, *J* = 4,7, 10,2 Hz, 1H, NCH), 5,22 (s, 2H, $CH_2$), 7,14 - 7,23 (m, 1H, NHH), 7,26 - 7,39 (m, 4H, Ar), 7,41 - 7,51 (m, 3H, Ar), 7,58 (s, 1H, NHH). $^{13}$C RMN (DMSO-$d_6$) δ 24,82, 30,33, 44,78, 51,24, 53,12, 53,38, 62,09, 66,14, 69,35, 114,66, 115,12, 127,60, 129,00, 129,55, 130,18, 133,43, 135,31, 137,66, 153,42, 167,84, 171,73, 172,46; Anál calc. para $C_{26}H_{31}N_3O_6$+0,3 $H_2O$: % de C 64,13; % de H 6,54; % de N 8,63; Observado: % de C 63,89; % de H 6,39; % de N 8,56.

Etapa 3: Preparación de (S)-3-[4-(4-morfolin-4-ilmetil-benciloxi)-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-piperidin-2,6-diona

A la solución en THF de 5-amino-4-(4-(4-(morfolinometil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de (S)-metilo (45 g, 93 mmol) se le añadió en porciones 2-metilpropan-2-olato potásico (10,49 g, 93 mmol) (2 g X5) a -78 ºC. La mezcla se agitó a esta temperatura durante 30 min y después se añadieron 250 ml de una solución 1 N de HCl seguido de 200 ml de una solución saturada de $NaHCO_3$. La mezcla se extrajo con $CH_2Cl_2$ (150 ml x 2). La capa orgánica se lavó con agua (50 ml x 3) y salmuera (100 ml), se concentró en un evaporador rotatorio para dar un

sólido de color blanco, que después se recristalizó en $CH_3CN$ (100 ml) para dar (S)-3-[4-(4-morfolin-4-ilmetil-benciloxi)-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-piperidin-2,6-diona en forma de un sólido de color blanco (32 g, 76 %). p.f.: 140-142 ºC. LC-MS m/e = 450, HPLC: Waters Symmetry $C_{18}$, 5 µm, 3,9 x 150 mm, 1 ml/min, 240 nm, isocrático 15/85 de $CH_3CN/H_3PO_4$ al 0,1 % en 5 min,: $t_R$ = 5,61 min (99,5 %); AGP quiral $C_{18}$ 4,0 x 150 mm, 5 µm 10/90 de i-propanol/$NH_4Ac$ 10 mM en 20 min,: $t_R$ = 10,07 min (99,5 %); $^1$H RMN (DMSO-$d_6$) δ 2,28 - 2,38 (m, 4H, $CH_2$,$CH_2$), 2,44 (dd, *J* = 4,2, 13,1 Hz, 1H, CHH), 2,53-2,63 (m, 1H, CHH), 2,79 - 3,02 (m, 1H, CHH), 3,49 - 3,69 (m, 4H, $CH_2$,$CH_2$), 4,11 - 4,52 (m, 2H, $CH_2$), 5,11 (dd, *J* = 5,1, 13,2 Hz, 1H, NCH), 5,22 (s, 2H, $CH_2$), 7,33 (d, *J* = 7,7 Hz, 4H, Ar), 7,40 - 7,52 (m, 3H, Ar), 10,97 (s, 1H, NH). $^{13}$C RMN (DMSO-$d_6$) δ 22,33, 31,18, 45,06, 51,55, 53,11, 62,07, 66,14, 69,38, 114,96, 115,20, 127,61, 128,97, 129,78, 129,93, 133,28, 135,27, 137,67, 153,48, 167,97, 170,95, 172,80, LC-MS: 465; Anál calc. para $C_{25}H_{27}N_3O_5$ C: 66,80 %; H: 6,05 %; N: 9,35 %. Observado: C: 66,59 %; H: 5,79 %; N: 9,26 %.

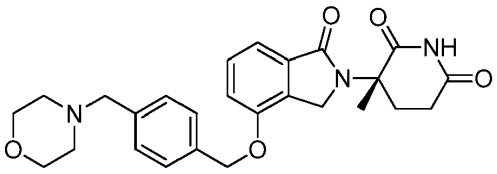
5.62 3-(1-OXO-4-((4-(((S)-2-(TRIFLUOROMETIL)PIRROLIDIN-1-IL)METIL)BENCIL)OXI)ISOINDOLIN-2-IL)PIPERIDIN-2,6-DIONA



Etapa 1: Se añadió (S)-2-(trifluorometil)pirrolidina (198 mg, 1,420 mmol) en forma de un sólido a una solución de 5-amino-4-(4-(4-(bromometil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (450 mg, 0,947 mmol) en acetonitrilo (5 ml). La solución resultante se agitó durante 4 h a temperatura ambiente y después durante 24 h a 70 ºC. Se cargaron porciones adicionales de DIEA (0,165 ml, 0,947 mmol) y (S)-2-(trifluorometil)pirrolidina (60 mg, 0,43 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 70 ºC durante ~16 h más. La mezcla se enfrió y después se concentró al vacío. El residuo se repartió entre EtOAc (50 ml) y $NaHCO_3$ 1 N (30 ml) y la capa acuosa se lavó con más cantidad de EtOAc (50 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó ($Na_2SO_4$), y se concentró al vacío para dar 5-amino-5-oxo-4-(1-oxo-4-((4-(((S)-2-(trifluorometil)pirrolidin-1-il)metil)bencil)oxi)isoindolin-2-il)pentanoato de metilo en forma de un sólido vítreo de color amarillo (500 mg, rendimiento del 99 %). El producto en bruto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional: LCMS: MH = 534.

Etapa 2: A una solución de 5-amino-5-oxo-4-(1-oxo-4-(4-(((S)-2-(trifluorometil)pirrolidin-1-il)metil)benciloxi)isoindolin-2-il)pentanoato de metilo (500 mg, 0,937 mmol) en DMF (5 ml), se le añadió carbonato potásico anhidro (155 mg, 1,125 mmol) y la mezcla se agitó a 85 ºC durante ~17 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc (~150 ml), y se lavó con $NaHCO_3$ ac. 1 N (30 ml). La capa orgánica se lavó con agua (30 ml) y salmuera, se secó ($Na_2SO_4$), y se concentró al vacío para dar un aceite de color castaño. El aceite se disolvió en DMF (6 ml) y se purificó usando HPLC preparativa de fase inversa. El producto se eluyó con un gradiente de acetonitrilo/agua (ácido fórmico al 0,1 % en ambas fases móviles, MeCN del 5 al 80 % durante 30 minutos) y las fracciones se recogieron por activación de masas. Las fracciones deseadas se combinaron y después se concentraron al vacío para dar un sólido de color blanco. El secado adicional de este sólido en un horno de vacío proporcionó 3-(1-oxo-4-((4-(((S)-2-(trifluorometil)pirrolidin-1-il)metil)bencil)oxi)isoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona en forma de un sólido de color blanco (275 mg, rendimiento del 58 %): HPLC: Waters Symmetry $C_{18}$, 5 µm, 3,9 x 150 mm, 1 ml/min, 240 nm, 45/55 de $CH_3CN/H_3PO_4$ al 0,1 %, 5,80 min (99,6 %); p.f.: 178-180 ºC; $^1$H RMN (DMSO-$d_6$) δ 1,57 - 1,91 (m, 3H, CHH, CHH, CHH), 1,92 - 2,15 (m, 2H, CHH, CHH), 2,31 - 2,48 (m, 2H, CHH, CHH), 2,53 - 2,65 (m, 1H, CHH), 2,75 - 3,03 (m, 2H, CHH, CHH), 3,44 - 3,60 (m, 1H, CHH), 3,65 (d, *J* = 13,6 Hz, 1H, CHH), 4,07 (d, *J* = 13,6 Hz, 1H, CHH), 4,25 (d, *J* = 17,6 Hz, 1H, CHH), 4,42 (d, *J* = 17,6 Hz, 1H, CHH), 5,11 (dd, *J* = 5,1, 13,2 Hz, 1H, CH), 5,23 (s, 2H, $CH_2$), 7,33 (d, *J* = 7,7 Hz, 4H, Ar), 7,40 - 7,54 (m, 3H, Ar), 10,97 (s, 1H, NH); $^{13}$C RMN (DMSO-$d_6$) δ 22,33, 24,12, 25,84, 31,18, 45,04, 51,55, 53,56, 59,08, 62,79 (c, *J* = 27,5 Hz, $CCF_3$), 69,38, 114,94, 115,20, 127,66 (c, *J* = 280,6 Hz, $CF_3$), 127,71, 128,27, 129,78, 129,95, 133,28, 135,24, 139,00, 153,48, 167,99, 170,96, 172,81; LCMS: MH = 502; Anál calc. para $C_{26}H_{26}F_3N_3O_4$: C, 62,27; H, 5,23; N, 8,38; F, 11,36; Observado: C, 61,99; H, 5,17; N, 8,32; F, 11,37.

5.63 (S)-3-METIL-3-(4-((4-(MORFOLINOMETIL)BENCIL)OXI)-1-OXOISOINDOLIN-2-IL)PIPERIDIN-2,6-DIONA



Etapa 1: (S)-3-(4-hidroxi-1-oxoisoindolin-2-il)-3-metilpiperidin-2,6-diona

A una mezcla de 2-(bromometil)-3-(terc-butildimetilsililoxi)benzoato de metilo (4,31 g, 12 mmol) y bromuro de (S)-3-metil-2,6-dioxopiperidin-3-aminio (2,68 g, 12,00 mmol) en acetonitrilo (100 ml) se le añadió DIEA (3,4 g, 26,4 mmol). La mezcla se calentó a 60 ºC durante 48 h. Después, se añadieron 50 ml de AcOH, y la mezcla se calentó a 80 ºC, Después de 15 min, la mezcla se evaporó para retirar el acetonitrilo, y la solución de ácido acético restante se calentó entonces a reflujo. Después de 1 h, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se filtró, y el filtro se aclaró con ácido acético (30 ml) y agua (50 ml), y se secó al vacío, proporcionando 2,6 g (79 %) en forma de un sólido de color blanco. $^1$H RMN (DMSO-$d_6$) δ 1,68 (s, 3H), 1,81 - 1,97 (m, 1H), 2,51 - 2,84 (m, 3H), 4,48 (d, *J* = 17,2 Hz, 1H), 4,59 (d, *J* = 17,4 Hz, 1H), 7,00 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,09 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 7,31 (t *J* = 7,7 Hz, 1H), 10,13 (s, 1H), 10,85 (s, 1H).

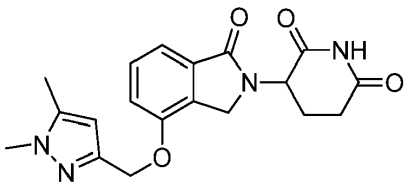
Etapa 2: (S)-3-(4-((4-(bromometil)bencil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-3-metilpiperidin-2,6-diona

Una mezcla de (S)-3-(4-hidroxi-1-oxoisoindolin-2-il)-3-metilpiperidin-2,6-diona (0,3 g, 1,094 mmol), 1,4-bis(bromometil)benceno (0,866 g, 3,28 mmol), y carbonato sódico (0,116 g, 1,094 mmol) en DMF (10 ml) se agitaron a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno durante 16 h. La mezcla se repartió entre agua (75 ml) y acetato de etilo (75 ml), y la fase orgánica se evaporó al vacío. El residuo se sometió a cromatografía usando un gradiente de cloruro de metileno-metanol. El producto eluyó en MeOH al 2 %. Después del secado, el rendimiento fue de 190 mg, rendimiento del (38 %). $^1$H RMN (DMSO-$d_6$) δ 1,69 (s, 3H), 1,82 - 1,94 (m, 1H), 2,52 - 2,76 (m, 3H), 4,50 - 4,76 (m, 4H), 5,27 (s, 2H), 7,26 (dd, *J* = 7,8, 18,2 Hz, 2H), 7,39 - 7,59 (m, 5H), 10,84 (s, 1H).

Etapa 3: (S)-3-metil-3-(4-((4-(morfolinometil)bencil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona

Se disolvió (S)-3-(4-(4-(bromometil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-3-metilpiperidin-2,6-diona (100 mg, 0,219 mmol) en acetonitrilo (5 ml), y se añadieron morfolina (0,021 ml, 0,241 mmol) y DIEA (0,046 ml, 0,262 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Después, la mezcla se repartió entre EtOAc (50 ml) y agua (50 ml) y la fase orgánica se lavó con agua (50 ml), y después se extrajo con HCl 1 N (2 x 50 ml). Los extractos acuosos ácidos combinados se lavaron con EtOAc (2 x 50 ml) y después se hicieron básicos mediante la adición de carbonato sódico sólido, y después se extrajeron con EtOAc (2 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron ($MgSO_4$) y se evaporaron, proporcionando 90 mg en forma de un sólido de color blanco, con un rendimiento del 89 %; p.f. 178-180 ºC. HPLC: Waters X-Terra, 3,9 x 150 mm, 5 µm, 1 ml/min, 240 nm, 5/95 a 95/5 de $CH_3CN$-$NH_4(HCO_2)$ al 0,1 % durante 5 min después durante 10 min a 95/5 de $CH_3CN$-$NH_4(HCO_2)$ al 0,1 %: 4,63 (96,34 %). $^1$H RMN (DMSO-$d_6$) δ 1,68 (s, 3H), 1,83 - 1,93 (m, 1H), 2,28 - 2,40 (m, 4H), 2,52 - 2,80 (m, 3H), 3,46 (s, 2H), 3,51 - 3,62 (m, 4H), 4,55 (d, *J* = 17,8 Hz, 1H), 4,68 (d, *J* = 17,8 Hz, 1H), 5,24 (s, 2H), 7,22 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 7,27 - 7,38 (m, 3H), 7,40 - 7,50 (m, 3H), 10,85 (s, 1H). $^{13}$C RMN (DMSO-$d_6$) δ 20,68, 27,77, 29,01, 45,60, 53,15, 57,19, 62,10, 66,17, 69,39, 114,79, 127,71, 129,01, 129,74, 129,98, 133,91, 135,28, 137,72, 153,35, 167,00, 172,47, 173,53, Anál. Calc. para $C_{26}H_{29}N_3O_5$ + 2,0 $H_2O$: C, 62,51 %; H, 6,66 %; N, 8,41 %; Observado: C, 62,52 %; H, 6,29 %; N, 8,19 %.

5.64 3-(4-((1,5-DIMETIL-1H-PIRAZOL-3-IL)METOXI)-1-OXOISOINDOLIN-2-IL)PIPERIDIN-2,6-DIONA



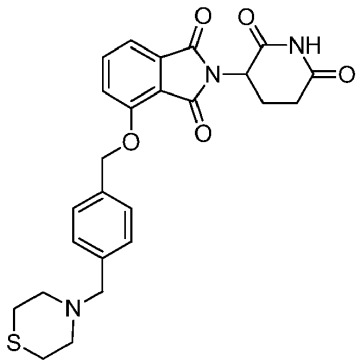
Etapa 1: A la solución de 1,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxilato de metilo (1 g, 6,49 mmol) en THF (20 ml) se le añadió dibal-H (1 M en tolueno, 19,46 ml, 19,46 mmol) a 0 ºC, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se añadió una solución de sal de Rochelle (1,0 M, 50 ml) seguido de acetato de etilo (50 ml), la suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente hasta que se consiguió la separación de fase transparente, la fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 40 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con $NaHCO_3$ acuoso saturado (5 ml) y salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$, y se concentraron para dar (1,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)metanol (700 mg, rendimiento del 86 %); $^1$H RMN (DMSO-$d_6$) δ 2,20 (s, 3H, $CH_3$), 3,63 (s, 3H, $CH_3$), 4,29 (d, *J* = 5,9 Hz, 2H, $CH_2$), 4,84 (t, *J* = 5,8 Hz, 1H, *OH*), 5,93 (s, 1H, Ar)

Etapa 2: Se añadió trifenilfosfina soportada por polímero (1,6 mmol/g, 3,96 g, 6,34 mmol) a una suspensión agitada de 5-amino-4-(4-hidroxi-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (927 mg, 3,17 mmol) en THF (30 ml) a 0 ºC, seguido de azodicarboxilato de diisopropilo (1,28 g, 6,34 mmol), después de la agitación durante 10 minutos, se

añadió (1,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)metanol (400 mg, 3,17 mmol), la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche y se filtró. La resina se lavó con acetato de etilo (10 x 20 ml). El filtrado combinado se evaporó a sequedad, el residuo se purificó por ISCO (columna 40 g, MeOH/$CH_2Cl_2$ gradiente del 0 % al 5 % en 40 min) para dar 5-amino-4-(4-((1,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)metoxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (340 mg rendimiento del 27 %); $^1$H RMN (DMSO-$d_6$) δ 1,99 - 2,29 (m, 7H, $CH_2$, $CH_2$, $CH_3$), 3,50 (s, 3H, $CH_3$), 3,70 (s, 2H, $CH_3$), 4,26 - 4,57 (m, 2H, $CH_2$), 4,70 (s, 1H, CH), 5,06 (s, 2H, $CH_2$), 6,14 (s, 1H, Ar), 7,18 (s a, 1H, NH*H*), 7,27 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H, Ar), 7,32 - 7,40 (m, 1H, Ar), 7,41 - 7,50 (m, 1H, Ar), 7,57 (s, 1H, NH*H*)

Etapa 3: A una solución de 5-amino-4-(4-((1,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)metoxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (340 mg, 0,849 mmol) en THF (20 ml) se le añadió terc-butóxido potásico (105 mg, 0,934 mmol) a 0 ºC. La mezcla se calentó hasta la temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió HCl (1 N, 1,5 ml) para interrumpir la reacción, el disolvente se evaporó, el residuo se repartió entre acetato de etilo (50 ml) y bicarbonato sódico acuoso saturado (5 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, el disolvente se retiró al vacío, el residuo se disolvió en acetato de etilo (3 ml), se añadió gota a gota hexanos (5 ml), el precipitado formado se recogió por filtración para dar 3-(4-((1,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)metoxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona (150 mg, rendimiento del 48 %); p.f.: 214-216 ºC; $^1$H RMN (DMSO-$d_6$) δ 1,89 - 2,04 (m, 1H, *CHH*), 2,22 (s, 3H, $CH_3$), 2,34 - 2,48 (m, 1H, CH*H*), 2,53 - 2,67 (m, 1H, CH*H*), 2,80 - 3,01 (m, 1H, CH*H*), 3,70 (s, 3H, $CH_3$), 4,11 - 4,43 (m, 2H, $CH_2$), 5,00 - 5,18 (m, 3H, CH, $CH_2$), 6,13 (s, 1H, Ar), 7,31 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H, Ar), 7,35 - 7,43 (m, 1H, Ar), 7,43 - 7,59 (m, 1H, Ar), 10,97 (s, 1H, NH); $^{13}$C RMN (DMSO-$d_6$) δ 10,62, 22,31, 31,19, 35,78, 45,07, 51,55, 64,00, 104,81, 114,93, 115,07, 129,73, 129,84, 133,21, 139,29, 145,31, 153,46, 168,00, 170,96, 172,81; HPLC: Waters Xterra C-18, 3,9 x 150 mm, 5 µm, 1 ml/min, 240 nm, 25/75 de $CH_3CN$/$HCOONH_4$ al 0,1 % $t_R$ = 4,51 (98,77 %); Anál. Calc. para $C_{19}H_{20}N_4O_4$ + 0,2 $H_2O$ C, 61,35; H, 5,53; N, 15,06; Observado: C, 61,29; H, 5,30; N, 14,86.

5.65 2-(2,6-DIOXOPIPERIDIN-3-IL)-4-((4-(TIOMORFOLINOMETIL)BENCIL)OXI) ISOINDOLIN-1,3-DIONA



Etapa 1: 3-((4-(hidroximetil)bencil)oxi)ftalato de dimetilo

Se disolvieron 3-hidroxiftalato de dimetilo (10 g, 47,6 mmol) y (4-(clorometil)fenil)metanol (7,82 g, 50,0 mmol) se disolvieron en DMF seca (60 ml). A la solución se le añadió $K_2CO_3$ (6,90 g, 50,0 mmol) y la mezcla se agitó a 80 ºC durante 16 h. La DMF se retiró al vacío y el residuo se repartió entre EtOAc (300 ml) y agua (100 ml). La capa orgánica se lavó con más cantidad de agua (100 ml) y salmuera, se secó ($Na_2SO_4$), y se concentró al vacío para dar 3-((4-(hidroximetil)bencil)oxi)-ftalato de dimetilo en forma de un aceite de color ámbar viscoso (19 g): LCMS: MH = 331; El producto en bruto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional

Etapa 2: Ácido 3-((4-(Hidroximetil)bencil)oxi)ftálico

Se disolvió 3-(4-(hidroximetil)benciloxi)ftalato de dimetilo (19 g de peso real, 15,72 g, 47,6 mmol, suponiendo un rendimiento cuantitativo de la etapa previa) se disolvió en THF (30 ml). A la solución se le añadió agua (30 ml). Se añadió NaOH acuoso (10 N, 25 ml, 250 mmol) y la mezcla se agitó vigorosamente a 70 ºC durante 2,5 h. La mezcla se dejó enfriar a ta, se concentró al vacío para dar un jarabe, y después se transfirió a un matraz que contenía HCl 6 N (45 ml) sobre hielo. Inmediatamente, el sólido se eliminó por precipitación y la suspensión se diluyó con agua (~60 ml). La mezcla se filtró en un embudo sinterizado medio con succión. La torta se lavó con más cantidad de agua (~60 ml), se secó por succión, y después se puso en un horno de vacío a 60 ºC durante 4 h para dar ácido 3-((4-(hidroximetil)bencil)oxi)ftálico en forma de un sólido de color amarillo pálido (13,9 g, rendimiento del 97 % de 3-hidroxiftalato de dimetilo): $^1$H RMN (DMSO-$d_6$) δ 4,41 - 4,58 (m, 2H, $CH_2$), 5,17 (s, 3H, $CH_2$, OH), 7,20 - 7,64 (m, 7H, Ar), 13,02 (s a, 2H, 2 x COOH); $^{13}$C RMN (DMSO-$d_6$) δ 62,63, 69,73, 117,03, 121,56, 126,46, 126,88, 127,13, 128,91, 129,57, 134,87, 142,19, 154,50, 166,45, 167,71; LCMS: MH = 303, 94 % de área a 240 nm. El sólido se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 3: 2-(2,6-Dioxopiperidin-3-il)-4-((4-(hidroximetil)bencil)oxi)isoindolin-1,3-diona

Se añadió clorhidrato de 3-aminopiperidin-2,6-diona (0,915 g, 5,56 mmol) a una solución de ácido 3-(4-(hidroximetil)benciloxi)ftálico (1,4 g, 4,63 mmol) en piridina seca (15 ml) y la mezcla se calentó a 118 ºC en un baño

de aceite durante 16 h. La mezcla de reacción de color oscuro se dejó enfriar a temperatura ambiente y se acidificó con la adición lenta de HCl 1 N (~25 ml). La mezcla se diluyó adicionalmente con agua (~170 ml) y después se sonicó durante ~30 minutos para facilitar la ruptura de los agregados sólidos. La suspensión de color oscuro resultante se filtró en un embudo sinterizado de poro medio y el sólido de color oscuro se lavó con más cantidad de agua (70 ml). La torta se secó por succión y después se puso en un horno de vacío a 60 ºC durante 2,5 h para dar 1,6 g de un sólido de color azul oscuro. El sólido se disolvió en una mezcla de DCM, MeCN, y MeOH (~100 ml cada uno) y se trató con carbón decolorante. La mezcla se agitó y después se filtró por gravedad usando papel de filtro. El filtrado/lavado (color ámbar oscuro) se trató una vez más con carbón decolorante y después se filtró en un lecho de celite. El filtrado transparente se concentró al vacío a sequedad para dar un sólido que se trituró con agua y se filtró con succión. La torta se lavó con más cantidad de agua (~100 ml), se secó con succión, y después se puso en un horno de vacío a 60 ºC durante 4 h para dar 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-4-((4-(hidroximetil)bencil)oxi)isoindolin-1,3-diona en forma de un sólido de color blanquecino (1,2 g, rendimiento del 68 %): HPLC: Waters Symmetry $C_{18}$, 5 µm, 3,9 x 150 mm, 1 ml/min, 240 nm, 15/85 de $CH_3CN/H_3PO_4$ al 0,1 %, 5,08 min (99,9 %); p.f.: 250-252; $^1$H RMN (DMSO-$d_6$) δ 1,95 - 2,07 (m, 1H, CHH), 2,41 - 2,67 (m, 2H, CHH, CHH), 2,78 - 3,00 (m, 1H, CHH), 4,50 (d, *J* = 5,1 Hz, 2H, $CH_2OH$), 5,09 (dd, *J* = 5,4, 12,7 Hz, 1H, CH), 5,19 (t, *J* = 5,6 Hz, 1H, OH), 5,36 (s, 2H, $CH_2O$), 7,24 - 7,40 (m, 2H, Ar), 7,41 - 7,53 (m, 3H, Ar), 7,59 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H, Ar), 7,82 (dd, *J* = 7,4, 8,5 Hz, 1H, Ar), 11,11 (s, 1H, NH); $^{13}$C RMN (DMSO-$d_6$) δ 21,88, 30,83, 48,67, 62,53, 69,91, 115,40, 116,52, 120,18, 126,44, 127,09, 133,17, 134,31, 136,86, 142,32, 155,42, 165,21, 166,68, 169,81, 172,66, LCMS: M+Na = 417; MH no se observa en el modo de ionización positiva; Anál calc. para $C_{21}H_{18}N_2O_6$: C, 63,96; H, 4,60; N, 7,10; Observado: C, 63,77; H, 4,52; N, 7,32.

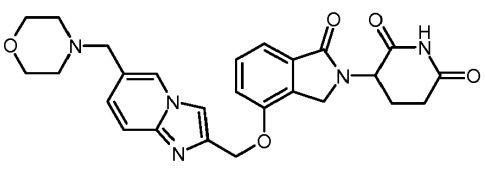
Etapa 4: 4-((4-(Bromometil)bencil)oxi)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolin-1,3-diona

Una suspensión de 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-4-(4-(hidroximetil)benciloxi)isoindolin-1,3-diona (1,05 g, 2,66 mmol) en una mezcla de DCM y MeCN (25 ml, 10 ml) se agitó en un baño de hielo. A la mezcla se le añadió en una porción $PBr_3$ (0,502 ml, 5,32 mmol). Después de 5 min, el baño de hielo se retiró y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante ~20 h. A la mezcla de reacción se le añadieron NaBr (0,822 g, 7,99 mmol) y bromuro de tetrabutilamonio (0,077 g, 0,240 mmol) y la agitación se continuó durante 14 h más a temperatura ambiente. La reacción se concentró al vacío para dar un sólido de color blanquecino y el sólido se suspendió de nuevo en agua con agitación vigorosa y después se filtró (embudo sinterizado medio). La torta se lavó con abundante agua (~250 ml, volumen total de filtrado y lavados) y después se secó en un horno de vacío a 50 ºC para dar 4-((4-(bromometil)bencil)-oxi)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolin-1,3-diona en forma de un sólido de color blanco (1,21 g, rendimiento del 99 %): HPLC: Waters Symmetry $C_{18}$, 5 µm, 3,9 x 150 mm, 1 ml/min, 240 nm, 50/50 $CH_3CN/H_3PO_4$ al 0,1 %, 4,85 min (99,5 %); $^1$H RMN (DMSO-$d_6$) δ 1,94 - 2,15 (m, 1H, CHH), 2,42 - 2,70 (m, 2H, CHH, CHH), 2,79 - 2,99 (m, 1H, CHH), 4,72 (s, 2H, $CH_2$), 5,10 (dd, *J* = 5,4, 12,9 Hz, 1H, CH), 5,38 (s, 2H, $CH_2$), 7,38 - 7,54 (m, 5H, Ar), 7,59 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H, Ar), 7,83 (dd, *J* = 7,3, 8,4 Hz, 1H, Ar), 11,11 (s, 1H, NH); $^{13}$C RMN (DMSO-$d_6$) δ 21,95, 30,91, 34,12, 48,75, 69,64, 115,57, 116,62, 120,18, 127,48, 129,42, 133,26, 136,33, 136,99, 137,72, 155,37, 165,27, 166,73, 169,87, 172,72; LCMS: M+Na = 479, 481; MH no se observa.

Etapa 5: 2-(2,6-Dioxopiperidin-3-il)-4-((4-(tiomorfolinometil)bencil) oxi)isoindolin-1,3-diona

A una suspensión de 4-(4-(bromometil)benciloxi)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolin-1,3-diona (250 mg, 0,547 mmol) en MeCN (10 ml), se le añadió tiomorfolina (62,1 mg, 0,601 mmol) seguido de DIEA (0,143 ml, 0,820 mmol). La suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se volvió transparente después de ~15 min de agitación y después, gradualmente, los sólidos se eliminaron por precipitación de la solución. Después de ~2 h, la mezcla de reacción se trató con más cantidad de DIEA (0,143 ml, 0,820 mmol) y la suspensión se calentó a 80 ºC con agitación constante durante ~1 h. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente lentamente con agitación suave. Después de 2 h, la suspensión se filtró en un embudo sinterizado medio con succión. El sólido residual en el vial de reacción se aclaró en el embudo con MeCN mínimo (1 ml). La torta se lavó con agua (3 x 10 ml). El sólido restante se secó en un horno de vacío a 60 ºC durante 4 h para dar 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-4-((4-(tiomorfolinometil)-bencil)oxi)isoindolin-1,3-diona en forma de un sólido de color blanco (225 mg, 86 %): HPLC: Waters Symmetry $C_{18}$, 5 µm, 3,9 x 150 mm, 1 ml/min, 240 nm, 18/82 de $CH_3CN/H_3PO_4$ al 0,1 %, 6,96 min (99,3 %); p.f.: 221-223 ºC; $^1$H RMN (DMSO-$d_6$) δ 1,96 - 2,10 (m, 1H, CHH), 2,41 - 2,66 (m, 11H, 4 x $CH_2$, 3 x CHH), 2,80 - 2,97 (m, 1H, CHH), 3,50 (s, 2H, $CH_2N$), 5,09 (dd, *J* = 5,3, 12,8 Hz, 1H, CH), 5,35 (s, 2H, $CH_2O$), 7,26 - 7,40 (m, 2H, Ar), 7,42 - 7,53 (m, 2H, Ar), 7,60 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H, Ar), 7,83 (dd, *J* = 7,4, 8,5 Hz, 1H, Ar), 11, 11 (s, 1H, NH); $^{13}$C RMN (DMSO-$d_6$) δ 21,21, 26,38, 30,16, 47,99, 53,65, 61,49, 69,19, 114,75, 115,82, 119,45, 126,52, 128,12, 132,51, 134,00, 136,23, 137,16, 154,78, 164,55, 166,00, 169,13, 171,98; LCMS: MH = 480; Anál calc. para $C_{25}H_{25}N_3O_5S$ + 0,28 $H_2O$: C, 61,96; H, 5,32; N, 8,67; S, 6,62; Observado: C, 61,97; H, 5,12; N, 8,63; S, 6,55.

5.66 3-(4-((6-(MORFOLINOMETIL)IMIDAZO[1,2-A]PIRIDIN-2-IL)METOXI)-1-OXOISOINDOLIN-2-IL)PIPERIDIN-2,6-DIONA



Etapa 1: Se añadió 3-bromo-2-oxopropanoato de etilo (9,0 g, 46,2 mmol) a una solución agitada de 5-metilpiridin-2-amina (5,0 g, 46,2 mmol) en etanol (50 ml). La mezcla resultante se calentó a reflujo durante 18 h. La mezcla de reacción se enfrió y se concentró. El residuo se disolvió en $CH_2Cl_2$ (100 ml) y se lavó con $NaHCO_3$ sat. (40 ml), agua (40 ml) y salmuera (40 ml) y se secó. El disolvente se retiró y el residuo se purificó por cromatografía ($SiO_2$, EtOAc al 20 %/$CH_2Cl_2$ durante 20 min después EtOAc al 100 % durante 30 min) para dar 6-metilimidazo[1,2-a]piridina-2-carboxilato de etilo (3,8 g, 40 %): $^1$H RMN ($CDCl_3$) δ 1,44 (t, J = 6 Hz, 3H), 2,33 (s, 3H), 4,42-4,49 (c, J = 6 Hz, 2H), 7,07-7,11 (dd, J = 3 y 12 Hz, 1H), 7,56-7,59 (d, J = 9 Hz, 1H), 7,90-7,91 (d, J = 3 Hz, 1H), 8,10 (s, 1H).

Etapa 2: Una mezcla de 6-metilimidazo[1,2-a]piridina-2-carboxilato de etilo (3,7 g, 18,2 mmol) y N-bromosuccinimida (3,2 g, 18,2 mmol) en acetato de metilo (50 ml) se calentó en un baño de aceite a 60 ºC con una bombilla de 300 W que brilló en la mezcla de reacción durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió, se diluyó con EtOAc (50 ml) y se lavó con agua (2 x 35 ml) y salmuera (35 ml) y se secó. El disolvente se retiró y el residuo se purificó por cromatografía ($SiO_2$, EtOAc al 20 %/$CH_2Cl_2$ durante 25 min) para dar 3-bromo-6-metilimidazo[1,2-a]piridina-2-carboxilato de etilo (4,7 g, 90 %): $^1$H RMN ($CDCl_3$) δ 1,46 (t, J = 6 Hz, 3H), 2,41 (s, 3H), 4,45-4,52 (c, J = 6 Hz, 2H), 7,16-7,19 (dd, J = 3 y 9 Hz, 1H), 7,58-7,61 (d, J = 9 Hz, 1H), 7,98 (s, 1H); $^{13}$C RMN ($CDCl_3$) δ 14,41, 18,45, 61,35, 99,75, 118,46, 121,90, 124,57, 129,95, 133,55, 144,27, 162,45.

Etapa 3: Una mezcla de 3-bromo-6-metilimidazo[1,2-a]piridina-2-carboxilato de etilo (4,5 g, 15,8 mmol), N-bromosuccinimida (2,8 g, 17,8 mmol) y 2,2'-azobisisobutironitrilo (0,6 g) en $CCl_4$ (75 ml) se calentó en un baño de aceite a 75 ºC con una bombilla de 300 W que brilló en la mezcla de reacción durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió, se filtró y el sólido se lavó con $CH_2Cl_2$ (40 ml). El filtrado se concentró y el residuo se disolvió en $CH_2Cl_2$ (100 ml) y se lavó con agua (2 x 30 ml) y salmuera (30 ml) y se secó. El disolvente se retiró y el residuo se purificó por cromatografía ($SiO_2$, $CH_2Cl_2$ durante 5 min después a EtOAc al 10 %/$CH_2Cl_2$ durante 5 min y mantenimiento durante 15 min después al 20 % durante 5 min y mantenimiento durante 15 min) para dar 3-bromo-6-(bromometil)imidazo[1,2-a]piridina-2-carboxilato de etilo (2,5 g, 44 %); $^1$H RMN ($CDCl_3$) δ 1,47(t, J = 6 Hz, 3H), 4,46-4,52 (c, J = 6 Hz, 2H), 4,54 (s, 2H), 7,35-7,39 (dd, J = 3 y 9 Hz, 1H), 7,68-7,71 (d, J = 9 Hz, 1H), 8,23 (s, 1H); $^{13}$C RMN ($CDCl_3$) δ 14,35, 29,60, 61,54, 100,79, 119,60, 123,28, 125,38, 128,28, 134,56, 144,45, 162,09.

Etapa 4: Una solución de 3-bromo-6-(bromometil)imidazo[1,2-a]piridina-2-carboxilato de etilo (2,4 g, 6,7 mmol) en acetona (50 ml) y DMF (40 ml) se añadió a una mezcla agitada de morfolina (0,9 g, 10,1 mol), carbonato potásico (3,3 g, 23,6 mmol) y cantidad catalítica de 18-corona-6 en acetona (50 ml) en un baño de aceite a 60 ºC. La mezcla de reacción se agitó en un baño de aceite a 60 ºC durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió y se filtró. El filtrado se concentró y el residuo se disolvió en EtOAC (100 ml) y se lavó con agua (2 x 35 ml) y salmuera (35 ml) y se secó. El disolvente se retiró y el residuo sólido se agitó con éter para dar 3-bromo-6-(morfolinometil)imidazo[1,2-a]piridina-2-carboxilato de etilo (1,4 g, 55 %): $^1$H RMN ($CDCl_3$) δ 1,47 (t, J = 6 Hz, 3H), 2,48-2,51 (m, 4H), 3,55 (s, 2H), 3,72-3,75 (m, 4H), 4,46-4,53 (c, J = 6 Hz, 2H), 7,39-7,42 (d, J = 9 Hz, 1H), 7,63-7,66 (d, J = 9 Hz, 1H), 8,12 (s, 1H).

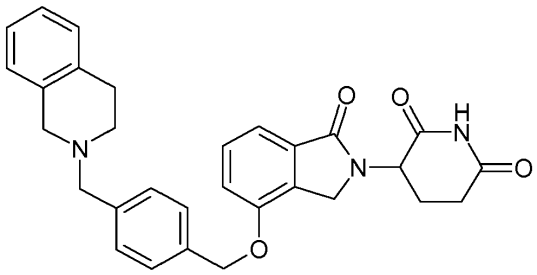
Etapa 5: Se añadió lentamente $LiAlH_4$/THF (1 M, 3,9 ml, 3,9 mmol) a una solución agitada de 3-bromo-6-(morfolinometil)imidazo[1,2-a]piridina-2-carboxilato de etilo (1,2 g, 3,3 mmol) en THF (40 ml) a 0-5 ºC. La mezcla de reacción se agitó a 0 ºC durante 1 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua (1 ml), NaOH 2 N (1 ml), agua (4 ml). La mezcla se filtró y se lavó el sólido con $CH_2Cl_2$ (40 ml). El filtrado se lavó con salmuera (35 ml) y se secó. El disolvente se retiró para dar (6-(morfolinometil)imidazo[1,2-a]piridina-2-il)metanol (0,6 g, 75 %): $^1$H RMN ($CDCl_3$) δ 2,45-2,50 (m, 4H), 3,46 (s, 2H), 3,70-3,74 (m, 4H), 4,84 (s, 2H), 7,19-7,22 (dd, J = 3 y 9 Hz, 1H), 7,47-7,52 (m, 2H), 8,02 (s, 1H).

Etapa 6: La trifenilfosfina unida a polímero (2,5 g, 3,4 mmol) en THF (30 ml) se enfrió en un baño de hielo a 3 ºC. Se añadió lentamente azadicarboxilato de diisopropilo (0,6 g, 3,2 mmol) a 3-5 ºC. Después de agitarse a 3 ºC durante 10 min, se añadió lentamente una solución de 5-amino-4-(4-hidroxi-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (0,7 g, 2,3 mmol) y (6-(morfolinometil)imidazo[1,2-a]piridina-2-il)metanol (0,6 g, 2,3 mmol) en THF (70 ml) a 5-10 ºC. Después de agitarse durante 5 min, el baño de hielo se retiró y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se disolvió en $CH_2Cl_2$ (100 ml) y se lavó con $NaHCO_3$ sat. (35 ml), agua (35 ml) y salmuera (35 ml) y se secó. El disolvente se retiró y el residuo se purificó por cromatografía ($SiO_2$, $CH_2Cl_2$ durante 5 min después a $CH_3OH$ al 3 %/$CH_2Cl_2$ durante 5 min y mantenimiento durante 15 min después al 5 % durante 5 min y mantenimiento durante 15 min después al 10 % durante 5 min y mantenimiento durante 10 min) para dar 5-amino-4-(4-((6-(morfolinometil)imidazo[1,2-a]piridina-2-il)metoxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (0,5 g, 43 %).

Etapa 7: Una solución de 5-amino-4-(4-((-6-(morfolinometil)imidazo[1,2-a]piridina-2-il)metoxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (0,5 g, 0,9 mmol) en THF (15 ml) se enfrió en un baño de hielo seco/acetona durante 5 min. Se añadió una solución de terc-butóxido potásico/THF (1 M, 1,0 ml, 1,0 mmol). La mezcla de reacción se agitó en un baño a -78 ºC durante 1 h. La mezcla de reacción se inactivó con HCl 1 N (3 ml) y se calentó a temperatura ambiente. Se añadió agua (20 ml) y se basificó con $NaHCO_3$ sat. (8 ml) a pH = 8 La mezcla se extrajo con $CH_2Cl_2$ (3 x 30 ml) y la solución orgánica combinada se lavó con salmuera (25 ml) y se secó. El disolvente se retiró y el residuo se precipitó con éter para dar 3-(4-((6-(morfolinometil)imidazo[1,2-a]piridin-2il)metoxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona (0,4 g, 83 %): p.f. 155-157 ºC; $^1$H RMN (DMSO-$d_6$) δ 1,97-2,01 (m, 1H), 2,36-2,39 (m, 4H), 2,39-2,60 (m, 2H), 2,85-2,96 (m, 1H), 3,44 (s, 2H), 3,55-3,58 (m, 4H), 4,20-4,26 (d, J = 18 Hz, 1H), 4,36-4,41 (d, J = 18 Hz, 1H), 5,08-5,14 (dd, J = 6 y 12 Hz, 1H), 5,34 (s, 2H), 7,21-7,24 (m, 1H), 7,31-7,33 (d, J = 9 Hz, 1H), 7,46-7,51 (m, 3H), 8,02

(s, 1H), 8,43 (s, 1H), 10,98 (s, 1H); $^{13}$C RMN (DMSO-$d_6$) δ 22,36, 31,18, 45,06, 51,55, 52,97, 59,13, 64,61, 66,13, 111,89, 115,03, 115,18, 116,24, 122,06, 125,67, 126,91, 129,77, 133,27, 141,58, 143,90, 153,45, 167,99, 170,96, 172,81; Calc. para $C_{26}H_{27}N_5O_5$+0,2$CH_2Cl_2$: C, 62,13; H, 5,45; N, 13,83, Observado: C, 62,16; H, 5,74; N, 13,13.

5.67 3-{4-[4-(3,4-DIHIDRO-1H-ISOQUINOLIN-2-ILMETIL)-BENCILOXI]-1-OXO-1,3-DIHIDRO-ISOINDOL-2-IL}-PIPERIDIN-2,6-DIONA



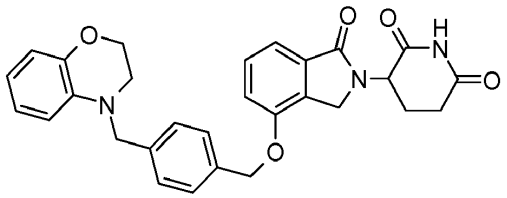
Etapa 1 Preparación de éster metílico del ácido 4-carbamoil-4-{4-[4-(3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-ilmetil)-benciloxi]-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butírico

A la solución en $CH_3CN$ de 5-amino-4-(4-(4-(bromometil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (0,37 g, 0,778 mmol) se le añadieron 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (0,124 g, 0,934 mmol) y DIPEA (0,272 ml, 1,557 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró y después se extrajo con $CH_2Cl_2$ y agua. La capa orgánica se concentró y dio éster metílico del ácido 4-carbamoil-4-{4-[4-(3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-ilmetil)-benciloxi]-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butírico en forma de un sólido de color blanco (0,4 g, 97 %). Se usó en la siguiente etapa directamente.

Etapa 2 Preparación de 3-{4-[4-(3,4-Dihidro-1H-isoquinolin-2-ilmetil)-benciloxi]-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-piperidin-2,6-diona

A la solución en $CH_3CN$ de 5-amino-4-(4-(4-((3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)metil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (0,4 g, 0,758 mmol) se le añadió terc-butóxido potásico (0,094 g, 0,834 mmol) a 0 ºC. La mezcla se agitó a 0 ºC durante 1 hora. La reacción se interrumpió añadiendo 5 ml de HCl 1 N seguido de $NaHCO_3$ (sat., 5 ml). A la mezcla se le añadieron $CH_2Cl_2$ (20 ml), agua (20 ml) y se extrajo. La capa orgánica se concentró y dio un sólido de color blanco. El sólido se recristalizó en 4 ml de $CH_3CN$ para dar un sólido de color blanco 170 mg (45 %). p.f.: 173-175 ºC. LC-MS m/e = 496, HPLC Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 mm, 5 micrómetros,1 ml/min, 240 nm, gradiente de 5/95 a 5/95 de $CH_3CN/H_3PO_4$ al 0,1 % en $H_2O$ durante 5 min y mantenimiento a 95/5 durante 5 min: 6,43 min (97 %). $^1$H RMN (DMSO-$d_6$) δ 1,86 - 2,11 (m, 1H, CHH), 2,35 - 2,48 (m, *J* = 4,4, 13,3 Hz, 1H, CHH), 2,52 - 2,62 (m, 1H, CHH), 2,63 - 2,74 (m, 2H, $CH_2$), 2,74 - 2,84 (m, 2H, $CH_2$), 2,84 - 3,02 (m, 1H, CHH), 3,54 (s, 2H, $CH_2$), 3,65 (s, 2H, $CH_2$), 4,13 - 4,54 (m, 2H, $CH_2$), 5,11 (dd, *J* = 5,0, 13,1 Hz, 1H, NCH), 5,24 (s, 2H, $CH_2$), 6,82 - 7,20 (m, 4H, Ar), 7,26 - 7,68 (m, 7H, Ar), 10,97 (s, 1H, NH).$^{13}$C RMN (DMSO-$d_6$) δ 22,36, 28,64, 31,20, 45,10, 50,16, 51,58, 55,40, 61,48, 69,44, 114,98, 115,23, 125,43, 125,94, 126,32, 127,72, 128,41, 128,82, 129,82, 129,95, 134,05, 134,69, 135,29, 138,10, 153,51, 170,98, 172,83, Anál calc. para $C_{30}H_{29}N_3O_4$ +0,3 $H_2O$; % de C 71,92; % de H 5,96; % de N 8,39; Observado:% de C 71,55; % de H 5,72; % de N 8,22.

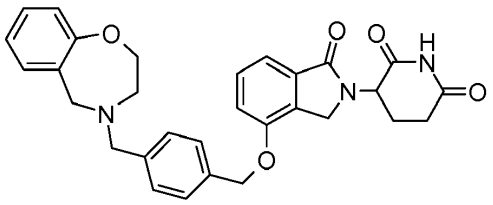
5.68 3-{4-[4-(2,3-DIHIDRO-BENZO[1,4]OXAZIN-4-ILMETIL)-BENCILOXI]-1-OXO-1,3-DIHIDRO-ISOINDOL-2-IL}-PIPERIDIN-2,6-DIONA



A la solución agitada de 3-(4-(4-(bromometil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona (350 mg, 0,79 mmol) en Acetonitrilo (8 ml) se le añadió una solución de 3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazina (128 mg, 0,9 mmol) en acetonitrilo (2 ml) y DIPEA (0,21 ml, 1,2 mmol) a temperatura ambiente. La solución de color amarillo claro resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 y se agitó a 40 ºC durante 24 h. El producto se purificó por HPLC prep. para dar 3-{4-[4-(2,3-Dihidro-benzo[1,4]oxazin-4-ilmetil)-benciloxi]-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-piperidin-2,6-diona en forma de un sólido de color blanco (208 mg, rendimiento del 53 %). HPLC: Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 mm, 5 µm, 1 ml/min, 240 nm, 55/45, ($CH_3CN/H_3PO_4$ al 0,1 %), 4,50 min (99,0 %); p.f.: 145-147 ºC; $^1$H RMN (DMSO-$d_6$) δ 1,91 - 2,04 (m, 1H, CHH), 2,33 - 2,47 (m, 1H, CHH), 2,53 - 2,65 (m, 1H, CHH), 2,80 - 3,01 (m, 1H, CHH), 3,35 - 3,43 (m, 2H, $CH_2$), 4,14 - 4,45 (m, 4H, CHH, CHH, $CH_2$), 4,47 (s, 2H, $CH_2$), 5,10 (dd, *J* = 5,1, 13,2 Hz, 1H, CHH), 5,21 (s, 2H, $CH_2$), 6,44 - 6,56 (m, 1H, Ar), 6,57 - 6,76 (m, 3H, Ar), 7,22 - 7,39 (m, 4H, Ar), 7,39 - 7,59 (m, 3H, Ar), 10,96 (s, 1H, NHH); $^{13}$C RMN (DMSO-$d_6$) δ 22,31, 31,16, 45,06, 47,06, 51,55, 53,57, 64,03, 69,32, 112,27, 114,91, 115,20,

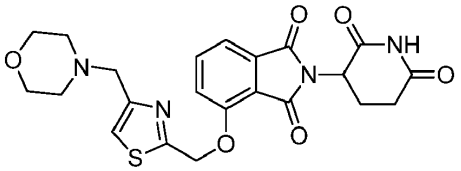
115,77, 116,91, 121,24, 127,20, 127,96, 129,78, 129,95, 133,28, 135,17, 135,21, 138,23, 143,46, 153,45, 167,99, 170,95, 172,81; LCMS MH = 498; Anál. Calc. para $C_{29}H_{27}N_3O_5$+0,3$H_2O$ : C, 69,25; H, 5,53; N, 8,35; Observado: C, 69,01; H, 5,29; N, 8,25.

5.69 3-{4-[4-(2,3-DIHIDRO-5H-BENZO[F][1,4]OXAZEPIN-4-ILMETIL)-BENCILOXI]-1-OXO-1,3-DIHIDRO-ISOINDOL-2-IL}-PIPERIDIN-2,6-DIONA



A la solución agitada de 2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina (141 mg, 0,9 mmol) en Acetonitrilo (8 ml) se le añadieron 3-(4-(4-(bromometil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona (350 mg, 0,79 mmol) y DIPEA (0,21 ml, 1,1 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3,5 h antes de añadir 3-(4-(4-(bromometil)bencilo oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona (30 mg, 0,07 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 17 h y la mezcla se purificó por HPLC prep. para dar 3-{4-[4-(2,3-Dihidro-5H-benzo[f][1,4]oxazepin-4-ilmetil)-benciloxi]-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-piperidin-2,6-diona en forma de un sólido de color blanco (216 mg, rendimiento del 54 %); HPLC: Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 mm, 5 µm, 1 ml/min, 240 nm, 23/77, ($CH_3CN/H_3PO_4$ al 0,1 %), 4,16 min (99,7 %); p.f.: 148-150 ºC; $^1$H RMN (DMSO-$d_6$) δ 1,90 - 2,04 (m, 1H, CHH), 2,34 - 2,48 (m, 1H, CHH), 2,57 (d, *J* = 17,8 Hz, 1H, CHH), 2,81 - 3,04 (m, 3H, $CH_2$, CHH), 3,62 (s, 2H, $CH_2$), 3,75 (s, 2H, $CH_2$), 3,95 - 4,06 (m, 2H, $CH_2$), 4,26 (d, *J* = 17,6 Hz, 1H, CHH), 4,42 (d, *J* = 17,6 Hz, 1H, CHH), 5,03 - 5,17 (m, 1H, CHH), 5,24 (s, 2H, $CH_2$), 6,91 - 7,09 (m, 3H, Ar), 7,13 - 7,25 (m, 1H, Ar), 7,33 (d, *J* = 7,2 Hz, 4H, Ar), 7,39 - 7,54 (m, 3H, Ar), 10,97 (s, 1H, NH); $^{13}$C RMN (DMSO-$d_6$) δ 22,33, 31,16, 45,07, 51,55, 57,28, 57,73, 57,87, 69,41, 69,87, 115,00, 115,22, 120,38, 123,08, 127,66, 128,36, 128,68, 129,78, 129,95, 130,53, 131,62, 133,30, 135,25, 138,62, 153,48, 159,60, 167,99, 170,96, 172,81; LCMS MH = 512; Anál. Calc. para $C_{30}H_{29}N_3O_5$+0,4$H_2O$ : C, 69,46; H, 5,79; N, 8,10; Observado: C, 69,25; H, 5,53; N, 8,35.

5.70 2-(2,6-DIOXOPIPERIDIN-3-IL)-4-((4-(MORFOLINOMETIL)TIAZOL-2-IL)METOXI)ISOINDOLIN-1,3-DIONA

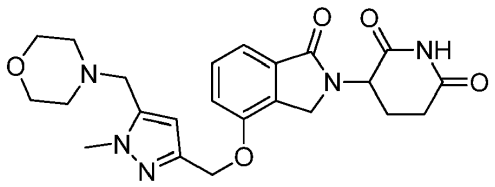


Etapa 1: Se añadió trifenilfosfina soportada por polímero (1,6 mmol/g, 3,5 g, 5,6 mmol) a una solución agitada de 3-hidroxiftalato de dimetilo (647 mg, 3,08 mmol) en THF (30 ml) a 0 ºC, seguido de azodicarboxilato de diisopropilo (1,13 g, 5,6 mmol), después de la agitación durante 10 minutos, se añadió (4-(morfolinometil)tiazol-2-il)metanol (600 mg, 2,80 mmol), la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche y se filtró. La resina se lavó con acetato de etilo (10 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se evaporaron al vacío. El residuo se purificó por ISCO (columna de 40 g, $MeOH/CH_2Cl_2$ gradiente del 0 % al 5 % en 50 min) para dar 3-((4-(morfolinometil)tiazol-2-il)metoxi)ftalato de dimetilo (800 mg, rendimiento del 70 %).

Etapa 2: La mezcla de 3-((4-(morfolinometil)tiazol-2-il)metoxi)ftalato de dimetilo (320 mg, 0,787 mmol) e hidróxido sódico (10 ml, 30,0 mmol) en etanol (20 ml) se calentó a reflujo durante 1 hora. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad al vacío, se añadió agua (20 ml), la mezcla se extrajo con acetato de etilo (2 x 10 ml), la capa acuosa se separó y se acidificó con HCl (3 N, 15 ml), después se evaporó al vacío a sequedad. El producto en bruto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 3: La mezcla de ácido 3-((4-(morfolinometil)tiazol-2-il)metoxi)ftálico (298 mg, 0,787 mmol) y clorhidrato de 3-aminopiperidin-2,6-diona (155 mg, 0,944 mmol) en piridina (20 ml) se calentó a reflujo durante una noche. La piridina se evaporó a sequedad al vacío, el residuo se repartió entre bicarbonato sódico saturado (20 ml) y acetato de etilo (50 ml), la capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, el disolvente se evaporó y el producto se purificó por HPLC prep. (condición de gradiente: acetonitrilo al 0-20 % en agua, ácido fórmico al 0,1 % en 15 min) para dar 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-4-((4-(morfolinometil)tiazol-2-il)metoxi)isoindolin-1,3-diona (39 mg, rendimiento del 11 %); p.f.: 210-212 ºC; $^1$H RMN (DMSO-$d_6$) δ 1,92 - 2,14 (m, 1H, CH*H*), 2,42 (d, *J* = 4,2 Hz, 5H, CHH, $CH_2$, $CH_2$), 2,55 - 2,65 (m, 1H, CH*H*), 2,77 - 3,02 (m, 1H, CH*H*), 3,49 - 3,58 (m, 4H, $CH_2$, $CH_2$), 3,60 (s, 2H, $CH_2$), 4,95 - 5,22 (m, 1H, CH), 5,66 (s, 2H, $CH_2$), 7,44 - 7,58 (m, 2H, Ar), 7,65 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H, Ar), 7,83 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H, Ar), 11,11 (s, 1H, NH); $^{13}$C RMN (DMSO-$d_6$) δ 21,93, 30,90, 48,78, 52,99, 57,52, 66,11, 67,56, 116,18, 116,82, 118,28, 120,45, 133,26, 136,97, 152,88, 154,60, 164,44, 165,07, 166,64, 169,84, 172,72; HPLC: Waters Xterra C-18, 3,9 x 150 mm, 5 µm, 1 ml/min, 240 nm, 25/75 de $CH_3CN/HCOONH_4$ al 0,1 % $t_R$ = 4,34 (99,30 %); Anál. Calc. para $C_{23}H_{24}N_4O_8S$ C, 53,48; H, 4,68; N, 10,85; Observado: C, 49,86; H, 4,42; N, 10,50.

5.71 3-(4-((1-METIL-5-(MORFOLINOMETIL)-1H-PIRAZOL-3-IL)METOXI)-1-OXOISOINDOLIN-2-IL)PIPERIDIN-2,6-DIONA



Etapa 1: Un matraz de fondo redondo de 250 ml se cargó con 1,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxilato de metilo (2 g, 12,97 mmol), NBS (2,309 g, 12,97 mmol), AIBN (0,213 g, 1,297 mmol), así como CCl4 (40 ml, 415 mmol). La mezcla se calentó a reflujo en una atmósfera de nitrógeno durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió, el sólido se retiró por filtración, el filtrado se evaporó a sequedad, el residuo se purificó por ISCO (columna de 120 g, acetato de etilo/hexanos gradiente del 0 % al 30 % en 50 min, 30%, 30 min) para dar 5-(bromometil)-1-metil-1H-pirazol-3-carboxilato de metilo (500 mg, rendimiento del 17 %); $^1$H RMN (CLOROFORMO-d) δ 3,93 (s, 3H, $CH_3$), 3,99 (s, 3H, $CH_3$), 4,47 (s, 2H, $CH_2$), 6,83 (s, 1H, Ar).

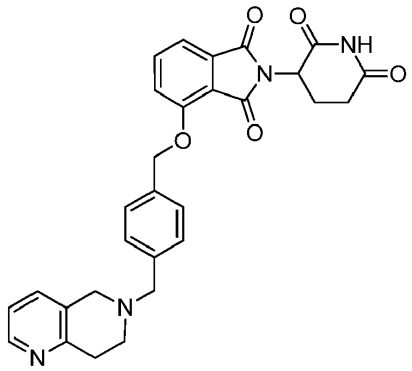
Etapa 2: A una solución de 5-(bromometil)-1-metil-1H-pirazol-3-carboxilato de metilo (500 mg, 2,145 mmol) en acetonitrilo (30 ml) se le añadieron morfolina (0,280 ml, 3,22 mmol) y trietil amina (0,449 ml, 3,22 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 7 horas. El disolvente se evaporó a sequedad, el residuo se repartió entre acetato de etilo (50 ml) y bicarbonato sódico acuoso saturado (20 ml), la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, el disolvente se evaporó para dar 1-metil-5-(morfolinometil)-1H-pirazol-3-carboxilato de metilo (450 mg, rendimiento del 88 %); $^1$H RMN (CLOROFORMO-d) δ 2,45 (s a, 4H, $CH_2$, $CH_2$), 3,52 (s a, 2H, $CH_2$), 3,70 (s a, 4H, $CH_2$, $CH_2$), 3,93 (s, 3H, $CH_3$), 4,00 (s, 3H, $CH_3$), 6,54 - 6,87 (m, 1H, Ar).

Etapa 3: A la mezcla de 1-metil-5-(morfolinometil)-1H-pirazol-3-carboxilato de metilo (450 mg, 1,881 mmol) en THF (15 ml) se le añadió Dibal-H (5,64 ml, 5,64 mmol) a 0 ºC. La mezcla formada se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El disolvente se evaporó al vacío, el residuo se repartió entre sal de Rochelle (1,0 M, 10 ml) y acetato de etilo (50 ml), la fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con bicarbonato sódico acuoso saturado (5 ml) y salmuera, se secaron ($MgSO_4$), y se concentraron para dar (1-metil-5-(morfolinometil)-1H-pirazol-3-il)metanol (300 mg, rendimiento del 76 %); $^1$H RMN (CLOROFORMO-d) δ 2,47 (s a, 4H, $CH_2$, $CH_2$), 3,52 (s a, 2H, $CH_2$), 3,72 (d, *J* = 2,1 Hz, 4H, $CH_2$, $CH_2$), 3,90 (s, 3H, $CH_3$), 4,65 (s, 2H, $CH_2$), 6,17 (s a, 1H, Ar).

Etapa 4: Se añadió trifenilfosfina soportada por polímero (1,6 mmol/g, 1,78 g, 2,84 mmol) a una suspensión agitada de 5-amino-4-(4-hidroxi-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (415 mg, 1,420 mmol) en THF (30 ml) a 0 ºC, seguido de DIAD (574 mg, 2,84 mmol), después de la agitación durante 10 min, se añadió la solución de (1-metil-5-(morfolinometil)-1H-pirazol-3-il)metanol (300 mg, 1,420 mmol) en THF (10 ml), la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La resina se filtró y se lavó con acetato de etilo (10 x 30 ml). El filtrado combinado se evaporó a sequedad, el residuo se purificó por ISCO (columna 40 g, MeOH en DCM gradiente de 0-5 % en 40 min) para dar 5-amino-4-(4-((1-metil-5-(morfolinometil)-1H-pirazol-3-il)metoxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (270 mg, rendimiento del 39 %); $^1$H RMN (DMSO-$d_6$) δ 1,92 - 2,30 (m, 4H, $CH_2$, $CH_2$), 2,30 - 2,42 (m, 4H, $CH_2$, $CH_2$), 3,49 (s, 5H, $CH_2$, $CH_3$), 3,52 - 3,63 (m, 4H, $CH_2$, $CH_2$), 3,80 (s, 3H, $CH_3$), 4,25 - 4,57 (m, 2H, $CH_2$), 4,25 - 4,57 (m, 2H, $CH_2$), 4,71 (dd, *J* = 4,7, 10,2 Hz, 1H, CH), 5,09 (s, 2H, $CH_2$), 5,02 - 5,19 (m, 2H, $CH_2$), 6,27 (s, 1H, Ar), 7,18 (s, 1H, NH*H*), 7,28 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H, Ar), 7,32 - 7,40 (m, 1H, Ar), 7,40 - 7,51 (m, 1H, Ar), 7,57 (s, 1H, NH*H*).

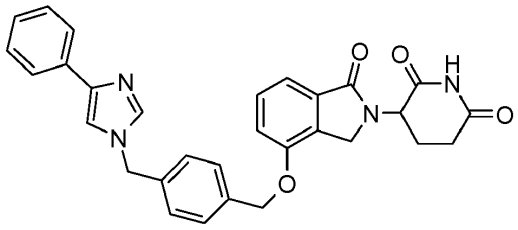
Etapa 5: A una solución de 5-amino-4-(4-((1-metil-5-(morfolinometil)-1H-pirazol-3-il)metoxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (250 mg, 0,515 mmol) en THF se le añadió terc-butóxido potásico (63,6 mg, 0,566 mmol) a 0 ºC, la mezcla formada se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La reacción se interrumpió añadiendo HCl acuoso (1 N, 1,5 ml). El disolvente se retiró al vacío, el residuo se repartió entre bicarbonato sódico saturado (5 ml) y acetato de etilo (30 ml), la capa orgánica se separó y se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se filtró, el filtrado se evaporó a sequedad, el sólido se suspendió de nuevo con éter (10 ml) y se filtró para dar 3-(4-((1-metil-5-(morfolinometil)-1H-pirazol-3-il)metoxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona (130 mg, rendimiento del 56 %); p.f.: 125-127 ºC; $^1$H RMN (DMSO-$d_6$) δ 1,99 (d, 1H, CH*H*), 2,35 (d, *J* = 4,0 Hz, 4H, $CH_2$, $CH_2$), 2,46 (s a, 1H, CH*H*), 2,52 - 2,65 (m, 1H, CH*H*), 2,82 - 3,02 (m, 1H, CH*H*), 3,49 (s, 2H, $CH_3$), 3,51 - 3,62 (m, 4H, $CH_2$, $CH_2$), 3,80 (s, 3H, $CH_3$), 4,12 - 4,43 (m, 2H, $CH_2$), 5,03 - 5,17 (m, 3H, $CH_2$, CH), 6,26 (s, 1H, Ar), 7,31 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H, Ar), 7,35 - 7,43 (m, 1H, Ar), 7,43 - 7,55 (m, 1H, Ar), 10,97 (s, 1H, NH); $^{13}$C RMN (DMSO-$d_6$) δ 22,31, 30,38, 31,18, 36,41, 45,07, 51,55, 52,23, 52,93, 64,00, 66,08, 106,66, 115,07, 115,18, 129,74, 129,89, 133,24, 139,35, 145,27, 153,46, 167,97, 170,96, 172,81; HPLC: Waters Xterra C-18, 3,9 x 150 mm, 5 µm, 1 ml/min, 240 nm, 25/75 de $CH_3CN$/$HCOONH_4$ al 0,1 % $t_R$ = 3,31 (97,56 %); Anál. Calc. para $C_{23}H_{27}N_5O_5$ + 0,4 EtOAc C, 60,45; H, 6,23; N, 14,33; Observado: C, 60,10; H, 6,04; N, 14,70.

5.72 4-((4-((7,8-DIHIDRO-1,6-NAFTIRIDIN-6(5H)-IL)METIL)BENCIL)OXI)-2-(2,6-DIOXOPIPERIDIN-3-IL)ISOINDOLIN-1,3-DIONA



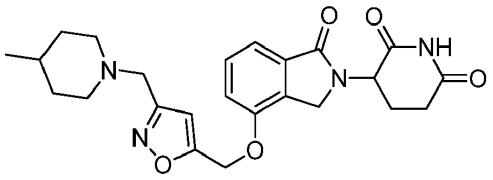
A una mezcla de 4-(4-(bromometil)benciloxi)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolin-1,3-diona (250 mg, 0,547 mmol) y 5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridina (81 mg, 0,601 mmol) en MeCN seco (10 ml), se le añadió DIEA (0,334 ml, 1,914 mmol). La suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante 17 h. La mezcla de reacción se calentó a 80 ºC con el tapón del vial quitado. La mayor parte de los sólidos se disolvieron y la mezcla se concentró hasta ~1/2 del volumen original. Después de ~2,5 h, la mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente con agitación suave. Se formó una suspensión espesa que se maduró a 4 ºC durante una noche. La suspensión se trató con DIEA (250 µl) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Después, la suspensión se filtró en un embudo sinterizado medio con succión y la torta se lavó con agua (~30 ml). El sólido recogido se secó por succión y después se secó adicionalmente en un horno de vacío a 50 ºC durante 6 h para dar 4-((4-((7,8-dihidro-1,6-naftiridin-6(5H)-il)metil)bencil)oxi)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolin-1,3-diona en forma de un sólido de color blanquecino (275 mg, 99 %): HPLC: Waters Symmetry $C_{18}$, 5 µm, 3,9 x 150 mm, 1 ml/min, 240 nm, 15/85 de $CH_3CN/H_3PO_4$ al 0,1 %, 5,08 min (99,9 %); p.f.: 165-167 ºC; $^1$H RMN (DMSO-$d_6$) δ 1,93 - 2,15 (m, 1H, CHH), 2,38 - 2,65 (m, 2H, CHH, CHH), 2,73 - 3,01 (m, 5H, $CH_2$, $CH_2$, CHH), 3,58 (s, 2H, $CH_2$), 3,70 (s, 2H, $CH_2$), 5,09 (dd, *J* = 5,4, 12,7 Hz, 1H, CH), 5,37 (s, 2H, $CH_2O$), 7,12 (dd, *J* = 4,7, 7,7 Hz, 1H, Ar), 7,34 - 7,54 (m, 6H, Ar), 7,61 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H, Ar), 7,83 (dd, *J* = 7,4, 8,5 Hz, 1H, Ar), 8,33 (dd, *J* = 1,7, 4,7 Hz, 1H, Ar), 11,11 (s, 1H, NH; $^{13}$C RMN (DMSO-$d_6$) δ 21,95, 30,90, 31,89, 48,73, 50,02, 54,26, 61,13, 69,95, 115,50, 116,58, 120,19, 120,95, 127,36, 128,84, 129,81, 133,26, 134,17, 134,87, 136,99, 138,05, 147,15, 154,38, 155,53, 165,29, 166,75, 169,87, 172,72; LCMS: MH = 511; Anál calc. para $C_{29}H_{26}N_4O_5$+0,6 $H_2O$: C, 66,81; H, 5,26; N, 10,57; Observado: C, 66,75; H, 5,28; N, 10,84.

5.73 3-{1-OXO-4-[4-(4-FENIL-IMIDAZOL-1-ILMETIL)-BENCILOXI]-1,3-DIHIDRO-ISOINDOL-2-IL}-PIPERIDIN-2,6-DIONA



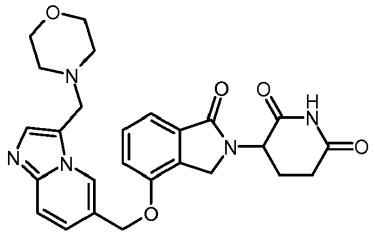
A la solución agitada de 4-fenil-1H-imidazol (179 mg, 1,2 mmol) en Acetonitrilo (15 ml) se le añadieron 3-(4-(4-(bromometil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona (500 mg, 1,1 mmol) y DIPEA (0,30 ml, 1,7 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 19 h y se calentó a 40 ºC durante 7 h antes de añadirse EtOAc (60 ml), agua (15 ml) y salmuera (15 ml). Después, se añadió acetonitrilo (20 ml) para disolver el sólido. La solución resultante se extrajo y la capa orgánica se concentró al vacío. El residuo se purificó por ISCO para dar 3-{1-Oxo-4-[4-(4-fenil-imidazol-1-ilmetil)-benciloxi]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-piperidin-2,6-diona en forma de un sólido de color blanco (190 mg, rendimiento del 33 %). ROESY confirmó la estructura isomérica del producto. HPLC: Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 mm, 5 µm, 1 ml/min, 240 nm, 25/75, ($CH_3CN/H_3PO_4$ al 0,1 %), 4,84 min (99,9 %); p.f.: 246-248 ºC; $^1$H RMN (DMSO-$d_6$) δ 1,99 (s a, 1H, CHH), 2,33 - 2,47 (m, 1H, CHH), 2,53 - 2,60 (m, 1H, CHH), 2,81 - 2,99 (m, 1H, CHH), 4,23 (d, *J* = 17,6 Hz, 1H, CHH), 4,39 (d, *J* = 17,6 Hz, 1H, CHH), 5,09 (dd, *J* = 5,0, 13,1 Hz, 1H, CHH), 5,23 (s, 4H, $CH_2$, $CH_2$), 7,12 - 7,23 (m, 1H, Ar), 7,23 - 7,39 (m, 6H, Ar), 7,39 - 7,54 (m, 3H, Ar), 7,68 (d, *J* = 1,3 Hz, 1H, imidazol H), 7,70 - 7,78 (m, 2H, Ar), 7,83 (d, *J* = 1,3 Hz, 1H, imidazol H), 10,95 (s, 1H, NH); $^{13}$C RMN (DMSO-$d_6$) δ 22,30, 31,15, 45,04, 49,45, 51,53, 69,17, 114,90, 115,23, 115,79, 124,11, 126,17, 127,63, 128,12, 128,40, 129,78, 129,93, 133,28, 134,44, 136,17, 137,45, 137,94, 140,90, 153,38, 167,96, 170,93, 172,80; LCMS MH = 507; Anál. Calc. para $C_{30}H_{26}N_4O_4$+0,1$H_2O$ : C, 70,88; H, 5,19; N, 11,00; Observado: C, 70,66; H, 4,87; N, 10,83.

5.74 3-(4-((3-((4-METILPIPERIDIN-1-IL)METIL)ISOXAZOL-5-IL)METOXI)-1-OXOISOINDOLIN-2-IL)PIPERIDIN-2,6-DIONA



Una mezcla de metanosulfonato de (5-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-4-iloxi)metil)isoxazol-3-il)metilo (0,25 g, 0,556 mmol) en acetonitrilo (10 ml) se enfrió a 0 ºC. Se añadieron 4-metilpiperidina (0,066 g, 0,668 mmol) y TEA (0,073 g, 0,719 mmol), el baño de hielo se retiró, y la mezcla se agitó durante 16 h. La mezcla se repartió entre EtOAc (100 ml) y agua (100 ml), y la fase orgánica se lavó con agua (100 ml). Después, la fase orgánica se extrajo con HCl ac. al 1 % (100 ml), y este extracto se hizo básico con $Na_2CO_3$ ac. al 5 % (50 ml) y se extrajo en EtOAc (2 x 75 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (100 ml), se secaron ($MgSO_4$), y se evaporaron, proporcionando 180 mg (72 %), en forma de un sólido de color blanco; p.f. 168-170 ºC. HPLC: Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 mm, 5 µm, 1 ml/min, 240 nm, gradiente de 10/90 a 90/10 de $CH_3CN/H_3PO_4$ al 0,1 % en 10 min: 4,95 (97,98 %). $^1$H RMN (DMSO-$d_6$) δ 0,87 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H), 1,01 - 1,19 (m, 2H), 1,21 - 1,38 (m, 1H), 1,49 - 1,65 (m, 2H), 1,88 - 2,04 (m, 3H), 2,36 - 2,47 (m, 1H), 2,54 - 2,62 (m, 1H), 2,68 - 2,80 (m, 2H), 2,83 - 2,99 (m, 1H), 3,50 (s, 2H), 4,24 (d, *J* = 17,6 Hz, 1H), 4,41 (d, *J* = 17,6 Hz, 1H), 5,11 (dd, *J* = 5,1, 13,2 Hz, 1H), 5,42 (s, 2H), 6,60 (s, 1H), 7,33 - 7,44 (m, 2H), 7,46 - 7,57 (m, 1H), 10,97 (s, 1H). $^{13}$C RMN (DMSO-$d_6$) δ 21,73, 22,33, 29,97, 31,20, 33,79, 45,05, 51,61, 52,64, 53,14, 60,72, 104,53, 115,10, 115,97, 129,85, 129,98, 133,51, 152,67, 161,56, 167,06, 167,82, 170,94, 172,82, Anál. Calc. para $C_{24}H_{28}N_4O_5$ + $H_2O$: C, 61,26 %; H, 6,43 %; N, 11,91 %; Observado: C, 61,41 %; H, 6,33 %; N, 12,10 %.

5.75 3-(4-((3-(MORFOLINOMETIL)IMIDAZO[1,2-A]PIRIDIN-6-IL)METOXI)-1-OXOISOINDOLIN-2-IL)PIPERIDIN-2,6-DIONA



Etapa 1: Una mezcla de 6-aminonictinato de etilo (8,3 g, 49,9 mmol) y cloroacetaldehído (50 % en agua, 15,7 g, 99,9 mmol) en $CH_3CN$ (200 ml) se calentó a reflujo durante 17 h. La mezcla de reacción se enfrió y se concentró. El residuo se agitó con $CH_2Cl_2$ (100 ml) y se basificó con $NaHCO_3$ sat. (120 ml). La capa ac. se extrajo con $CH_2Cl_2$ (2 x 40 ml) y la solución combinada de $CH_2Cl_2$ se lavó con agua (50 ml) y salmuera (50 ml) y se secó. El disolvente se retiró y el residuo se purificó por cromatografía ($SiO_2$, $CH_2Cl_2$ durante 5 min después a $CH_3OH$ al 3 %/$CH_2Cl_2$ durante 5 min y mantenimiento durante 15 min después al 5 % durante 5 min y mantenimiento durante 15 min) para dar imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxilato de etilo (8,3 g, 87 %): $^1$H RMN ($CDCl_3$) δ 1,42 (t, J = 6 Hz, 3H), 4,38-4,45 (c, J = 6 Hz, 2H), 7,61-7,75 (m, 4H), 8,93 (s, 1H); $^{13}$C RMN ($CDCl_3$) δ 14,33, 61,48, 113,49, 116,89, 117,13, 124,09, 130,02, 135,33, 145,93, 164,87.

Etapa 2: Una mezcla de imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxilato de etilo (2,9 g, 15,4 mmol), formaldehído ac. al 37 % (1,3 g, 15,4 mmol) y morfolina (1,4 g, 15,4 mmol) en ácido acético glacial (5 ml) se calentó a 50 ºC durante 3 h y después se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con $CH_2Cl_2$ (40 ml) y se basificó con NaOH 2 N a pH = 8. La capa ac. se extrajo con $CH_2Cl_2$ (2 x 40 ml) y la solución combinada de $CH_2Cl_2$ se lavó con salmuera (40 ml) y se secó. El disolvente se retiró para dar 3-(morfolinometil)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxilato de etilo (4,1 g, 92 %): $^1$H RMN ($CDCl_3$) δ 1,36 (t, J = 6 Hz, 3H), 2,37-2,40 (m, 4H), 3,54-3,57 (m, 4H), 3,92 (s, 2H), 4,33-4,40 (c, J = 6 Hz, 2H), 7,63-7,65 (m, 3H), 9,18-9,19 (d, J = 3 Hz, 1H); $^{13}$C RMN ($CDCl_3$) δ 14,07, 51,06, 52,81, 60,99, 66,18, 115,12, 116,58, 121,62, 122,95, 129,67, 134,98, 145,71, 164,47.

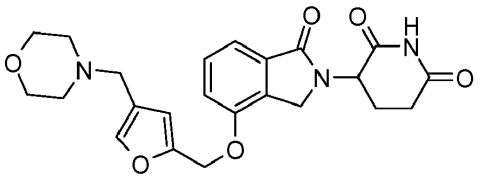
Etapa 3: Una solución de 3-(morfolinometil)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxilato de etilo (4,1 g, 14,2 mmol) en THF (50 ml) se enfrió en baño de hielo. Se añadió lentamente una solución de hidruro de litio y tri-terc-butoxialuminio/THF (1 M, 29 ml, 29 mmol). Después de agitarse durante 5 min, el baño de hielo se retiró y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió y se inactivó con agua (1,5 ml), NaOH 2 N (1,5 ml) y agua (4,5 ml). La mezcla se filtró y el filtro se lavó con $CH_2Cl_2$ (100 ml). El filtrado se lavó con $NaHCO_3$ sat. (40 ml) y salmuera (40 ml) y se secó. El disolvente se retiró y el residuo se purificó por cromatografía ($SiO_2$, $CH_3OH$ al 3 %/$CH_2Cl_2$ durante 10 min después al 10 % durante 10 min y mantenimiento durante 30 min) para dar (3-(morfolinometil)imidazo[1,2-a]piridina-6-il)metanol (1,5 g, 42 %): $^1$H RMN ($CDCl_3$) δ 2,42-2,45 (m, 4H), 3,64-3,67 (m, 4H), 3,78 (s, 2H), 4,75 (s, 2H), 7,18-7,22 (dd, J = 3 y 9 Hz, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,53-7,56 (d, J = 9 Hz, 1H), 8,33 (s, 1H).

Etapa 4: Una mezcla de trifenilfosfina unida a polímero (6,2 g, 8,7 mmol) en THF (40 ml) se enfrió en baño de hielo a 3 ºC. Se añadió lentamente azadicarboxilato de diisopropilo (1,5 g, 7,6 mmol) a 3-5 ºC. Después de agitarse a 3 ºC durante 10 min, se añadió lentamente una solución de (3-(morfolinometil)imidazo[1,2-a]piridina-6-il)metanol (1,4 g,

5,8 mmol) y 5-amino-4-(4-hidroxi-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (1,7 g, 5,8 mmol) en THF (120 ml) a 5-8 ºC. Después de agitarse durante 10 min, el baño de hielo se retiró y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se disolvió en $CH_2Cl_2$ (120 ml) y se lavó con $NaHCO_3$ sat. (40 ml), agua (40 ml) y salmuera (40 ml) y se secó. El disolvente se retiró y el residuo se purificó por cromatografía ($SiO_2$, $CH_2Cl_2$ durante 5 min después a $CH_3OH$ al 3 %/$CH_2Cl_2$ durante 5 min y mantenimiento durante 10 min después al 5 % durante 5 min y mantenimiento durante 20 min) para dar 5-amino-4-(4-((3-(morfolinometil)imidazo[1,2-a]piridina-6-il)metoxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (1,3 g, 43 %): $^1$H RMN ($CDCl_3$) δ 2,17-2,18 (m, 1H), 2,37-3,45 (m, 7H), 3,62-3,65 (m, 7H), 3,82 (s, 2H), 4,38-4,43 (d, J = 15 Hz, 1H), 4,51-4,57 (d, J = 18 Hz, 1H), 4,94-4,96 (m, 1H), 5,18 (s, 2H), 5,68 (a, 1H), 6,51 (a, 1H), 7,13-7,16 (dd, J = 6 y 9 Hz, 1H), 7,26-7,28 (m, 1H), 7,42-7,47 (m, 2H), 7,54 (s, 1H), 7,65-7,68 (d, J = 9 Hz, 1H), 8,44 (s, 1H); $^{13}$C RMN ($CDCl_3$) δ 24,24, 30,45, 45,22, 51,80, 52,61, 53,36, 53,89, 66,93, 68,07, 114,09, 116,25, 118,08, 120,30, 120,59, 123,97, 124,45, 129,92, 130,23, 133,65, 134,44, 146,03, 163,47, 169,14, 171,55, 172,83.

Etapa 5: Una solución de 5-amino-4-(4-((3-(morfolinometil)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)metoxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (1,2 g, 2,4 mmol) en THF (30 ml) se enfrió en un baño de hielo seco/acetona durante 15 min. Se añadió lentamente una solución de terc-butóxido potásico/THF (1 M, 2,6 ml, 2,6 mmol). La mezcla de reacción se agitó en un baño a -78 ºC durante 1 h y después se calentó a 0 ºC durante 1 h. La mezcla de reacción se inactivó con HCl 1 N (5 ml) y se añadió agua (20 ml). La mezcla se basificó con $NaHCO_3$ sat. a pH = 8 y se extrajo con $CH_2Cl_2$ (3 x 30 ml). La solución combinada de $CH_2Cl_2$ se lavó con salmuera (30 ml) y se secó. El disolvente se retiró y el residuo se purificó por cromatografía ($SiO_2$, $CH_2Cl_2$ durante 5 min después a $CH_3OH$ al 3 %/$CH_2Cl_2$ durante 5 min y mantenimiento durante 10 min después al 5 % durante 5 min y mantenimiento durante 15 min) para dar 3-(4-((3-(morfolinometil)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)metoxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona (0,8 g, 69 %): p.f. 170-172 ºC; $^1$H RMN (DMSO-$d_6$) δ 1,96-2,01 (m, 1H), 2,36-2,60 (m, 6H), 2,85-2,93 (m, 1H), 3,33-3,49 (m, 4H), 4,29 (d, J = 18 Hz, 1H), 4,40 (d, J = 18 Hz, 1H), 5,09-5,15 (dd, J = 6 y 12 Hz, 1H), 5,33 (s, 2H), 7,35-7,62 (m, 6H), 8,63 (s, 1H), 10,98 (s, 1H); $^{13}$C RMN (DMSO-$d_6$) δ 22,39, 31,16, 44,98, 51,04, 52,79, 66,07, 67,25, 115,04, 115,44, 116,92, 120,45, 120,58, 124,43, 124,77, 129,83, 133,34, 133,79, 144,80, 153,20, 167,94, 170,93, 172,80; Calc. para $C_{26}H_{27}N_5O_5$+0,2$Et_2O$+0,1$CH_2Cl_2$: C, 63,00; H, 5,74; N, 13,66, Observado: C, 62,94; H, 5,98; N, 13,50.

5.76 3-(4-((4-(MORFOLINOMETIL)FURAN-2-IL)METOXI)-1-OXOISOINDOLIN-2-IL)PIPERIDIN-2,6-DIONA



Etapa 1: La morfolina destilada de nuevo (3,81 ml, 43,7 mmol) se disolvió en THF (300 ml) y se enfrió a -78 ºC en condiciones de gas nitrógeno. A esta solución se la añadió gota a gota n-butil litio (27,3 ml, 43,7 mmol) (1,6 M en hexanos) y la solución resultante se agitó durante 20 min más, posteriormente se añadió lentamente furan-3-carbaldehído (4 g, 41,6 mmol) en THF (8 ml), después de 20 min más, se añadió gota a gota sec-butil litio (31,2 ml, 43,7 mmol) (1,4 M en ciclohexano), y la mezcla resultante se agitó -78 ºC durante 2,5 h. Se introdujo lentamente cloroformiato de metilo (4,33 g, 45,8 mmol) disuelto en THF (8 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 45 min a -78 ºC y 20 min más a temperatura ambiente, la solución se vertió en HCl al 10 % enfriado con hielo (400 ml, 2,87 M). Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con éter (4 x 100 ml), las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a presión reducida a sequedad, el producto en bruto se purificó por ISCO (columna de 330 g, EtOAc/hexanos gradiente del 0 % al 20 % en 60 min, 20 % durante 20 min) para dar 4-formilfuran-2-carboxilato de metilo (1,5 g, rendimiento del 23 %); $^1$H RMN (CLOROFORMO-d) δ 3,89 (s, 3H, $CH_3$), 7,09 - 7,30 (m, 2H, Ar), 9,75 (s, 1H, CHO).

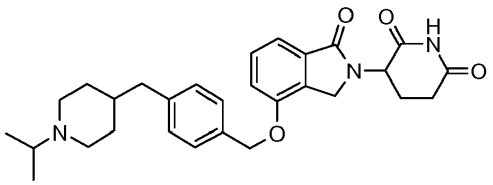
Etapa 2: A una solución de 4-formilfuran-2-carboxilato de metilo (800 mg, 5,19 mmol) en diclorometano (30 ml) se le añadieron morfolina (1,357 ml, 15,57 mmol) y ácido acético (1,783 ml, 31,1 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 10 min, se añadió triacetoxiborohidruro sódico (3300 mg, 15,57 mmol), la mezcla se agitó durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano (50 ml) y se lavó con agua (2 x 30 ml), bicarbonato sódico saturado (30 ml) y salmuera (30 ml) y se secó sobre sulfato de magnesio, después de la filtración, el disolvente se evaporó al vacío para dar 4-(morfolinometil)furan-2-carboxilato de metilo; $^1$H RMN (CLOROFORMO-d) δ 2,46 - 2,59 (m, 4H, $CH_2$, $CH_2$), 3,62 (s, 2H, $CH_2$), 3,69 - 3,79 (m, 4H, $CH_2$, $CH_2$), 3,89 (s, 3H, $CH_3$), 6,37 (d, *J* = 3,2 Hz, 1H, Ar), 7,14 (d, *J* = 3,4 Hz, 1H, Ar).

Etapa 3: A la solución de 4-(morfolinometil)furan-2-carboxilato de metilo (1,12 g, 4,97 mmol) en THF (30 ml) se le añadió Dibal-H (14,92 ml, 14,92 mmol) en tolueno a 0 ºC. La mezcla formada se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se añadió una solución de sal de Rochelle (1,0 M, 50 ml) seguido de acetato de etilo (50 ml), la suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 40 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con bicarbonato sódico acuoso saturado (5 ml) y salmuera, se secaron ($MgSO_4$), y se concentraron para dar (4-(morfolinometil)furan-2-il)metanol; $^1$H RMN (CLOROFORMO-d) δ 2,43 - 2,65 (m, 4H, $CH_2$, $CH_2$), 3,57 (s, 2H, $CH_2$), 3,68 - 3,85 (m, 4H, $CH_2$, $CH_2$), 4,61 (s, 2H, $CH_2$), 6,17 - 6,30 (m, 2H, Ar).

Etapa 4: Se añadió trifenilfosfina soportada por polímero (1,6 mmol/g, 1,98 g, 3,16 mmol) a una suspensión agitada de 5-amino-4-(4-hidroxi-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (615 mg, 2,104 mmol) en THF (50 ml) a 0 ºC seguido de DIAD (638 mg, 3,16 mmol), después de la agitación durante 10 minutos, se añadió (4-(morfolinometil)furan-2-il)metanol (415 mg, 2,104 mmol) en THF (10 ml), la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se filtró, la resina se lavó con acetato de etilo (10 x 20 ml), metanol (5 x 10 ml), la fase orgánica combinada se evaporó a sequedad, el producto en bruto se purificó por ISCO (columna de 80 g, MeOH en DCM gradiente del 0-5 % en 45 min) para dar 5-amino-4-(4-((4-(morfolinometil)furan-2-il)metoxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (440 mg, rendimiento del 44 %); $^1$H RMN (DMSO-$d_6$) δ 2,24 (d, *J* = 6,6 Hz, 4H, $CH_2$, $CH_2$), 2,32 - 2,40 (m, 4H, $CH_2$), 3,46 - 3,52 (m, 5H, $CH_2$, $CH_3$), 3,52 - 3,57 (m, 4H, $CH_2$, $CH_2$), 4,26 - 4,55 (m, 2H, $CH_2$), 4,71 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H, CHH), 5,18 (s, 2H, $CH_2$), 6,29 (d, *J* = 3,0 Hz, 1H, Ar), 6,56 (d, *J* = *3 .2* Hz, 1H, Ar), 7,18 (s, 1H, NH*H*), 7,30 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H, Ar), 7,35 - 7,42 (m, 1H, Ar), 7,46 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H, Ar), 7,57 (s, 1H, NH*H*).

Etapa 5: A una solución de 5-amino-4-(4-((4-(morfolinometil)furan-2-il)metoxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (440 mg, 0,933 mmol) en THF (20 ml) se le añadió terc-butóxido potásico (126 mg, 1,120 mmol) a 0 ºC, la mezcla se agitó a 0 ºC durante 1 hora, se añadió más cantidad de terc-butóxido potásico (20 mg, 0,27 mmol), la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La reacción se interrumpió añadiendo HCl acuoso (1 N, 3 ml). El disolvente se retiró al vacío, el residuo se repartió entre bicarbonato sódico saturado (10 ml) y acetato de etilo (50 ml), la capa orgánica se separó y se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se filtró, el filtrado se evaporó a sequedad para dar un sólido, el sólido se suspendió de nuevo en acetonitrilo (4 ml) y se filtró para dar 3-(4-((4-(morfolinometil)furan-2-il)metoxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona (160 mg, rendimiento del 39 %); p.f.: 168-170 ºC; $^1$H RMN (DMSO-$d_6$) δ 1,85 - 2,05 (m, 1H, CH*H*), 2,17 - 2,50 (m, 5H, $CH_2$, $CH_2$, CH*H*), 2,54 - 2,65 (m, 1H, CH*H*), 2,88 (d, *J* = 12,3 Hz, 1H, CH*H*), 3,32 (s a, 2H, $CH_2$), 3,56 (s a, 4H, $CH_2$, $CH_2$), 4,13 - 4,42 (m, 2H, $CH_2$), 5,10 (dd, *J* = 5,1, 13,2 Hz, 1H, CH*H*), 5,20 (s, 2H, $CH_2$), 6,09 - 6,52 (m, 1H, Ar), 6,58 (s a, 1H, Ar), 7,34 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H, Ar), 7,38 - 7,46 (m, 1H, Ar), 7,46 - 7,56 (m, 1H, Ar), 10,97 (s, 1H, NH); $^{13}$C RMN (DMSO-$d_6$) δ 22,31, 31,18, 45,06, 51,55, 52,44, 54,08, 62,16, 65,81, 109,72, 111,65, 115,42, 115,54, 129,73, 129,99, 133,34, 149,29, 152,31, 152,98, 167,90, 170,95, 172,81; HPLC: Waters Xterra C-18, 3,9 x 150 mm, 5 µm, 1 ml/min, 240 nm, 30/70 de $CH_3CN$/$HCOONH_4$ al 0,1 % $t_R$ = 3,13 (96,19 %); Anál. Calc. para $C_{23}H_{25}N_3O_6$ + 0,5 $H_2O$ C, 61,60; H, 5,84; N, 9,37; Observado: C, 61,28; H, 5,79; N, 9,31.

5.77 3-{4-[4-(1-ISOPROPIL-PIPERIDIN-4-ILMETIL)-BENCILOXI]-1-OXO-1,3-DIHIDRO-ISOINDOL-2-IL}-PIPERIDIN-2,6-DIONA



Etapa 1: Preparación de éster terc-butílico del ácido 4-{4-[2-(1-carbamoil-3-metoxicarbonil-propil)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-iloximetil]-bencil}-piperidin-1-carboxílico

Se añadió trifenil fosfeno (soportado por polímero, 1,6 mmol/g, 3,3 g) a una suspensión de color blanco agitada de 5-amino-4-(4-hidroxi-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (2,444 g, 8,36 mmol) en THF (100 ml) a 0 ºC. Después de diez minutos, se añadió diazen-1,2-dicarboxilato de diisopropilo (2,470 ml, 12,54 mmol) y se agitó durante 40 minutos y después se añadió 4-(4-(hidroximetil)bencil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (3,32 g, 10,87 mmol) en THF (20 ml). La mezcla se agitó a 0 ºC y se calentó hasta la temperatura ambiente durante una noche. La suspensión se filtró, se aclaró con MeOH (2 x 20 ml), $CH_2Cl_2$ (2 x 30 ml), y el filtrado se evaporó para dar un aceite, que se disolvió en $CH_2Cl_2$ (80 ml), se lavó con $NaHCO_3$ sat. (50 ml), se concentró y después se purificó por columna de gel de sílice para dar éster terc-butílico del ácido 4-{4-[2-(1-carbamoil-3-metoxicarbonil-propil)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-iloximetil]-bencil}-piperidin-1-carboxílico en forma de un aceite espumoso (2,2 g, rendimiento del 45 %). Se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 2: Preparación de éster metílico del ácido 4-carbamoil-4-[1-oxo-4-(4-piperidin-4-ilmetil-benciloxi)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-butírico

A una solución agitada de 4-(4-((2-(1-amino-5-metoxi-1,5-dioxopentan-2-il)-1-oxoisoindolin-4-iloxi)metil)bencil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (2,2 g, 3,80 mmol) en $CH_2Cl_2$ (10 ml) a temperatura ambiente se le añadió hidrogenocloruro (2 M en éter) (10 ml, 38,0 mmol). Después de cuatro horas, la suspensión se filtró, se aclaró con éter y el sólido de color amarillo resultante se secó para dar 2,02 g, rendimiento en bruto del 111 % (sal HCl). El producto se usó posteriormente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 3: Preparación de éster metílico del ácido 4-carbamoil-4-{4-[4-(1-isopropil-piperidin-4-ilmetil)-benciloxi]-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butírico

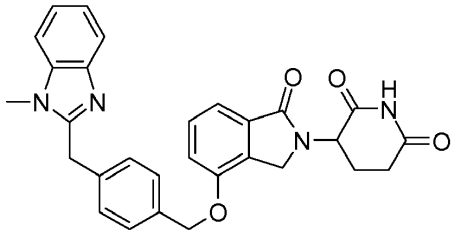
A una solución agitada de clorhidrato de 5-amino-5-oxo-4-(1-oxo-4-(4-(piperidin-4-ilmetil) benciloxi) isoindolin-2-il)pentanoato de metilo (1,24 g, 2,403 mmol) en MeOH (15 ml) se le añadieron N-etil-N-isopropilpropan-2-amina

(0,397 ml, 2,403 mmol), propan-2-ona (1,252 ml, 16,82 mmol), ácido acético (0,069 ml, 1,201 mmol), y cianoborohidruro sódico (0,302 g, 4,81 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se vertió hielo-agua (30 ml) en la mezcla, un precipitado formado, que se extrajo con acetato de etilo (100 ml), se lavó con bicarbonato sódico saturado (2 x 40 ml) y salmuera (30 ml), se secó y se concentró para dar un aceite espumoso de color pardo (1,11 g, rendimiento en bruto del 89 %). Se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 4: Preparación de 3-{4-[4-(1-Isopropil-piperidin-4-ilmetil)-benciloxi]-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-piperidin-2,6-diona

A una solución agitada de 5-amino-4-(4-(4-((1-isopropilpiperidin-4-il) metil) benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (1,09 g, 2,090 mmol) en tetrahidrofurano (12 ml) en un baño de hielo (0 ºC) se le añadió 2-metilpropan-2-olato potásico (0,246 g, 2,194 mmol). La mezcla se agitó a 0 ºC durante 10 minutos. A la mezcla se le añadió HCl 1 N (a pH = 1), después se neutralizó con bicarbonato sódico saturado (a pH = 7), se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 ml), se lavó con salmuera (20 ml), se secó sobre sulfato sódico, y se concentró para dar un sólido espumoso, que se purificó por columna de gel de sílice ($MeOH/CH_2Cl_2$) para dar 3-{4-[4-(1-Isopropil-piperidin-4-ilmetil)-benciloxi]-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-piperidin-2,6-diona en forma de un sólido espumoso de color blanquecino (0,33 g, rendimiento del 32 %); p.f., 182-184 ºC. HPLC: Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 mm, 5 µm, 1 ml/min, 240 nm, gradiente de 10/90 a 70/30 en 5 min, isocrática a 70/30 durante 5 min ($CH_3CN/H_3PO_4$ al 0,1 %), 5,19 min (97,4 %). $^1$H RMN (DMSO-$d_6$) δ 0,92 (d, *J* = 6,4 Hz, 6H, $CH_3$, $CH_3$), 1,03 - 1,22 (m, 2H, $CH_2$), 1,35 - 1,60 (m, 3H, CH, $CH_2$), 1,90 - 2,10 (m, 3H, CHH, $CH_2$), 2,34 - 2,48 (m, 2H, CHH, CH), 2,53 - 2,57 (m, 1H, CHH), 2,57 - 2,78 (m, 4H, $CH_2$, $CH_2$), 2,83 - 3,00 (m, 1H, CHH), 4,19 - 4,47 (m, 2H, $CH_2$), 5,11 (dd, *J* = 5,1, 13,2 Hz, 1H, NCH), 5,20 (s, 2H, $CH_2$), 7,17 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H, Ar), 7,36 (dd, *J* = 7,9, 18,9 Hz, 4H, Ar), 7,44 - 7,54 (m, 1H, Ar), 10,97 (s, 1H, NH). $^{13}$C RMN (DMSO-$d_6$) δ 17,94, 22,36, 31,21, 32,13, 37,77, 42,14, 45,09, 48,18, 51,56, 53,78, 69,49, 114,95, 115,19, 127,67, 129,05, 129,81, 129,94, 133,29, 133,91, 140,32, 153,54, 168,01, 170,96, 172,83, LC/MS m/e = 490, Anál calc. para $C_{29}H_{35}N_3O_4$ (+0,3$H_2O$): C, 70,36; H, 7,26; N, 8,49, Observado: C, 70,18; H, 7,06; N, 8,36.

5.78 3-{4-[4-(1-METIL-1H-BENZOIMIDAZOL-2-ILMETIL)-BENCILOXI]-1-OXO-1,3-DIHIDRO-ISOINDOL-2-IL}-PIPERIDIN-2,6-DIONA



Etapa 1 éster terc-butílico del ácido: (4-bromometil-fenil)-acético

La solución agitada de ácido 2-(4-(bromometil)fenil)acético (2,6 g, 11,35 mmol) en cloruro de tionilo (20 ml, 274 mmol) se calentó a reflujo durante 2,5 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío para dar un sólido de color blanquecino. El sólido de color blanco se añadió a la solución agitada de 2-metilpropan-2-ol (20 ml, 213 mmol) en DCM (2 ml) en un baño de hielo/agua. Y la mezcla se agitó en un baño de hielo/agua durante 2 h y a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de reacción se añadió a $CH_2Cl_2$ (40 ml). La fase orgánica se lavó sucesivamente con $H_2O$ (20 ml), $NaHCO_3$ (sat., ac., 20 ml), y salmuera (25 ml) y se secó sobre $MgSO_4$. La capa orgánica se concentró al vacío para dar éster terc-butílico del ácido (4-bromo metil-fenil)-acético en forma de un líquido de color amarillo claro (2,4 g, rendimiento en bruto del 74 %). 1H RMN (DMSO-*d*6): 1,39 (s, 9H, tBu), 3,54 (s, 2H, CH2CO2), 4,69 (s, 2H, CH2Br), 7,23, 7,39 (m, 4H, debido a impurezas).

Etapa 2: Éster metílico del ácido 4-[4-(4-terc-butoxicarbonilmetil-benciloxi)-1-oxo-1,3-dihidroisoindol-2-il]-4-carbamoil-butírico

A la mezcla agitada de 5-amino-4-(4-hidroxi-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (1,5 g, 5,13 mmol) y 2-(4-(bromometil)fenil)acetato de terc-butilo (2,2 g, 7,7 mmol) en Acetonitrilo (30 ml) se le añadió CARBONATO POTÁSICO (1,42 g, 10,3 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a 50 ºC durante 27 h y se añadió en 2 porciones 2-(4-(bromometil) fenil)acetato de terc-butilo (800 mg, 2,9 mmol). La mezcla de reacción se filtró y el sólido de color pardo claro se lavó con acetonitrilo (2 x 20 ml). El filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó por ISCO para dar éster metílico del ácido 4-[4-(4-terc-Butoxicarbonilmetil-benciloxi)-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-4-carbamoilbutírico en forma de un sólido pegajoso de color amarillo claro (2,1 g, rendimiento en bruto del 82 %) LCMS MH = 497.

Etapa 3: Éster metílico del ácido 4-carbamoil-4-[4-(4-carboximetil-benciloxi)-1-oxo-1,3-dihidroisoindol-2-il]-butírico

A la solución agitada de 5-amino-4-(4-(4-(2-terc-butoxi-2-oxoetil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (2,1 g, 4,2 mmol) en DCM (20 ml) a temperatura ambiente se le añadió AGUA (0,38 ml, 21,1 mmol) seguido

de la adición lentamente de TFA (1,63 ml, 21,1 mmol). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 5 h y se añadieron TFA (3,2 ml) y agua (0,15 ml). La mezcla se mantuvo en el frigorífico durante una noche y la mezcla de reacción se concentró al vacío para dar éster metílico del ácido 4-carbamoil-4-[4-(4-carboxi metil-benciloxi)-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-butírico en forma de un sólido de color blanquecino (2,3 g, rendimiento en bruto del 123 %). $^1$H RMN (DMSO-$d_6$) δ 1,97 - 2,31 (m, 4H, $CH_2$, $CH_2$), 3,50 (s, 3H, $CH_3$), 3,58 (s, 2H, $CH_2$), 4,41 (d, *J* = 17,8 Hz, 1H, CHH), 4,53 (d, *J* = 17,8 Hz, 1H, CHH), 4,72 (dd, *J* = 4,6, 10,3 Hz, 1H, CHH), 5,23 (s, 2H, $CH_2$), 7,18 (s a, 1H, NHH), 7,24 - 7,34 (m, 4H, Ar), 7,40 - 7,50 (m, 3H, Ar), 7,57 (s a, 1H, NHH); LCMS MH = 441.

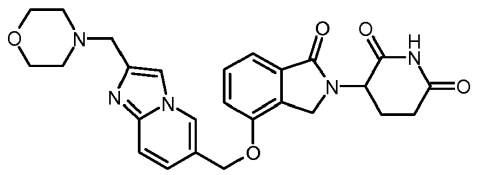
Etapa 4: Éster metílico del ácido 4-carbamoil-4-{4-[4-(1-metil-1H-benzoimidazol-2-ilmetil)-benciloxi]-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butírico

La mezcla de ácido 2-(4-((2-(1-amino-5-metoxi-1,5-dioxopentan-2-il)-1-oxoisoindolin-4-iloxi)metil)fenil)acético (500 mg, 1,1 mmol) y CDI (166 mg, 1,0 mmol) en THF ( 3 ml). La mezcla se agitó a 50 ºC durante 25 min antes de añadir N1-metilbenceno-1,2-diamina (125 mg, 1,022 mmol) en THF (6 ml). La solución de color pardo resultante se agitó a 50 ºC durante 21 h y la mezcla de reacción se diluyó por EtOAc (40 ml) y se lavó con $NH_4OH$ (ac., 10 % en peso, 2 x 20 ml). La capa orgánica se concentró al vacío y el residuo se purificó por ISCO para dar éster metílico del ácido 4-carbamoil-4-{4-[4-(1-metil-1H-benzoimidazol-2-ilmetil)-benciloxi]-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butírico en forma de un sólido de color rosa (185 mg, rendimiento del 31 %); $^1$H RMN (DMSO-$d_6$) δ 1,96 - 2,34 (m, 4H, $CH_2$, $CH_2$), 3,49 (s, 3H, $CH_3$), 3,71 (s, 3H, $CH_3$), 4,25 - 4,58 (m, 4H, CHH, CHH, $CH_2$), 4,65 - 4,78 (m, 1H, CHH), 5,21 (s, 2H, $CH_2$), 7,09 - 7,24 (m, *J* = 1,3, 7,4, 7,4, 7,4, 7,4 Hz, 3H, Ar), 7,25 - 7,37 (m, 4H, Ar, NHH), 7,39 - 7,51 (m, 4H, Ar, NHH), 7,52 - 7,62 (m, 2H, Ar); LCMS MH = 527.

Etapa 5: 3-4-[4-(1-Metil-1H-benzoimidazol-2-ilmetil)-benciloxi]-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-piperidin-2,6-diona

A la solución agitada de 5-amino-4-(4-(4-((1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (660 mg, 1,25 mmol) en Tetrahidrofurano (15 ml) a 0 ºC (baño de agua/hielo) se le añadió en una porción TERC-BUTÓXIDO POTÁSICO (155 mg, 1,4 mmol). La mezcla resultante se agitó a 0 ºC durante 1 h y la mezcla de reacción se diluyó por DCM (100 ml) seguido de la adición de HCl (ac., 1 N, 5 ml). La mezcla se agitó y se le añadió $NaHCO_3$ (ac., sat., 20 ml). La mezcla se extrajo y la capa ac. se extrajo por DCM (20 ml). Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con salmuera (2 x 25 ml). La capa orgánica se secó por $MgSO_4$ y se concentró por purificación ISCO para dar un sólido de color blanco. El sólido de color blanco se purificó adicionalmente agitándose en acetonitrilo (5 ml) para dar 3-{4-[4-(1-Metil-1H-benzoimidazol-2-ilmetil)-benciloxi]-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-piperidin-2,6-diona en forma de un sólido de color blanco (328 mg, rendimiento del 34 %). HPLC: Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 mm, 5 µm, 1 ml/min, 240 nm, 20/80, ($CH_3CN/H_3PO_4$ al 0,1 %), 7,80 min (99,2 %); Mp: 240-242 ºC; 1H RMN (DMSO-$d_6$) δ 1,88 - 2,03 (m, 1H, CHH), 2,35 - 2,47 (m, 1H, CHH), 2,53 - 2,64 (m, 1H, CHH), 2,80 - 2,99 (m, 1H, CHH), 3,71 (s, 3H, $CH_3$), 4,15 - 4,45 (m, 4H, CHH, CHH, CHH, CHH), 5,09 (dd, *J* = 5,1, 13,2 Hz, 1H, CHH), 5,21 (s, 2H, $CH_2$), 7,10 - 7,24 (m, *J* = 1,4, 7,4, 7,4, 7,4, 7,4 Hz, 2H, Ar), 7,32 (d, *J* = 7,4 Hz, 4H, Ar), 7,40 - 7,53 (m, 4H, Ar), 7,53 - 7,60 (m, 1H, Ar), 10,95 (s, 1H, NH); $^{13}$C RMN (DMSO-$d_6$) δ 22,30, 29,75, 31,16, 32,65, 45,06, 51,53, 69,35, 109,81, 114,91, 115,20, 118,41, 121,24, 121,59, 128,06, 128,84, 129,78, 129,93, 133,27, 134,83, 135,81, 136,74, 142,19, 153,46, 153,59, 167,99, 170,95, 172,80; LCMS MH = 495; Anál. Calc. para $C_{29}H_{26}N_4O_4$ : C, 70,43; H, 6,30; N, 11,33; Observado: C, 70,16; H, 5,03; N, 11,31.

5.79 3-(4-((2-(MORFOLINOMETIL)IMIDAZO[1,2-A]PIRIDIN-6-IL)METOXI)-1-OXOISOINDOLIN-2-IL)PIPERIDIN-2,6-DIONA



Etapa 1: Una mezcla de 6-aminonicotinato de etilo (5,0 g, 30,1 mmol) y 1,3-dicloropropan-2-ona (5,7 g, 45,1 mmol) en acetonitrilo (100 ml) se calentó a reflujo durante 17 h. La mezcla se concentró y el residuo se agitó con $CH_2Cl_2$(100 ml) y $NaHCO_3$ sat. (35 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (40 ml) y se secó. El disolvente se retiró y el residuo se purificó por cromatografía (SiO2, EtOAc al 30 %/$CH_2Cl_2$ durante 25 min después a EtOAc al 100 % durante 15 min) para dar 2-(clorometil)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxilato de etilo (4,7 g, 65 %):$^1$H RMN ($CDCl_3$) δ 1,42 (t, J = 6 Hz, 3H), 4,38-4,45 (c, J = 6 Hz, 2H), 4,77 (s, 2H), 7,56-7,59 (d, J = 9 Hz, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,74-7,77 (dd, J = 3 y 9 Hz, 1H), 8,86-8,87 (d, J = 3 Hz, 1H).

Etapa 2: Se añadió lentamente hidruro de diisobutilaluminio/Tolueno (1 M, 22,0 ml, 22,0 mmol) a una solución agitada de 2-(clorometil)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxilato de etilo (2,1 g, 8,8 mmol) en THF (60 ml) a 0 ºC. La mezcla de reacción se agitó a 0 ºC durante 4 h y después se inactivó con metanol (5 ml). Se añadieron $CH_2Cl_2$ (70 ml) y $NaHCO_3$ sat. (40 ml) y la mezcla se calentó a temperatura ambiente. La capa ac. se extrajo con $CH_2Cl_2$ (60 ml) y la solución combinada de $CH_2Cl_2$ se lavó con salmuera (40 ml) y se secó. El disolvente se retiró y el residuo se agitó con éter (25 ml) para dar (2-(clorometil)imidazo[1,2-a]piridina-6-il)metanol (1,1 g, 65 %): $^1$H RMN (DMSO-$d_6$) δ 4,60 (s, 2H), 4,75 (s, 2H), 5,22 (a, 1H), 7,19-7,22 (dd, J = 3 y 9 Hz, 1H), 7,44-7,47 (d, J = 9 Hz, 1H), 7,75 (s, 1H),

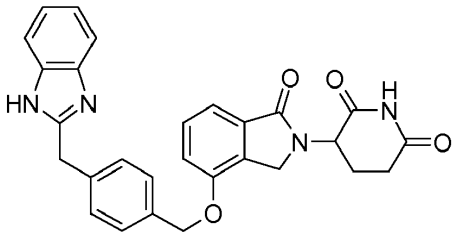
8,24 (s, 1H).

Etapa 3: Una mezcla de suspensión de (2-(clorometil)imidazo[1,2-a]piridina-6-il)metanol (1,5 g, 7,4 mmol), morfolina (1,0 g, 11,1 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (1,4 g, 11,1 mmol) en acetonitrilo (30 ml) se calentó en un baño de aceite a 70 ºC durante 20 min. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se disolvió en $CH_2Cl_2$ (80 ml), se lavó con salmuera (30 ml) y se secó. El disolvente se retiró y el residuo se purificó por cromatografía ($SiO_2$, $CH_3OH$ al 3 %/$CH_2Cl_2$ durante 10 min después al 10 % durante 10 min y mantenimiento durante 40 min) para dar (2-(morfolinometil)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)metanol (1,0 g, 54 %): $^1$H RMN ($CDCl_3$) δ 2,54-2,57 (m, 4H), 3,66-3,74 (m, 6H), 4,40 (a, 1H), 4,67 (s, 2H), 7,05-7,09 (dd, J = 3 y 9 Hz, 1H), 7,30-7,44 (m, 2H), 8,02 (s, 1H).

Etapa 4: Una mezcla de trifenilfosfina unida a polímero (4,3 g, 6,1 mmol) en THF (40 ml) se enfrió en baño de hielo a 3 ºC. Se añadió lentamente azadicarboxilato de diisopropilo (1,1 g, 5,3 mmol) a 3-5 ºC. Después de agitarse a 3 ºC durante 10 min, se añadió lentamente una solución de 5-amino-4-(4-hidroxi-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (1,2 g, 4,0 mmol) y (2-(morfolinometil)imidazo[1,2-a]piridina-6-il)metanol (1,1 g, 4,0 mmol) en THF (80 ml) a 5-8 ºC. Después de agitarse a 3 ºC durante 5 min, el baño de hielo se retiró y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se filtró y se lavó el sólido con $CH_2Cl_2$ (60 ml). El filtrado se concentró y el residuo se disolvió en $CH_2Cl_2$ (120 ml), se lavó con $NaHCO_3$ sat. (35 ml), agua (35 ml) y salmuera (35 ml) y se secó. El disolvente se retiró y el residuo se purificó por cromatografía ($SiO_2$, $CH_2Cl_2$ durante 5 min después a $CH_3OH$ al 3 %/$CH_2Cl_2$ durante 5 min y mantenimiento durante 15 min después al 5 % durante 5 min y mantenimiento durante 15 min) para dar 5-amino-4-(4-((2-(morfolinometil)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)metoxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (1,2 g, 57 %): $^1$H RMN ($CDCl_3$) δ 2,18-2,44 (m, 4H), 2,57-2,60 (m, 4H), 3,63 (s, 3H), 3,72-3,76 (m, 6H), 4,38-4,44 (d, J = 18 Hz, 1H), 4,49-4,55 (d, J = 18 Hz, 1H), 4,90-4,95 (dd, J = 6 y 9 Hz, 1H), 5,14 (s, 2H), 5,50 (a, 1H), 6,38 (a, 1H), 7,12-7,20 (m, 2H), 7,42-7,47 (m, 2H), 7,50-7,63 (m, 2H), 8,18 (s, 1H); $^{13}$C RMN ($CDCl_3$) δ 24,12, 30,45, 45,21, 51,83, 53,82, 53,90, 57,00, 66,98, 67,75, 111,50, 114,32, 116,64, 117,79, 120,97, 124,13, 124,26, 129,99, 130,20, 133,65, 144,40, 144,75, 153,35, 169,17, 171,46, 172,87.

Etapa 5: Una solución de 5-amino-4-(4-((2-(morfolinometil)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)metoxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (1,2 g, 2,2 mmol) en THF (30 ml) se enfrió en baño de hielo durante 15 min. Se añadió lentamente una solución de terc-butóxido potásico/THF (1 M, 2,5 ml, 2,5 mmol) y la mezcla se agitó en baño de hielo durante 2 h. La mezcla de reacción se inactivó con HCl 1 N (5 ml) y la mezcla se diluyó con $CH_2Cl_2$ (30 ml) y agua (20 ml). La mezcla se basificó con $NaHCO_3$ sat. (7 ml) a pH = 8. La capa ac. se extrajo con $CH_2Cl_2$ (3 x 30 ml) y la solución combinada de $CH_2Cl_2$ se lavó con salmuera (30 ml) y se secó. El disolvente se retiró y el residuo se cristalizó en acetona (10 ml) para dar 3-(4-((2-(morfolinometil)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)metoxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona (0,6 g, 53 %): p.f. 278-280 ºC; $^1$H RMN (DMSO-$d_6$) δ 1,97-2,01 (m, 1H), 2,40-2,61 (m, 6H), 2,90-2,95 (m, 1H), 3,55-3,59 (m, 6H), 4,29 (d, J = 18 Hz, 1H), 4,39 (d, J = 15 Hz, 1H), 5,08-5,14 (dd, J = 6 y 15 Hz, 1H), 5,25 (s, 2H), 7,30-7,41 (m, 3H), 7,49-7,51 (m, 2H), 7,83 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 10,98 (s, 1H); $^{13}$C RMN (DMSO-$d_6$) δ 22,36, 31,16, 45,04, 51,56, 53,19, 56,27, 66,18, 67,31, 111,68, 115,09, 115,44, 116,34, 120,69, 124,87, 125,69, 129,83, 130,02, 133,34, 134,51, 134,58, 153,26, 167,96, 170,95, 172,80; Calc. para $C_{26}H_{27}N_5O_5$: C, 63,79; H, 5,56; N, 14,31, Observado: C, 63,38; H, 5,64; N, 14,09.

5.80 3-{4-[4-(1H-BENZOIMIDAZOL-2-ILMETIL)-BENCILOXI]-1-OXO-1,3-DIHIDRO-ISOINDOL-2-IL}-PIPERIDIN-2,6-DIONA



Etapa 1: Éster terc-butílico del ácido (4-bromometil-fenil)-acético

La solución agitada de ácido 2-(4-(bromometil)fenil)acético (2,6 g, 11,35 mmol) en cloruro de tionilo (20 ml, 274 mmol) se calentó a reflujo durante 2,5 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío para dar un sólido de color blanquecino. El sólido de color blanco se añadió a la solución agitada de 2-metilpropan-2-ol (20 ml, 213 mmol) en DCM (2 ml) en un baño de hielo/agua. Y la mezcla se agitó en un baño de hielo/agua durante 2 h y a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de reacción se añadió a $CH_2Cl_2$ (40 ml). La fase orgánica se lavó sucesivamente con $H_2O$ (20 ml), $NaHCO_3$ (sat., ac., 20 ml), y salmuera (25 ml) y se secó sobre $MgSO_4$. La capa orgánica se concentró al vacío para dar éster terc-butílico del ácido (4-bromo metil-fenil)-acético en forma de un líquido de color amarillo claro (2,4 g, rendimiento en bruto del 74 %). 1H RMN (DMSO-*d*6): 1,39 (s, 9H, tBu), 3,54 (s, 2H, CH2CO2), 4,69 (s, 2H, CH2Br), 7,23, 7,39 (m, 4H, debido a impurezas).

Etapa 2: 4-[4-(4-terc-Butoxicarbonilmetil-benciloxi)-1-oxo-1,3-dihidroisoindol-2-il]-4-carbamoil-butírico éster metílico del ácido

A la mezcla agitada de 5-amino-4-(4-hidroxi-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (1,5 g, 5,13 mmol) y 2-(4-(bromometil)fenil)acetato de terc-butilo (2,2 g, 7,7 mmol) en Acetonitrilo (30 ml) se le añadió CARBONATO POTÁSICO (1,42 g, 10,3 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a 50 ºC durante 27 h y en entre medias se añadió en 2 porciones 2-(4-(bromometil) fenil)acetato de terc-butilo (800 mg, 2,9 mmol). La mezcla de reacción se filtró y el sólido de color pardo claro se lavó con acetonitrilo (2 x 20 ml). El filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó por ISCO éster metílico del ácido 4-[4-(4-terc-Butoxicarbonilmetil-benciloxi)-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-4-carbamoilbutírico en forma de un sólido pegajoso de color amarillo claro (2,1 g, rendimiento en bruto del 82 %) LCMS MH = 497.

Etapa 3: éster metílico del ácido 4-Carbamoil-4-[4-(4-carboximetil-benciloxi)-1-oxo-1,3-dihidroisoindol-2-il]-butírico

A la solución agitada de 5-amino-4-(4-(4-(2-terc-butoxi-2-oxoetil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (2,1 g, 4,2 mmol) en DCM (20 ml) a temperatura ambiente se le añadió AGUA (0,38 ml, 21,1 mmol) seguido de la adición lentamente de TFA (1,63 ml, 21,1 mmol). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 5 h y entre medias se añadieron TFA (3,2 ml) y agua (0,15 ml). La mezcla se mantuvo en el frigorífico durante una noche y la mezcla de reacción se concentró al vacío para dar éster metílico del ácido 4-Carbamoil-4-[4-(4-carboxi metil-benciloxi)-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-butírico en forma de un sólido de color blanquecino (2,3 g, rendimiento en bruto del 123 %). $^1$H RMN (DMSO-$d_6$) δ 1,97 - 2,31 (m, 4H, $CH_2$, $CH_2$), 3,50 (s, 3H, $CH_3$), 3,58 (s, 2H, $CH_2$), 4,41 (d, *J* = 17,8 Hz, 1H, CHH), 4,53 (d, *J* = 17,8 Hz, 1H, CHH), 4,72 (dd, *J* = 4,6, 10,3 Hz, 1H, CHH), 5,23 (s, 2H, $CH_2$), 7,18 (s a, 1H, NHH), 7,24 - 7,34 (m, 4H, Ar), 7,40 - 7,50 (m, 3H, Ar), 7,57 (s a, 1H, NHH); LCMS MH = 441.

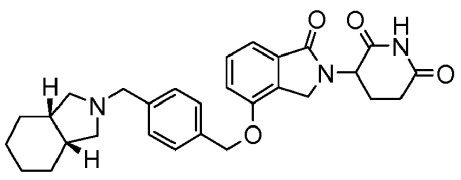
Etapa 4: éster metílico del ácido 4-{4-[4-(1H-Benzoimidazol-2-ilmetil)-benciloxi]-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-4-carbamoil-butírico

A la solución de ácido 2-(4-((2-(1-amino-5-metoxi-1,5-dioxopentan-2-il)-1-oxoisoindolin-4-iloxi)metil)fenil)acético (621 mg, 1,4 mmol) en THF (4 ml) se añadió en una porción CDI (208 mg, 1,28 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h y a 50 ºC durante 1 h antes de añadirse la solución de benceno-1,2-diamina (139 mg, 1,28 mmol) en THF (6 ml). La mezcla de reacción se agitó a 50 ºC durante 20 h y después se agitó a 65 ºC durante 30 h. La mezcla de reacción se diluyó por EtOAc (40 ml) y se lavó con $NH_4OH$ (ac., 10 % en peso, 2 x 20 ml). La capa orgánica se concentró al vacío y el residuo se purificó por ISCO para dar éster metílico del ácido 4-{4-[4-(1H-Benzoimidazol-2-ilmetil)-benciloxi]-1-oxo-1,3-dihidroisoindol-2-il}-4-carbamoil-butírico en forma de un sólido de color amarillo (266 mg, rendimiento del 40 %). $^1$H RMN (DMSO-$d_6$) δ 1,96 - 2,32 (m, 4H, $CH_2$, $CH_2$), 3,42 - 3,57 (m, 3H, $CH_3$), 4,18 (s, 2H, $CH_2$), 4,30 - 4,58 (m, 2H, CHH, CHH), 4,71 (dd, *J* = 4,7, 10,2 Hz, 1H, CHH), 5,21 (s, 2H, $CH_2$), 7,05 - 7,22 (m, 3H, NHH, Ar), 7,22 - 7,32 (m, 2H, Ar), 7,32 - 7,49 (m, 6H, Ar), 7,49 - 7,62 (m, 2H, Ar, NHH), 12,26 (s, 1H, NH); LCMS MH = 513.

Etapa 5: 3-{4-[4-(1H-Benzoimidazol-2-ilmetil)-benciloxi]-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-piperidin-2,6-diona

A la solución agitada de 4-(4-(4-((1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-amino-5-oxopentanoato de metilo (260 mg, 0,5 mmol) en Tetrahidrofurano(10 ml) a 0 ºC se le añadió TERC-BUTÓXIDO POTÁSICO (62,6 mg, 0,56 mmol). La mezcla resultante se agitó a 0 ºC durante 2 h y entre medias se añadió en dos porciones KOtBu (50 mg, 0,4 mmol). La mezcla de reacción resultante se diluyó por EtOAc (50 ml) y seguido de la adición de HCl (ac., 1 N, 3 ml). A la mezcla resultante se le añadió $NaHCO_3$ (sat., ac., 20 ml) y se extrajo. La capa orgánica se concentró al vacío y el residuo se purificó por ISCO para dar un sólido de color blanquecino (110 mg). El sólido de color blanquecino se purificó calentándose en EtOAc (10 ml) a reflujo para dar 3-{4-[4-(1H-Benzoimidazol-2-ilmetil)-benciloxi]-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-piperidin-2,6-diona en forma de un sólido de color blanco (33 mg, rendimiento del 14 %); HPLC: Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 mm, 5 µm, 1 ml/min, 240 nm, 20/80, ($CH_3CN$/$H_3PO_4$ al 0,1 %), 6,03 min (99,3 %); p.f.: 203-205 ºC; $^1$H RMN (DMSO-$d_6$) δ 1,86 - 2,04 (m, 1H, CHH), 2,33 - 2,47 (m, 1H, CHH), 2,53 - 2,63 (m, 1H, CHH), 2,81 - 2,99 (m, 1H, CHH), 4,11 - 4,44 (m, 4H, CHH, CHH, $CH_2$), 5,09 (dd, *J* = 5,1, 13,2 Hz, 1H, CHH), 5,20 (s, 2H, $CH_2$), 6,99 - 7,21 (m, 2H, Ar), 7,26 - 7,60 (m, 9H, Ar), 10,94 (s, 1H, NH), 12,27 (s, 1H, NH); $^{13}$C RMN (DMSO-$d_6$) δ 22,28, 31,16, 34,62, 45,06, 51,55, 69,35, 110,84, 114,90, 115,18, 118,22, 120,89, 121,58, 128,02, 128,88, 129,77, 129,93, 133,27, 134,82, 137,50, 153,38, 153,45, 167,97, 170,93, 172,78; LCMS MH = 481; Anál. Calc. para $C_{28}H_{24}N_4O_4$: C, 69,99; H, 5,03; N, 11,66; Observado: C, 69,97; H, 4,70; N, 11,58.

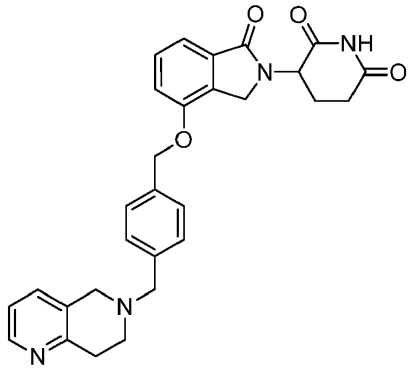
5.81 3-{4-[4-(OCTAHIDRO-ISOINDOL-2-ILMETIL)-BENCILOXI]-1-OXO-1,3-DIHIDRO-ISOINDOL-2-IL}-PIPERIDIN-2,6-DIONA



A la solución en $CH_3CN$ (10 ml) de 3-(4-(4-(bromometil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona (0,357 g, 0,805 mmol) se le añadieron clorhidrato de Cis-Octa hidroisoindol (0,195 g, 1,208 mmol) y N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (0,466 ml, 2,82 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una

noche. El disolvente se evaporó y el sólido de color blanquecino resultante se agitó en cloruro de metileno (100 ml), se lavó con bicarbonato sódico saturado (2 x 80 ml) y salmuera (50 ml), se secó y se concentró para dar un sólido de color blanquecino, que se purificó por columna de gel de sílice ($MeOH/CH_2Cl_2$) para dar 3-{4-[4-(Octahidro-isoindol-2-ilmetil)-benciloxi]-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-piperidin-2,6-diona en forma de un sólido de color blanco (20 mg, rendimiento del 5 %); p.f., no determinado. HPLC: Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 mm, 5 µm, 1 ml/min, 240 nm, gradiente de 10/90 a 70/30 durante 5 min, isocrática a 70/30 durante 5 min ($CH_3CN/H_3PO_4$ al 0,1 %), 5,17 min (97,7 %). $^1$H RMN (DMSO-$d_6$) δ 1,18 - 1,34 (m, 2H, $CH_2$), 1,35 - 1,62 (m, 6H, $CH_2$, $CH_2$, $CH_2$), 1,92 - 2,03 (m, 1H, CHH), 2,04 - 2,22 (m, 2H, $CH_2$), 2,36 - 2,48 (m, 1H, CHH), 2,53 - 2,80 (m, 4H, $CH_2$, CH, CHH), 2,83 - 3,00 (m, 1H, CHH), 3,58 - 3,86 (m, 2H, $CH_2$), 4,17 - 4,49 (m, 2H, $CH_2$), 5,11 (dd, *J* = 5,1, 13,2 Hz, 1H, NCH), 5,22 (s, 2H, $CH_2$), 7,26 - 7,54 (m, 7H, Ar), 10,97 (s, 1H, NH). $^{13}$C RMN (DMSO-$d_6$) δ 22,27, 22,36, 31,21, 36,52, 45,10, 51,59, 57,64, 69,41, 114,98, 115,23, 127,67, 129,81, 129,95, 133,32, 153,50, 168,01, 170,96, 172,82, LC/MS m/e = 488, Anál calc. para $C_{29}H_{33}N_3O_4$: C, 71,44; H, 6,82; N, 8,62.

5.82 3-(4-((4-((7,8-DIHIDRO-1,6-NAFTIRIDIN-6(5H)-IL)METIL)BENCIL)OXI)-1-OXOISOINDOLIN-2-IL)PIPERIDIN-2,6-DIONA



Etapa 1: 5-Amino-4-(4-((4-(bromometil)bencil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de (S)-metilo

Se suspendió 1,4-bis(Bromometil)benceno (2,71 g, 10,26 mmol) en acetonitrilo seco (40 ml). La suspensión se calentó hasta 60 ºC hasta que se produjo la disolución completa (~15 min). La temperatura se redujo a 50 ºC y a la solución se le añadió $K_2CO_3$ (0,473 g, 3,42 mmol) en forma de un sólido seguido de (S)-5-amino-4-(4-hidroxi-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (1 g, 3,42 mmol, preparación descrita en el presente documento). La suspensión de color blanco resultante se agitó a 50 ºC durante ~3 h, momento en el que el análisis por LCMS indicó que el material de partida de fenol se había consumido. La mezcla de reacción en bruto se agitó y se filtró con succión. El sólido restante en el matraz y en el embudo de filtro se aclaró con MeCM mínimo (~5 ml). El filtrado se concentró al vacío para dar 2,6 g de un sólido de color blanco. El sólido se disolvió en DCM mínimo y se purificó usando una columna ultrarrápida de $SiO_2$ (CombiFlash, columna prerrellenada de 40 g de $SiO_2$). La columna se eluyó con DCM al 100 % durante ~15 min, un gradiente en MeOH al 5 % en DCM durante 5 min, y después se mantuvo en MeOH al 5 % en DCM. Las fracciones se combinaron y se concentraron para dar (S) 5-amino-4-(4-(4-(bromometil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo en forma de un sólido de color blanco (1,3 g, rendimiento del 80 %): $^1$H RMN (DMSO-$d_6$) δ 1,94 - 2,34 (m, 4H, $CH_2$, $CH_2$), 3,50 (s, 3H, $CH_3$), 4,33 - 4,62 (m, 2H, $CH_2$), 4,72 (s, 2H, $CH_2$,), 5,25 (s, 2H, $CH_2$), 5,27 - 5,36 (m, 1H, CH), 7,19 (s a, 1H, NH), 7,23 - 7,36 (m, 2H, Ar), 7,40 - 7,70 (m, 6H, Ar, NH); LCMS: MH = 475, 477.

Etapa 2: (S)-3-(4-(4-(Bromometil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona

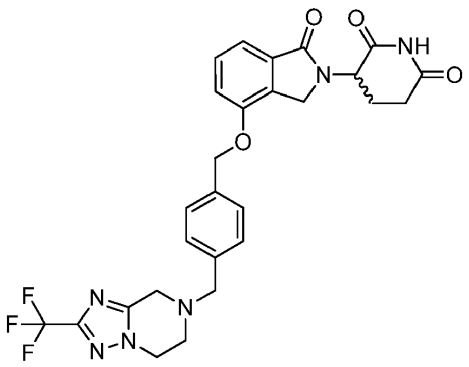
Se disolvió 5-amino-4-(4-(4-(bromometil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de (S)-metilo (2,05 g, 4,31 mmol) en THF (50 ml) y la solución se enfrió en un baño de hielo seco/acetona a -76 ºC. Mientras se agitaba, se añadió en una porción $KO^tBu$ sólido (0,532 g, 4,74 mmol) a la solución transparente. La mezcla de reacción se volvió de color amarillo pálido y se agitó durante ~90 min a -76 ºC. Se transfirió rápidamente una solución enfriada de HCl ac. 1 N (20 ml) a la mezcla de reacción, manteniendo la temperatura a -76 ºC. La mezcla se volvió inmediatamente de color blanco lechoso y el baño de $CO_2$ seco/acetona se retiró, permitiendo que la mezcla se calentase mientras estaba en agitación. La mezcla se concentró en un evaporador rotatorio para retirar la mayor parte de THF (concentrado a un volumen fijo a 160 mbar y baño de agua ~35 ºC). Tras la concentración de la mezcla de reacción, un sólido de color blanco se retiró por precipitación. La suspensión de color blanco se diluyó con más agua (~80 ml) y después se filtró por succión. La torta se lavó con mucha cantidad de agua (volumen de filtrado total ~150 ml) y se secó por succión. La torta se lavó con $Et_2O$ (~50 ml), se secó por succión y después se puso en un horno de vacío a 40 ºC durante una noche para dar (S)-3-(4-(4-(bromometil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona en forma de un sólido de color blanco (1,8 g, rendimiento del 94 %): HPLC: Waters Symmetry $C_{18}$, 5 µm, 3,9 x 150 mm, 1 ml/min, 240 nm, 50/50 de $CH_3CN/H_3PO_4$ al 0,1 %, 3,70 min (97,9 %); p.f.: 123-125 ºC; $^1$H RMN (DMSO-$d_6$) δ 1,89 - 2,05 (m, 1H, CHH), 2,32 - 2,48 (m, 1H, CHH), 2,52 - 2,64 (m, 1H, CHH), 2,78 - 3,04 (m, 1H, CHH), 4,26 (d, *J* = 17,6 Hz, 1H, CHH), 4,43 (d, *J* = 17,6 Hz, 1H, CHH), 4,72 (s, 2H, $CH_2$), 5,11 (dd, *J* = 5,0, 13,1 Hz, 1H, CH), 5,25 (s, 2H, $CH_2$), 7,24 - 7,36 (m, 2H, Ar), 7,41 - 7,54 (m, 5H, Ar), 10,83 - 11,07 (m, 1H, NH); $^{13}$C RMN (DMSO-$d_6$) δ 22,33, 31,18,

34,15, 45,06, 51,56, 69,12, 114,94, 115,28, 127,95, 128,33, 129,41, 129,80, 131,93, 133,31, 136,78, 153,36, 167,97, 170,95, 172,81; LCMS: MH = 443, 445. El sólido se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. La estereoquímica del producto de bromuro de bencilo se deduce a partir del rendimiento estereoquímico de los productos derivados de éste.

Etapa 3: 3-(4-((4-((7,8-Dihidro-1,6-naftiridin-6(5H)-il)metil)bencil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona

En un vial de centelleo de 20 ml se añadió MeCN (5 ml, 96 mmol) a una mezcla de 3-(4-(4-(bromometil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona (200 mg, 0,451 mmol) y 5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridina (72,6 mg, 0,541 mmol). A la mezcla se le añadió DIEA (0,236 ml, 1,354 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La suspensión se filtró. El sólido se lavó con $Et_2O$ y se secó en un horno de vacío para dar 3-(4-((4-((7,8-dihidro-1,6-naftiridin-6(5H)-il)metil)bencil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona en forma de un sólido de color blanco (198 mg, rendimiento del 88 %): p.f.: 163-165 ºC; HPLC: Waters Symmetry $C_{18}$, 5 µm, 3,9 x 150 mm, 1 ml/min, 240 nm, 15/85 de $CH_3CN/H_3PO_4$ al 0,1 %, 3,66 min (99,2 %); $^1$H RMN (DMSO-$d_6$) δ 1,90 - 2,05 (m, 1H, CHH), 2,34 - 2,48 (m, 1H, CHH), 2,52 - 2,64 (m, 1H, CHH), 2,70 - 2,82 (m, 2H, $CH_2$), 2,82 - 3,04 (m, 3H, CHH, $CH_2$), 3,57 (s, 2H, $CH_2$), 3,69 (s, 2H, $CH_2$), 4,26 (d, *J* = 17,4 Hz, 1H, CHH), 4,42 (d, *J* = 17,6 Hz, 1H, CHH), 5,11 (dd, *J* = 5,1, 13,2 Hz, 1H, CH), 5,24 (s, 2H, $CH_2O$), 7,12 (dd, *J* = 4,8, 7,6 Hz, 1H, Ar), 7,27 - 7,36 (m, 2H, Ar), 7,37 - 7,58 (m, 6H, Ar), 8,33 (dd, *J* = 1,5, 4,7 Hz, 1H, Ar), 10,97 (s, 1H, NH); $^{13}$C RMN (DMSO-$d_6$) δ 22,33, 31,18, 31,92, 45,07, 50,00, 51,56, 54,27, 61,14, 69,41, 114,97, 115,22, 120,95, 127,73, 128,79, 129,80, 129,83, 129,93, 133,30, 134,16, 135,35, 138,10, 147,15, 153,49, 154,40, 167,99, 170,96, 172,80; LCMS: MH = 497; Anál calc. para $C_{29}H_{28}N_4O_4$ + 1,14 $H_2O$: C, 67,36; H, 5,90; N, 10,83; Observado: C, 67,36; H, 5,93; N, 10,68.

5.83 3-(1-OXO-4-((4-((2-(TRIFLUOROMETIL)-5,6-DIHIDRO-[1,2,4]TRIAZOLO[1,5-A]PIRAZIN-7(8H)-IL)METIL)BENCIL)OXI)ISOINDOLIN-2-IL)PIPERIDIN-2,6-DIONA



Etapa 1: 3-[4-(4-Hidroximetil-benciloxi)-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-piperidin-2,6-diona

En un matraz de fondo redondo cargado con 5-amino-4-(4-hidroxi-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (5 g, 17,11 mmol), (4-(clorometil)fenil)metanol (2,81 g, 17,96 mmol), y carbonato potásico anhidro (2,60 g, 18,82 mmol), se añadió DMF (50 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente y el avance de la reacción estaba seguido de LCMS. Después de ~3 h, se añadió DIEA (3,29 ml, 18,82 mmol) y la reacción se agitó durante una noche. Después de ~18 h, se añadió KI sólido (1,6 g, 9,64 mmol) y la mezcla se calentó a 40 ºC y se agitó durante ~2 días. La mezcla de reacción, que contenía una mezcla del producto deseado y precursor de glutarimida sin ciclar, se calentó adicionalmente a 80 ºC durante ~30 h. La mezcla de reacción en bruto se enfrió a ta, se filtró en un embudo sinterizado, y los sólidos eliminados se lavaron con MeCN mínimo. El filtrado y los lavados combinados se concentraron en un evaporador rotatorio hasta que la DMF comenzó a destilarse. La mezcla concentrada se diluyó con HCl acuoso 1 N (~150 ml) y agua (~700 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 700 ml). La capa orgánica combinada se lavó con HCl 1 N (200 ml), $Na_2CO_3$ 1 N (2 x 300 ml), y salmuera. La solución se secó ($Na_2SO_4$) y se concentró al vacío hasta ~400 ml. Se añadió carbón activado (~11 g) y la suspensión se agitó durante ~15 min y se filtró en un lecho de Celite en un embudo sinterizado medio con succión. El filtrado transparente se concentró al vacío para dar un sólido de color blanquecino (4,1 g). El sólido se suspendió en MeCN (60 ml) con la ayuda de sonicación y calentamiento suave. La mezcla se calentó durante ~30 min a 60 ºC con agitación y después se dejó enfriar a temperatura ambiente. Se añadió $Et_2O$ (~30 ml) y la suspensión se agitó con sonicación intermitente. El sólido se recogió por filtración en un embudo sinterizado medio y la torta se lavó con más cantidad de $Et_2O$ y después se secó por succión. El sólido restante se secó en un horno de vacío a 40 ºC para dar 3-[4-(4-hidroximetil-benciloxi)-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-piperidin-2,6-diona en forma de un sólido de color blanco (3,4 g, rendimiento del 52 %): $^1$H RMN (DMSO-$d_6$) δ 1,90 - 2,04 (m, 1H, CHH), 2,34 - 2,49 (m, 1H, CHH), 2,57 (d, *J* = 18,1 Hz, 1H, CHH), 2,81 - 3,01 (m, 1H, CHH), 4,25 (d, *J* = 17,6 Hz, 1H, CHH), 4,41 (d, *J* = 17,4 Hz, 1H, CHH), 4,50 (d, *J* = 5,9 Hz, 2H, $CH_2$), 5,11 (dd, *J* = 5,1, 13,0 Hz, 1H, CH), 5,18 (t, *J* = 5,8 Hz, 1H, OH), 5,23 (s, 2H, $CH_2$), 7,28 - 7,39 (m, 4H, Ar), 7,41 - 7,56 (m, 3H, Ar), 10,96 (s, 1H, NH); LCMS: MH = 381.

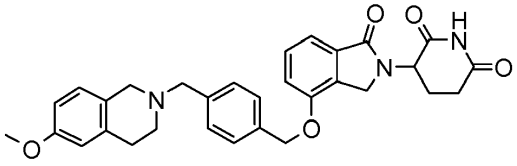
Etapa 2: 3-[4-(4-Bromometil-benciloxi)-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-piperidin-2,6-diona

A una suspensión bien agitada de 3-(4-(4-(hidroximetil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona (2,4 g, 6,31 mmol) en MeCN seco (40 ml) a 0 ºC, se le añadió $PBr_3$ (1,19 ml, 12,6 mmol) mediante una jeringa. A la mezcla agitada se le añadió bromuro de tetrabutil amonio (0,203 g, 0,631 mmol). Después de ~5 min, el baño de hielo se retiró y la mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante ~4,5 h. La mezcla de reacción se vertió en un matraz con agua (200 ml) sobre hielo. La suspensión espesa resultante se filtró en un embudo sinterizado medio con succión. El sólido residual en el matraz se transfirió al embudo con filtro con más cantidad de agua. La torta se lavó con abundante agua y hexanos (~150 ml) y después se secó por succión. El sólido se suspendió con $Et_2O$ (~50 ml), se agitó durante 10 min y después se recogió por filtración por succión. La torta se lavó con más cantidad de $Et_2O$ (~50 ml) y después se secó en un horno de vacío a 40 ºC durante una noche para dar 3-[4-(4-bromometil-benciloxi)-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-piperidin-2,6-diona en forma de un sólido de color blanco (2,61 g, 93 %): HPLC: Waters Symmetry $C_{18}$, 5 µm, 3,9 x 150 mm, 1 ml/min, 240 nm, 50/50 de $CH_3CN/H_3PO_4$ al 0,1 %, 3,78 min (96,6 %); 1H RMN (MeCN-$d_3$) δ 2,08 - 2,22 (m, *J* = 2,5, 5,2, 5,2, 12,8 Hz, 1H, CHH), 2,45 (cd, *J* = 4,9, 13,1 Hz, 1H, CHH), 2,62 - 2,94 (m, 2H, CHH, CHH), 4,31 (d, *J* = 17,0 Hz, 1H, CHH), 4,41 (d, *J* = 17,2 Hz, 1H, CHH), 4,62 (s, 2H, $CH_2$), 5,09 (dd, *J* = 5,1, 13,4 Hz, 1H, CH), 5,24 (s, 2H, $CH_2$), 7,24 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H, Ar), 7,38 (d, *J* = 7,0 Hz, 1H, Ar), 7,42 - 7,55 (m, 5H, Ar), 8,83 (s a, 1H, NH); $^{13}$C RMN (MeCN-$d_3$) δ 22,37, 30,89, 33,02, 44,83, 51,64, 69,26, 114,62, 115,21, 127,79, 129,01, 129,55, 130,12, 133,27, 136,87, 137,98, 153,52, 168,29, 170,13, 171,79; LCMS: MH = 443, 445.

Etapa 3: 3-(1-Oxo-4-((4-((2-(trifluorometil)-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-7(8H)-il)metil)bencil)oxi)isoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona

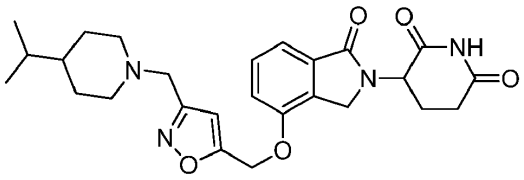
A una suspensión de (3-(4-(4-(bromometil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona (200 mg, 0,451 mmol)) y 2-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazina (95 mg, 0,496 mmol) en MeCN seco (5 ml, 96 mmol), se le añadió DIEA (0,197 ml, 1,128 mmol) y la suspensión de color blanco resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y se calentó a 40 ºC durante 4 horas más. La mezcla se enfrió a 0 ºC. La suspensión se filtró. El sólido se lavó con agua (~50 ml) y se secó en un horno de vacío a 50 ºC para dar 3-(1-oxo-4-((4-((2-(trifluorometil)-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-7(8H)-il)metil)bencil)oxi)isoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona en forma de un sólido de color blanco (135 mg, rendimiento del 54 %): HPLC: Waters Symmetry $C_{18}$, 5 µm, 3,9 x 150 mm, 1 ml/min, 240 nm, 40/60 de $CH_3CN/H_3PO_4$ al 0,1 %, 6,33 min (98,2 %); p.f.: 139-142 ºC; $^1$H RMN (DMSO-$d_6$) δ 1,89 - 2,05 (m, 1H, CHH), 2,34 - 2,48 (m, 1H, CHH), 2,57 (d, J = 19,1 Hz, 1H, CHH), 2,82 - 2,98 (m, 1H, CHH), 3,02 (t, *J* = 5,5 Hz, 2H, $CH_2$), 3,80 (s, 2H, $CH_2$), 3,82 (s, 2H, $CH_2$), 4,20 - 4,31 (m, 3H, CHH, $CH_2$), 4,42 (d, *J* = 17,6 Hz, 1H, CHH), 5,11 (dd, J = 5,1, 13,2 Hz, 1H, CH), 5,25 (s, 2H, $CH_2$), 7,30 - 7,36 (m, 2H, Ar), 7,38 - 7,44 (m, 2H, Ar), 7,45 - 7,54 (m, 3H, Ar), 10,96 (s, 1H, NH); $^{13}$C RMN (DMSO-$d_6$) δ 22,34, 31,16, 45,07, 46,54, 47,73, 49,17, 51,56, 59,42, 69,35, 114,99, 115,23, 127,80, 128,92, 129,80, 129,95, 133,30, 135,73, 137,05, 152,82, 153,46, 167,97, 170,95, 172,80; No se observaron dos señales de carbono (probablemente debido a la división de $CF_3$, y $CCF_3$); LCMS: MH = 555; Anál calc. para $C_{27}H_{25}F_3N_6O_4$ + 0,5 $H_2O$: C, 57,55; H, 4,65; N, 14,91; F, 10,11; Observado: C, 57,42; H, 4,32; N, 14,60; F, 9,92.

5.84 3-{4-[4-(6-METOXI-3,4-DIHIDRO-1H-ISOQUINOLIN-2-ILMETIL)-BENCILOXI]-1-OXO-1,3-DIHIDRO-ISOINDOL-2-IL}-PIPERIDIN-2,6-DIONA



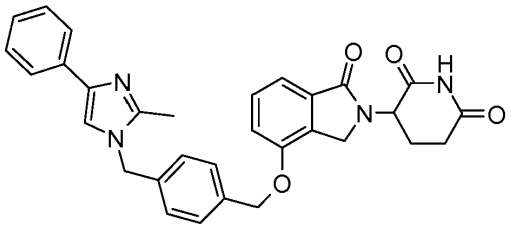
A la solución en $CH_3CN$ (10 ml) de 3-(4-(4-(bromometil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona (0,365 g, 0,823 mmol) se le añadieron clorhidrato de 6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (0,247 g, 1,235 mmol) y N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (0,408 ml, 2,470 mmol) a temperatura ambiente durante una noche. El disolvente se evaporó y el residuo se agitó en $CH_2Cl_2$ (100 ml), se lavó con $NaHCO_3$ sat. (2 x 30 ml) y salmuera (20 ml) y se evaporó para dar un aceite, que se purificó por columna de gel de sílice ($MeOH/CH_2Cl_2$) para dar 3-{4-[4-(6-Metoxi-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-ilmetil)-benciloxi]-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-piperidin-2,6-diona (0,26 g, rendimiento del 60 %); p.f., 169-171 ºC,. HPLC: Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 mm, 5 µm, 1 ml/min, 240 nm, gradiente de 10/90 a 70/30 en 5 min, isocrática a 70/30 durante 5 min ($CH_3CN/H_3PO_4$ al 0,1 %), 4,72 min (98,3 %). $^1$H RMN (DMSO-$d_6$) δ 1,90 - 2,06 (m, 1H, CHH), 2,32 - 2,46 (m, 1H, CHH), 2,53 - 2,71 (m, 3H, $CH_2$, CHH), 2,71 - 2,83 (m, 2H, $CH_2$), 2,83 - 3,02 (m, 1H, CHH), 3,46 (s a, 2H, $CH_2$), 3,55 - 3,81 (m, 5H, $CH_2$, $CH_3$), 4,18 - 4,50 (m, 2H, $CH_2$), 5,12 (dd, *J* = 5,2, 13,3 Hz, 1H, NCH), 5,23 (s a, 2H, $CH_2$), 6,58 - 6,74 (m, 2H, Ar), 6,89 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H, Ar), 7,24 - 7,62 (m, 7H, Ar), 10,98 (s a, 1H, NH). $^{13}$C RMN (DMSO-$d_6$) δ 22,36, 28,94, 31,21, 45,10, 50,12, 51,58, 54,92, 61,51, 69,45, 111,91, 112,93, 114,97, 115,24, 126,73, 127,26, 127,72, 128,82, 129,81, 129,94, 131,81, 133,31, 135,22, 138,28, 153,51, 157,45, 168,01, 169,07, 170,96, 172,83, LC/MS m/e = 526, Anál calc. para $C_{31}H_{31}N_3O_5$ (+1,1 $H_2O$): C, 68,27; H, 6,14; N, 7,70, Observado: C, 68,08; H, 5,92; N, 7,47.

5.85 3-(4-((3-((4-ISOPROPILPIPERIDIN-1-IL)METIL)ISOXAZOL-5-IL)METOXI)-1-OXOISOINDOLIN-2-IL)PIPERIDIN-2,6-DIONA



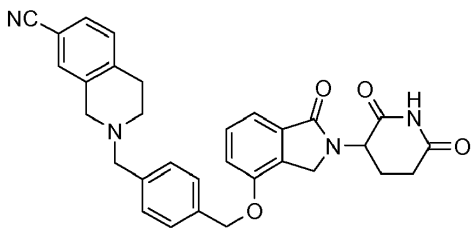
Una mezcla de metanosulfonato de (5-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-4-iloxi)metil)isoxazol-3-il)metilo (0,28 g, 0,623 mmol) en acetonitrilo (10 ml) se agitó a temperatura ambiente. Se añadieron 4-isopropilpiperidina (0,095 g, 0,748 mmol) y DIEA (0,11 g, 0,810 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Después, la mezcla se evaporó al vacío. El residuo se repartió entre EtOAc (75 ml) y agua (75 ml), y la fase orgánica se lavó con agua (75 ml). Después, la fase orgánica se extrajo con HCl 1 N (2 x 50 ml). Los extractos acuosos combinados se lavaron con EtOAc (75 ml) y después se hicieron básicos con carbonato sódico sólido, y la mezcla resultante se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (75 ml), se secaron ($MgSO_4$) y se evaporaron, proporcionando 180 mg (60 %) en forma de un sólido de color blanco; p.f. 173-175 ºC. HPLC: Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 mm, 5 µm, 1 ml/min, 240 nm, gradiente de 10/90 a 90/10 de $CH_3CN/H_3PO_4$ al 0,1 % en 10 min: 5,65 (96,83 %). $^1$H RMN (DMSO-$d_6$) δ 0,83 (d, *J* = 6,6 Hz, 6H), 0,97 (s a, 1H), 1,09 - 1,24 (m, 2H), 1,30 - 1,46 (m, 1H), 1,58 (d, *J* = 11,9 Hz, 2H), 1,80 - 2,06 (m, 3H), 2,36 - 2,47 (m, 1H), 2,52 - 2,64 (m, 1H), 2,72 - 3,01 (m, 3H), 3,41 - 3,63 (m, 2H), 4,25 (d, *J* = 17,6 Hz, 1H), 4,41 (d, *J* = 17,6 Hz, 1H), 5,11 (dd, *J* = 5,0, 13,1 Hz, 1H), 5,43 (s, 2H), 6,62 (s, 1H), 7,39 (t, *J* = 7,0 Hz, 2H), 7,46 - 7,57 (m, 1H), 10,97 (s, 1H). $^{13}$C RMN (DMSO-$d_6$) δ 19,62, 22,35, 28,69, 31,21, 31,85, 41,46, 45,05, 51,61, 52,58, 53,49, 60,72, 104,57, 115,11, 115,99, 129,85, 129,98, 133,51, 152,67, 161,50, 167,12, 167,82, 170,92, 172,80, Anál. Calc. para $C_{26}H_{32}N_4O_5$ + 0,2 $H_2O$: C, 64,50 %; H, 6,75 %; N, 11,57 %; Observado: C, 64,48 %; H, 6,73 %; N, 11,31 %.

5.86 3-{4-[4-(2-METIL-4-FENIL-IMIDAZOL-1-ILMETIL)-BENCILOXI]-1-OXO-1,3-DIHIDRO-ISOINDOL-2-IL}-PIPERIDIN-2,6-DIONA



A la solución agitada de 2-metil-4-fenil-1H-imidazol (157 mg, 0,99 mmol) en Acetonitrilo (15 ml) se le añadieron 3-(4-(4-(bromometil)benciloxi)-1-oxoisoindolin -2-il)piperidin-2,6-diona (400 mg, 0,9 mmol) y DIPEA (0,24 ml, 1,35 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 días antes de que la mezcla de reacción se diluyera por EtOAc (40 ml) y $NaHCO_3$ (ac., sat., 20 ml). La mezcla se extrajo. Se formó parte del sólido y la mezcla se filtró. Y el sólido se disolvió en DCM (20 ml) y MeOH (5 ml). Todas las capas orgánicas se combinaron, se secaron por $MgSO_4$ y se concentraron. El residuo se purificó por ISCO para dar 3-{4-[4-(2-Metil-4-fenil-imidazol-1-ilmetil)-benciloxi]-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-piperidin-2,6-diona en forma de un sólido de color blanco (310 mg, rendimiento del 66 %). HPLC: Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 mm, 5 µm, 1 ml/min, 240 nm, 25/75, ($CH_3CN/H_3PO_4$ al 0,1 %), 5,26 min (99,6 %); p.f.: 270-272 ºC; $^1$H RMN (DMSO-$d_6$) δ 1,91 - 2,03 (m, 1H, CHH), 2,30 (s, 3H, $CH_3$), 2,43 (dd, *J* = 4,3, 13,0 Hz, 1H, CHH), 2,53 - 2,63 (m, 1H, CHH), 2,82 - 2,97 (m, 1H, CHH), 4,23 (d, *J* = 17,6 Hz, 1H, CHH), 4,39 (d, J = 17,6 Hz, 1H, CHH), 5,04 - 5,16 (m, 1H, CHH), 5,18 (s, 2H, $CH_2$), 5,23 (s, 2H, $CH_2$), 7,10 - 7,20 (m, 1H, Ar), 7,20 - 7,26 (m, *J* = 8,1 Hz, 2H, Ar), 7,26 - 7,36 (m, 4H, Ar), 7,42 - 7,54 (m, 3H, Ar), 7,62 (s, 1H, NH), 7,64 - 7,75 (m, 2H, Ar), 10,96 (s, 1H, NH); $^{13}$C RMN (DMSO-$d_6$) δ 12,76, 22,31, 31,16, 45,04, 48,59, 51,55, 69,17, 114,93, 115,25, 116,49, 123,92, 125,88, 127,15, 128,14, 128,36, 129,78, 129,95, 133,30, 134,58, 135,98, 137,15, 138,50, 144,57, 153,39, 167,97, 170,93, 172,80; LCMS MH = 521; Anál. Calc. para $C_{31}H_{28}N_4O_4$+0,3 $H_2O$ : C, 70,79; H, 5,48; N, 10,65; Observado: C, 70,68; H, 5,21; N, 10,52. La estructura regioisomérica se confirmó por ROESY.

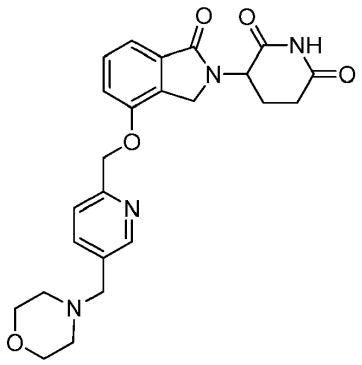
5.87 2-{4-[2-(2,6-DIOXO-PIPERIDIN-3-IL)-1-OXO-2,3-DIHIDRO-1H-ISOINDOL-4-ILOXIMETIL]-BENCIL}-1,2,3,4-TETRAHIDROISOQUINOLIN-7-CARBONITRILO



A la solución en $CH_3CN$ (10 ml) de 3-(4-(4-(bromometil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona (0,358 g,

0,808 mmol) se le añadió 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-carbonitrilo (0,192 g, 1,211 mmol), y se formó una suspensión. Después, se añadió N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (0,267 ml, 1,615 mmol), que se convirtió en una solución transparente. Se volvió turbia de nuevo en 10 minutos. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El disolvente se evaporó, al sólido resultante se le añadió éter (30 ml), se agitó, se filtró, y el filtro se purificó por columna de gel de sílice ($MeOH/CH_2Cl_2$) para dar 2-{4-[2-(2,6-Dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-iloximetil]-bencil}-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-7-carbonitrilo (0,324 g, rendimiento del 77 %); p.f., 145-147 ºC. HPLC: Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 mm, 5 µm, 1 ml/min, 240 nm, gradiente de 10/90 a 90/10 en 5 min, isocrática a 90/10 durante 5 min ($CH_3CN/H_3PO_4$ al 0,1 %), 4,62 min (95,8 %). $^1$H RMN (DMSO-$d_6$) δ 1,92 - 2,06 (m, 1H, CHH), 2,35 - 2,48 (m, 1H, CHH), 2,53 - 2,64 (m, 1H, CHH), 2,64 - 2,75 (m, 2H, $CH_2$), 2,82 - 3,00 (m, 3H, CHH, $CH_2$), 3,58 (s, 2H, $CH_2$), 3,67 (s, 2H, $CH_2$), 4,20 - 4,48 (m, 2H, $CH_2$), 5,12 (dd, *J* = 5,1, 13,2 Hz, 1H, NCH), 5,24 (s, 2H, $CH_2$), 7,26 - 7,42 (m, 5H, Ar), 7,43 - 7,61 (m, 5H, Ar), 10,97 (s, 1H, NH). $^{13}$C RMN (DMSO-$d_6$) δ 28,88, 31,20, 45,09, 49,39, 61,14, 69,42, 108,23, 114,98, 115,24, 119,01, 127,77, 128,80, 129,49, 129,69, 129,82, 129,94, 130,32, 133,31, 135,38, 136,40, 137,99, 140,51, 153,51, 168,01, 170,98, 172,83, LC/MS m/e = 521, Anál calc. para $C_{31}H_{28}N_4O_4$ (+0,8 $H_2O$): C, 69,60; H, 5,58; N, 10,47, Observado: C, 69,21; H, 5,21; N, 10,22.

5.88 3-(4-((5-(MORFOLINOMETIL)PIRIDIN-2-IL)METOXI)-1-OXOISOINDOLIN-2-IL)PIPERIDIN-2,6-DIONA



Etapa 1: Se añadió una solución de 5-(clorometil)picolinato de metilo (3,00 g, 16,14 mmol) en acetonitrilo (30 ml) a morfolina (4,5 ml, 51,7 mmol). La solución oscura resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se diluyó con $Et_2O$ (~100 ml) y el sólido que se formó se retiró por filtración. El filtrado se concentró y el residuo oleoso se repartió entre EtOAc (125 ml) y $NaHCO_3$ 1 N (50 ml). La capa acuosa se lavó con más EtOAc (~100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron ($Na_2SO_4$), y se concentraron al vacío para dar 5-(morfolinometil)picolinato de metilo en forma de un aceite de color oscuro (3,4 g, rendimiento del 89 %). $^1$H RMN (DMSO-$d_6$) δ 2,29 - 2,42 (m, 4H, $CH_2$, $CH_2$), 3,54 - 3,61 (m, 6H, $CH_2$, $CH_2$, $CH_2$), 3,88 (s, 3H, $CH_3$), 7,91 (dd, *J* = 2,2, 8,0 Hz, 1H, Pir), 8,03 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H, Pir), 8,64 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H, Pir); $^{13}$C RMN (DMSO-$d_6$) δ 52,28, 53,02, 59,03, 66,08, 124,51, 137,47, 137,57, 146,28, 150,08, 165,11. El producto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

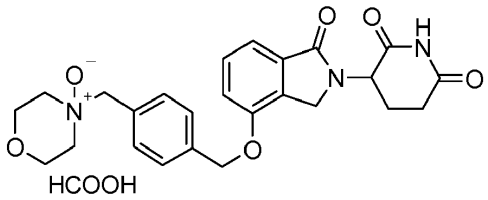
Etapa 2: A una solución bien agitada de 5-(morfolinometil)picolinato de metilo (3,4 g, 14,39 mmol) en THF (30 ml) a 2 ºC (en baño de hielo), se añadió una solución 1 M de hidruro de litio y aluminio (15,83 ml, 15,83 mmol) en THF mediante una jeringa. Se desprendió gas y la mezcla de reacción cambiada se agitó a ~ 2 ºC durante ~1 h. La reacción se interrumpió mediante la adición lenta de $NaHCO_3$ 1 N (20 ml) a 0 ºC y después se diluyó con EtOAc (~300 ml) y $H_2O$ (100 ml). La mezcla se agitó y después se añadió una solución ac. 1 N de sal de Rochelle para descomponer la emulsión. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (300 ml). La capa acuosa se saturó con NaCl sólido y se extrajo una vez más con EtOAc. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera mínima, se secó ($Na_2SO_4$) y se concentró al vacío para dar el (5-(morfolinometil)piridin-2-il)metanol en bruto en forma de un aceite de color naranja (1,7 g, rendimiento en bruto del 56 %). El producto en bruto se usó en la siguiente etapa sin purificación. $^1$H RMN (DMSO-$d_6$) δ 2,30 - 2,38 (m, 4H, $CH_2$, $CH_2$), 3,47 (s, 2H, $CH_2$), 3,51 - 3,63 (m, 4H, $CH_2$, $CH_2$), 4,54 (d, *J* = 5,5 Hz, 2H, $CH_2OH$), 5,36 (t, *J* = 5,8 Hz, 1H, OH), 7,42 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H, Pir), 7,70 (dd, *J* = 2,2, 8,0 Hz, 1H, Pir), 8,38 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H, Pir).

Etapa 3: Se suspendieron 5-amino-4-(4-hidroxi-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (1,0 g, 3,42 mmol) y trifenil fosfina en poliestireno (1,6 mmol/g de resina) (4,28 g, 6,84 mmol) en THF (30 ml) a temperatura ambiente. La resina se dejó hinchar con agitación suave durante aproximadamente 5 minutos, después la mezcla se enfrió en baño de hielo a 0 ºC y se añadió DIAD (1,330 ml, 6,84 mmol) usando una jeringa de manera rápida gota a gota. Después de aproximadamente 10 minutos, se añadió (5-(morfolinometil)piridin-2-il)metanol (1,069 g, 5,13 mmol) en THF (5 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente. Después de aproximadamente 1,5 h, la resina se filtró en un embudo sinterizado grueso y la resina se aclaró 3 veces con ciclos sucesivos de expansión/retracción (lavados de DCM/MeOH). El filtrado (color ámbar) se concentró al vacío para dar el 5-amino-4-(4-((5-(morfolinometil)piridin-2-il)metoxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo en bruto en forma de un aceite de color pardo (3,3 g). El producto en bruto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 4: A una solución agitada de 5-amino-4-(4-((5-(morfolinometil)piridin-2-il)metoxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-

oxopentanoato de metilo en bruto (1 g, 1,036 mmol) en THF seco (10 ml) a 0 ºC (baño de hielo) se le añadió terc-butóxido potásico (0,233 g, 2,072 mmol). La mezcla resultante se agitó a 0 ºC durante ~10 min, después se dejó calentar hasta ta. Después de ~3 h, la mezcla de reacción se transfirió a una solución enfriada de AcOH al 20 % en MeCN (~50 ml) sobre hielo. La solución resultante se concentró a sequedad y el residuo oleoso de color pardo se repartió entre EtOAc (150 ml) y $NaHCO_3$ 1 N (35 ml). La capa acuosa se extrajo con más cantidad de EtOAc (~150 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó ($Na_2SO_4$), y se concentró a sequedad para dar un sólido vítreo. El sólido se recristalizó en MeCN/$Et_2O$, se filtró y se lavó con más cantidad de $Et_2O$ para dar 3-(4-((5-(morfolinometil)piridin-2-il)metoxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona en forma de un sólido de color castaño claro (78 mg, rendimiento del 17 %): HPLC: Waters Symmetry $C_{18}$, 5 µm, 3,9 x 150 mm, 1 ml/min, 240 nm, 10/90 de $CH_3CN/H_3PO_4$ al 0,1 %, 6,45 min (97,3 %); p.f.: 194-196 ºC; $^1$H RMN (DMSO-$d_6$) δ 1,91 - 2,05 (m, 1H, CHH), 2,30 - 2,41 (m, 4H, $CH_2$, $CH_2$), 2,40 - 2,48 (m, 1H, CHH), 2,55 - 2,67 (m, 1H, CHH), 2,82 - 3,01 (m, 1H, CHH), 3,51 (s a, 2H, $CH_2N$), 3,53 - 3,70 (m, 4H, $CH_2$, $CH_2$), 4,30 (d, *J* = 17,6 Hz, 1H, CHH), 4,46 (d, *J* = 17,6 Hz, 1H, CHH), 5,12 (dd, *J* = 5,1, 13,2 Hz, 1H, CH), 5,31 (s, 2H, $CH_2O$), 7,25 - 7,39 (m, 2H, Ar), 7,43 - 7,52 (m, 1H, Ar), 7,55 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H, Ar), 7,76 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H, Ar), 8,50 (s, 1H, Ar), 10,98 (s, 1H, NH); $^{13}$C RMN (DMSO-$d_6$) δ 22,36, 31,16, 45,06, 51,56, 52,96, 59,16, 66,08, 70,37, 114,96, 115,41, 121,31, 129,84, 129,92, 132,53, 133,34, 137,50, 149,56, 153,27, 155,02, 167,94, 170,96, 172,83; LCMS: MH = 451; Anál. calc. para: $C_{24}H_{26}N_4O_5$: C, 63,99; H, 5,82; N, 12,44; Observado: C, 58,77; H, 5,34; N, 11,46; Cl, 1,10.

5.89 ÁCIDO FÓRMICO DE ÉSTER METÍLICO DEL ÁCIDO 4-CARBAMOIL-4-(4-HIDROXI-1-OXO-1,3-DIHIDRO-ISOINDOL-2-IL)-BUTÍRICO




Etapa 1: Preparación de éster metílico del ácido 4-carbamoil-4-[4-(4-morfolin-4-ilmetil-benciloxi)-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-butírico

Se añadió trifenilfosfeno soportado con polímero (1,6 mmol/g, 3,0 g, 3,78 mmol) a una solución agitada de éster metílico del ácido 4-carbamoil-4-(4-hidroxi-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-butírico (0,50 g, 1,72 mmol) en THF (30 ml) a 0 ºC. Después de 5 minutos, se añadió diazen-1,2-dicarboxilato de diisopropilo (0,75 ml, 3,78 mmol). Después de 30 minutos, se añadió (4-morfolin-4-ilmetil-fenil)-metanol (0,71 g, 3,43 mmol). La mezcla se agitó durante una noche a temperatura ambiente, después se filtró, se lavó con MeOH (10 ml), cloruro de metileno (10 ml), y se repitió tres veces más con MeOH (10 ml), cloruro de metileno (10 ml). El filtrado combinado se evaporó al vacío para dar un aceite, que se purificó por cromatografía ISCO en columna ultrarrápida (120 g, gradiente de MeOH/$CH_2Cl_2$ del 0 % al 5 % en 60 min) para dar éster metílico del ácido 4-carbamoil-4-[4-(4-morfolin-4-ilmetil-benciloxi)-1-oxo-1,3-dihidroisoindol-2-il]-butírico en forma de un sólido de color blanco espumoso (0,62 g, rendimiento del 75 %). Se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 2: Preparación de 3-[4-(4-Morfolin-4-ilmetil-benciloxi)-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-piperidin-2,6-diona

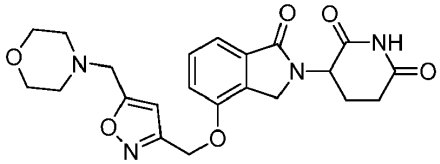
Se añadió terc-butóxido potásico (0,14 g, 1,25 mmol) a una solución agitada de éster metílico del ácido 4-carbamoil-4-[4-(4-morfolin-4-ilmetil-benciloxi)-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-butírico (0,60 g, 1,25 mmol) en THF (15 ml) a 0 ºC durante 10 minutos. La mezcla se inactivó con un par de pipetas de HCl 1 N y se neutralizó con bicarbonato sódico saturado a pH = 8. La mezcla era acetato de etilo (3 x 20 ml). Las fases de acetato de etilo combinadas se evaporaron y después se purificaron por cromatografía en columna ultrarrápida ISCO (40 g, gradiente de MeOH/$CH_2Cl_2$ del 0 % al 5 % en 40 min) para dar 3-[4-(4-Morfolin-4-ilmetil-benciloxi)-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-piperidin-2,6-diona en forma de un sólido de color blanquecino (0,13 g, rendimiento del 23 %); p.f., 208-210 ºC. HPLC: Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 mm, 5 µm, 1 ml/min, 240 nm, isocrática a 15/85 en 10 min ($CH_3CN/H_3PO_4$ al 0,1 %): $t_R$ = 3,86 min (98,1 %). LC/MS (Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, 0,8 ml/min, 1,7 µm, gradiente de 5/95 a 85/15 en 5 min, isocrática a 85/15 durante 1 min ($CH_3CN$/HCOOH al 0,1 %: agua/HCOOH al 0,1 %)): m/e = 450. $^1$H RMN (DMSO-$d_6$) d 1,90 - 2,05 (m, 1H, CH), 2,28 - 2,40 (m, 4H, $_2CH_2$), 2,40 - 2,46 (m, 1H, CH), 2,54 - 2,65 (m, 1H, CH), 2,82 - 3,00 (m, 1H, CH), 3,46 (s, 2H, $CH_2$), 3,51 - 3,65 (m, 4H, $_2CH_2$), 4,20 - 4,48 (m, 2H, $ArCH_2$), 5,11 (dd, *J* = 5,1, 13,2 Hz, 1H, NCH), 5,23 (s, 2H, $ArCH_2O$), 7,33 (d, *J* = 7,6 Hz, 4H, Arh), 7,39 - 7,55 (m, 3H, ArH), 10,97 (s, 1H, NH). $^{13}$C RMN (DMSO-$d_6$) d 22,36, 31,20, 45,09, 51,58, 53,14, 62,10, 66,17, 69,41, 114,98, 115,24, 127,65, 128,99, 129,82, 129,95, 133,32, 135,30, 137,70, 153,50, 167,99, 170,98, 172,83, Anál calc. para $C_{25}H_{27}N_3O_5$, C, 66,80; H, 6,05; N, 9,35, Observado: C, 66,49; H, 5,90; N, 9,29.

Etapa 3: Preparación de ácido fórmico de éster metílico del ácido 4-carbamoil-4-(4-hidroxi-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-butírico

Se añadió peróxido de hidrógeno (10,24 g, 90,2 mmol) a una solución agitada de 3-(4-(4-(morfolinometil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona (0,507 g, 1,128 mmol) en acetonitrilo (30 ml) y agua (10 ml) a temperatura

ambiente. La solución se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó por HPLC preparativa (MeCN/agua, con HCOOH al 0,1 %) para dar ácido fórmico de éster metílico del ácido 4-carbamoil-4-(4-hidroxi-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-butírico (0,23 g, rendimiento del 44 %); p.f., 154-156 ºC. HPLC: Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 mm, 5 µm, 1 ml/min, 240 nm, gradiente de 10/90 a 90/10 en 5 min, isocrática a 90/10 durante 5 min ($CH_3CN/H_3PO_4$ al 0,1 %), 4,35 min (98,7 %). $^1$H RMN (DMSO-$d_6$) δ 1,91 - 2,05 (m, 1H, CHH), 2,35 - 2,48 (m, 1H, CHH), 2,53 - 2,65 (m, 1H, CHH), 2,83 - 2,99 (m, 1H, CHH), 3,04 (d, *J* = 12,3 Hz, 2H, $CH_2$), 3,54 (td, *J* = 3,8, 11,8 Hz, 2H, $CH_2$), 3,71 - 3,82 (m, 2H, $CH_2$), 3,92 - 4,07 (m, 2H, $CH_2$), 4,22 - 4,49 (m, 2H, $CH_2$), 4,63 (s, 2H, $CH_2$), 5,11 (dd, *J* = 5,2, 13,3 Hz, 1H, NCH), 5,28 (s, 2H, $CH_2$), 7,29 - 7,38 (m, 2H, Ar), 7,44 - 7,66 (m, 5H, Ar), 11,02 (s, 1H, NH). $^{13}$C RMN (DMSO-$d_6$) δ 22,38, 31,20, 45,08, 51,59, 60,67, 62,05, 69,15, 71,81, 114,95, 115,33, 127,21, 128,77, 129,84, 129,97, 133,12, 133,35, 137,87, 153,40, 164,93, 167,98, 170,98, 172,83, LC/MS m/e = 466, Anál calc. para $C_{25}H_{27}N_3O_6$((+1,0HCOOH, +1,3$H_2O$): C, 58,38; H, 5,95; N, 7,85, Observado: C, 58,21; H, 6,30; N, 7,81.

5.90 3-(4-((5-(MORFOLINOMETIL)ISOXAZOL-3-IL)METOXI)-1-OXOISOINDOLIN-2-IL)PIPERIDIN-2,6-DIONA



Etapa 1: Se disolvió 5-(hidroximetil)isoxazol-3-carboxilato de etilo (2 g, 11,69 mmol) en DCM (30 ml) y se añadieron trifenilfosfina (3,37 g, 12,85 mmol) y $CBr_4$ (3,68 g, 11,10 mmol) a 0 ºC La mezcla se agitó durante 2 horas a 0 ºC. La mezcla se concentró al vacío, el residuo se purificó por ISCO (columna de 80 g, acetato de etilo en hexanos gradiente de 0-20 % en 40 min) para dar 5-(bromometil)isoxazol-3-carboxilato de etilo (2,5 g, rendimiento del 91 %); $^1$H RMN (CLOROFORMO-d) δ 1,43 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H, $CH_3$), 4,46 (c, *J* = 7,2 Hz, 2H, $CH_2$), 4,50 (s, 2H, $CH_2$), 6,74 (s, 1H, Ar).

Etapa 2: La mezcla de 5-(bromometil)isoxazol-3-carboxilato de etilo (2,3 g, 9,83 mmol), morfolina (1,284 ml, 14,74 mmol) y trietil amina (2,055 ml, 14,74 mmol) en acetonitrilo se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El disolvente se evaporó a sequedad al vacío, el residuo se repartió entre acetato de etilo (100 ml) y bicarbonato sódico saturado (30 ml), la capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, el disolvente se retiró a presión reducida para dar 5-(morfolinometil)isoxazol-3-carboxilato de etilo (2,3 g, rendimiento del 95 %); $^1$H RMN (CLOROFORMO-d) δ 1,43 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H, $CH_3$), 2,45 - 2,64 (m, 4H, $CH_2$, $CH_2$), 3,67 - 3,81 (m, 6H, $CH_2$, $CH_2$, $CH_2$), 4,45 (c, *J* = 7,2 Hz, 2H, $CH_2$), 6,65 (s, 1H, Ar).

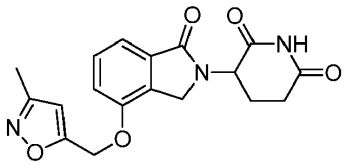
Etapa 3: A la solución de 5-(morfolinometil)isoxazol-3-carboxilato de etilo (2,3 g, 9,57 mmol) en THF (50 ml) se le añadió Dibal-H (28,7 ml, 28,7 mmol) a 0 ºC. La mezcla formada se calentó hasta la temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente. La mezcla se inactivó con sal de Rochelle 1 M y se extrajo con EtOAc (3 x 50) ml, la capa orgánica combinada se lavó con bicarbonato sódico saturado y salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio. El disolvente orgánico se evaporó para dar (5-(morfolinometil)isoxazol-3-il)metanol (1,48 g, rendimiento del 78 %); $^1$H RMN (CLOROFORMO-d) δ 2,50 - 2,66 (m, 4H, $CH_2$), 3,70 (s, 2H, $CH_2$), 3,72 - 3,82 (m, 4H, $CH_2$, $CH_2$), 4,76 (s a, 2H, $CH_2$), 6,29 (s, 1H, Ar).

Etapa 3: Una mezcla de (5-(morfolinometil)isoxazol-3-il)metanol (740 mg, 3,73 mmol), 5-amino-4-(4-hidroxi-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (1091 mg, 3,73 mmol) y trifenilfosfina soportada con polímero (1,86 g, 5,6 mmol, 3 mmol/g) en THF (100 ml) se enfrió a 0 ºC, y se añadió DIAD (1132 mg, 5,6 mmol). La mezcla formada se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se filtró a través de celite, la resina se lavó con acetato de etilo (5 x 200 ml), la capa orgánica combinada se evaporó a sequedad, el residuo se purificó por ISCO (columna de 80 g, MeOH en DCM gradiente del 0-5 % en 50 min) para dar 5-amino-4-(4-((5-(morfolinometil)isoxazol-3-il)metoxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (600 mg, rendimiento del 34 %); $^1$H RMN (DMSO-$d_6$) δ 1,98 - 2,32 (m, 4H, $CH_2$,$CH_2$), 2,36 - 2,45 (m, 4H, $CH_2$,$CH_2$), 3,50 (s, 3H, $CH_3$), 3,53 - 3,62 (m, 4H, $CH_2$,$CH_2$), 3,69 (s, 2H, $CH_2$), 4,29 - 4,60 (m, 2H, $CH_2$), 4,66 - 4,82 (m, 1H, CH), 5,33 (s, 2H, $CH_2$), 6,59 (s, 1H, Ar), 7,19 (s, 1H, NH*H*), 7,33 (dd, *J* = 4,2, 7,6 Hz, 2H, Ar), 7,47 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H, Ar), 7,59 (s, 1H, NH*H*.

Etapa 4: A una mezcla de 5-amino-4-(4-((5-(morfolinometil)isoxazol-3-il)metoxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (580 mg, 1,228 mmol) en THF (30 ml) se le añadió terc-butóxido potásico (152 mg, 1,350 mmol) a 0 ºC. La mezcla formada se agitó a 0 ºC durante 0,5 horas y se calentó hasta la temperatura ambiente en 0,5 horas. La reacción se interrumpió con HCl (1 N, 3 ml), se evaporó al vacío THF, se añadió bicarbonato sódico saturado (20 ml), el precipitado formado se recogió por filtración y se suspendió de nuevo en acetonitrilo (7 ml) para dar 3-(4-((5-(morfolinometil)isoxazol-3-il)metoxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona en forma de un sólido de color blanco (325 mg, rendimiento del 60); p.f. 218-220 ºC. HPLC: (Waters Xterra C-18, 3,9 x 150 mm, 5 µm, 1 ml/min, 240 nm, 25/75 de $CH_3CN/HCOONH_4$ al 0,1 %): 3,45 (98,98 %). $^1$H RMN (DMSO-$d_6$) δ 1,86 - 2,08 (m, 1H), 2,31 - 2,48 (m, 5H), 2,52 - 2,68 (m, 1H), 2,81 - 3,01 (m, 1H), 3,48 - 3,64 (m, 4H), 3,69 (s, 2H), 4,26 (d, *J* = 17,6 Hz, 1H), 4,34 - 4,53 (m, *J* = 17,6 Hz, 1H), 5,11 (dd, *J* = 5,1, 13,2 Hz, 1H), 5,34 (s, 2H), 6,57 (s, 1H), 7,25 - 7,43 (m, 2H), 7,44 - 7,59 (m, 1H), 10,98 (s, 1H). $^{13}$C RMN (DMSO-$d_6$) δ 22,38, 31,20, 45,03, 51,61, 52,51, 52,73, 61,62, 66,03, 103,25, 115,13,

115,83, 129,87, 130,01, 133,42, 152,95, 160,09, 167,86, 169,84, 170,94, 172,82, Anál. Calc. para $C_{22}H_{24}N_4O_6$:C, 59,99 %; H, 5,49 %; N, 12,72 %; Observado: C, 59,00 %; H, 5,03 %; N, 12,14 %.

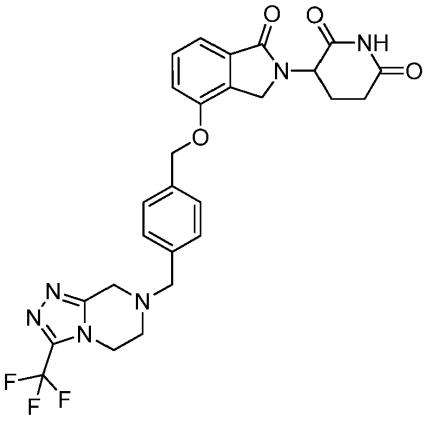
5.91 3-(4-((3-METILISOXAZOL-5-IL)METOXI)-1-OXOISOINDOLIN-2-IL)PIPERIDIN-2,6-DIONA



Etapa 1: Una mezcla de 5-amino-4-(4-hidroxi-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (1 g, 3,42 mmol) y (3-metilisoxazol-5-il)metanol (0,387 g, 3,42 mmol) en THF (50 ml) se enfrió a 0 ºC. Se añadió trifenilfosfina, unida a polímero, 3 mmol/g (2,3 g, 6,84 mmol) seguido de DIAD (1,347 ml, 6,84 mmol). El baño de hielo se dejó derretir y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla se evaporó a sequedad y el residuo se cargó en seco directamente sobre una columna de gel de sílice, realizando un gradiente de hexanos-EtOAc. El producto eluyó en EtOAc al 100 %, y el rendimiento de la mezcla en bruto obtenida de este modo fue de 0,75 g (57 %).

Etapa 2: El residuo de la etapa 1 se disolvió en THF (50 ml) y se enfrió a 0 ºC. Después, se añadió terc-butóxido potásico (0,230 g, 2,053 mmol). Después de 30 min, la reacción se interrumpió mediante la adición de AcOH (0,5 ml) y la mezcla se evaporó al vacío. Después, la mezcla se suspendió en una mezcla de EtOAc (100 ml) y una solución acuosa al 10 % de carbonato sódico (100 ml), y esta mezcla bifásica se agitó durante 1 h, y después se filtró, y el filtro se lavó con agua (50 ml) y acetato de etilo (50 ml). Después del secado al vacío, el producto se obtuvo en forma de un sólido de color blanco, 510 mg, en rendimiento del 42 %; p.f. 278 -280 ºC. HPLC: Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 mm, 5 µm, 1 ml/min, 240 nm, 30/70 de $CH_3CN/H_3PO_4$ al 0,1 %: 3,27 (96,63 %). $^1$H RMN (DMSO-$d_6$) δ 1,91 - 2,07 (m, 1H), 2,24 (s, 3H), 2,34 - 2,48 (m, 1H), 2,52 - 2,68 (m, 1H), 2,80 - 3,01 (m, 1H), 4,24 (d, *J* = 17,6 Hz, 1H), 4,33 - 4,47 (m, *J* = 17,6 Hz, 1H), 5,10 (dd, *J* = 4,9, 13,0 Hz, 1H), 5,40 (s, 2H), 6,54 (s, 1H), 7,28 - 7,45 (m, 2H), 7,46 - 7,60 (m, 1H), 10,99 (s, 1H). $^{13}$C RMN (DMSO-$d_6$) δ 10,89, 22,39, 31,24, 45,00, 51,64, 60,65, 105,05, 115,03, 115,93, 129,85, 129,95, 133,51, 152,68, 159,68, 166,88, 167,83, 171,05, 172,96, Anál. Calc. para $C_{18}H_{17}N_3O_5$ + 0,3 $CH_2Cl_2$: C, 57,72 %; H, 4,66 %; N, 11,03 %; Observado: C, 57,61 %; H, 4,47 %; N, 10,70 %.

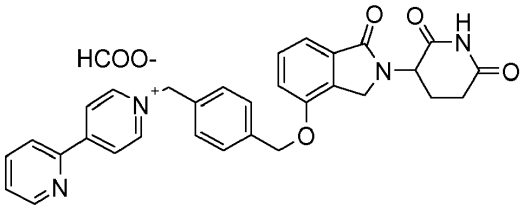
5.92 3-(1-OXO-4-((4-((3-(TRIFLUOROMETIL)-5,6-DIHIDRO-[1,2,4]TRIAZOLO[4,3-A]PIRAZIN-7(8H)-IL)METIL)BENCIL)OXI)ISOINDOLIN-2-IL)PIPERIDIN-2,6-DIONA



A una mezcla de 3-(4-(4-(bromometil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona (200 mg, 0,451 mmol) y clorhidrato de 3-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (113 mg, 0,496 mmol) en MeCN seco (5 ml, 96 mmol), se le añadió DIEA (0,276 ml, 1,579 mmol) a temperatura ambiente y después la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche. A la mezcla se le añadió bromuro de tetrabutilamonio (10,18 mg, 0,032 mmol) y se elevó la temp. a 40 ºC durante un fin de semana. La mezcla de reacción se transfirió en porciones con agitación a un matraz con agua (~50 ml). La suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente con sonicación intermitente para descomponer los agregados sólidos. Después de ~1 h de agitación, el sólido se filtró y se lavó con una pequeña porción de agua. La mezcla en bruto se purificó por HPLC prep. para dar 3-(1-oxo-4-((4-((3-(trifluorometil)-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il)metil)bencil)oxi)isoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona en forma de un sólido de color blanquecino (120 mg, rendimiento del 48 %): HPLC: Waters Symmetry $C_{18}$, 5 µm, 3,9 x 150 mm, 1 ml/min, 240 nm, 35/65 de $CH_3CN/H_3PO_4$ al 0,1 %, 4,86 min (97,7 %); p.f.: 142-144 ºC; $^1$H RMN (DMSO-$d_6$) δ 1,91 - 2,04 (m, 0H, CHH), 2,45 (dd, *J* = 4,3, 13,0 Hz, 0H, CHH), 2,57 (dd, *J* = 2,3, 15,5 Hz, 0H, CHH), 2,81 - 2,99 (m, 3H, $CH_2$, CHH), 3,78 (s, 2H, $CH_2$), 3,84 (s, 2H, $CH_2$), 4,15 (t, *J* = 5,4 Hz, 2H, $CH_2$), 4,26 (d, *J* = 17,6 Hz, 1H, CHH), 4,42 (d, *J* = 17,6 Hz, 1H, CHH), 5,11 (dd, *J* = 5,1, 13,2 Hz, 1H, CH), 5,25 (s, 2H, $CH_2$), 7,33 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H, Ar), 7,38 - 7,44 (m, 2H, Ar), 7,45 - 7,58 (m, 3H, Ar), 10,97 (s, 1H, NH); $^{13}$C RMN (DMSO-$d_6$) δ 22,34, 31,16, 43,03, 45,06, 47,30, 48,09, 51,56, 59,51, 69,35, 114,99, 115,23, 116,80 (c, *J* = 269,6 Hz, $M_{10}$), 127,79, 128,94, 129,78,

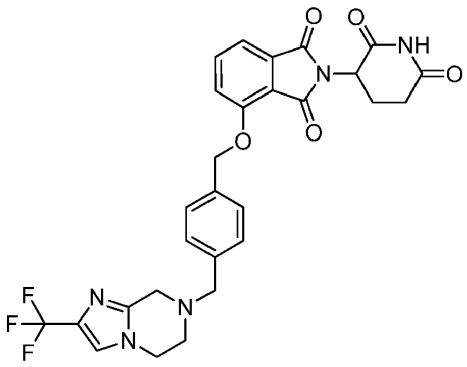
129,93, 133,30, 135,75, 136,99, 142,31 (c, *J* = 38,5 Hz, $M_{24}$), 152,28, 153,46, 167,97, 170,95, 172,80; LCMS: MH = 555; Anál calc. para $C_{27}H_{25}F_3N_6O_4$ + 0,75 $H_2O$: C, 57,09; H, 4,70; N, 14,79; F, 10,03; Observado: C, 57,09; H, 4,55; N, 14,74; F, 9,76.

5.93 FORMIATO DE 1'-{4-[2-(2,6-DIOXO-PIPERIDIN-3-IL)-1-OXO-2,3-DIHIDRO-1H-ISOINDOL-4-ILOXIMETIL]-BENCIL}-[2,4']BIPIRIDINIL-1'-IO




A la solución en $CH_2C_2$ (10 ml) de 3-(4-(4-(bromometil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona (0,52 g, 1,173 mmol) se le añadieron 2,4'-bipiridina (0,220 g, 1,408 mmol) y N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (0,388 ml, 2,346 mmol). Era una solución transparente de color verde claro y se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El sólido oleoso/aceite se agitó en agua (20 ml) y $CH_2Cl_2$ (25 ml) durante una hora. La fase ac. se separó y se lavó además con $CH_2Cl_2$ (2 x 30 ml). Las fases de $CH_2Cl_2$ combinadas se extrajeron con agua (2 x 10 ml). Las fases acuosas combinadas se evaporaron en un baño de agua a 50 ºC para dar un sólido de color blanquecino, que se purificó por HPLC preparativa (MeCN/agua en HCOOH al 0,1 %) para dar formiato de 1'-{4-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-iloximetil]-bencil}-[2,4']bipiridinil-1'-io (0,213 g, rendimiento del 35 %); p.f., 132-134 ºC. HPLC: Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 mm, 5 µm, 1 ml/min, 240 nm, gradiente de 10/90 a 90/10 en 5 min, isocrática a 90/10 en 5 min ($CH_3CN/H_3PO_4$ al 0,1 %), 4,58 min (96,3 %). $^1$H RMN (DMSO-$d_6$) δ 1,92 - 2,05 (m, 1H, CHH), 2,33 - 2,48 (m, 1H, CHH), 2,53 - 2,65 (m, 1H, CHH), 2,83 - 3,00 (m, 1H, CHH), 4,17 - 4,48 (m, 2H, $CH_2$), 5,11 (dd, *J* = 5,1, 13,2 Hz, 1H, NCH), 5,28 (s, 2H, $CH_2$), 5,91 (s, 2H, $CH_2$), 7,27 - 7,37 (m, 2H, Ar), 7,43 - 7,52 (m, 1H, Ar), 7,54 - 7,64 (m, 4H, Ar), 7,64 - 7,72 (m, 1H, Ar), 8,08 - 8,18 (m, 1H, Ar), 8,39 - 8,50 (m, 2H, Ar), 8,77 - 8,92 (m, 3H, Ar), 9,33 (d, *J* = 6,8 Hz, 2H, Ar), 10,99 (s a, 1H, NH). $^{13}$C RMN (DMSO-$d_6$) δ 22,38, 31,18, 45,03, 51,58, 62,47, 68,94, 114,97, 115,36, 123,50, 124,75, 126,66, 128,41, 128,92, 129,82, 129,94, 133,34, 134,04, 137,93, 138,21, 145,31, 149,68, 150,64, 153,22, 153,30, 164,91, 167,93, 170,95, 172,82, LC/MS m/e = 519, 520, Anál calc. para $C_{31}H_{27}N_4O_4^+$.$HCOO^-$: C, 68,08; H, 5,00; N, 9,92, Observado: C, 61,92; H, 5,05; N, 8,98.

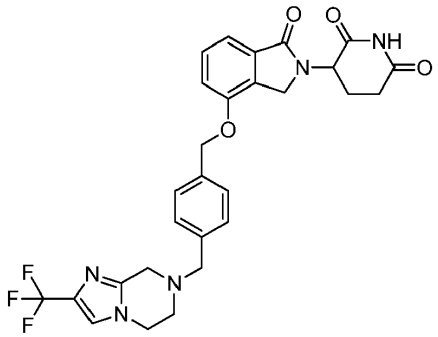
5.94 2-(2,6-DIOXOPIPERIDIN-3-IL)-4-((4-((2-(TRIFLUOROMETIL)-5,6-DIHIDROIMIDAZO[1,2-A]PIRAZIN-7(8H)-IL)METIL)BENCIL)OXI)ISOINDOLIN-1,3-DIONA




A una mezcla de 4-(4-(bromometil)benciloxi)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolin-1,3-diona (250 mg, 0,547 mmol) y clorhidrato de 2-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazina (137 mg, 0,601 mmol) en MeCN seco (10 ml), se le añadió DIEA (0,334 ml, 1,914 mmol) y la suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. Se añadió en porciones agua (~35 ml en total) para formar un precipitado. La mezcla se sonicó extensamente con calentamiento suave y después se agitó durante varias horas a temperatura ambiente hasta que se obtuvo un sólido dispersado finamente. La mezcla se filtró en un embudo sinterizado medio y la torta se lavó con más cantidad de agua (~50 ml), se secó por succión, y se puso en un horno de vacío a 50 ºC durante una noche para dar para dar 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-4-((4-((2-(trifluorometil)-5,6-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-7(8H)-il)metil)bencil)-oxi)isoindolin-1,3-diona en forma de un sólido de color castaño claro (275 mg, rendimiento del 89 %): HPLC: Waters Symmetry $C_{18}$, 5 µm, 3,9 x 150 mm, 1 ml/min, 240 nm, 30/70 de $CH_3CN/H_3PO_4$ al 0,1 %, 4,44 min (97,2 %); p.f.: 178-180 ºC; $^1$H RMN (DMSO-$d_6$) δ 1,95 - 2,14 (m, 1H, CHH), 2,42 - 2,66 (m, 2H, CHH, CHH), 2,80 - 2,99 (m, 3H, $CH_2$, CHH), 3,62 (s, 2H, $CH_2$), 3,74 (s, 2H, $CH_2$), 4,02 (t, *J* = 5,4 Hz, 2H, $CH_2$), 5,09 (dd, *J* = 5,3, 12,8 Hz, 1H, CH), 5,37 (s, 2H, $CH_2$), 7,35 - 7,44 (m, 2H, Ar), 7,49 (t, 3H, Ar), 7,61 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H, Ar), 7,73 (d, *J* = 1,1 Hz, 1H, Ar), 7,83 (dd, *J* = 7,4, 8,5 Hz, 1H, Ar), 11,11 (s, 1H, NH); $^{13}$C RMN (DMSO-$d_6$) δ 21,95, 30,90, 44,10, 48,37, 48,73, 50,63, 60,16, 69,89, 115,51, 116,58, 119,35, 119,40, 120,19, 123,98, 127,38, 128,92, 133,24, 135,15, 136,99, 137,31, 144,00, 155,49, 165,27, 166,75, 169,87, 172,72. No todas las señales de Ar carbono se observan debido a la separación con flúor; LCMS: MH = 568; Anál calc. para $C_{28}H_{24}F_3N_5O_5$ + 0,2 $H_2O$: C, 58,89; H, 4,31; N, 12,26; F, 9,98; Observado: C, 58,91; H,

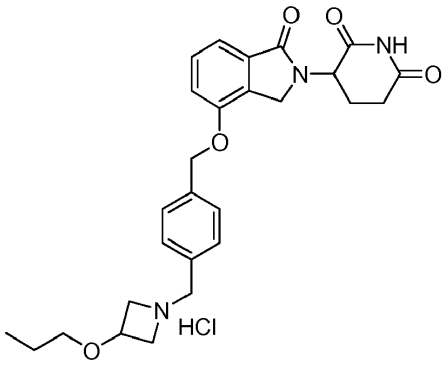
3,99; N, 11,91; F, 9,37.

5.95 3-(1-OXO-4-((4-((2-(TRIFLUOROMETIL)-5,6-DIHIDROIMIDAZO [1,2-A]PIRAZIN-7(8H)-IL)METIL)BENCIL)OXI)ISOINDOLIN-2-IL)PIPERIDIN-2,6-DIONA



A una suspensión de (S)-(4-(4-(bromometil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona (200 mg, 0,451 mmol) y clorhidrato de 2-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazina (113 mg, 0,496 mmol) en MeCN seco (5 ml), se le añadió DIEA (0,276 ml, 1,579 mmol). La solución resultante se agitó durante 3 días a temperatura ambiente y después se calentó a 50 ºC durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (~35 ml) y el sólido precipitado se sonicó extensamente a 50 ºC para facilitar la descomposición de los agregados sólidos. La suspensión resultante se filtró y el sólido se lavó con más cantidad de agua (~50 ml) y $Et_2O$ (~50 ml). El sólido se lavó de nuevo con agua (~75 ml) y $Et_2O$ (~30 ml) y después se secó en un horno de vacío a 50 ºC durante una noche para dar 3-(1-oxo-4-((4-((2-(trifluorometil)-5,6-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-7(8H)-il)metil)bencil)oxi)isoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona en forma de un sólido de color castaño (189 mg, rendimiento del 76 %): HPLC: Waters Symmetry $C_{18}$, 5 µm, 3,9 x 150 mm, 1 ml/min, 240 nm, 25/75 de $CH_3CN/H_3PO_4$ al 0,1 %, 6,99 min (95,8 %); p.f.: 148-150 ºC; $^1$H RMN (DMSO-$d_6$) δ 1,89 - 2,09 (m, 1H, CHH), 2,35 - 2,48 (m, 1H, CHH), 2,53 - 2,65 (m, 1H, CHH), 2,80 - 3,06 (m, 3H, $CH_2$, CHH), 3,61 (s, 2H, $CH_2$), 3,73 (s, 2H, $CH_2$), 4,02 (t, *J* = 5,4 Hz, 2H, $CH_2$), 4,26 (d, *J* = 17,4 Hz, 1H, CHH), 4,44 (d, *J* = 17,6 Hz, 1H, CHH), 5,11 (dd, *J* = 5,1, 13,2 Hz, 1H, CH), 5,25 (s, 2H, $CH_2$), 7,30 - 7,37 (m, 2H, Ar), 7,37 - 7,45 (m, 2H, Ar), 7,45 - 7,56 (m, 3H, Ar), 7,73 (d, *J* = 1,3 Hz, 1H, Imidazol), 10,97 (s, 1H, NH); $^{13}$C RMN (DMSO-$d_6$) δ 22,33, 31,16, 44,10, 45,07, 48,44, 50,55, 51,55, 60,18, 69,36, 114,96, 115,23, 123,98 (c, *J* = 266,3 Hz, $CF_3$), 119,37 (c, J = 4,4 Hz, $CCF_3$), 127,79, 128,93 (c, J = 37,4 Hz, $CCF_3$), 128,90, 129,80, 129,93, 133,30, 135,63, 137,31, 143,99, 153,48, 167,97, 170,96, 172,81. Los cuadrupletes a 119,37 y 127,79 están incompletos; LCMS: MH = 554; Anál calc. para $C_{28}H_{26}F_3N_5O_4$ + 0,58 $H_2O$: C, 59,63; H, 4,85; N, 12,42; F, 10,11; Observado: C, 59,25; H, 4,46; N, 12,41; F, 10,85.

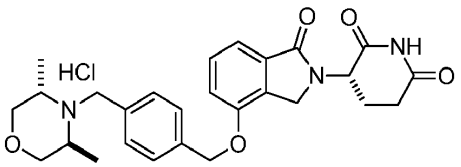
5.96 CLORHIDRATO DE 3-(1-OXO-4-((4-((3-PROPOXIAZETIDIN-1-IL)METIL)BENCIL)OXI)ISOINDOLIN-2-IL)PIPERIDIN-2,6-DIONA



A una solución de (S)-3-(4-(4-(bromometil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona (200 mg, 0,451 mmol) en MeCN seco (5 ml), se le añadieron clorhidrato de 3-propoxiazetidina (75 mg, 0,496 mmol) y DIEA (0,276 ml, 1,579 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h y el análisis por LCMS indicó que el material de partida de bromuro de bencilo se había consumido. La mezcla se calentó a 50 ºC durante ~30 min, se enfrió lentamente a ta, y después se almacenó a 4 ºC durante una noche. La mezcla que contenía el producto en bruto se concentró al vacío y el residuo se disolvió en DMF mínima (~5 ml) para la purificación por HPLC prep. El producto se eluyó con un gradiente de acetonitrilo/agua (ácido fórmico al 0,1 % en ambas fases móviles, MeCN del 5 % al 60 % durante 20 minutos) y las fracciones se recogieron por activación de masas. Las fracciones deseadas se combinaron y se concentraron al vacío para dar un residuo vítreo transparente. Se añadió HCl 1 N (2-3 ml) y la mezcla se concentró al vacío a sequedad. Este proceso se repitió dos veces para obtener la sal HCl. Al residuo transparente, se le añadieron en porciones MeCN y $Et_2O$ y la mezcla se sonicó hasta que se obtuvo un sólido de color blanco. La suspensión se concentró al vacío a sequedad y se evaporó dos veces en $Et_2O$ (porciones de 3-4 ml) hasta que se obtuvo un sólido de color blanco de flujo libre. El sólido se secó en un horno de vacío durante una noche para dar

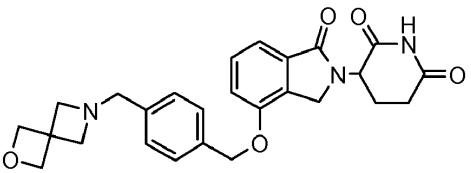
clorhidrato de 3-(1-oxo-4-((4-((3-propoxiazetidin-1-il)metil)bencil)oxi)isoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona en forma de un sólido de color blanco (52 mg , 22 %): HPLC: Waters Symmetry $C_{18}$, 5 µm, 3,9 x 150 mm, 1 ml/min, 240 nm, 20/80 de $CH_3CN/H_3PO_4$ al 0,1 %, 6,60 min (99,8 %); p.f.: 142-144 ºC; $^1$H RMN (DMSO-$d_6$) δ 0,87 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H, $CH_3$), 1,40 - 1,59 (m, 2H, $CH_2$), 1,91 - 2,06 (m, 1H, CHH), 2,35 - 2,47 (m, 1H, CHH), 2,53 - 2,65 (m, 1H, CHH), 2,84 - 3,01 (m, 1H, CHH), 3,28 - 3,39 (m, 2H, $CH_2O$, solapado con DMSO), 3,89 (s a, 2H, $CH_2$), 4,06 - 4,23 (m, 2H, $CH_2$), 4,23 - 4,32 (m, 2H, CHH, CHH), 4,36 (s, 2H, $CH_2$), 4,44 (d, *J* = 17,6 Hz, 1H, CHH), 5,12 (dd, *J* = 5,1, 13,2 Hz, 1H, CH), 5,28 (s, 2H, $CH_2$), 7,27 - 7,38 (m, 2H, Ar), 7,44 - 7,53 (m, 1H, Ar), 7,55 (s, 4H, Ar), 10,97 (s, 1H, NH), 11,09 (s a, 1H, HCl); $^{13}$C RMN (DMSO-$d_6$) δ -0,01, 12,34, 24,22, 32,97, 47,32, 53,70, 62,70, 63,30, 69,33, 71,21, 71,67, 117,13, 117,29, 129,67, 130,77, 131,82, 131,96, 134,99, 137,66, 138,23, 155,27, 170,35, 172,81, 174,98; LCMS: MH = 478; Anál calc. para $C_{27}H_{31}N_3O_5\cdot$+ 3,2 $H_2O$ + 1,3 HCl: C, 55,66; H, 6,70; N, 7,21; Cl, 7,91; $H_2O$, 9,89; Observado: C, 53,73; H, 6,33; N, 6,90; Cl, 7,63; $H_2O$, 9,62.

5.97 CLORHIDRATO DE ((S)-3-(4-((4-(((3S,5S)-3,5-DIMETILMORFOLIN)METIL)BENCIL)OXI)-1-OXOISOINDOLIN-2-IL)PIPERIDIN-2,6-DIONA




A una suspensión de (S)-3-(4-(4-(bromometil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona (250 mg, 0,564 mmol) en MeCN (5 ml), se le añadió (3S,5S)-3,5-dimetilmorfolina (71,4 mg, 0,620 mmol). La mezcla se agitó y se sonicó brevemente para dar una solución transparente y después se añadió inmediatamente DIEA (0,197 ml, 1,128 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 días. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo oleoso se repartió entre EtOAc (150 ml) y $NaHCO_3$ 1 N (30 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó ($Na_2SO_4$), y se concentró al vacío para dar un sólido de color blanco. El sólido se disolvió en DMF (8 ml) y se purificó usando HPLC preparativa de fase inversa. El producto se eluyó con un gradiente de acetonitrilo/agua (ácido fórmico al 0,1 % en ambas fases móviles, MeCN del 5 % al 50 % durante 20 minutos) y las fracciones se recogieron por activación de masas. Las fracciones deseadas se combinaron y se concentraron al vacío. Se añadió HCl 1 N (8 ml) al concentrado y todos los disolventes se evaporaron para dar un sólido gomoso. El sólido se disolvió de nuevo en agua mínima, se congeló y se liofilizó para dar clorhidrato de ((S)-3-(4-((4-(((3S,5S)-3,5-dimetilmorfolino)metil)bencil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona en forma de un sólido esponjoso de color blanco (160 mg, rendimiento del 55 %): HPLC: Waters Symmetry $C_{18}$, 5 µm, 3,9 x 150 mm, 1 ml/min, 240 nm, grad. del 5 % al 95 % en 10 min, $CH_3CN/H_3PO_4$ al 0,1 %, 5,89 min (97,0 %); p.f.: 230-232; $^1$H RMN (DMSO-$d_6$) δ 1,28 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H, $CH_3$), 1,38 (d, *J* = 6,2 Hz, 3H, $CH_3$), 1,86 - 2,08 (m, 1H, CHH), 2,36 - 2,48 (m, 1H, CHH), 2,58 (d, *J* = 17,4 Hz, 1H, CHH), 2,80 - 3,01 (m, 1H, CHH), 3,03 - 3,22 (m, 1H, CH), 3,48 - 3,84 (m, 3H, $CH_2$, CH), 3,91 (dd, J = 3,2, 12,3 Hz, 1H, CHH), 3,98 - 4,18 (m, 2H, CHH, CHH), 4,29 (d, J = 17,4 Hz, 1H, CHH), 4,45 (d, *J* = 17,6 Hz, 1H, CHH), 4,72 (dd, *J* = 3,8, 13,6 Hz, 1H, CHH), 5,12 (dd, *J* = 5,1, 13,2 Hz, 1H, CH), 5,29 (s, 2H, $CH_2$), 7,28 - 7,41 (m, 2H, Ar), 7,45 - 7,54 (m, 1H, Ar), 7,58 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H, Ar), 7,83 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H, Ar), 10,97 (s, 1H, NH), 11,40 (dd, *J* = 1,2, 3,1 Hz, 1H, HCl); $^{13}$C RMN (DMSO-$d_6$) δ 9,35, 11,92, 22,27, 31,09, 44,99, 51,38, 51,49, 53,34, 67,65, 67,88, 68,90, 114,89, 115,30, 127,81, 129,25, 129,75, 129,89, 130,93, 133,27, 137,63, 153,29, 167,87, 170,89, 172,76; LCMS: MH = 478; Anál calc. para $C_{27}H_{31}N_3O_5\cdot$+ 1,3 $H_2O$ + 2 HCl: C, 56,46; H, 6,25; N, 7,31; Observado: C, 56,55; H, 5,93; N, 7,33.

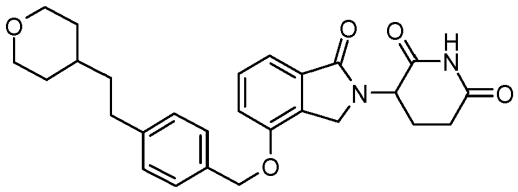
5.98 3-{4-[4-(2-OXA-6-AZA-ESPIRO[3,3]HEPT-6-ILMETIL)-BENCILOXI]-1-OXO-1,3-DIHIDRO-ISOINDOL-2-IL}-PIPERIDIN-2,6-DIONA




A la suspensión en diclorometano (10 ml) de oxalato de 2-oxa-6-azaespiro[3,3]heptano (0,124 g, 0,857 mmol) se le añadió N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (0,425 ml, 2,57 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 min. Después, se añadió 3-(4-(4-(bromometil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona (0,380 g, 0,857 mmol), que aún era una suspensión. Se añadieron aproximadamente 3 ml de acetonitrilo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se purificó por HPLC preparativa (MeCN/agua en HCOOH al 0,1 %) para dar 3-{4-[4-(2-Oxa-6-aza-espiro[3,3]hept-6-ilmetil)-benciloxi]-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-piperidin-2,6-diona (39 mg, rendimiento del 10 %); p.f., sin determinar. HPLC: Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 mm, 5 µm, 1 ml/min, 240 nm, gradiente de 10/90 a 90/10 en 5 min, isocrática a 90/10 en 5 min ($CH_3CN/H_3PO_4$ al 0,1 %), 4,32 min (95,2 %). $^1$H RMN (DMSO-$d_6$) δ 1,93 - 2,04 (m, 1H, CHH), 2,36 - 2,48 (m, 1H, CHH), 2,53 - 2,64 (m, 1H, CHH), 2,84 - 2,99 (m, 1H, CHH), 3,30 (s, 3H, $CH_2CH_2$), 3,51 (s, 1H, $CH_2$), 4,20 - 4,47 (m, 2H, $CH_2$), 4,59 (s, 3H, $CH_2CH_2$), 5,11 (dd, *J* = 5,1, 13,2 Hz, 1H, NCH), 5,22 (s, 1H, $CH_2$), 7,23 - 7,36 (m, 4H, Ar), 7,38 - 7,53 (m, 3H, Ar), 10,97 (s a, 1H,

NH). $^{13}$C RMN (DMSO-$d_6$) δ 22,39, 31,21, 38,54, 45,13, 51,66, 61,97, 62,85, 69,47, 79,96, 115,05, 115,26, 127,62, 128,35, 129,79, 130,00, 133,35, 135,23, 137,96, 153,51, 167,99, 170,92, 172,76, LC/MS m/e = 462.

5.99 3-(1-OXO-4-{4-[2-(TETRAHIDRO-PIRAN-4-IL)-ETIL]-BENCILOXI}-1,3-DIHIDRO-ISOINDOL-2-IL)-PIPERIDIN-2,6-DIONA



Etapa 1: Preparación de éster metílico del ácido 4-[2-(tetrahidro-piran-4-il)-vinil]-benzoico

Se añadió hidruro sódico (al 60 % en aceite) (0,378 g, 9,46 mmol) en una solución agitada de DMSO anhidro (50 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 min. Se añadió bromuro de (4-metoxicarbonilbencil)trifenilfosfonio (4,65 g, 9,46 mmol) (polvo de color blanco) a la mezcla en un baño de agua fría a 5~12 ºC. Después de dos horas, se añadió tetrahidro-2H-piran-4-carbaldehído (0,9 g, 7,88 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante dos días. A la mezcla se le añadió agua (50 ml), se extrajo con acetato de etilo (2 x 30 ml), se lavó con salmuera (50 ml), se secó y se concentró para dar un sólido oleoso, que se purificó por columna de gel de sílice (EtOAc/Hexanos) para dar éster metílico del ácido 4-[2-(tetrahidro-piran-4-il)-vinil]-benzoico en forma de un sólido de color blanco (1,2 g, rendimiento del 61 %). LC/MS m/e = 247. El producto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 2: Preparación de éster metílico del ácido 4-[2-(tetrahidro-piran-4-il)-etil]-benzoico

Una mezcla de éster metílico del ácido 4-[2-(tetrahidro-piran-4-il)-vinil]-benzoico (1,36 g, 5,52 mmol) y paladio sobre carbono activado al 10 % en peso (húmedo al 50 %) (0,21 g, 8,92 mmol) en metanol (50 ml) se hidrogenó con un globo de hidrógeno a temperatura ambiente durante una noche. La suspensión de color negro se filtró a través de Celite, el filtrado se evaporó para dar éster metílico del ácido 4-[2-(tetrahidro-piran-4-il)-etil]-benzoico en forma de un sólido de color blanco (1,33 g, rendimiento del 97 %). LC/MS m/e = 217. Se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 3: Preparación de {4-[2-(tetrahidro-piran-4-il)-etil]-fenil}-metanol

Se añadió gota a gota hidruro de litio y aluminio (2,0 M en THF) (2,29 ml, 4,58 mmol) a una solución agitada de éster metílico del ácido 4-[2-(tetrahidro-piran-4-il)-etil]-benzoico (0,64 g, 2,58 mmol) en tetrahidrofurano (8 ml) en un baño de hielo a 0 ºC. La mezcla se agitó a 0 ºC durante 30 min, la solución se enfrió en un baño de hielo y se añadió gota a gota agua para formar un gel de color blanco, y se desprendió gas. Se añadió más cantidad de agua (30 ml). Se extrajo con EtOAc (3 x 30 ml) y se separaron las dos fases añadiendo una "solución 1 N de sal de Rochelle". La fase orgánica se evaporó para dar {4-[2-(tetrahidro-piran-4-il)-etil]-fenil}-metanol en forma de un sólido de color blanco (0,58 g, rendimiento en bruto del 102 %). LC/MS m/e = 203. Se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 4: Preparación de 4-[2-(4-Bromometil-fenil)-etil]-tetrahidro-pirano

A una suspensión agitada de (4-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)fenil)metanol (0,57 g, 2,59 mmol) en MeCN seco (8 ml) a 0 ºC, se le añadió tribromofosfina (0,466 ml, 4,94 mmol). La mezcla resultante se agitó a 0 ºC durante 20 minutos, después se dejó calentar hasta la temperatura ambiente. La suspensión turbia se inactivó con agua (~5 ml) en un baño de hielo, se añadió más agua (20 ml), se extrajo con acetato de etilo (2 x 30 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron para dar 4-[2-(4-Bromometil-fenil)-etil]-tetrahidro-pirano en forma de un aceite (0,74 g, rendimiento en bruto del 101 %). Se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

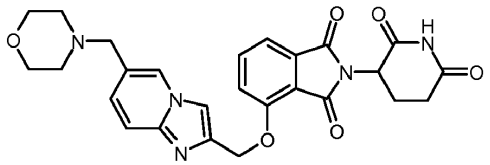
Etapa 5: Preparación de éster metílico del ácido 4-carbamoil-4-(1-oxo-4-{4-[2-(tetrahidro-piran-4-il)-etil]-benciloxi}-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-butírico

Una suspensión de color blanco de 5-amino-4-(4-hidroxi-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (0,764 g, 2,61 mmol), 4-(4-(bromometil)fenetil)tetrahidro-2H-pirano (0,74 g, 2,61 mmol), y carbonato potásico (0,361 g, 2,61 mmol) en acetonitrilo (15 ml) se agitó en un baño de aceite a 50 ºC durante una noche. La suspensión de color blanco se filtró, y el filtrado se evaporó para dar un sólido de color blanco, que se purificó por columna de gel de sílice ($MeOH/CH_2Cl_2$) para dar éster metílico del ácido 4-carbamoil-4-(1-oxo-4-{4-[2-(tetrahidro-piran-4-il)-etil]-benciloxi}-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-butírico en forma de un sólido de color blanco (0,96 g, rendimiento del 74 %). LC/MS m/e = 495. Se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 6: Preparación de 3-(1-Oxo-4-{4-[2-(tetrahidro-piran-4-il)-etil]-benciloxi}-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piperidin-2,6-diona

A una solución agitada de 5-amino-5-oxo-4-(1-oxo-4-(4-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)benciloxi)isoindolin-2-il)pentanoato de metilo (0,96 g, 1,941 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) a 0 ºC en un baño de hielo se le añadió 2-metilpropan-2-olato potásico (0,218 g, 1,941 mmol). La mezcla se agitó durante diez minutos, después se inactivó con HCl 1 N (a pH = 1), se neutralizó con bicarbonato sódico saturado a pH = 7, se extrajo con cloruro de metileno (3 x 30 ml). Las fases combinadas de cloruro de metileno se lavaron con (2 x 20 ml), se secaron y se concentraron para dar un sólido de color blanco. Se agitó en éter (20 ml) durante un par de horas, y se filtró para dar 3-(1-Oxo-4-{4-[2-(tetrahidro-piran-4-il)-etil]-benciloxi}-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piperidin-2,6-diona en forma de un sólido de color blanco (0,64 g, rendimiento del 71 %); p.f., 254-256 ºC. HPLC: Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 mm, 5 µm, 1 ml/min, 240 nm, gradiente de 10/90 a 90/10 en 5 min, isocrática a 90/10 en 5 min ($CH_3CN/H_3PO_4$ al 0,1 %), 7,18 min (96,7 %). $^1H$ RMN (DMSO-$d_6$) δ 1,13 - 1,28 (m, 2H, $CH_2$), 1,45 - 1,54 (m, 3H, $CH_2$,CH), 1,61 (d, *J* = 13,0 Hz, 2H, $CH_2$), 1,87 - 2,09 (m, 1H, CHH), 2,33 - 2,44 (m, 1H, CHH), 2,60 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H, $CH_2$, CHH), 2,91 (s a, 1H, CHH), 3,24 (td, *J* = 1,7, 11,6 Hz, 2H, $CH_2$), 3,82 (dd, *J* = 3,0, 11,1 Hz, 2H, $CH_2$), 4,14 - 4,48 (m, 2H, $CH_2$), 5,11 (dd, *J* = 5,1, 13,2 Hz, 1H, NCH), 5,20 (s, 2H, $CH_2$), 7,22 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H, Ar), 7,31 - 7,67 (m, 5H, Ar), 10,96 (s, 1H, NH). $^{13}C$ RMN (DMSO-$d_6$) δ 22,36, 31,21, 31,63, 32,64, 33,89, 38,24, 45,10, 51,59, 67,03, 69,49, 115,01, 115,20, 127,85, 128,34, 129,79, 129,97, 133,31, 133,86, 142,20, 153,53, 168,01, 170,96, 172,82, LC/MS m/e = 463, Anál calc. para $C_{27}H_{30}N_2O_5$ (+0,1 $H_2O$): C, 69,84; H, 6,56; N, 6,03, Observado: C, 69,57; H, 6,64; N, 5,93.

5.100 2-(2,6-DIOXOPIPERIDIN-3-IL)-4-((6-(MORFOLINOMETIL)IMIDAZO[1,2-A]PIRIDIN-2-IL)METOXI)ISOINDOLIN-1,3-DIONA



Etapa 1: Una mezcla de anhídrido 3-hidroxiftálico (1,6 g, 9,8 mmol) en metanol (25 ml) se calentó a reflujo durante 3 h. La mezcla se enfrió y se concentró. Se agitaron el residuo y $NaHCO_3$ (2,3 g, 27,3 mmol) en DMF (20 ml). Se añadió yodometano (3,3 g, 23,4 mmol) y la mezcla de reacción se calentó un baño de aceite a 50 ºC durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió y se diluyó con EtOAc (80 ml) y agua (40 ml). La mezcla se acidificó con HCl 4 N y la capa ac. se extrajo con EtOAc (2 x 40 ml). La solución de EtOAc combinada se lavó con agua (2 x 40 ml) y salmuera (40 ml) y se secó. El disolvente se retiró y el residuo se purificó por cromatografía ($SiO_2$, EtOAc al 10 %/hexano durante 15 min después al 20 % durante 5 min y mantenimiento durante 15 min después al 30 % durante 5 min y mantenimiento durante 15 min) para dar 3-hidroxiftalato de dimetilo (1,8 g, 89 %): $^1H$ RMN ($CDCl_3$) δ 3,89 (s, 3H), 3,92 (s, 3H), 6,95-6,98 (dd, J = 3 y 9 Hz, 1H), 7,06-7,10 (dd, J = 3 y 9 Hz, 1H), 7,41-7,48 (t, J = 9 Hz, 1H), 10,55 (s, 1H); $^{13}C$ RMN ($CDCl_3$) δ 52,64, 52,90, 110,19, 119,11, 119,83, 134,58, 135,46, 161,08, 169,33, 169,39.

Etapa 2: Una mezcla de 6-aminonicotinato de etilo (5,0 g, 30,1 mmol) y 1,3-dicloropropan-2-ona (5,7 g, 45,1 mmol) en acetonitrilo (100 ml) se calentó a reflujo durante 17 h. La mezcla se concentró y el residuo se agitó con $CH_2Cl_2$ (100 ml) y $NaHCO_3$ sat. (35 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (40 ml) y se secó. El disolvente se retiró y el residuo se purificó por cromatografía (SiO2, EtOAc al 30 %/$CH_2Cl_2$ durante 25 min después en EtOAc al 100 % durante 15 min) para dar 2-(clorometil)imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxilato de etilo (4,7 g, 65 %): $^1H$ RMN ($CDCl_3$) δ 1,42 (t, J = 6 Hz, 3H), 4,38-4,45 (c, J = 6 Hz, 2H), 4,77 (s, 2H), 7,56-7,59 (d, J = 9 Hz, 1H), 7,74-7,77 (dd, J = 3 y 9 Hz, 1H), 8,86-8,87 (d, J = 3 Hz, 1H).

Etapa 3: Una solución de 2-(clorometil)imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxilato de etilo (2,1 g, 8,8 mmol) en $CH_2Cl_2$ anhidro (60 ml) se enfrió en un baño de hielo seco/acetona. Se añadió lentamente una solución de hidruro de diisobutilaluminio/$CH_2Cl_2$ (1 M, 26,4 ml, 26,4 mmol) a -70 ºC. Después de la adición, mezcla de reacción se agitó a -70 ºC durante 1,5 h después se inactivó con metanol (5 ml). La mezcla se diluyó con $CH_2Cl_2$ (40 ml), y $NaHCO_3$ sat. (40 ml) y se calentó a temperatura ambiente. La mezcla se filtró y se lavó el sólido con $CH_2Cl_2$ (50 ml). Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con agua (35 ml) y salmuera (35 ml) y se secó. El disolvente se retiró para dar 2-(clorometil)imidazo[1,2-a]piridin-6-carboaldehído (1,5 g, 89 %), que se usó en la siguiente etapa sin purificación.

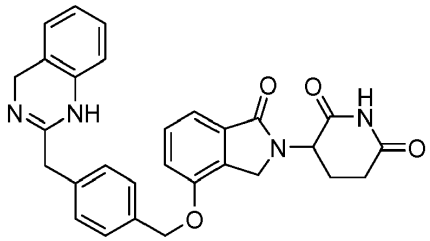
Etapa 4: Una solución de 2-(clorometil)imidazo[1,2-a]piridin-6-carboaldehído (1,5 g, 7,9 mmol), morfolina (0,7 g, 7,9 mmol) y ácido acético (0,6 g, 9,4 mmol) en THF (60 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. Se añadió triacetoxiborohidruro sódico (3,3 g, 15,7 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con $CH_2Cl_2$ (50 ml), se enfrió en baño de hielo y se inactivó con $NaHCO_3$ sat. (40 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (30 ml) y se secó. El disolvente se retiró y el residuo se purificó por cromatografía ($SiO_2$, $CH_2Cl_2$ durante 5 min después a $CH_3OH$ al 3 %/$CH_2Cl_2$ durante 5 min y mantenimiento durante 15 min después al 5 % durante 5 min y mantenimiento durante 15 min) para dar 4-((2-(clorometil)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)metil)morfolina (1,1 g, 53 %): $^1H$ RMN ($CDCl_3$) δ 2,45-2,49 (m, 4H), 3,47(s, 2H), 3,70-3,73 (m, 4H), 4,76 (s, 2H), 7,22-7,25 (dd, J = 3 y 9 Hz, 1H), 7,53-7,57 (m, 2H), 8,03 (s, 1H).

Etapa 5: Una mezcla de 4-((2-(clorometil)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)metil)morfolina (1,1 g, 4,2 mmol), 3-hidroxiftalato de dimetilo (0,9 g, 4,2 mmol) y carbonato potásico (0,6 g, 4,2 mmol) en DMF (20 ml) se calentó en un baño de aceite a 55 ºC durante 7 h. La mezcla de reacción se enfrió, se diluyó con EtOAc (100 ml), se lavó con agua (3 x 30 ml) y

salmuera (30 ml) y se secó. El disolvente se retiró y el residuo se purificó por cromatografía ($SiO_2$, $CH_2Cl_2$ durante 5 min después a $CH_3OH$ al 3 %/$CH_2Cl_2$ durante 5 min y mantenimiento durante 15 min después al 5 % durante 5 min y mantenimiento durante 15 min) para dar 3-((6-(morfolinometil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metoxi)ftalato de dimetilo (0,6 g, 32 %): $^1$H RMN ($CDCl_3$) δ 2,43-2,45 (m, 4H), 3,45 (s, 2H), 3,70-3,73 (m, 4H), 3,89 (s, 3H), 3,91 (s, 3H), 5,39 (s, 2H), 7,19 (m, 1H), 7,30-7,38 (m, 2H), 7,45-7,61 (m, 3H), 8,01 (s, 1H).

Etapa 6: Se añadió hidróxido sódico (0,3 g, 6,5 mmol) a una solución agitada de 3-((6-(morfolinometil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metoxi)ftalato de dimetilo (1,0 g, 2,3 mmol) en etanol (20 ml). La mezcla resultante se calentó a reflujo durante 1 h, después se enfrió y se neutralizó con ácido acético (0,5 g, 8,3 mmol). La mezcla se concentró y el residuo se disolvió en piridina (30 ml). A esta solución se le añadió clorhidrato de α-aminoglutarimida (0,4 g, 2,3 mmol) y la mezcla resultante se calentó a reflujo durante 5 h. La mezcla de reacción se enfrió y se concentró. El residuo se agitó con EtOAc (50 ml) y agua (30 ml). La mezcla se filtró y el sólido se lavó con EtOAc (20 ml). Las capas se separaron y la capa ac. se extrajo con EtOAc (2 x 40 ml). La solución de EtOAc combinada se lavó con agua (2 x 30 ml) y salmuera (30 ml) y se secó. El disolvente se retiró y el residuo se purificó por cromatografía ($SiO_2$, $CH_2Cl_2$ durante 5 min después a $CH_3OH$ al 3 %/$CH_2Cl_2$ durante 5 min y mantenimiento durante 10 min después al 5 % durante 5 min y mantenimiento durante 15 min) para dar 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-4-((6-(morfolinometil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metoxi)isoindolin-1,3-diona (0,12 g, 10 %): p.f. 255-257 ºC; $^1$H RMN (DMSO-$d_6$) δ 1,99-2,05 (m, 1H), 2,36-2,39 (m, 4H), 2,54-2,61 (m, 2H), 2,85-2,89 (m, 1H), 3,44-3,58 (m, 6H), 5,05-5,11 (dd, J = 6 y 15 Hz, 1H), 5,46 (s, 2H), 7,22-7,25 (dd, J = 3 y 6 Hz, 1H), 7,45-7,49 (m, 2H), 7,73-7,82 (m, 2H), 8,01 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 11,11 (s, 1H); $^{13}$C RMN (DMSO-$d_6$) δ 21,95, 30,89, 48,72, 52,97, 59,11, 65,32, 66,13, 111,95, 115,41, 116,24, 115,40, 120,31, 122,31, 125,79, 127,03, 133,21, 136,87, 141,13, 143,91, 155,55, 165,24, 166,76, 169,87, 172,74; Calc. para $C_{26}H_{25}N_5O_6$+0,9$H_2O$: C, 60,09; H, 5,20; N, 13,47, Observado: C, 60,05; H, 5,01; N, 13,22.

5.101 3-{4-[4-(1,4-DIHIDRO-QUINAZOLIN-2-ILMETIL)-BENCILOXI]-1-OXO-1,3-DIHIDRO-ISOINDOL-2-IL}-PIPERIDIN-2,6-DIONA



Etapa 1: Éster terc-butílico del ácido (4-bromometil-fenil)-acético

La solución agitada de ácido 2-(4-(bromometil)fenil)acético (2,6 g, 11,35 mmol) en cloruro de tionilo (20 ml, 274 mmol) se calentó a reflujo durante 2,5 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío para dar un sólido de color blanquecino. El sólido de color blanco se añadió a la solución agitada de 2-metilpropan-2-ol (20 ml, 213 mmol) en DCM (2 ml) en un baño de hielo/agua. Y la mezcla se agitó en un baño de hielo/agua durante 2 h y a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de reacción se añadió a $CH_2Cl_2$ (40 ml). La fase orgánica se lavó sucesivamente con $H_2O$ (20 ml), $NaHCO_3$ (sat., ac., 20 ml), y salmuera (25 ml) y se secó sobre $MgSO_4$. La capa orgánica se concentró al vacío para dar éster terc-butílico del ácido (4-bromo metil-fenil)-acético en forma de un líquido de color amarillo claro (2,4 g, rendimiento en bruto del 74 %). 1H RMN (DMSO-$d_6$): 1,39 (s, 9H, tBu), 3,54 (s, 2H, CH2CO2), 4,69 (s, 2H, CH2Br), 7,23, 7,39 (m, 4H, debido a impurezas).

Etapa 2: Éster metílico del ácido 4-[4-(4-terc-butoxicarbonilmetil-benciloxi)-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-4-carbamoil-butírico

A la mezcla agitada de 5-amino-4-(4-hidroxi-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (1,5 g, 5,13 mmol) y 2-(4-(bromometil)fenil)acetato de terc-butilo (2,2 g, 7,7 mmol) en Acetonitrilo (30 ml) se le añadió CARBONATO POTÁSICO (1,42 g, 10,3 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a 50 ºC durante 27 h y entre medias se añadió en 2 porciones de 2-(4-(bromometil) fenil)acetato de terc-butilo (800 mg, 2,9 mmol). La mezcla de reacción se filtró y el sólido de color pardo claro se lavó con acetonitrilo (2 x 20 ml). El filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó por ISCO para dar éster metílico del ácido 4-[4-(4-terc-Butoxicarbonilmetil-benciloxi)-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-4-carbamoil-butírico en forma de un sólido pegajoso de color amarillo claro (2,1 g, rendimiento en bruto del 82 %) LCMS MH = 497.

Etapa 3: Éster metílico del ácido 4-carbamoil-4-[4-(4-carboximetil-benciloxi)-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-butírico

A la solución agitada de 5-amino-4-(4-(4-(2-terc-butoxi-2-oxoetil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (2,1 g, 4,2 mmol) en DCM (20 ml) a temperatura ambiente se le añadió AGUA (0,38 ml, 21,1 mmol) seguido de la adición lenta de TFA (1,63 ml, 21,1 mmol). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 5 h y entre medias se añadieron TFA (3,2 ml) y agua (0,15 ml). La mezcla se mantuvo en el frigorífico durante una noche y la mezcla de reacción se concentró al vacío para dar éster metílico del ácido 4-carbamoil-4-[4-(4-carboxi metil-benciloxi)-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-butírico en forma de un sólido de color blanquecino (2,3 g, rendimiento en

bruto del 123 %). $^1$H RMN (DMSO-$d_6$) δ 1,97 - 2,31 (m, 4H, $CH_2$, $CH_2$), 3,50 (s, 3H, $CH_3$), 3,58 (s, 2H, $CH_2$), 4,41 (d, *J* = 17,8 Hz, 1H, CHH), 4,53 (d, *J* = 17,8 Hz, 1H, CHH), 4,72 (dd, *J* = 4,6, 10,3 Hz, 1H, CHH), 5,23 (s, 2H, $CH_2$), 7,18 (s a, 1H, NHH), 7,24 - 7,34 (m, 4H, Ar), 7,40 - 7,50 (m, 3H, Ar), 7,57 (s a, 1H, NHH); LCMS MH = 441.

Etapa 4: 5-amino-4-(4-(4-(2-(2-aminobencilamino)-2-oxoetil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato

A la solución agitada de ácido 2-(4-((2-(1-amino-5-metoxi-1,5-dioxopentan-2-il)-1-oxoisoindolin-4-iloxi)metil)fenil)acético (820 mg, 1,9 mmol) en DMF (10 ml) a temperatura ambiente se le añadió HOBT (285 mg, 1,9 mmol). Un minuto más tarde, se añadieron 2-(aminometil)anilina (227 mg, 1,9 mmol), EDC (357 mg, 1,9 mmol) y DIEA (0,81 ml, 4,65 mmol).

La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 17 h antes de añadirse agua (40 ml) y EtOAc (60 ml). La mezcla se extrajo y la capa ac. se extrajo con EtOAc (50 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron por $MgSO_4$ y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por ISCO para dar 5-amino-4-(4-(4-(2-(2-amino bencilamino)-2-oxoetil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato en forma de un aceite pegajoso (300 mg, rendimiento del 30 %). El compuesto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. LCMS MH = 545.

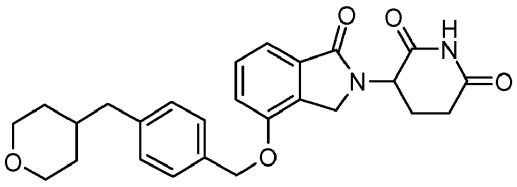
Etapa 5: 5-Amino-4-(4-((4-(2-((2-aminobencil)amino)-2-oxoetil)bencil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo

La solución de 5-amino-4-(4-(4-(2-(2-aminobencilamino)-2-oxoetil)bencilo oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (300 mg, 0,55 mmol) en ÁCIDO ACÉTICO (4 ml, 69,9 mmol) se calentó en un horno microondas a 125 ºC durante 10 min. La mezcla de reacción se añadió lentamente a $NaHCO_3$ (ac. sat., 50 ml) para controlar la formación de $CO_2$. La mezcla resultante se extrajo con DCM (100 ml). La capa orgánica se lavó con $NaHCO_3$ (ac. sat., 15 ml) y salmuera (20 ml). La capa orgánica se secó por $MgSO_4$ y se concentró al vacío para dar 5-amino-4-(4-((4-(2-((2-aminobencil)amino)-2-oxoetil)bencil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo en forma de un sólido de color pardo claro (240 mg, rendimiento del 83 %); $^1$H RMN (DMSO-$d_6$) δ 2,00 - 2,31 (m, 4H, $CH_2$, $CH_2$), 3,46 (s, 2H, $CH_2$), 3,49 (s, 3H, $CH_3$), 4,33 - 4,57 (m, 4H, CHH, CHH, $CH_2$), 4,71 (dd, *J* = 4,8, 10,3 Hz, 1H, CHH), 5,21 (s, 2H, $CH_2$), 6,75 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H, Ar), 6,88 (d, *J* = 4,2 Hz, 2H, Ar), 7,00 - 7,13 (m, 1H, Ar), 7,13 - 7,23 (m, 1H, NHH), 7,23 - 7,33 (m, 2H, Ar), 7,33 - 7,49 (m, 6H, Ar), 7,57 (s, 1H, NHH); LCMS MH = 527.

Etapa 6: 3-{4-[4-(1,4-Dihidro-quinazolin-2-ilmetil)-benciloxi]-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-piperidin-2,6-diona

A la suspensión agitada de 5-amino-4-(4-(4-((1,4-dihidroquinazolin-2-il)metil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (240 mg, 0,46 mmol) en Tetrahidrofurano (10 ml) a 0 ºC (baño de hielo/agua) se le añadió TERC-BUTÓXIDO POTÁSICO (56,3 mg, 0,5 mmol). La mezcla resultante se agitó a 0 ºC durante 2 y se añadió KOtBu (37 mg, 0,33 mmol) a la mezcla de reacción para una reacción adicional a 0 ºC. 1,5 h más tarde, la mezcla de reacción se diluyó por DCM (50 ml) seguido de la adición de HCl (2 ml, 1 N, ac.). La mezcla se agitó durante 1 min y se añadió $NaHCO_3$ (ac., sat., 20 ml). La mezcla se filtró para conseguir algo de sólido de color amarillo. El filtrado se extrajo y la capa ac. se extrajo con DCM (30 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron por $MgSO_4$ y se filtraron. El filtrado se concentró y el residuo se purificó por ISCO para dar 3-{4-[4-(1,4-Dihidro-quinazolin-2-ilmetil)-benciloxi]-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-piperidin-2,6-diona en forma de un sólido de color blanco (25 mg, rendimiento del 11 %); HPLC: Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 mm, 5 µm, 1 ml/min, 240 nm, 23/77, ($CH_3CN$/$H_3PO_4$ al 0,1 %), 3,90 min (96,3 %); p.f.: 153-155 ºC (en el laboratorio); $^1$H RMN (DMSO-$d_6$) δ 1,98 (s a, 1H, CHH), 2,35 - 2,46 (m, 1H, CHH), 2,54 - 2,62 (m, 1H, CHH), 2,87 (dd, *J* = 4,7, 12,8 Hz, 1H, CHH), 3,45 (s, 2H, $CH_2$), 4,23 (d, *J* = 17,6 Hz, 1H, CHH), 4,40 (d, *J* = 17,6 Hz, 1H, CHH), 4,48 (s, 2H, $CH_2$), 5,09 (dd, *J* = 5,1, 13,2 Hz, 1H, CHH), 5,20 (s, 2H, $CH_2$), 6,74 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H, Ar), 6,88 (d, *J* = 4,2 Hz, 2H, Ar), 6,99 - 7,10 (m, 1H, Ar), 7,25 - 7,56 (m, 8H, Ar, NH), 10,95 (s, 1H, NH); $^{13}$C RMN (DMSO-$d_6$) δ 22,23, 31,09, 40,98, 45,02, 51,48, 69,32, 114,83, 115,11, 122,98, 125,44, 127,34, 127,78, 127,88, 128,75, 129,10, 129,72, 129,88, 133,22, 134,62, 137,18, 153,41, 167,92, 170,86, 172,73; LCMS MH = 495; Anál. Calc. para $C_{29}H_{25}N_4O_4$ : C, 70,43; H, 5,30; N, 11,33; Observado: N/A.

5.102 3-(1-OXO-4-{4-[2-(TETRAHIDRO-PIRAN-4-IL)-ETIL]-BENCILOXI}-1,3-DIHIDRO-ISOINDOL-2-IL)-PIPERIDIN-2,6-DIONA



Etapa 1: Preparación de éster metílico del ácido 4-(tetrahidro-piran-4-ilidenometil)-benzoico

Se añadió hidruro sódico hidruro (al 60 % en aceite) (0,240 g, 5,99 mmol) en una solución agitada de DMSO anhidro (50 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. A la mezcla se le añadió bromuro de (4-metoxicarbonilbencil)trifenilfosfonio (2,94 g, 5,99 mmol) (polvo de color blanco) en un baño de agua fría a 5~12 ºC. Después de dos horas, se añadió dihidro-2H-piran-4(3H)-ona (0,5 g, 4,99 mmol) en DMSO (3 ml). La mezcla se agitó

a temperatura ambiente durante una noche, después se diluyó con agua (80 ml) lentamente y se extrajo con acetato de etilo (3 x 80 ml). Las fases combinadas de acetato de etilo se lavaron adicionalmente con agua (2 x 100 ml). La fase de acetato de etilo se evaporó para dar un sólido de color blanquecino y se purificó por columna de gel de sílice (EtOAc/Hexanos) para dar éster metílico del ácido 4-(tetrahidro-piran-4-ilidenometil)-benzoico en forma de un aceite (0,74 g, rendimiento del 63 %). El análisis por H RMN mostró una pureza del 72 %. El producto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 2: Preparación de éster metílico del ácido 4-(tetrahidro-piran-4-ilmetil)-benzoico

Una mezcla de éster metílico del ácido 4-(tetrahidro-piran-4-ilidenometil)-benzoico (0,743 g, 3,20 mmol) y paladio sobre carbono activado al 10 % en peso (húmedo al 50 %) (0,14 g, 69,4 mmol) en metanol (30 ml) se hidrogenó con dos globos de hidrógeno durante tres horas. La suspensión se filtró a través de una capa de Celite, el filtrado se evaporó para dar éster metílico del ácido 4-(tetrahidro-piran-4-ilmetil)-benzoico en forma de un sólido oleoso (0,71 g, rendimiento del 95 %). La H RMN mostró una pureza del 70 %. Se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 3: Preparación de [4-(Tetrahidro-piran-4-ilmetil)-fenil]-metanol

Se añadió gota a gota hidruro de lirio y aluminio (2,0 M en THF) (1,494 ml, 2,99 mmol) a una solución agitada de éster metílico del ácido 4-(tetrahidro-piran-4-ilmetil)-benzoico (0,7 g, 2,99 mmol) en tetrahidrofurano (8 ml) en un baño de hielo a 0 ºC. La mezcla se agitó durante 20 minutos. La solución se enfrió en un baño de hielo y se añadió gota a gota agua (30 ml) para formar un gel de color blanco, y se desprendió gas. Se extrajo con EtOAc (2 x 40 ml) y las dos fases se separaron añadiendo una "solución 1 N de sal de Rochelle". La fase orgánica se evaporó y se purificó por columna de gel de sílice (EtOAc/Hexanos) para dar [4-(Tetrahidro-piran-4-ilmetil)-fenil]-metanol en forma de un aceite (0,16 g, rendimiento del 26 %). Se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 4: Preparación de 4-(4-Bromometil-bencil)-tetrahidro-pirano

A una suspensión agitada de (4-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)fenil)metanol (0,16 g, 0,776 mmol) en acetonitrilo (anhidro) (8 ml, 0,776 mmol) a 0 ºC, se le añadió tribromofosfina (0,110 ml, 1,163 mmol). La mezcla resultante se agitó a 0 ºC durante 10 minutos. La suspensión se inactivó con agua (25 ml) en un baño de hielo, se extrajo con acetato de etilo (2 x 30 ml). Las fases org. combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron para dar 4-(4-Bromometil-bencil)-tetrahidro-pirano en forma de un aceite (0,206 g, rendimiento en bruto del 99 %). Se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

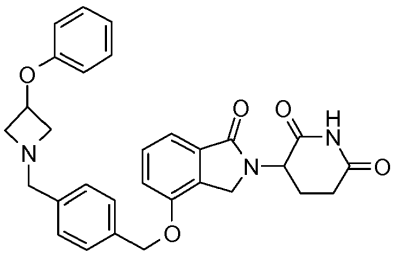
Etapa 5: Preparación de éster metílico del ácido 4-carbamoil-4-{1-oxo-4-[4-(tetrahidro-piran-4-ilmetil)-benciloxi]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butírico

Una suspensión de color blanco de 5-amino-4-(4-hidroxi-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (0,195 g, 0,669 mmol), 4-(4-(bromometil)bencil)tetrahidro-2H-pirano (0,18 g, 0,669 mmol), y carbonato potásico (0,092 g, 0,669 mmol) en acetonitrilo (10 ml) se agitó en un baño de aceite a 50 ºC durante una noche. La suspensión se filtró y el filtrado se evaporó para dar un aceite, que se purificó por columna de gel de sílice ($MeOH/CH_2Cl_2$) para dar éster metílico del ácido 4-carbamoil-4-{1-oxo-4-[4-(tetrahidro-piran-4-ilmetil)-benciloxi]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butírico en forma de un aceite (~0,15 g, rendimiento del 46 %). Se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 6: Preparación de 3-{1-Oxo-4-[4-(tetrahidro-piran-4-ilmetil)-benciloxi]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-piperidin-2,6-diona

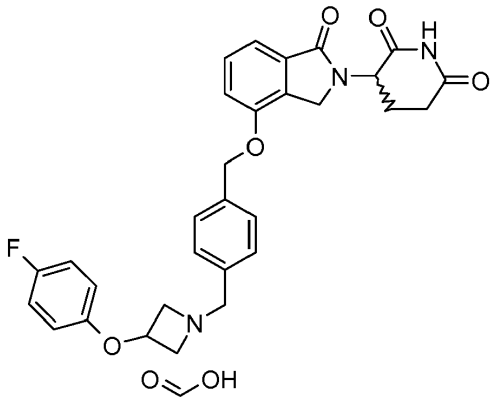
A una solución agitada de 5-amino-5-oxo-4-(1-oxo-4-(4-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)benciloxi)isoindolin-2-il)pentanoato de metilo (0,15 g, 0,312 mmol) en tetrahidrofurano (8 ml) a 0 ºC en un baño de hielo se le añadió 2-metilpropan-2-olato potásico (0,035 g, 0,312 mmol). La solución se agitó durante diez minutos, se inactivó con HCl 1 N a pH = 1, después se neutralizó con bicarbonato sódico saturado a pH = 7, y se extrajo con acetato de etilo (2 x 30 ml). Las fases de EtOAc se lavaron con agua (20 ml) y salmuera (20 ml), se secaron y se concentraron para dar un aceite, que se purificó por columna de gel de sílice (40 g, $MeOH/CH_2Cl_2$) para dar 3-(1-Oxo-4-{4-[2-(tetrahidro-piran-4-il)-etil]-benciloxi}-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piperidin-2,6-diona en forma de un sólido de color blanco (64 mg, rendimiento del 46 %); p.f., 172-174 ºC. HPLC: Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 mm, 5 µm, 1 ml/min, 240 nm, gradiente de 10/90 a 90/10 en 5 min, isocrática a 90/10 en 5 min ($CH_3CN/H_3PO_4$ al 0,1 %), 6,88(96,1 %). $^1$H RMN (DMSO-$d_6$) δ 1,12 - 1,29 (m, 2H, $CH_2$), 1,39 - 1,53 (m, 2H, $CH_2$), 1,61 - 1,82 (m, 1H, CH), 1,91 - 2,04 (m, 1H, CHH), 2,35 - 2,48 (m, 1H, CHH), 2,53 - 2,64 (m, 1H, CHH), 2,83 - 3,00 (m, 1H, CHH), 3,16 - 3,28 (m, 0H, $CH_2$), 3,75 - 3,87 (m, *J* = 0,9, 0,9, 4,7, 11,4 Hz, 0H, $CH_2$), 4,18 - 4,47 (m, 2H, $CH_2$), 5,11 (dd, *J* = 5,1, 13,2 Hz, 1H, NCH), 5,20 (s, 2H, $CH_2$), 7,20 (d, *J* = 7,9 Hz, 2H, Ar), 7,32 (d, *J* = 7,7 Hz, 2H, Ar), 7,40 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H, Ar), 7,44 - 7,54 (m, 1H, Ar), 10,97 (s, 1H, NH). $^{13}$C RMN (DMSO-$d_6$) δ 22,36, 31,20, 32,46, 36,36, 42,28, 45,09, 51,58, 66,91, 69,48, 114,97, 115,20, 127,68, 129,11, 129,81, 129,94, 133,29, 134,04, 139,81, 153,53, 168,01, 170,96, 172,82, LC/MS m/e = 449, Anál calc. para $C_{26}H_{28}N_2O_5$ (+0,4 $H_2O$): C, 68,53; H, 6,37; N, 6,15, Observado: C, 68,35; H, 6,44; N, 6,03.

5.103 3-{1-OXO-4-[4-(3-FENOXI-AZETIDIN-1-ILMETIL)-BENCILOXI]-1,3-DIHIDRO-ISOINDOL-2-IL}-PIPERIDIN-2,6-DIONA



A la solución en $CH_3CN$ (10 ml) de 3-(4-(4-(bromometil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona (0,36 g, 0,812 mmol) se le añadieron 3-fenoxiazetidina (0,158 g, 1,056 mmol) y N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (0,268 ml, 1,624 mmol). La solución se agitó a temperatura ambiente durante una hora. El disolvente se evaporó y se mezcló con cloruro de metileno (80 ml). Se lavó con agua (2 x 40 ml), se secó y se concentró para dar un aceite, que se purificó por columna de gel de sílice ($MeOH/CH_2Cl_2$) para dar 3-{1-Oxo-4-[4-(3-fenoxi-azetidin-1-ilmetil)-benciloxi]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-piperidin-2,6-diona en forma de un sólido de color blanco (0,237 g, rendimiento del 57 %); p.f., 150-152 ºC. HPLC: Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 mm, 5 µm, 1 ml/min, 240 nm, gradiente de 10/90 a 90/10 en 5 min, isocrática a 90/10 durante 5 min ($CH_3CN/H_3PO_4$ al 0,1 %), 4,83 min (96,0 %). $^1$H RMN (DMSO-$d_6$) δ 1,91 - 2,06 (m, 1H, CHH), 2,36 - 2,48 (m, 1H, CHH), 2,53 - 2,64 (m, 1H, CHH), 2,83 - 2,98 (m, 1H, CHH), 3,04 (ddd, *J* = 1,8, 5,3, 6,9 Hz, 2H, $CH_2$), 3,65 (s, 2H, $CH_2$), 3,68 - 3,79 (m, 2H, $CH_2$), 4,19 - 4,48 (m, 2H, $CH_2$), 4,80 (quin, *J* = 5,7 Hz, 1H, CH), 5,11 (dd, *J* = 5,1, 13,2 Hz, 1H, NCH), 5,22 (s, 2H, $CH_2$), 6,82 (dd, *J* = 1,0, 8,8 Hz, 2H, Ar), 6,89 - 6,98 (m, 1H, Ar), 7,22 - 7,37 (m, 5H, Ar), 7,40 - 7,53 (m, 3H, Ar), 10,97 (s, 1H, NH). $^{13}$C RMN (DMSO-$d_6$) δ 22,36, 31,21, 45,10, 51,59, 60,56, 62,35, 66,23, 69,41, 114,49, 114,98, 115,23, 120,89, 127,68, 128,39, 129,60, 129,81, 129,95, 133,32, 135,23, 138,05, 153,50, 156,68, 168,01, 170,96, 172,82, LC/MS m/e = 512, Anál calc. para $C_{30}H_{29}N_3O_5$ (+0,9 $H_2O$): C, 68,27; H, 5,88; N, 7,96, Observado: C, 67,93; H, 5,69; N, 7,84.

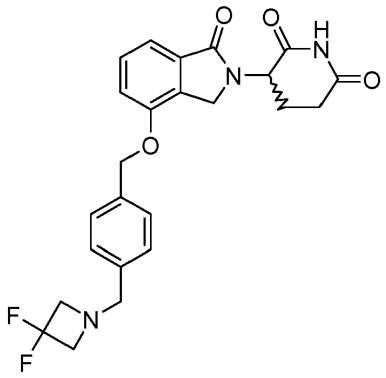
5.104 FORMIATO DE 3-(4-{4-[3-(4-FLUORO-FENOXI)-AZETIDIN-1-ILMETIL]-BENCILOXI}-1-OXO-1,3-DIHIDRO-ISOINDOL-2-IL)-PIPERIDIN-2,6-DIONA



En un vial de reacción de 20 ml cargado con 3-(4-((4-(bromometil)bencil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona (300 mg, 0,677 mmol) y clorhidrato de 3-(4-fluorofenoxi)azetidina (145 mg, 0,711 mmol), se añadió MeCN seco (10 ml) seguido de DIEA (0,355 ml, 2,0 mmol). La suspensión resultante se calentó a 50 ºC para dar una solución transparente. Después de ~30 min, la temperatura se elevó adicionalmente a 70 ºC y la mezcla de reacción se agitó durante ~16 h a 70 ºC. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y después se concentró al vacío. El residuo se diluyó en EtOAc (~100 ml) y después se extrajo con $NaHCO_3$ 1 N (2 x 35 ml) y salmuera. El secado ($Na_2SO_4$) y la concentración en un evaporador rotatorio dieron un sólido vítreo. Se añadió $Et_2O$ (~15 ml) al vidrio en pequeñas porciones y con sonicación intermitente hasta que se formó un sólido bien disperso. La suspensión se agitó vigorosamente y después se filtró en un embudo sinterizado fino de 15 ml. El sólido se disolvió en DMF (7 ml) y se purificó usando HPLC preparativa de fase inversa. El producto se eluyó con un gradiente de acetonitrilo/agua (ácido fórmico al 0,1 % en ambas fases móviles, MeCN del 5 % al 95 % durante 20 minutos) y las fracciones se recogieron por activación de masas. Las fracciones deseadas se combinaron y se concentraron al vacío para dar formiato de 3-(4-{4-[3-(4-fluoro-fenoxi)-azetidin-1-ilmetil]-benciloxi}-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piperidin-2,6-diona en forma de un sólido de color blanco (204 mg, rendimiento del 52 %): HPLC: Waters Symmetry $C_{18}$, 5 µm, 3,9 x 150 mm, 1 ml/min, 240 nm, 27/73 de $CH_3CN/H_3PO_4$ al 0,1 %, 3,62 min (98,4 %); p.f.: 166-168 ºC; $^1$H RMN (DMSO-$d_6$) δ 1,88 - 2,04 (m, 1H, CHH), 2,36 - 2,49 (m, 1H, CHH), 2,52 - 2,63 (m, 1H, CHH), 2,91 (ddd, *J* = 5,3, 13,5, 17,4 Hz, 1H, CHH), 3,03 (dd, *J* = 5,6, 8,2 Hz, 2H, CHH, CHH), 3,64 (s, 2H, $CH_2N$), 3,71 (dd, *J* = 6,2, 8,3 Hz, 2H, CHH, CHH), 4,25 (d, J = 17,4 Hz, 1H, CHH), 4,41 (d, *J* = 17,6 Hz, 1H, CHH), 4,77 (quin, *J* = 5,7 Hz, 1H, OCH), 5,11 (dd, *J* = 5,1, 13,2 Hz, 1H, CH), 5,22 (s, 2H, $CH_2$), 6,75 - 6,91 (m, 2H, Ar), 7,00 - 7,21 (m, 2H, Ar), 7,28 - 7,38 (m, 4H, Ar), 7,39 - 7,62 (m, 3H, Ar), 8,16 (s, 1H, HCOOH), 10,97 (s, 1H, NH). Se observan ~1,8 equiv. de HCOOH a 8,16 ppm. $^{13}$C RMN (DMSO-$d_6$) δ 22,33, 31,18, 45,07, 51,56, 60,41, 62,29, 66,70, 69,36, 114,97, 115,20, 115,70, 115,80, 116,09, 127,66, 128,39, 129,78, 129,93, 133,30, 135,24, 137,98, 153,23 (d, *J* = 35,2 Hz, CF), 158,22, 163,15, 167,97, 170,95,

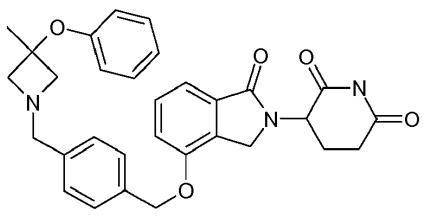
172,80; LCMS: MH = 530; Anál calc. para $C_{30}H_{28}FN_3O_5$ + 1,8 HCOOH + 1,25 $H_2O$: C, 60,16; H, 5,41; N, 6,62; Observado: C, 60,08; H, 5,05; N, 6,56.

5.105 3-{4-[4-(3,3-DIFLUORO-AZETIDIN-1-ILMETIL)-BENCILOXI]-1-OXO-1,3-DIHIDRO-ISOINDOL-2-IL}-PIPERIDIN-2,6-DIONA



En un vial de reacción de 20 ml cargado con 3-(4-((4-(bromometil)bencil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona (300 mg, 0,677 mmol) y clorhidrato de 3,3-difluoroazetidina (92 mg, 0,711 mmol), se añadió MeCN seco (10 ml) seguido de DIEA (0,355 ml, 2,0 mmol). La suspensión resultante se calentó a 50 ºC. Después de ~30 min, la temperatura se elevó adicionalmente a 70 ºC y la mezcla de reacción se volvió transparente. La agitación se continuó durante ~16 h a 70 ºC. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y después se concentró al vacío. El residuo se diluyó en EtOAc (~100 ml) y después se extrajo con $NaHCO_3$ 1 N (2 x 35 ml) y salmuera. El secado ($Na_2SO_4$) y la concentración en un evaporador rotatorio dieron un sólido vítreo. Se añadió $Et_2O$ (~20 ml) al vidrio en pequeñas porciones y con sonicación intermitente hasta que se formó un sólido bien disperso. La suspensión se agitó vigorosamente y después se filtró en un embudo sinterizado medio de 15 ml. La torta se lavó con más cantidad de $Et_2O$ (~50 ml) y después con agua (~50 ml). El sólido restante se secó por succión y después se secó adicionalmente en un horno de vacío a 60 ºC durante varias horas para dar 3-{4-[4-(3,3-difluoro-azetidin-1-ilmetil)-benciloxi]-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-piperidin-2,6-diona en forma de un sólido de color blanquecino (187 mg, rendimiento del 61 %): HPLC: Waters Symmetry $C_{18}$, 5 µm, 3,9 x 150 mm, 1 ml/min, 240 nm, 18/82 de $CH_3CN/H_3PO_4$ al 0,1 %, 4,20 min (99,1 %); p.f.: 175-177 ºC; $^1$H RMN (DMSO-$d_6$) δ 1,89 - 2,06 (m, 1H, CHH), 2,34 - 2,49 (m, 1H, CHH), 2,52 - 2,64 (m, 1H, CHH), 2,81 - 3,04 (m, 1H, CHH), 3,59 (t, *J* = 12,5 Hz, 4H, $CH_2CF_2$, $CH_2CF_2$), 3,72 (s, 2H, $CH_2$), 4,25 (d, *J* = 17,4 Hz, 1H, CHH), 4,42 (d, *J* = 17,4 Hz, 1H, CHH), 5,11 (dd, *J* = 5,1, 13,2 Hz, 1H, CH), 5,23 (s, 2H, $CH_2$), 7,25 - 7,39 (m, 4H, Ar), 7,41 - 7,59 (m, 3H, Ar), 10,97 (s, 1H, NH); $^{13}$C RMN (DMSO-$d_6$) δ 22,33, 31,16, 45,06, 51,56, 61,30, 63,55 (t, *J* = 22,0 Hz, $CF_2(CH_2)_2$), 69,31, 117,29 (t, *J* = 275,1 Hz, $CF_2$), 114,96, 115,22, 127,71, 128,36, 129,78, 129,93, 133,30, 135,49, 137,59, 153,45, 167,97, 170,95, 172,80; LCMS: MH = 456; Anál calc. para $C_{24}H_{23}F_2N_3O_4$ + 0,65 $H_2O$: C, 61,70; H, 5,24; N, 8,99; Observado: C, 61,70; H, 5,01; N, 8,77.

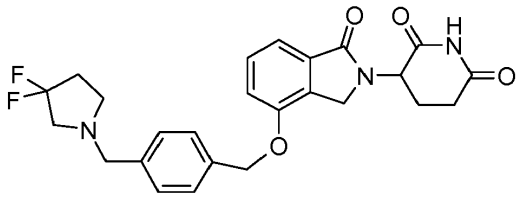
5.106 3-{4-[4-(3-METIL-3-FENOXI-AZETIDIN-1-ILMETIL)-BENCILOXI]-1-OXO-1,3-DIHIDRO-ISOINDOL-2-IL}-PIPERIDIN-2,6-DIONA



A la solución en $CH_2Cl_2$ de 3-(4-(4-(bromometil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona (0,35 g, 0,790 mmol) se le añadió 3-metil-3-fenoxiazetidina (0,142 g, 0,869 mmol) y N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (0,336 ml, 1,974 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. A la mezcla de reacción se le añadieron agua (10 ml) y $CH_2Cl_2$ (10 ml) y después se extrajo. La capa orgánica se concentró y se purificó sobre columna de gel de sílice para dar 3-{4-[4-(3-metil-3-fenoxi-azetidin-1-ilmetil)-benciloxi]-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-piperidin-2,6-diona en forma de un sólido de color blanco (250 mg, 60 %). Punto de fusión: 127-129 ºC. LC-MS m/e = 526, HPLC Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 mm, 5 micrómetros, 1 ml/min, 240 nm, gradiente de 5/95 a 5/95 de $CH_3CN/H_3PO_4$ al 0,1 % en $H_2O$ durante 5 min y mantenimiento a 95/5 durante 5 min: 6,82 min (94 %); $^1$H RMN (DMSO-$d_6$) δ 1,58 (s, 3H, $CH_3$), 1,87 - 2,14 (m, 1H, CHH), 2,36 - 2,44 (m, 0H, CHH), 2,54 - 2,64 (m, 1H, CHH), 2,82 - 3,01 (m, 1H, CHH), 3,17 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H, $CH_2$), 3,49 (d, *J* = 7,9 Hz, 2H, $CH_2$), 3,64 (s, 2H, $CH_2$), 4,16 - 4,50 (m, 2H, $CH_2$), 5,11 (dd, *J* = 5,1, 13,2 Hz, 1H, NCH), 5,22 (s, 2H, $CH_2$), 6,71 (d, *J* = 7,7 Hz, 2H, Ar), 6,84 - 7,00 (m, 1H, Ar), 7,18 - 7,29 (m, 2H, Ar), 7,29 - 7,37 (m, 4H, Ar), 7,39 - 7,60 (m, 3H, Ar), 10,97 (s, 1H, NH); $^{13}$C RMN (DMSO-$d_6$) δ 21,57, 22,33, 31,16, 45,06, 51,55, 62,12, 65,47, 69,36, 73,05, 114,94, 115,20, 116,40, 120,69, 127,67, 128,41, 129,48, 129,78, 129,93, 133,28, 135,21, 138,05, 153,46, 154,73, 167,97, 170,95, 172,80; Anál calc. para $C_{31}H_{31}N_3O_5$

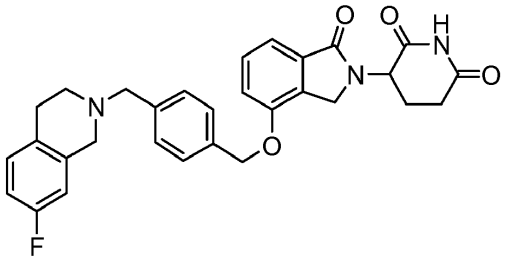
+ 0,5 $H_2O$: C: 69,65 %; H: 6,03 %; N:7,83 %; Observado: C: 69,52 %; H: 5,87 %; N: 7,80 %.

5.107 3-{4-[4-(3,3-DIFLUORO-PIRROLIDIN-1-ILMETIL)-BENCILOXI]-1-OXO-1,3-DIHIDRO-ISOINDOL-2-IL}-PIPERIDIN-2,6-DIONA



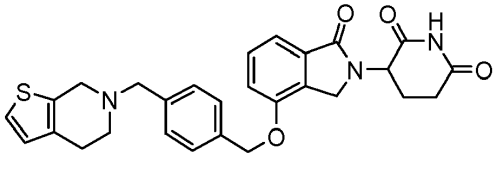
A la mezcla agitada de 3-(4-(4-(bromometil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona (350 mg, 0,8 mmol) y clorhidrato de 3,3-difluoropirrolidina (136 mg, 0,8 mmol) en DCM (10 ml) se le añadió DIPEA (0,28 ml, 1,6 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 22 h y la mezcla de reacción se diluyó por DCM (30 ml). La mezcla se lavó con agua (20 ml) y salmuera (20 ml). La capa orgánica se secó por $MgSO_4$ y se concentró. El residuo se purificó por ISCO para dar 3-{4-[4-(3,3-Difluoro-pirrolidin-1-ilmetil)-benciloxi]-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-piperidin-2,6-diona en forma de un sólido de color blanco (256 mg, rendimiento del 69 %. HPLC: Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 mm, 5 µm, 1 ml/min, 240 nm, 20/80, ($CH_3CN/H_3PO_4$ al 0,1 %), 3,59 min (98,6 %); p.f.: 126-128 ºC; $^1$H RMN (DMSO-$d_6$) δ 1,91 - 2,04 (m, 1H, CHH), 2,15 - 2,34 (m, 2H, $CH_2$), 2,35 - 2,44 (m, 1H, CHH), 2,60 (s a, 1H, CHH), 2,69 (t, J = 7,0 Hz, 2H, $CH_2$), 2,76 - 3,01 (m, 3H, CHH, $CH_2$), 3,62 (s, 2H, $CH_2$), 4,20 - 4,32 (m, *J* = 17,6 Hz, 1H, CHH), 4,42 (d, *J* = 17,4 Hz, 1H, CHH), 5,11 (dd, *J* = 5,1, 13,2 Hz, 1H, CHH), 5,23 (s, 2H, $CH_2$), 7,22 - 7,37 (m, 4H, Ar), 7,39 - 7,63 (m, 3H, Ar), 10,97 (s, 1H, NH); $^{13}$C RMN (DMSO-$d_6$) δ 22,33, 31,16, 34,92, 35,55(t, $J_{C-F}$ = 22,50 Hz), 51,30, 51,56, 58,24, 60,99(t, $J_{C-F}$ = 27,57 Hz), 69,35, 114,97, 115,22, 127,69, 128,62, 129,78, 129,93, 130,38, 133,30, 135,44, 137,63, 153,46, 167,97, 170,95, 172,80; LCMS MH = 470; Anál. Calc. para $C_{25}H_{25}F_2N_3O_4$+0,2$H_2O$ : C, 63,47; H, 5,41; N, 8,88; Observado: C, 63,41; H, 5,46; N, 8,78.

5.108 3-{4-[4-(7-FLUORO-3,4-DIHIDRO-1H-ISOQUINOLIN-2-ILMETIL)-BENCILOXI]-1-OXO-1,3-DIHIDRO-ISOINDOL-2-IL}-PIPERIDIN-2,6-DIONA



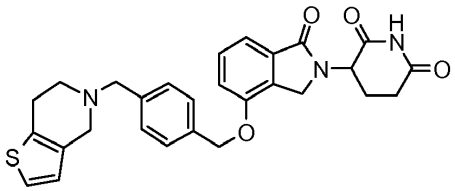
A la solución en $CH_3CN$ (10 ml) de 3-(4-(4-(bromometil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona (0,36 g, 0,812 mmol) se le añadieron clorhidrato de 7-fluoro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (0,198 g, 1,056 mmol) y N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (0,403 ml, 2,436 mmol). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El disolvente se evaporó, y se añadió cloruro de metileno (100 ml). La mezcla se lavó con agua (2 x 50 ml) y salmuera (50 ml), se secó y se concentró para dar un sólido espumoso, que se purificó por columna de gel de sílice ($MeOH/CH_2Cl_2$) para dar 3-{4-[4-(7-Fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-ilmetil)-benciloxi]-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-piperidin-2,6-diona en forma de un sólido de color blanco (0,205 g, rendimiento del 49 %); p.f., 132-134 ºC. HPLC: Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 mm, 5 µm, 1 ml/min, 240 nm, gradiente de 10/90 a 90/10 en 5 min, isocrática a 90/10 durante 5 min ($CH_3CN/H_3PO_4$ al 0,1 %), 4,75 min (95,6 %). $^1$H RMN (DMSO-$d_6$) δ 1,90 - 2,08 (m, 1H, CHH), 2,36 - 2,48 (m, 1H, CHH), 2,53 - 2,63 (m, 1H, CHH), 2,63 - 2,72 (m, 2H, $CH_2$), 2,73 - 2,82 (m, 2H, $CH_2$), 2,83 - 3,00 (m, 1H, CHH), 3,54 (s, 2H, $CH_2$), 3,65 (s, 2H, $CH_2$), 4,21 - 4,49 (m, 2H, $CH_2$), 5,11 (dd, *J* = 5,1, 13,2 Hz, 1H, NCH), 5,24 (s, 2H, $CH_2$), 6,84 - 7,00 (m, 2H, Ar), 7,09 - 7,17 (m, 1H, Ar), 7,29 - 7,42 (m, 4H, Ar), 7,43 - 7,54 (m, 3H, Ar), 10,97 (s, 1H, NH). $^{13}$C RMN (DMSO-$d_6$) δ 22,36, 27,90, 31,20, 45,10, 50,02, 51,59, 55,13, 61,21, 69,44, 112,49, 112,78, 113,07, 115,00, 115,24, 127,74, 128,80, 129,82, 129,93 (d, $J_{C-F}$=18), 130,19, 133,32, 135,33, 136,95 (d, $J_{C-F}$=8), 138,13, 153,51, 160,20 (d, $J_{C-F}$=240), 168,01, 170,96, 172,82,). LC/MS m/e = 514, Anál calc. para $C_{30}H_{28}N_3O_4F$ (+0,2 $H_2O$): C, 69,67; H, 5,54; N, 8,12, Observado: C, 69,34; H, 5,57; N, 7,96.

5.109 3-{4-[4-(4,7-DIHIDRO-5H-TIENO[2,3-C]PIRIDIN-6-ILMETIL)-BENCILOXI]-1-OXO-1,3-DIHIDRO-ISOINDOL-2-IL}-PIPERIDIN-2,6-DIONA



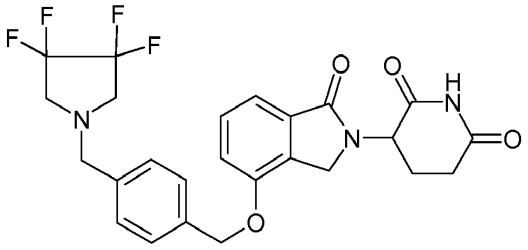
A la solución en $CH_3CN$ (10 ml) de 3-(4-(4-(bromometil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona (0,359 g, 0,810 mmol) se le añadieron clorhidrato de 4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridina (0,171 g, 0,972 mmol) y N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (0,402 ml, 2,430 mmol). Se convirtió en una solución transparente después de añadir DIPEA .. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El disolvente se evaporó y al residuo se le añadió cloruro de metileno (80 ml). La mezcla se lavó con agua (2 x 60 ml) y salmuera (50 ml), se secó y se concentró para dar un sólido de color blanquecino, que se purificó por columna de gel de sílice ($MeOH/CH_2Cl_2$) para dar 3-{4-[4-(4,7-Dihidro-5H-tieno[2,3-c]piridin-6-ilmetil)-benciloxi]-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-piperidin-2,6-diona en forma de un sólido de color blanco (0,304 g, rendimiento del 74 %). HPLC: Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 mm, 5 µm, 1 ml/min, 240 nm, gradiente de 10/90 a 90/10 en 5 min, isocrática a 90/10 durante 5 min ($CH_3CN/H_3PO_4$ al 0,1 %), 4,61 min (98,1 %). $^1$H RMN (DMSO-$d_6$) δ 1,89 - 2,08 (m, 1H, CHH), 2,35 - 2,48 (m, 1H, CHH), 2,53 - 2,68 (m, 3H, CHH, $CH_2$), 2,68 - 2,77 (m, 2H, $CH_2$), 2,82 - 3,00 (m, 1H, CHH), 3,59 (s, 2H, $CH_2$), 3,68 (s, 2H, $CH_2$), 4,20 - 4,48 (m, 2H, $CH_2$), 5,11 (dd, *J* = 5,2, 13,3 Hz, 1H, NCH), 5,24 (s, 2H, $CH_2$), 6,82 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H, Ar), 7,28 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H, Ar), 7,31 - 7,42 (m, 4H, Ar), 7,43 - 7,56 (m, 3H, Ar), 10,97 (s, 1H, NH). $^{13}$C RMN (DMSO-$d_6$) δ 22,36, 25,12, 31,20, 45,10, 49,59, 51,36, 51,59, 60,50, 69,45, 115,00, 115,24, 122,61, 126,99, 127,72, 128,83, 129,81, 129,95, 132,46, 133,32, 133,47, 135,35, 138,29, 153,53, 168,01, 170,96, 172,82, LC/MS m/e = 502, Anál calc. para $C_{28}H_{27}N_3O_4S$ (+0,5 $H_2O$): C, 65,86; H, 5,53; N, 8,23, Observado: C, 65,64; H, 5,44; N, 8,04.

5.110 3-{4-[4-(6,7-DIHIDRO-4H-TIENO[3,2-C]PIRIDIN-5-ILMETIL)-BENCILOXI]-1-OXO-1,3-DIHIDRO-ISOINDOL-2-IL}-PIPERIDIN-2,6-DIONA



A la suspensión en $CH_3CN$ (10 ml) de 4,5,6,7-tetrahidrotieno[3,2-c]piridina (0,145 g, 1,038 mmol) se le añadieron 3-(4-(4-(bromometil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona (0,354 g, 0,799 mmol) y N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (0,264 ml, 1,597 mmol). Se convirtió en una solución transparente después de añadir DIPEA. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante dos horas. El disolvente se evaporó, y se añadió cloruro de metileno (80 ml). La mezcla se lavó con agua (2 x 50 ml) y salmuera (50 ml), se secó y se concentró para dar un aceite, que se purificó por columna de gel de sílice ($MeOH/CH_2Cl_2$) para dar 3-{4-[4-(6,7-Dihidro-4H-tieno[3,2-c]piridin-5-ilmetil)-benciloxi]-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-piperidin-2,6-diona en forma de un sólido de color blanco (0,312 g, rendimiento del 78 %); p.f., 143-145 ºC. HPLC: Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 mm, 5 µm, 1 ml/min, 240 nm, gradiente de 10/90 a 90/10 en 5 min, isocrática a 90/10 durante 5 min ($CH_3CN/H_3PO_4$ al 0,1 %), 4,51 min (97,0 %). $^1$H RMN (DMSO-$d_6$) δ 1,89 - 2,06 (m, 1H, CHH), 2,35 - 2,48 (m, 1H, CHH), 2,53 - 2,64 (m, 1H, CHH), 2,68 - 2,83 (m, 4H, $CH_2$, $CH_2$), 2,84 - 3,00 (m, 1H, CHH), 3,42 - 3,49 (m, 2H, $CH_2$), 3,68 (s, 2H, $CH_2$), 4,20 - 4,48 (m, 2H, $CH_2$), 5,11 (dd, *J* = 5,1, 13,2 Hz, 1H, NCH), 5,24 (s, 2H, $CH_2$), 6,76 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H, Ar), 7,25 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H, Ar), 7,30 - 7,41 (m, 4H, Ar), 7,43 - 7,53 (m, 3H, Ar), 10,97 (s, 1H, NH). $^{13}$C RMN (DMSO-$d_6$) δ 22,36, 24,99, 31,20, 45,10, 50,18, 51,59, 52,42, 60,91, 69,45, 115,00, 115,24, 122,91, 125,42, 127,72, 128,82, 129,82, 129,95, 132,77, 133,32, 133,96, 135,30, 138,38, 153,53, 168,01, 170,96, 172,83, LC/MS m/e = 502, Anál calc. para $C_{28}H_{27}N_3O_4S$ (+0,4 $H_2O$): C, 66,10; H, 5,51; N, 8,26, Observado: C, 65,92; H, 5,45; N, 8,00.

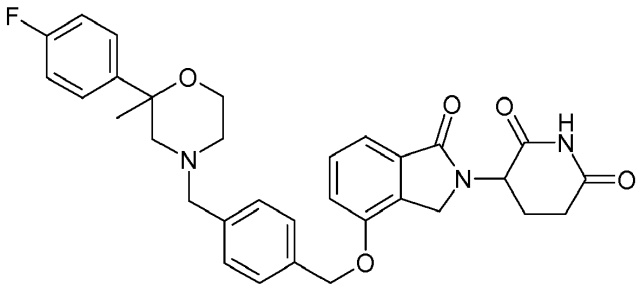
5.111 3-{1-OXO-4-[4-(3,3,4,4-TETRAFLUORO-PIRROLIDIN-1-ILMETIL)-BENCILOXI]-1,3-DIHIDRO-ISOINDOL-2-IL}-PIPERIDIN-2,6-DIONA



A la solución en $CH_2Cl_2$ de 3-(4-(4-(bromometil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona (0,35 g, 0,790 mmol) se le añadieron clorhidrato de 3,3,4,4-tetrafluoropirrolidina (0,142 g, 0,79 mmol), y N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (336 µl, 1,974 mmol). La mezcla se calentó a 70 ºC durante 3 días. La mezcla de reacción se concentró y el sólido resultante se recogió en $CH_2Cl_2$ (20 ml) y se extrajo con agua (20 ml). La capa orgánica se concentró y se purificó sobre columna de gel de sílice eluida con $CH_2Cl_2$ y MeOH para dar 3-{1-Oxo-4-[4-(3,3,4,4-tetrafluoro-pirrolidin-1-ilmetil)-benciloxi]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-piperidin-2,6-diona en forma de un sólido de color blanco (120 mg, 30 %). Punto de fusión: 164-166 ºC. LC-MS m/e = 506. HPLC Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 mm, 5 micrómetros,1 ml/min, 240 nm, gradiente de 5/95 a 5/95 de $CH_3CN/H_3PO_4$ al 0,1 % en $H_2O$ durante 5 min y mantenimiento a 95/5 durante 5 min: 6,67 min (96 %). $^1$H RMN (DMSO-$d_6$) δ 1,86 - 2,09 (m, 1H, CHH), 2,34 - 2,44

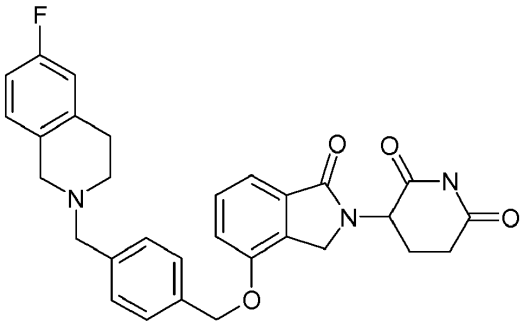
(m, 1H, CHH), 2,55 - 2,67 (m, 1H, CHH), 2,81 - 3,03 (m, 1H, CHH), 3,15 (t, *J* = 13,4 Hz, 4H, $CH_2$, $CH_2$), 3,72 (s, 2H, $CH_2$), 4,19 - 4,48 (m, 2H, $CH_2$), 5,11 (dd, *J* = 5,1, 13,2 Hz, 1H, NCH), 5,24 (s, 2H, $CH_2$), 7,26 - 7,39 (m, 4H, Ar), 7,43 - 7,58 (m, 3H, Ar), 10,97 (s, 1H, NH); $^{13}$C RMN (DMSO-$d_6$) δ 22,33, 31,16, 45,06, 51,56, 57,01, 57,47, 57,82, 58,15, 69,29, 114,97, 115,25, 119,39, 122,84, 127,80, 128,75, 129,80, 129,95, 133,30, 135,88, 136,13, 153,45, 167,97, 170,95, 172,80; Anál calc. para $C_{25}H_{23}F_4N_3O_4$ + 0,4 $H_2O$: C; 58,57 %; H: 4,67 %; N: 8,20 %; Observado: C; 58,46 %; H: 4,35 %; N: 8,08 %.

5.112 3-(4-{4-[2-(4-FLUORO-FENIL)-2-METIL-MORFOLIN-4-ILMETIL]-BENCILOXI}-1-OXO-1,3-DIHIDRO-ISOINDOL-2-IL)-PIPERIDIN-2,6-DIONA



A la solución en $CH_2Cl_2$ de 3-(4-(4-(bromometil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona (0,35 g, 0,790 mmol) se le añadieron 2-(4-fluorofenil)-2-metilmorfolina (0,170 g, 0,869 mmol) y N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (0,336 ml, 1,974 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. A la mezcla se le añadió agua y después se extrajo con $CH_2Cl_2$. La capa orgánica se concentró y se purificó sobre columna de gel de sílice eluida con $CH_2Cl_2$ y MeOH para dar 3-(4-{4-[2-(4-fluoro-fenil)-2-metil-morfolin-4-ilmetil]-benciloxi}-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piperidin-2,6-diona en forma de un sólido de color blanco (0,27 g, 61 %). Punto de fusión: 118-120 ºC. LC-MS m/e = 558, HPLC Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 mm, 5 micrómetros, 1 ml/min, 240 nm, gradiente de 5/95 a 5/95 de $CH_3CN/H_3PO_4$ al 0,1 % en $H_2O$ durante 5 min y mantenimiento a 95/5 durante 5 min: 6,90 min (94 %); $^1$H RMN (DMSO-$d_6$) δ 1,32 (s, 3H, $CH_3$), 1,87 - 2,09 (m, 1H, CHH), 2,22 - 2,46 (m, 4H, CHH, $CH_2$,CHH), 2,57 (d, *J* = 18,5 Hz, 1H, CHH), 2,93 (s a, 2H, CHH, CHH), 3,35 - 3,55 (m, *J* = 1,9 Hz, 3H, $CH_2$, CHH), 3,57 - 3,76 (m, 1H, CHH), 4,16 - 4,54 (m, 2H, $CH_2$), 5,00 - 5,19 (m, 1H, NCH), 5,24 (s, 2H, $CH_2$), 7,12 (td, *J* = 1,5, 8,9 Hz, 2H, Ar), 7,27 - 7,41 (m, 6H, Ar), 7,41 - 7,56 (m, 3H, Ar), 10,97 (s, 1H, NH); $^{13}$C RMN (DMSO-$d_6$) δ 22,33, 27,95, 31,16, 45,06, 51,56, 52,70, 60,63, 61,07, 61,77, 69,39, 74,52, 114,40, 114,68, 115,00, 115,22, 127,57, 127,76, 127,86, 128,98, 129,77, 129,95, 133,30, 135,37, 137,59, 141,20, 153,46, 159,21, 162,42, 167,97, 170,93, 172,80, Anál calc. para $C_{32}H_{32}FN_3O_5$: C: 68,93 %; H: 5,78 %; N:7,54 %; Observado: C: 67,20 %; H: 5,26 %; N: 7,17 %.

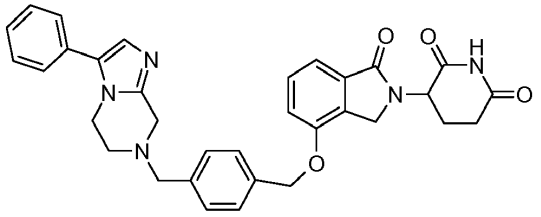
5.113 3-{4-[4-(6-FLUORO-3,4-DIHIDRO-1H-ISOQUINOLIN-2-ILMETIL)-BENCILOXI]-1-OXO-1,3-DIHIDRO-ISOINDOL-2-IL}-PIPERIDIN-2,6-DIONA



Al $CH_2Cl_2$ de 3-(4-(4-(bromometil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona (0,35 g, 0,790 mmol) se le añadieron clorhidrato de 6-fluoro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (0,163 g, 0,869 mmol) y N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (0,336 ml, 1,974 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. A la mezcla se le añadieron agua y $CH_2Cl_2$ y se extrajo. La capa orgánica se concentró para dar un sólido. El sólido se agitó con éter y la suspensión se filtró para dar 3-{4-[4-(6-Fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-ilmetil)-benciloxi]-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-piperidin-2,6-diona en forma de un sólido de color blanco (0,28 g, 69 %). Punto de fusión: 123-125 ºC. LC-MS m/e = 514. HPLC Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 mm, 5 micrómetros, 1 ml/min, 240 nm, gradiente de 5/95 a 5/95 de $CH_3CN/H_3PO_4$ al 0,1 % en $H_2O$ durante 5 min y mantenimiento a 95/5 durante 5 min: 6,6 min (94 %). $^1$H RMN (DMSO-$d_6$) δ 1,88 - 2,06 (m, 1H, CHH), 2,34 - 2,48 (m, *J* = 13,4 Hz, 1H, CHH), 2,57 (d, *J* = 18,3 Hz, 1H, CHH), 2,62 - 2,71 (m, 2H, $CH_2$), 2,76 - 3,00 (m, 3H, $CH_2$, CHH), 3,51 (s, 2H, $CH_2$), 3,65 (s, 2H, $CH_2$), 4,11 - 4,49 (m, 2H, $CH_2$), 5,11 (dd, *J* = 5,1, 13,2 Hz, 1H, NCH), 5,24 (s, 2H, $CH_2$), 6,93 (d, *J* = 9,3 Hz, 2H, Ar), 6,99 - 7,12 (m, 1H, Ar), 7,28 - 7,43 (m, 4H, Ar), 7,43 - 7,56 (m, 3H, Ar), 10,97 (s, 1H, NH); $^{13}$C RMN (DMSO-$d_6$) δ 22,33, 28,70, 31,16, 45,07, 49,65, 51,55, 54,75, 61,33, 69,42, 112,29, 112,57, 114,36, 114,64, 114,97, 115,22, 127,70, 128,02, 128,14, 128,78, 129,78, 129,93, 130,78, 133,30, 135,30, 136,51, 136,61, 138,17, 153,49, 158,83, 162,04, 167,97, 170,95, 172,80;

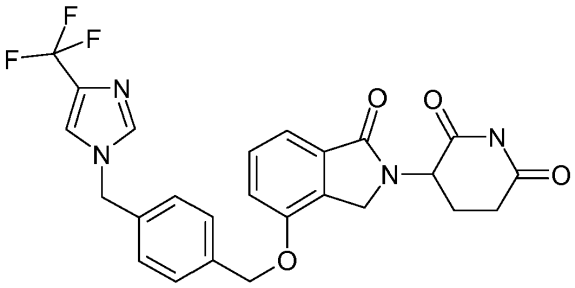
Anál calc. para $C_{30}H_{28}FN_3O_4$ +0,5 $H_2O$: C: 68,95 %; H: 5,59 %; N: 8,04 %. Observado: C: 68,68 %; H: 5,31 %; N: 7,89 %.

5.114 3-{1-OXO-4-[4-(3-FENIL-5,6-DIHIDRO-8H-IMIDAZO[1,2-A]PIRAZIN-7-ILMETIL)-BENCILOXI]-1,3-DIHIDRO-ISOINDOL-2-IL}-PIPERIDIN-2,6-DIONA



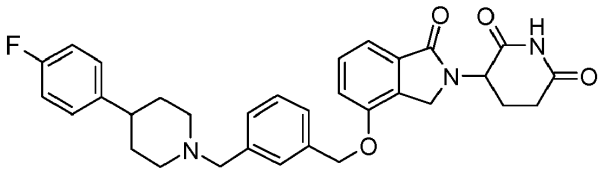
La mezcla de 3-(4-(4-(bromometil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona (350 mg, 0,8 mmol) y 3-fenil-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazina (157 mg, 0,8 mmol) en DCM (10 ml) se le añadió DIPEA (0,28 ml, 1,6 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 23 h y después se añadieron 3-fenil-5,6,7,8-tetrahidro imidazo[1,2-a]pirazina (94 mg, 0,45 mmol) y DIPEA (0,1 ml, 0,6 mmol). La mezcla se concentró y se agitó en acetonitrilo (7 ml), DCM (2 ml) y DIPEA (0,2 ml) a 60 ºC durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó por DCM (30 ml) y se lavó con agua (20 ml) y salmuera (20 ml). La capa orgánica se secó por $MgSO_4$ y se concentró. El residuo se purificó por ISCO para dar 3-{1-Oxo-4-[4-(3-fenil-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-ilmetil)-benciloxi]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-piperidin-2,6-diona en forma de un sólido de color amarillo claro (82 mg, rendimiento del 18 %). HPLC: Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 mm, 5 µm, 1 ml/min, 240 nm, 27/73, ($CH_3CN/H_3PO_4$ al 0,1 %), 4,89 min (98,3 %); p.f.: 131-133 ºC (en laboratorio); $^1$H RMN (DMSO-$d_6$) δ 1,92 - 2,05 (m, 1H, CHH), 2,36 - 2,47 (m, 1H, CHH), 2,54 - 2,64 (m, 1H, CHH), 2,84 (t, *J* = 5,4 Hz, 2H, $CH_2$), 2,88 - 2,99 (m, 1H, CHH), 3,64 (s, 2H, $CH_2$), 3,74 (s, 2H, $CH_2$), 4,03 (t, *J* = 5,2 Hz, 2H, $CH_2$), 4,26 (d, *J* = 17,6 Hz, 1H, CHH), 4,43 (d, *J* = 17,6 Hz, 1H, CHH), 5,11 (dd, *J* = 4,9, 13,2 Hz, 1H, CHH), 5,26 (s, 2H, $CH_2$), 7,02 (s, 1H, Ar), 7,29 - 7,38 (m, 3H, Ar), 7,39 - 7,46 (m, 4H, Ar), 7,46 - 7,54 (m, 5H, Ar), 10,98 (s, 1H, NH); $^{13}$C RMN (DMSO-$d_6$) δ 21,43, 30,26, 42,58, 44,17, 48,31, 50,64, 59,57, 68,52, 114,13, 114,33, 125,24, 126,26, 126,33, 126,87, 127,83, 128,04, 128,83, 128,90, 129,06, 130,23, 132,40, 134,69, 136,60, 142,49, 152,59, 167,08, 170,04, 171,90; LCMS MH = 562; Anál. Calc. para $C_{33}H_{31}N_5O_4$+0,8$H_2O$ + 0,31 $CH_2Cl_2$ : C, 66,42; H, 5,56; N, 11,63; Observado: C, 66,10; H, 5,25; N, 11,49.

5.115 3-{1-OXO-4-[4-(4-TRIFLUOROMETIL-IMIDAZOL-1-ILMETIL)-BENCILOXI]-1,3-DIHIDRO-ISOINDOL-2-IL}-PIPERIDIN-2,6-DIONA



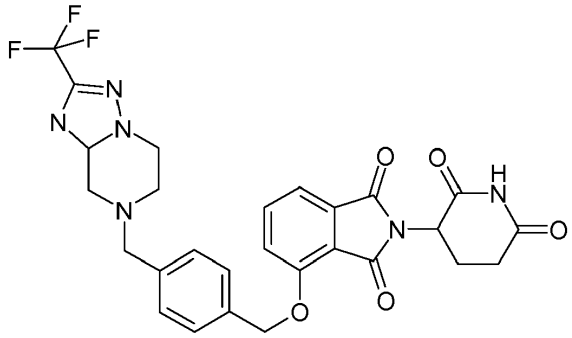
A la solución en $CH_3CN$ de 3-(4-(4-(bromometil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona (0,35 g, 0,790 mmol) se le añadieron 4-(trifluorometil)-1H-imidazol (0,118 g, 0,869 mmol) y N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (0,336 ml, 1,974 mmol). La mezcla se calentó a 70 ºC durante 2 días. Después, la mezcla de reacción se le añadió $CH_2Cl_2$ y agua y se extrajo. La capa orgánica se concentró y el aceite resultante se purificó sobre columna de gel de sílice eluida con $CH_2Cl_2$ y MeOH para dar 3-{1-Oxo-4-[4-(4-trifluorometil-imidazol-1-ilmetil)-benciloxi]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-piperidin-2,6-diona en forma de un sólido de color blanco (80 mg, 20 %). Punto de fusión: 148-150 ºC. LC-MS m/e = 499. HPLC Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 mm, 5 micrómetros, 1 ml/min, 240 nm, gradiente de 5/95 a 5/95 de $CH_3CN/H_3PO_4$ al 0,1 % en $H_2O$ durante 5 min y mantenimiento a 95/5 durante 5 min: 8,89 min (96 %). $^1$H RMN (DMSO-$d_6$) δ 1,90 - 2,05 (m, 1H, CHH), 2,33 - 2,48 (m, *J* = 4,3, 13,0 Hz, 1H, CHH), 2,57 (d, *J* = 17,9 Hz, 1H, CHH), 2,80 - 2,99 (m, 1H, CHH), 4,18 - 4,47 (m, 2H, $CH_2$), 5,10 (dd, *J* = 5,1, 13,2 Hz, 1H, NCH), 5,23 (s, 2H, $CH_2$), 5,27 (s, 2H, $CH_2$), 7,25 - 7,41 (m, 4H, Ar), 7,43 - 7,57 (m, 3H, Ar), 7,91 (d, *J* = 1,1 Hz, 1H, Ar), 8,00 (s, 1H, Ar), 10,96 (s, 1H, NH); $^{13}$C RMN (DMSO-$d_6$) δ 22,31, 31,16, 45,04, 49,62, 51,55, 69,10, 114,91, 115,26, 120,53, 127,83, 128,14, 129,78, 129,95, 133,30, 136,49, 136,64, 139,07, 153,36, 167,96, 170,93, 172,80, Anál calc. para $C_{25}H_{21}F_3N_4O_4$ + 0,5 $H_2O$: C; 59,17 %; H, 4,37 %; N, 11,04 %. Observado: C; 59,21 %; H, 4,11 %; N, 10,90 %.

5.116 3-(4-{3-[4-(4-FLUORO-FENIL)-PIPERIDIN-1-ILMETIL]-BENCILOXI}-1-OXO-1,3-DIHIDRO-ISOINDOL-2-IL)-PIPERIDIN-2,6-DIONA



A la solución en $CH_3CN$ (10 ml) de 3-(4-(3-(bromometil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona (0,31 g, 0,699 mmol) se le añadieron clorhidrato de 4-(4-fluorofenil)piperidina (0,181 g, 0,839 mmol) y N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (0,347 ml, 2,098 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla turbia se agitó a temperatura ambiente durante una hora. El disolvente se evaporó y el residuo resultante se purificó por columna de gel de sílice ($MeOH/CH_2Cl_2$) para dar 3-(4-{3-[4-(4-Fluorofenil)-piperidin-1-ilmetil]-benciloxi}-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piperidin-2,6-diona en forma de un sólido de color blanco (0,176 g, rendimiento del 47 %); p.f., 139-141 ºC. HPLC: Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 mm, 5 µm, 1 ml/min, 240 nm, gradiente de 10/90 a 90/10 en 5 min, isocrática a 90/10 durante 5 min ($CH_3CN/H_3PO_4$ al 0,1 %), 4,95 min (95,5 %). $^1$H RMN (DMSO-$d_6$) δ 1,49 - 1,77 (m, 4H, $CH_2$, $CH_2$), 1,89 - 2,09 (m, 3H, $CH_2$, CHH), 2,35 - 2,47 (m, 1H, CHH), 2,53 - 2,62 (m, 1H, CHH), 2,81 - 2,99 (m, 3H, $CH_2$, CHH), 3,51 (s, 2H, $CH_2$), 4,20 - 4,49 (m, 2H, $CH_2$), 5,11 (dd, *J* = 5,1, 13,2 Hz, 1H, NCH), 5,27 (s, 2H, $CH_2$), 7,04 - 7,15 (m, 2H, Ar), 7,21 - 7,53 (m, 9H, Ar), 10,97 (s, 1H, NH). $^{13}$C RMN (DMSO-$d_6$) δ 15,14, 22,36, 31,18, 33,13, 41,01, 45,12, 51,59, 53,50, 62,18, 69,63, 114,75, 115,01, 115,20, 115,26, 126,22, 128,00, 128,34, 128,44, 129,76, 129,98, 133,31, 136,47, 138,79, 142,35, 153,44, 160,58 (d, $J_{C-F}$=242 Hz), 167,99, 170,95, 172,79, LC/MS m/e = 542, Anál calc. para $C_{32}H_{32}N_3O_4F$ (+0,2 $H_2O$):C, 70,49; H, 5,99; N, 7,71, Observado: C, 70,24; H, 6,14; N, 7,58.

5.117 2-(2,6-DIOXO-PIPERIDIN-3-IL)-4-[4-(2-TRIFLUOROMETIL-5,6,8,8A-TETRAHIDRO-1H-[1,2,4]TRIAZOLO[1,5-A]PIRAZIN-7-ILMETIL)-BENCILOXI]-ISOINDOL-1,3-DIONA



Etapa 1: Preparación de 3-((4-(hidroximetil)bencil)oxi)ftalato de dimetilo

Se disolvieron 3-hidroxiftalato de dimetilo (10 g, 47,6 mmol) y (4-(clorometil)fenil)metanol (7,82 g, 50,0 mmol) en DMF seca (60 ml). A la solución se le añadió $K_2CO_3$ (6,90 g, 50,0 mmol) y la mezcla se agitó a 80 ºC durante 16 h. La DMF se retiró al vacío y el residuo se repartió entre EtOAc (300 ml) y agua (100 ml). La capa orgánica se lavó con más cantidad de agua (100 ml) y salmuera, se secó ($Na_2SO_4$), y se concentró al vacío para dar 3-((4-(hidroximetil)bencil)oxi)-ftalato de dimetilo en forma de un aceite de color ámbar viscoso (19 g): LCMS: MH = 331; El producto en bruto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional

Etapa 2: Preparación de ácido 3-((4-(Hidroximetil)bencil)oxi)ftálico

Se disolvió 3-(4-(hidroximetil)benciloxi)ftalato de dimetilo (19 g de peso real, 15,72 g, 47,6 mmol, suponiendo un rendimiento cuantitativo de la etapa anterior) en THF (30 ml). A la solución se le añadió agua (30 ml). Se añadió NaOH acuoso (10 N, 25 ml, 250 mmol) y la mezcla se agitó vigorosamente a 70 ºC durante 2,5 h. La mezcla se dejó enfriar a ta, se concentró al vacío para dar un jarabe, y después se transfirió a un matraz que contenía HCl 6 N (45 ml) sobre hielo. Inmediatamente, precipitó un sólido y la suspensión se diluyó con agua (~60 ml). La mezcla se filtró en un embudo sinterizado medio con succión. La torta se lavó con más cantidad de agua (~60 ml), se secó por succión, y después se puso en un horno de vacío a 60 ºC durante 4 h para dar ácido 3-((4-(hidroximetil)bencil)oxi)ftálico en forma de un sólido de color amarillo pálido (13,9 g, rendimiento del 97 % de 3-hidroxiftalato de dimetilo): $^1$H RMN (DMSO-$d_6$) δ 4,41 - 4,58 (m, 2H, $CH_2$), 5,17 (s, 3H, $CH_2$, OH), 7,20 - 7,64 (m, 7H, Ar), 13,02 (s a, 2H, 2 x COOH); $^{13}$C RMN (DMSO-$d_6$) δ 62,63, 69,73, 117,03, 121,56, 126,46, 126,88, 127,13, 128,91, 129,57, 134,87, 142,19, 154,50, 166,45, 167,71; LCMS: MH = 303, 94 % de área a 240 nm. El sólido se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 3: Preparación de 2-(2,6-Dioxopiperidin-3-il)-4-((4-(hidroximetil)bencil) oxi)isoindolin-1,3-diona

Se añadió clorhidrato de 3-aminopiperidin-2,6-diona (0,915 g, 5,56 mmol) a una solución de ácido 3-(4-(hidroximetil)benciloxi)ftálico (1,4 g, 4,63 mmol) en piridina seca (15 ml) y la mezcla se calentó a 118 ºC en un baño de aceite durante 16 h. La mezcla de reacción de color oscuro se dejó enfriar a temperatura ambiente y se acidificó

con la adición lenta de HCl 1 N (~25 ml). La mezcla se diluyó adicionalmente con agua (~170 ml) y después se sonicó durante ~30 minutos para facilitar la descomposición de los agregados sólidos. La suspensión de color oscuro resultante se filtró en un embudo sinterizado de poro medio y el sólido de color oscuro se lavó con más cantidad de agua (70 ml). La torta se secó por succión y después se puso en un horno de vacío a 60 ºC durante 2,5 h para dar 1,6 g de un sólido de color azul oscuro. El sólido se disolvió en una mezcla de DCM, MeCN, y MeOH (~100 ml cada uno) y se trató con carbón decolorante. La mezcla se arremolinó y después se filtró por gravedad usando papel de filtro. El filtrado/lavado (de color ámbar oscuro) se trató de nuevo con carbón decolorante y después se filtró sobre un lecho de celite. El filtrado transparente se concentró al vacío a sequedad para dar un sólido que se trituró con agua y se filtró con succión. La torta se lavó con más cantidad de agua (~100 ml), se secó por succión, y después se puso en un horno de vacío a 60 ºC durante 4 h para dar 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-4-((4-(hidroximetil)bencil)oxi)isoindolin-1,3-diona en forma de un sólido de color blanquecino (1,2 g, rendimiento del 68 %): HPLC: Waters Symmetry $C_{18}$, 5 µm, 3,9 x 150 mm, 1 ml/min, 240 nm, 15/85 de $CH_3CN/H_3PO_4$ al 0,1 %, 5,08 min (99,9 %); p.f.: 250-252; $^1$H RMN (DMSO-$d_6$) δ 1,95 - 2,07 (m, 1H, CHH), 2,41 - 2,67 (m, 2H, CHH, CHH), 2,78 - 3,00 (m, 1H, CHH), 4,50 (d, *J* = 5,1 Hz, 2H, $CH_2OH$), 5,09 (dd, *J* = 5,4, 12,7 Hz, 1H, CH), 5,19 (t, *J* = 5,6 Hz, 1H, OH), 5,36 (s, 2H, $CH_2O$), 7,24 - 7,40 (m, 2H, Ar), 7,41 - 7,53 (m, 3H, Ar), 7,59 (d, J = 8,5 Hz, 1H, Ar), 7,82 (dd, *J* = 7,4, 8,5 Hz, 1H, Ar), 11,11 (s, 1H, NH); $^{13}$C RMN (DMSO-$d_6$) δ 21,88, 30,83, 48,67, 62,53, 69,91, 115,40, 116,52, 120,18, 126,44, 127,09, 133,17, 134,31, 136,86, 142,32, 155,42, 165,21, 166,68, 169,81, 172,66, LCMS: M+Na = 417; MH no se observa en el modo de ionización positiva; Anál calc. para $C_{21}H_{18}N_2O_6$: C, 63,96; H, 4,60; N, 7,10; Observado: C, 63,77; H, 4,52; N, 7,32.

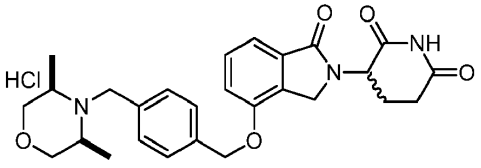
Etapa 4 Preparación de 4-((4-(Bromometil)bencil)oxi)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolin-1,3-diona

Una suspensión de 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-4-(4-(hidroximetil)benciloxi)isoindolin-1,3-diona (1,05 g, 2,66 mmol) en una mezcla de DCM y MeCN (25 ml, 10 ml) se agitó en un baño de hielo. A la mezcla se le añadió en una porción $PBr_3$ (0,502 ml, 5,32 mmol). Después de 5 min, el baño de hielo se retiró y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante ~20 h. A la mezcla de reacción se le añadieron NaBr (0,822 g, 7,99 mmol) y bromuro de tetrabutilamonio (0,077 g, 0,240 mmol) y la agitación se continuó durante 14 h a temperatura ambiente. La reacción se concentró al vacío para dar un sólido de color blanquecino y el sólido se suspendió de nuevo en agua con agitación vigorosa y después se filtró (embudo sinterizado medio). La torta se lavó con abundante agua (~250 ml, volumen total del filtrado y los lavados) y después se secó en un horno de vacío a 50 ºC para dar 4-((4-(bromometil)bencil)-oxi)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolin-1,3-diona en forma de un sólido de color blanco (1,21 g, rendimiento del 99 %): HPLC: Waters Symmetry $C_{18}$, 5 µm, 3,9 x 150 mm, 1 ml/min, 240 nm, 50/50 de $CH_3CN/H_3PO_4$ al 0,1 %, 4,85 min (99,5 %); $^1$H RMN (DMSO-$d_6$) δ 1,94 - 2,15 (m, 1H, CHH), 2,42 - 2,70 (m, 2H, CHH, CHH), 2,79 - 2,99 (m, 1H, CHH), 4,72 (s, 2H, $CH_2$), 5,10 (dd, *J* = 5,4, 12,9 Hz, 1H, CH), 5,38 (s, 2H, $CH_2$), 7,38 - 7,54 (m, 5H, Ar), 7,59 *(d, J* = 8,5 Hz, 1H, Ar), 7,83 (dd, *J* = 7,3, 8,4 Hz, 1H, Ar), 11,11 (s, 1H, NH); $^{13}$C RMN (DMSO-$d_6$) δ 21,95, 30,91, 34,12, 48,75, 69,64, 115,57, 116,62, 120,18, 127,48, 129,42, 133,26, 136,33, 136,99, 137,72, 155,37, 165,27, 166,73, 169,87, 172,72; LCMS: M+Na = 479, 481; MH no se observa.

Etapa 5: Preparación de 2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-4-[4-(2-trifluorometil-5,6,8,8a-tetrahidro-1H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-7-ilmetil)-benciloxi]-isoindolo-1,3-diona

A la solución en $CH_2Cl_2$ de 4-(4-(bromometil)benciloxi)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolin-1,3-diona (0,13 g, 0,284 mmol) se le añadieron 2-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazina (0,060 g, 0,313 mmol) y N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (0,152 ml, 0,853 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. A la mezcla de reacción se le añadieron agua (10 ml) y $CH_2Cl_2$ (10 ml) y se extrajo. La capa orgánica se concentró y el aceite resultante se purificó sobre columna de gel de sílice eluida con MeOH y $CH_2Cl_2$ para dar 2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-4-[4-(2-trifluorometil-5,6,8,8a-tetrahidro-1H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-7-ilmetil)-benciloxi]-isoindolo-1,3-diona en forma de un sólido de color blanco (120 mg, 74 %). Punto de fusión: 128-130 ºC. LC-MS m/e = 569, HPLC Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 mm, 5 micrómetros,1 ml/min, 240 nm, isocrático 50/50 de $CH_3CN/H_3PO_4$ al 0,1 % en $H_{2O}$ :$t_R$ = 3,64 min (99 %); $^1$H RMN (DMSO-$d_6$) δ 1,94 - 2,12 (m, 1H, CHH), 2,41 - 2,47 (m, 1H, CHH), 2,54 - 2,67 (m, 1H, CHH), 2,77 - 2,95 (m, 1H, CHH), 3,01 (t, *J* = 5,4 Hz, 2H, $CH_2$), 3,81 (d, *J* = 7,6 Hz, 4H, $CH_2$,$CH_2$), 4,24 (t, *J* = 5,1 Hz, 2H, $CH_2$), 5,09 (dd, *J* = 5,4, 12,7 Hz, 1H, NCH), 5,37 (s, 2H, $CH_2$), 7,37 - 7,55 (m, 5H, Ar), 7,61 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H, Ar), 7,76 - 7,88 (m, 1H, Ar), 11,11 (s, 1H, NH); $^{13}$C RMN (DMSO-$d_6$) δ 21,95, 30,90, 46,54, 47,67, 48,73, 49,21, 59,42, 69,89, 115,53, 116,59, 120,21, 127,42, 128,95, 133,26, 135,25, 136,99, 137,06, 152,84, 155,50, 165,29, 166,75, 169,87, 172,71, Anál calc. para $C_{27}H_{23}F_3N_6O_5$ + 0,5 $H_2O$ + 0,2 $Et_2O$: C: 56,37 %; H: 4,42 %; N: 14,19 %; Observado C: 56,27 %; H: 4,20 %; N: 14,05 %.

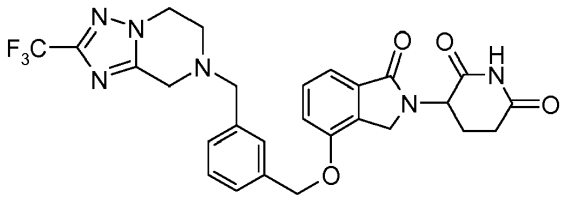
5.118 CLORHIDRATO DE 3-(4-((4-(((3R,5S)-3,5-DIMETILMORFOLINO)METIL)BENCIL)OXI)-1-OXOISOINDOLIN-2-IL)PIPERIDIN-2,6-DIONA



Etapa 1: A una suspensión de 5-amino-4-(4-(4-(bromometil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (250 mg, 0,526 mmol) en acetonitrilo (5 ml) se le añadió (3R,5S)-3,5-dimetilmorfolina (79 mg, 0,684 mmol) en forma de un sólido. La mezcla se agitó con sonicación intermitente para dar una solución transparente y después se añadió DIEA (0,197 ml, 1,128 mmol). La solución transparente resultante se agitó a temperatura ambiente. Después de aproximadamente 24 h, se añadió más cantidad de (3R,5S)-3,5-dimetilmorfolina (79 mg, 0,526 mmol) y la mezcla se dejó en agitación durante 24 h más a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró al vacío para dar 5-amino-4-(4-((4-(((3R,5S)-3,5-dimetilmorfolino)metil)bencil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de (S)-metilo en forma de un residuo oleoso (268 mg). El producto en bruto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional, LCMS: MH = 510.

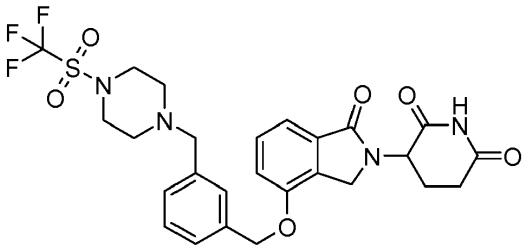
Etapa 2: El aceite obtenido en la etapa 1, metil 5-amino-4-(4-(4-(((3R,5S)-3,5-dimetilmorfolino)metil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxipentanoato de metilo (268 mg, 0,526 mmol, suponiendo un rendimiento cuantitativo de la etapa anterior) se disolvió en DMF (5 ml). A la solución se le añadió carbonato potásico anhidro (189 mg, 1,367 mmol) y la mezcla se agitó a 85 ºC durante aproximadamente 6 h. El calentamiento se interrumpió durante el fin de semana (muestra almacenada a 4 ºC) y después se reanudó de nuevo durante 24 h más. La mezcla de reacción enfriada se diluyó con EtOAc (~100 ml) y después se lavó con $NaHCO_3$ ac. 1 N (30 ml) y salmuera. La capa orgánica se secó sobre $Na_2SO_4$ y después se concentró al vacío para dar un aceite de color castaño. El aceite se disolvió en DMF (8 ml) y se purificó usando HPLC preparativa de fase inversa. El producto se eluyó con un gradiente de acetonitrilo/agua (ácido fórmico al 0,1 % en ambas fases móviles, MeCN del 5 al 50 % durante 20 minutos) y las fracciones se recogieron por activación de masas. Las fracciones deseadas se combinaron, se trataron con HCl 1 N (3 ml), y después se concentraron al vacío para dar un sólido vítreo. El sólido se trató con HCl 2 N en $Et_2O$ (1 ml) y se concentró al vacío. El sólido resultante se puso en un horno de vacío a 60 ºC durante varias horas para dar clorhidrato de 3-(4-((4-(((3R,5S)-3,5-dimetilmorfolino)metil)bencil) oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona en forma de un sólido de color blanco (130 mg, rendimiento del 48 %): HPLC: Waters Symmetry $C_{18}$, 5 µm, 3,9 x 150 mm, 1 ml/min, 240 nm, grad. del 5 % al 95 % en 10 min, $CH_3CN/H_3PO_4$ al 0,1 %, 5,90 min (96,2 %); p.f.: 235-237 ºC; $^1$H RMN (DMSO-$d_6$ con $D_2O$) δ 0,89 (d, *J* = 6,2 Hz, 6H, $CH_3$, $CH_3$), 1,96 - 2,15 (m, 1H, CHH), 2,41 - 2,53 (m, 3H, CHH, CH, CH), 2,58 - 2,70 (m, 1H, CHH), 2,80 - 2,98 (m, 1H, CHH), 3,00 - 3,19 (m, 2H, CHH morf., CHH), 3,65 (dd, *J* = 2,9, 11,2 Hz, 2H, CHH morf., CHH), 3,78 (s a, 2H, $CH_2$), 4,31 (d, *J* = 17,6 Hz, 1H, CHH), 4,45 *(d, J* = 17,6 Hz, 1H, CHH), 5,09 (dd, *J* = 5,1, 13,2 Hz, 1H, CH), 5,23 (s, 2H, $CH_2$), 7,29 - 7,58 (m, 7H, Ar); $^{13}$C RMN (DMSO-$d_6$) δ 17,73, 24,16, 32,97, 47,23, 50,90, 53,61, 55,17, 56,71, 71,34, 74,46, 117,03, 117,20, 129,39, 129,90, 131,81, 131,90, 134,99, 136,37, 142,45, 155,36, 170,27, 172,80, 174,91; LCMS: MH = 478; Anál calc. para $C_{27}H_{31}N_3O_5 \cdot$+ 0,95 HCl: C, 63,31; H, 6,29; N, 8,20; Observado: C, 63,51; H, 6,20; N, 7,91.

5.119 3-(1-OXO-4-((3-((2-(TRIFLUOROMETIL)-5,6-DIHIDRO-[1,2,4]TRIAZOLO[1,5-A]PIRAZIN-7(8H)-IL)METIL)BENCIL)OXI)ISOINDOLIN-2-IL)PIPERIDIN-2,6-DIONA



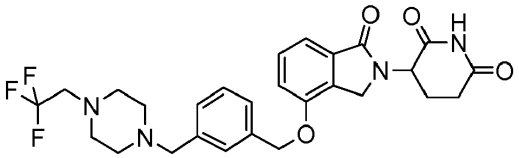
A la solución agitada de 3-(4-(3-(bromometil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona (500 mg, 1,13 mmol) en DCM (10 ml) se le añadieron 2-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazina (238 mg, 1,24 mmol) y DIPEA (0,59 ml, 3,38 mmol). La solución resultante se agitó a 40 ºC durante 27 h. A la mezcla de reacción se le añadieron DCM (30 ml) y salmuera (20 ml). La mezcla se extrajo y la capa orgánica se secó por $MgSO_4$ y se concentró. El residuo se purificó para dar un sólido tipo vítreo. El sólido se agitó en EtOAc (5 ml) y se agitó en éter dietílico (40 ml) para dar 3-(1-oxo-4-((3-((2-(trifluorometil)-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-7(8H)-il)metil) bencil)oxi)isoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona en forma de un sólido de color blanco (391 mg, rendimiento del 62 %); HPLC: Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 mm, 5 µm, 1 ml/min, 240 nm, 50/50, ($CH_3CN/H_3PO_4$ al 0,1 %), 3,25 min (95,7 %); p.f.: 213-215 ºC; $^1$H RMN (DMSO-$d_6$) δ 1,92 - 2,06 (m, 1H, CHH), 2,34 - 2,47 (m, 1H, CHH), 2,53 - 2,64 (m, 1H, CHH), 2,82 - 3,07 (m, 3H, CHH, $CH_2$), 3,81 (s, 4H, $CH_2$, $CH_2$), 4,17 - 4,49 (m, 4H, CHH, CHH, $CH_2$), 5,05 - 5,16 (m, 1H, CHH), 5,27 (s, 2H, $CH_2$), 7,28 - 7,54 (m, 7H, Ar), 10,97 (s, 1H, NH); $^{13}$C RMN (DMSO-$d_6$) δ 22,33, 31,16, 45,09, 46,52, 47,73, 49,14, 51,58, 59,55, 69,55, 115,13, 115,28, 126,72, 128,06, 128,44, 128,59, 129,77, 129,96, 133,30, 136,81, 137,47, 152,82, 153,45, 167,96, 170,95, 172,78; LCMS MH = 555; Anál. Calc. para $C_{27}H_{25}F_3N_6O_4$: C, 58,48; H, 4,54; N, 15,16; Observado: C, 58,53; H, 4,21; N, 14,89.

5.120 3-{1-OXO-4-[3-(4-TRIFLUOROMETANOSULFONILO-PIPERAZIN-1-ILMETIL)-BENCILOXI]-1,3-DIHIDRO-ISOINDOL-2-IL}-PIPERIDIN-2,6-DIONA



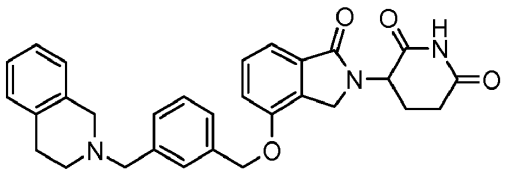
A la solución agitada de 3-(4-(3-(bromometil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona (500 mg, 1,13 mmol) en DCM (10 ml) se le añadieron 1-(trifluorometilsulfonil)piperazina (320 mg, 1,47 mmol) y DIPEA (0,59 ml, 3,38 mmol). La solución resultante se agitó a 40 ºC durante 22 h. A la mezcla de reacción se le añadieron DCM (30 ml) y salmuera (20 ml). La mezcla se extrajo y la capa orgánica se secó por $MgSO_4$ y se concentró. El residuo se purificó por ISCO para dar un sólido de tipo vítreo. El sólido se agitó en EtOAc (5 ml) y éter dietílico (40 ml) para dar 3-{1-Oxo-4-[3-(4-trifluorometanosulfonil-piperazin-1-ilmetil)-benciloxi]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-piperidin-2,6-diona en forma de un sólido de color blanco (257 mg, rendimiento del 39 %); HPLC: Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 mm, 5 µm, 1 ml/min, 240 nm, 27/73, ($CH_3CN/H_3PO_4$ al 0,1 %), 4,82 min (99,9 %); p.f.: 150-152 ºC; $^1$H RMN (DMSO-$d_6$) δ 1,92 - 2,05 (m, 1H, CHH), 2,35 - 2,48 (m, 5H, $CH_2$, $CH_2$, CHH), 2,52 - 2,64 (m, 1H, CHH), 2,83 - 3,00 (m, 1H, CHH), 3,41 - 3,53 (m, 4H, $CH_2$, $CH_2$), 3,57 (s, 2H, $CH_2$), 4,26 (d, *J* = 17,4 Hz, 1H, CHH), 4,42 (d, *J* = 17,4 Hz, 1H, CHH), 5,11 (dd, *J* = 5,0, 13,3 Hz, 1H, CHH), 5,25 (s, 2H, $CH_2$), 7,25 - 7,35 (m, 3H, Ar), 7,35 - 7,43 (m, 3H, Ar), 7,44 - 7,53 (m, 1H, Ar), 10,97 (s, 1H, NH); $^{13}$C RMN (DMSO-$d_6$) δ 22,33, 31,16, 45,06, 46,36, 51,56, 51,81, 61,11, 69,54, 115,13, 115,26, 126,49, 128,04, 128,46, 129,77, 129,95, 133,30, 136,64, 137,67, 153,43, 167,96, 170,93, 172,78; LCMS MH = 581; Anál. Calc. para $C_{26}H_{27}F_3N_4O_6S$ + 0,1 EtOAC + 0,1 $Et_2O$ : C, 53,94; H, 4,86; N, 9,39; Observado: C, 54,05; H, 4,77; N, 9,16.

5.121 3-(1-OXO-4-{3-[4-(2,2,2-TRIFLUORO-ETIL)-PIPERAZIN-1-ILMETIL]-BENCILOXI}-1,3-DIHIDRO-ISOINDOL-2-IL)-PIPERIDIN-2,6-DIONA



A la solución en $CH_3CN$ (10 ml) de 3-(4-(3-(bromometil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona (0,495 g, 1,117 mmol) (de hecho 0,55 g pero deducido THF al 10 % en peso) se le añadieron diclorhidrato de 1-(2,2,2-trifluoroetil)piperazina (0,323 g, 1,340 mmol) y N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (0,738 ml, 4,47 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla turbia se volvió transparente en cuanto se añadió DIPEA. La solución se agitó durante 15 minutos y se evaporó al vacío para eliminar el $CH_3CN$. El residuo resultante se purificó por columna de gel de sílice ($MeOH/CH_2Cl_2$) para dar 3-(1-Oxo-4-{3-[4-(2,2,2-trifluoro-etil)-piperazin-1-ilmetil]-benciloxi}-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piperidin-2,6-diona en forma de un sólido de color blanco (0,485 g, rendimiento del 82 %); p.f., 112-114 ºC. HPLC: Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 mm, 5 µm, 1 ml/min, 240 nm, isocrática a 20/80 durante 10 minutos, ($CH_3CN/H_3PO_4$ al 0,1 %), 5,64 min (99,9 %). $^1$H RMN (DMSO-$d_6$) δ 1,92 - 2,06 (m, 1H, CHH), 2,28 - 2,48 (m, 5H, CHH, $CH_2$, $CH_2$), 2,53 - 2,66 (m, 5H, CHH, $CH_2$, $CH_2$), 2,83 - 3,00 (m, 1H, CHH), 3,12 (c, *J* = 10,3 Hz, 2H, $CH_2$), 3,47 (s, 2H, $CH_2$), 4,21 - 4,48 (m, 2H, $CH_2$), 5,11 (dd, *J* = 5,1, 13,2 Hz, 1H, NCH), 5,25 (s, 2H, $CH_2$), 7,20 - 7,28 (m, 1H, Ar), 7,28 - 7,41 (m, 5H, Ar), 7,44 - 7,52 (m, 1H, Ar), 10,97 (s, 1H, NH). $^{13}$C RMN (DMSO-$d_6$) δ 22,38, 31,20, 45,10, 51,59, 52,42, 53,09, 56,27, 56,65, 57,04, 57,42, 61,67, 69,58, 115,17, 115,26, 124,09, 126,27, 127,81, 127,93, 128,35, 129,78, 129,97, 133,32, 136,53, 138,37, 153,44, 167,99, 170,95, 172,80, LCMS: m/e = 531, Anál calc. para $C_{27}H_{29}N_4O_4F_3$ (+0,1 $H_2O$, +0,1 EtOAc): C, 60,81; H, 5,59; N, 10,35, Observado: C, 60,72; H, 5,65; N, 10,09.

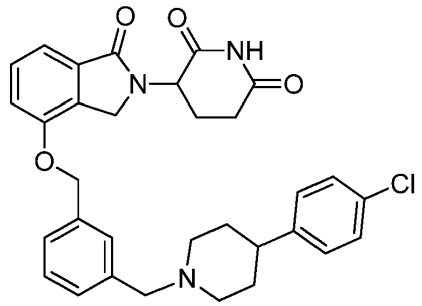
5.122 3-{4-[3-(3,4-DIHIDRO-1H-ISOQUINOLIN-2-ILMETIL)-BENCILOXI]-1-OXO-1,3-DIHIDRO-ISOINDOL-2-IL}-PIPERIDIN-2,6-DIONA



A la solución en $CH_3CN$ (10 ml) de 3-(4-(3-(bromometil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona (0,222 g, 0,501 mmol) se le añadieron clorhidrato de 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (0,102 g, 0,601 mmol) y N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (0,207 ml, 1,253 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla turbia se agitó a temperatura ambiente durante 40 minutos y se evaporó al vacío para eliminar el $CH_3CN$. El residuo resultante se purificó por columna de gel de sílice ($MeOH/CH_2Cl_2$) para dar 3-{4-[3-(3,4-Dihidro-1H-isoquinolin-2-ilmetil)-benciloxi]-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-piperidin-2,6-diona en forma de un sólido de color blanquecino (0,198 g, rendimiento del 80 %);

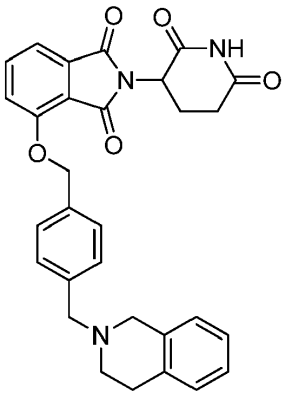
p.f., 117-119 ºC. HPLC: Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 mm, 5 µm, 1 ml/min, 240 nm, isocrática a 20/80 durante 10 minutos, ($CH_3CN/H_3PO_4$ al 0,1 %), 6,88 min (99,9 %). $^1$H RMN (DMSO-$d_6$) δ 1,90 - 1,99 (m, 1H, CHH), 2,32 - 2,47 (m, 1H, CHH), 2,53 - 2,62 (m, 1H, CHH), 2,63 - 2,71 (m, 2H, $CH_2$), 2,75 - 2,83 (m, 2H, $CH_2$), 2,84 - 2,98 (m, 1H, CHH), 3,53 (s, 2H, $CH_2$), 3,67 (s, 2H, $CH_2$), 4,20 - 4,45 (m, 2H, $CH_2$), 5,10 (dd, J = 5,1, 13,2 Hz, 1H, NCH), 5,26 (s, 2H, $CH_2$), 6,94 - 7,15 (m, 4H, Ar), 7,28 - 7,53 (m, 7H, Ar), 10,97 (s, 1H, NH). $^{13}$C RMN (DMSO-$d_6$) δ 14,07, 22,35, 28,64, 31,21, 45,09, 50,15, 51,59, 55,38, 61,58, 69,63, 115,14, 115,26, 125,43, 125,93, 126,29, 126,35, 127,88, 128,34, 128,42, 129,79, 129,95, 133,32, 134,05, 134,74, 136,62, 138,70, 153,47, 167,99, 170,95, 172,80, LC/MS m/e = 496, Anál calc. para $C_{30}H_{29}N_3O_4$ (+0,3 $H_2O$, +0,3 EtOAc): C, 71,05; H, 6,12; N, 7,97, Observado: C, 71,00; H, 6,14; N, 7,91.

5.123 3-(4-((3-((4-(4-CLOROFENIL)PIPERIDIN-1-IL)METIL)BENCIL)OXI)-1-OXOISOINDOLIN-2-IL)PIPERIDIN-2,6-DIONA



A la solución en $CH_2Cl_2$ de 3-(4-(3-(bromometil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona (0,5 g, 1,128 mmol) se le añadieron 4-(4-clorofenil)piperidina (0,232 g, 1,184 mmol) y N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (0,602 ml, 3,38 mmol). La solución se agitó a temperatura ambiente durante una noche. A la mezcla se le añadieron agua (10 ml), $CH_2Cl_2$ (15 ml) y se extrajo. La capa orgánica se concentró y después se purificó sobre columna de gel de sílice eluida con $CH_2Cl_2$ y MeOH para dar 3-(4-((3-((4-(4-clorofenil)piperidin-1-il)metil)bencil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona en forma de un sólido de color blanco (340 mg, 54 %). Punto de fusión: 180-182 ºC. LC-MS m/e = 558, 560, HPLC Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 mm, 5 micrómetros,1 ml/min, 240 nm, isocrático 30/70 de $CH_3CN/H_3PO_4$ al 0,1 % en $H_2O$: 4,34 min (99 %). $^1$H RMN (DMSO-$d_6$) δ 1,49 - 1,78 (m, 4H, $CH_2$, $CH_2$), 1,89 - 2,10 (m, 3H, CHH, $CH_2$), 2,33 - 2,47 (m, 2H, CHH, CH), 2,53 - 2,61 (m, *J* = 13,8 Hz, 1H, CHH), 2,79 - 2,98 (m, *J* = 11,5 Hz, 3H, $CH_2$, CHH), 3,51 (s, 2H, $CH_2$), 4,20 - 4,50 (m, 2H, $CH_2$), 5,11 (dd, *J* = 5,0, 13,1 Hz, 1H, NCH), 5,27 (s, 2H, $CH_2$), 7,19 - 7,53 (m, 11H, Ar), 10,97 (s, 1H, NH). $^{13}$C RMN (DMSO-$d_6$) δ 22,34, 31,16, 32,85, 41,09, 45,09, 51,55, 53,40, 62,13, 69,58, 115,16, 115,23, 126,20, 127,95, 128,17, 128,30, 128,40, 128,56, 129,74, 129,96, 130,41, 133,30, 136,46, 138,75, 145,17, 153,42, 167,97, 170,93, 172,78, Anál calc. para $C_{32}H_{32}ClN_3O_4$: % de C:68,87; % de H:5,78; % de N:7,53; Observado: % de C: 68,59; % de H: 5,83; % de N: 7,39.

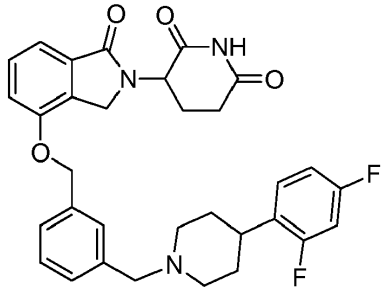
5.124 4-((4-((3,4-DIHIDROISOQUINOLIN-2(1H)-IL)METIL)BENCIL)OXI)-2-(2,6-DIOXOPIPERIDIN-3-IL)ISOINDOLIN-1,3-DIONA



A la suspensión en $CH_2Cl_2$ de 4-(4-(bromometil)benciloxi)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolin-1,3-diona (0,25 g, 0,547 mmol) se le añadieron 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (0,080 g, 0,601 mmol) y N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (0,212 g, 1,640 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. A la mezcla se le añadieron $CH_2Cl_2$ y agua y se extrajo. La capa orgánica se concentró y se purificó sobre columna de gel de sílice eluida con $CH_2Cl_2$ y MeOH para dar un sólido. El sólido se recristalizó en $CH_3CN$ (3 ml) para dar 4-((4-((3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)metil)bencil)oxi)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolin-1,3-diona en forma de un sólido de color amarillo (90 mg, 32 %). Punto de fusión (determinado en el laboratorio): 124-126 ºC. LC-MS m/e = 510, HPLC Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 mm, 5 micrómetros, 1 ml/min, 240 nm, isocrático 30/70 de $CH_3CN/H_3PO_4$ al 0,1 % en $H_2O$: 3,52 min (98,5 %). $^1$H RMN (DMSO-$d_6$) δ 1,97 - 2,11 (m, 1H, CHH), 2,42 - 2,47 (m, 1H, CHH), 2,54-2,62 (m, 3H, CHH, $CH_2$),

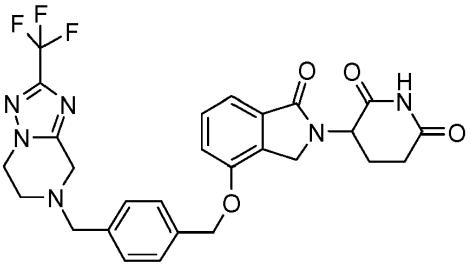
2,64 - 2,71 (m, 2H, $CH_2$), 2,76 - 2,98 (m, 3H, CHH, $CH_2$), 3,54 (s, 2H, $CH_2$), 3,66 (s, 2H, $CH_2$), 5,03 - 5,16 (m, 1H, NCH), 5,37 (s, 2H, $CH_2$), 6,94 - 7,12 (m, 3H, Ar), 7,37 - 7,44 (m, 2H, Ar), 7,45 - 7,53 (m, 3H, Ar), 7,61 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H, Ar), 7,83 (dd, *J* = 7,5, 8,4 Hz, 1H, Ar), 11,11 (s, 1H, NH). $^{13}$C RMN (DMSO-$d_6$) δ 21,09, 27,77, 30,06, 47,89, 49,30, 54,57, 60,62, 69,13, 114,65, 119,38, 124,57, 125,06, 125,46, 126,48, 127,54, 127,95, 132,41, 133,21, 133,87, 133,94, 136,13, 137,43, 154,69, 164,45, 165,90, 169,02, 171,87, Anál calc. para $C_{30}H_{27}N_3O_5$ C: 70,71 %; H: 5,34 %; N: 8,25 %. Observado: C: 67,07 %; H: 5,12 %; N: 7,81 %.

5.125 3-(4-((3-((4-(2,4-DIFLUOROFENIL)PIPERIDIN-1-IL)METIL)BENCIL)OXI)-1-OXOISOINDOLIN-2-IL)PIPERIDIN-2,6-DIONA



A la solución en $CH_2Cl_2$ de 3-(4-(3-(bromometil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona (0,45 g, 1,015 mmol) se le añadieron 4-(2,4-difluorofenil)piperidina (0,210 g, 1,066 mmol) y N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (0,542 ml, 3,05 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. A la mezcla se le añadieron agua y $CH_2Cl_2$, se extrajo y se purificó sobre columna de gel de sílice eluida con MeOH y $CH_2Cl_2$ para dar 3-(4-((3-((4-(2,4-difluorofenil)piperidin-1-il)metil)bencil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona en forma de un sólido de color blanco (250 mg, 44 %). Punto de fusión: 211-213 ºC. LC-MS m/e = 560, HPLC: Waters Symmetry $C_{18}$, 5 µm, 3,9 x 150 mm, 1 ml/min, 240 nm, isocrático 30/70 de $CH_3CN/H_3PO_4$ al 0,1 %: 4,68 min (97,6 %). $^1$H RMN (DMSO-$d_6$) δ 1,66 (s a, 4H, $CH_2$, $CH_2$), 1,89 - 2,07 (m, 3H, $CH_2$, CHH), 2,43 (dd, *J* = 4,3, 13,0 Hz, 1H, CHH), 2,53 - 2,61 (m, *J* = 19,3 Hz, 1H, CHH), 2,73 (quin, *J* = 7,5 Hz, 1H, CH), 2,82 - 3,03 (m, 3H, $CH_2$, CHH), 3,51 (s, 2H, $CH_2$), 4,11 - 4,52 (m, 2H, $CH_2$), 5,11 (dd, *J* = 5,1, 13,2 Hz, 1H, NCH), 5,27 (s, 2H, $CH_2$), 7,02 (td, *J* = 2,2, 8,5 Hz, 1H, Ar), 7,10 - 7,21 (m, 1H, Ar), 7,24 - 7,54 (m, 8H, Ar), 10,97 (s, 1H, NH). $^{13}$C RMN (DMSO-$d_6$) δ 22,34, 31,16, 31,61, 34,62, 51,58, 53,43, 62,12, 69,60, 103,20, 103,54, 103,90, 111,21, 111,49, 115,16, 115,25, 126,21, 127,96, 128,31, 128,41, 128,62, 128,68, 128,87, 128,98, 129,07, 129,74, 129,96, 133,30, 136,48, 138,74, 153,43, 158,17, 158,33, 158,84, 159,02, 161,42, 161,58, 162,08, 162,26, 167,97, 170,93, 172,77, Anál calc. para $C_{32}H_{31}F_2N_3O_4$: % de C:68,68; % de H:5,58; % de N:7,51, Observado: % de C: 68,57; % de H: 5,52; % de N: 7,60.

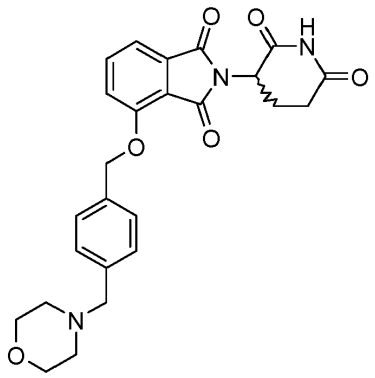
5.126 3-{1-OXO-4-[4-(2-TRIFLUOROMETIL-5,6-DIHIDRO-8H-[1,2,4]TRIAZOLO[1,5-A]PIRAZIN-7-ILMETIL)-BENCILOXI]-1,3-DIHIDRO-ISOINDOL-2-IL}-PIPERIDIN-2,6-DIONA



A la mezcla agitada de 3-(4-(4-(bromometil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona (1,0 g, 2,256 mmol) y 2-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazina (0,477 g, 2,481 mmol) en MeCN (15 ml) se le añadió DIPEA (1,0 ml, 5,6 mmol). La mezcla resultante se calentó a 50 ºC durante 16 h se concentró hasta aproximadamente 3 ml seguido de la adición de $Et_2O$ (40 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente y se formó un sólido. El sólido se purificó agitándose en $CH_3CN$ (17 ml) a reflujo para dar 3-{1-Oxo-4-[4-(2-trifluorometil-5,6-dihidro-8H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-7-ilmetil)-benciloxi]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-piperidin-2,6-diona en forma de un sólido de color blanco (580 mg, rendimiento del 46 %). HPLC: Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 mm, 5 µm, 1 ml/min, 240 nm, 40/60, ($CH_3CN/H_3PO_4$ al 0,1 %), 6,32 min (99,8 %); p.f.: 215-217 ºC; $^1$H RMN (DMSO-$d_6$) δ 1,92 - 2,05 (m, 1H, CHH), 2,35 - 2,48 (m, 1H, CHH), 2,53 - 2,63 (m, 1H, CHH), 2,83 - 2,98 (m, 1H, CHH), 3,02 (t, *J* = 5,4 Hz, 2H, $CH_2$), 3,81 (d, *J* = 5,3 Hz, 4H, $CH_2$, $CH_2$), 4,19 - 4,32 (m, 3H, CHH, $CH_2$), 4,42 (d, *J* = 17,4 Hz, 1H, CHH), 5,11 (dd, *J* = 5,1, 13,2 Hz, 1H, CHH), 5,25 (s, 2H, $CH_2$), 7,29 - 7,37 (m, 2H, Ar), 7,37 - 7,44 (m, 2H, Ar), 7,45 - 7,53 (m, 3H, Ar), 10,97 (s, 1H, NH); $^{13}$C RMN (DMSO-$d_6$) δ 22,29, 31,11, 45,02, 46,49, 47,67, 49,12, 51,52, 59,38, 69,29, 114,93, 115,19, 127,75, 128,87, 129,75, 129,89, 133,26, 135,69, 136,99, 152,77, 153,42, 167,92, 170,89, 172,74; LCMS MH = 555; Anál. Calc. para $C_{27}H_{25}F_3N_6O_4$: C, 58,48; H, 4,54; N, 15,16,\; Observado: C, 58,50; H, 4,23; N, 15,08; HPLC quiral: AGP quiral/C18, 4,0 x 150 mm, 5 µm, 0,8 ml/min, UV 240 nm, fase móvil A: MeOH, fase móvil B: $NH_4OAc$ 10 mM), 20/80, a 8,78 min (1,37 %) y 11,51 min ( 93,56 %); % de e.e. = (93,56-1,37)/( 93,56+1,37)*100 % =

97 %.

5.127 2-(2,6-DIOXO-PIPERIDIN-3-IL)-4-(4-MORFOLIN-4-ILMETIL-BENCILOXI)-ISOINDOL-1,3-DIONA



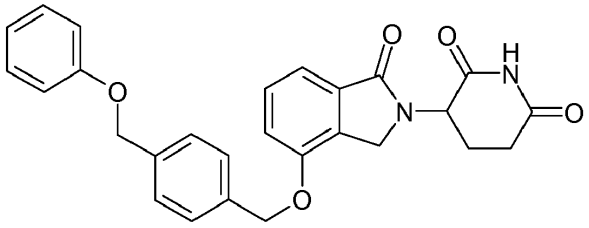
Etapa 1: A una solución de 3-hidroxiftalato de dimetilo (1,0 g, 4,76 mmol) en THF (40 ml, 488 mmol), se le añadió trifenil fosfina sobre resina de poliestireno (1,6 g/mmol, 4,76 g, 7,61 mmol). Después de dejar que la resina se hinchase durante varios minutos a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se enfrió en un baño de hielo a 0 ºC. A la mezcla agitada se le añadió DIAD (1,48 ml, 7,61 mmol). Después de aproximadamente 10 minutos, se añadió en una porción (4-(morfolinometil)fenil)metanol (1,48 g, 7,14 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 20 min. La resina se retiró por filtración y se aclaro en un embudo sinterizado con succión usando lavados alternos de MeOH y DCM dos veces. El filtrado combinado se concentró al vacío para dar el producto en bruto en forma de un aceite de color amarillo (4 g). El aceite se repartió entre EtOAc (200 ml) y HCl 0,25 N (150 ml). La capa orgánica se lavó con 100 ml más de HCl 0,25 N. La capa acuosa, que contenía el producto, se concentró en un evaporador rotatorio para dar un jarabe (aproximadamente 10 ml). El jarabe se repartió entre EtOAc (300 ml) y NaOH 1 N (100 ml). La capa acuosa se lavó con otra porción de EtOAc (aproximadamente 200 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron ($Na_2SO_4$), se concentraron al vacío, y se secaron en un horno de vacío a 40 ºC durante una noche para dar éster dimetílico del ácido 3-(4-morfolin-4-ilmetil-benciloxi)-ftálico en forma de un aceite de color amarillo pálido (2,6 g). El producto en bruto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 2: A una solución de 3-(4-(morfolinometil)benciloxi)ftalato de dimetilo (1,9 g, 4,76 mmol) en THF (20 ml, 244 mmol), se le añadió agua (0,180 ml, 9,99 mmol). Con agitación a ta, se añadió gota a gota $KO^tBu$ (9,99 ml, 9,99 mmol, 1 M en THF). Después de aproximadamente 24 h, se añadió agua (1 ml) y la mezcla se calentó hasta 45 ºC. Después de aproximadamente 22 h, la mezcla se diluyó con $Et_2O$ (100 ml) y se filtró a través de un embudo sinterizado. El sólido se acidificó con HCl acuoso 1 N (10 ml) y la mezcla resultante se concentró a sequedad en un evaporador rotatorio para dar un sólido de color blanco (2,2 g) que se determinó por LCMS como una mezcla ~1:3 de 1-metil éster del ácido 3-(4-morfolin-4-ilmetil-benciloxi)-ftálico y ácido 3-(4-morfolin-4-ilmetil-benciloxi)-ftálico, respectivamente. La mezcla se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 3: A una suspensión de 1-metil éster del ácido 3-(4-morfolin-4-ilmetil-benciloxi)-ftálico y ácido 3-(4-morfolin-4-ilmetil-benciloxi)-ftálico (1,7 g, 3,75 mmol, suponiendo un 82 % en peso) en piridina (30 ml), se le añadió clorhidrato de 3-aminopiperidin-2,6-diona rac. (0,803 g, 4,88 mmol) en forma de un sólido. Se puso un condensador de reflujo en un MFR y la mezcla resultante se calentó en un baño de aceite a 118 ºC durante aproximadamente 24 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a ta y después se concentró al vacío para retirar la mayor parte de la piridina. El residuo sólido de color oscuro restante se suspendió en EtOAc (aproximadamente 100 ml), se agitó durante una noche a temperatura ambiente, y después se filtró en un embudo sinterizado medio. El sólido se lavó con abundante EtOAc y después se secó por succión. El sólido restante se transfirió a un matraz con EtOAc (400 ml) y $NaHCO_3$ ac. 0,5 N (100 ml). La mezcla se agitó vigorosamente durante una noche. Las fases se separaron y la capa acuosa se extrajo con más cantidad de EtOAc (~300 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y después se trataron con $Na_2SO_4$ y carbón decolorante. La suspensión se mezcló y después se filtró en un lecho de Supercell. El filtrado transparente se concentró al vacío y la espuma de color blanco resultante se disolvió en MeCN mínimo (~3 ml). A la solución se le añadió $Et_2O$ en pequeñas porciones (aproximadamente 25 ml, total), dando como resultado un precipitado de color blanco. La suspensión se sonicó para descomponer todos los agregados sólidos en una suspensión bien dispersa. Después, la suspensión se filtró y la torta se lavó con varias porciones pequeñas de $Et_2O$ (~50 ml, total). La torta se secó por succión y después se secó adicionalmente en un horno de vacío a 55 ºC para dar 2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-4-(4-morfolin-4-ilmetil-benciloxi)-isoindolo-1,3-diona en forma de un sólido de color blanco (950 mg, rendimiento del 55 % en la Etapa 1-3): HPLC: Waters Symmetry $C_{18}$, 5 µm, 3,9 x 150 mm, 1 ml/min, 240 nm, 17/83 de $CH_3CN/H_3PO_4$ al 0,1 %, 5,34 min (99,8 %); p.f.: 205-207 ºC; $^1$H RMN (DMSO-$d_6$) δ 1,92 - 2,14 (m, 1H, CHH), 2,28 - 2,42 (m, 4H, $CH_2$, $CH_2$), 2,43 - 2,66 (m, 2H, CHH, CHH), 2,78 - 3,00 (m, 1H, CHH), 3,46 (s, 2H, $CH_2$), 3,52 - 3,64 (m, 4H, $CH_2$, $CH_2$), 5,09 (dd, *J* = 5,4, 12,9 Hz, 1H, CH), 5,35 (s, 2H, $CH_2$), 7,29 - 7,39 (m, 2H, Ar), 7,42 - 7,52 (m, 3H, Ar), 7,60 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H, Ar), 7,82 (dd, *J* = 7,4, 8,5 Hz, 1H, Ar), 11,11 (s, 1H, NH); $^{13}$C RMN (DMSO-$d_6$) δ 21,88, 30,84, 48,67, 53,06, 62,01, 66,08, 69,85, 115,42, 116,50, 120,11, 127,18, 128,93, 133,18,

134,72, 136,91, 137,61, 155,44, 165,21, 166,68, 169,80, 172,66; LCMS: MH = 464; Anál calc. para $C_{25}H_{25}N_3O_6$ + 0,06 $H_2O$: C, 64,64; H, 5,45; N, 9,04; $H_2O$, 0,23; Observado: C, 64,75; H, 5,13; N, 8,91; $H_2O$, 0,23.

5.128 3-[1-OXO-4-(4-FENOXIMETIL-BENCILOXI)-1,3-DIHIDRO-ISOINDOL-2-IL]-PIPERIDIN-2,6-DIONA



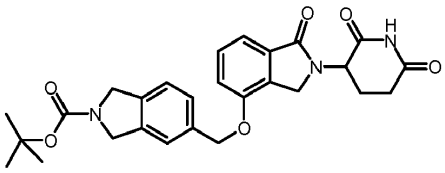
Etapa 1: Preparación de 5-amino-5-oxo-4-(1-oxo-4-(4-(fenoximetil) benciloxi)isoindolin-2-il)pentanoato de metilo

A la solución en acetonitrilo de 5-amino-4-(4-hidroxi-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (0,5 g, 1,711 mmol) se le añadieron 1-(bromometil)-4-(fenoximetil)benceno (0,474 g, 1,711 mmol) y carbonato potásico (0,236 g, 1,711 mmol). La mezcla se agitó a 50 ºC durante 3 días. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se concentró y se purificó sobre columna de gel de sílice eluida con $CH_2Cl_2$ y MeOH para dar 5-amino-5-oxo-4-(1-oxo-4-(4-(fenoximetil)benciloxi)isoindolin-2-il)pentanoato de metilo en forma de un sólido de color blanco (0,8 g, 47 %).

Etapa 2: Preparación de 3-[1-Oxo-4-(4-fenoximetil-benciloxi)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-piperidin-2,6-diona

A la solución en THF de 5-amino-5-oxo-4-(1-oxo-4-(4-(fenoximetil)benciloxi)isoindolin-2-il)pentanoato de metilo (0,8 g, 1,638 mmol) se le añadió terc-butóxido potásico (0,202 g, 1,801 mmol) a -78 ºC. La mezcla se agitó a esta temperatura durante 1 h y después se añadió agua y $CH_2Cl_2$. Después de la extracción, la capa orgánica se concentró para dar 3-[1-Oxo-4-(4-fenoximetil-benciloxi)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-piperidin-2,6-diona en forma de un sólido de color blanco (0,70 g, 94 %). Punto de fusión determinado en el laboratorio: 110-112 ºC. LC-MS m/e = 457. HPLC Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 mm, 5 micrómetros, 1 ml/min, 240 nm, gradiente de 5/95 a 5/95 de $CH_3CN/H_3PO_4$ al 0,1 % en $H_2O$ durante 5 min y mantenimiento a 95/5 durante 5 min: 10,48 min (96 %). $^1$H RMN (DMSO-$d_6$) δ 1,90 - 2,04 (m, 1H, CHH), 2,31 - 2,48 (m, *J* = 4,3, 13,2 Hz, 1H, CHH), 2,52 - 2,65 (m, 1H, CHH), 2,80 - 3,01 (m, 1H, CHH), 4,16 - 4,50 (m, 2H, $CH_2$), 5,03 - 5,16 (m, 3H, NCH, $CH_2$), 5,26 (s, 2H, $CH_2$), 6,88 - 7,05 (m, 3H, Ar), 7,21 - 7,37 (m, 4H, Ar), 7,42 - 7,56 (m, 5H, Ar), 10,97 (s, 1H, NH); C RMN (DMSO-d6): δ 15,11, 22,33, 31,17, 45,077, 51,57, 68,72, 69,28, 114,73, 114,97, 115,25, 120,68, 127,76, 129,45, 129,79, 129,96, 133,31, 136,16, 136,94, 153,41, 158,22, 167,98, 170,94, 170,94, 172,80, Anál calc. para $C_{27}H_{24}N_2O_5$+ 0,3 $H_2O$, C 71,04 %, H 5,30 %, N 6,14 %.Observado: C 69,89 %, H 5,48 %, N 5,82 %.

5.129 5-((2-(2,6-DIOXOPIPERIDIN-3-IL)-1-OXOISOINDOLIN-4-ILOXI)METIL)ISOINDOLIN-2-CARBOXILATO DE TERC-BUTILO



Etapa 1: Se añadió hidruro sódico (60 %, 3,6 g, 90,5 mmol) a una solución agitada de N-BOC-propargilamina (10,8 g, 69,6 mmol) en THF (80 ml). La suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y se añadió gota a gota (¡ligera exotermia!) una solución de bromuro de propargilo/tolueno (80 %, 16,6 g, 111,3 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se disolvió en EtOAc (150 ml) y se lavó con agua (4 x 40 ml) y salmuera (40 ml), y se secó. El disolvente se retiró y el residuo se purificó por cromatografía ($SiO_2$, EtOAc:Hexano, 30:70 a 80:20) para dar N-BOC-diprop-2-inil-amina (8,5 g, rendimiento del 63 %): $^1$H RMN ($CDCl_3$) δ 1,48 (s, 9H), 2,22 (s, 2H), 4,17 (a, 4H).

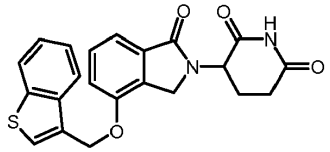
Etapa 2: Se añadió gota a gota alcohol propargílico alcohol (7,3 g, 144,9 mmol) a una solución agitada de N-BOC-diprop-2-inil-amina (7,0 g, 36,2 mmol) en etanol absoluto (150 ml) a 3 ºC. Se añadió en una porción dicloruro de tris(trifenilfosfina)rodio (1,0 g). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó por cromatografía ($SiO_2$, EtOAc:Hexano, 10:90 a 40:60) para dar éster terc-butílico del ácido 5-hidroximetil-1,3-dihidro-isoindolo-2-carboxílico (5,2 g, rendimiento del 57 %): $^1$H RMN ($CDCl_3$) δ 1,51 (s, 9H), 2,07 (a, 1H), 4,62 (s, 4H), 4,68 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 7,20-7,27 (m, 3H).

Etapa 3: Se añadió azodicarboxilato de diisopropilo (1,0 g, 5,0 mmol) a una suspensión agitada de trifenilfosfina unida a polímero (4,3 g, 5,3 mmol) en THF (40 ml) a 3-5 ºC. La mezcla se agitó a 3 ºC durante 10 minutos y una solución de 5-amino-4-(4-hidroxi-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (1,0 g, 3,3 mmol) y éster terc-butílico del ácido 5-hidroximetil-1,3-dihidro-isoindolo-2-carboxílico (1,1 g, 4,3 mmol) en THF (60 ml) a 3-6 ºC. Después de agitarse a 3 ºC durante 5 minutos, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La

mezcla de reacción se filtró y el sólido se lavó con $CH_2Cl_2$ (30 ml). El filtrado se concentró y el residuo se disolvió en $CH_2Cl_2$ (80 ml) y se lavó con $NaHCO_3$ sat. (25 ml), agua (2 x 25 ml), y salmuera (25 ml), y se secó. El disolvente se retiró y el residuo se purificó por cromatografía ($SiO_2$, $CH_3OH$:$CH_2Cl_2$, 3:97) para dar 5-((2-(1-amino-5-metoxi-1,5-dioxopentan-2-il)-1-oxoisoindolin-4-iloxi)metil)isoindolin-2-carboxilato de terc-butilo (1,3 g, rendimiento del 73 %): $^1$H RMN ($CDCl_3$) δ 1,52 (s, 9H), 2,17-2,41 (m, 4H), 3,64 (s, 3H), 4,36-4,46 (dd, J = 17,7 y 29,4 Hz, 2H), 4,67-4,71 (m, 4H), 4,91 (m, 1H), 5,15 (s, 2H), 5,43 (s, 1H), 6,35 (s, 1H), 7,05-7,08 (m, 1H), 7,26-7,32 (m, 3H), 7,40-7,45 (m, 2H); $^{13}$C RMN ($CDCl_3$) δ 24,04, 28,55, 30,45, 45,28, 51,82, 52,27, 53,89, 70,02, 70,16, 79,81, 114,44, 116,18, 121,59, 121,98, 122,93, 123,08, 126,64, 129,90, 133,43, 135,50, 137,69, 153,70, 154,51, 169,36, 171,49, 172,88.

Etapa 4: Una solución de t-butóxido potásico/THF (1 M, 2,4 ml, 2,4 mmol) se añadió lentamente a una solución agitada de 5-((2-(1-amino-5-metoxi-1,5-dioxopentan-2-il)-1-oxoisoindolin-4-iloxi)metil)isoindolin-2-carboxilato de terc-butilo (1,3 g, 2,4 mmol) en THF (20 ml) a 5 ºC. La mezcla de reacción se agitó a 5 ºC durante 30 minutos y después se inactivó con $NH_4Cl$ sat. (5 ml). La mezcla se agitó con $CH_2Cl_2$ (50 ml) y agua (15 ml) y la capa acuosa se extrajo con $CH_2Cl_2$ (30 ml). La solución combinada de $CH_2Cl_2$ se lavó con $NaHCO_3$ sat. (30 ml), agua (2 x 30 ml), y salmuera (30 ml), y se secó. El disolvente se retiró y el residuo se purificó por cromatografía ($SiO_2$, $CH_3OH$:$CH_2Cl_2$, 3:. 97) para dar 5-((2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-4-iloxi)metil)isoindolin-2-carboxilato de terc-butilo (0,6 g, rendimiento del 50 %): p.f. 178-180 ºC; $^1$H RMN (DMSO-$d_6$) δ 1,45 (s, 9H), 1,96-2,02 (m, 1H), 2,41-2,60 (m, 2H), 2,86-2,91 (m, 1H), 4,28 (d, J = 17,4 Hz, 1H), 4,38 (d, J = 17,4 Hz, 1H), 4,59 (a, 4H), 5,07-5,14 (dd, J = 5,1 y 13,5 Hz, 1H), 5,24 (s, 2H), 7,31-7,51 (m, 6H), 10,97 (s, 1H); $^{13}$C RMN (DMSO-$d_6$) δ 22,34, 28,12,31,18, 45,08, 51,48, 51,65, 69,42, 78,80, 115,01, 115,25, 122,15, 122,88, 126,94, 129,79, 129,95, 133,30, 135,82, 136,41, 136,96, 137,44, 138,40, 167,97, 170,96, 172,82; Calc. para $C_{27}H_{29}N_3O_6$: C, 65,98; H, 5,95; N, 8,55, Observado: C, 65,76; H, 6,10; N, 8,33.

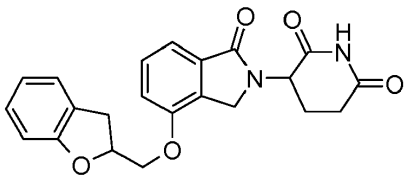
5.130 3-(4-(BENZO[B]TIOFEN-3-ILMETOXI)-1-OXOISOINDOLIN-2-IL)-PIPERIDIN-2,6-DIONA



Etapa 1: Se añadió azodicarboxilato de diisopropilo (1,1 g, 5,5 mmol) a una suspensión agitada de 5-amino-4-(4-hidroxi-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (0,8 g, 2,7 mmol), 1-benzotiofen-3-ilmetanol (0,7 g, 4,1 mmol) y trifenilfosfina unida a polímero (1,8 g, 5,5 mmol) en THF (60 ml) a 5-8 ºC. Después de la adición, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se filtró y el sólido se lavó con $CH_2Cl_2$ (30 ml). El filtrado se concentró y el residuo se purificó por cromatografía ($SiO_2$, $CH_3OH$:$CH_2Cl_2$, 3:97) para dar 5-amino-4-(4-(benzo[b]tiofen-3-ilmetoxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (1 g, 77 %).

Etapa 2: Se añadió una solución de t-butóxido potásico/THF (1 M, 2,3 ml, 2,3 mmol) a una solución agitada de 5-amino-4-(4-(benzo[b]tiofen-3-ilmetoxi)-1-oxoisoindolin-2-il]-5-oxopentanoato de metilo (1,0 g, 2,3 mmol) en THF (30 ml) a 5 ºC. La mezcla se agitó a 5 ºC durante 10 minutos y después se calentó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió en un baño de hielo y se inactivó con HCl 1 N (10 ml). La mezcla se agitó con $CH_2Cl_2$ (50 ml) y agua (10 ml) y la capa acuosa se extrajo con $CH_2Cl_2$ (30 ml). La solución combinada de $CH_2Cl_2$ se lavó con agua (2 x 40 ml) y salmuera (40 ml) y se secó. El disolvente se retiró y el residuo se purificó por cromatografía ($SiO_2$, $CH_3OH$:$CH_2Cl_2$, 3:97) para dar 3-(4-benzo[b]tiofen-3-ilmetoxi)-1-oxoisoindolin-2il)-piperidin-2,6-diona (0,3 g, rendimiento del 32 %): p.f.: 231-233 ºC ; $^1$H RMN (DMSO-$d_6$) δ 1,94-1,98 (m, 1H), 2,28-2,58 (m, 2H), 2,85-2,95 (m, 1H), 4,24 (d, J = 17,4 Hz, 1H), 4,34 (d, J = 17,7 Hz, 1H), 5,06-5,12 (dd, J = 5,1 y 13,2 Hz, 1H), 5,52 (s, 2H), 7,33-7,52 (m, 5H), 7,92-8,03 (m, 3H), 10,94 (s, 1H); $^{13}$C RMN (DMSO-$d_6$) δ 22,28, 31,13, 45,04, 51,52, 64,29, 115,05, 115,31, 122,11, 122,96, 124,04, 124,64, 126,79, 129,80, 129,93, 131,36, 133,31, 137,71, 139,76, 153,34, 167,94, 170,94, 172,78; Calc. para $C_{22}H_{18}N_2O_4S$ + 0,5 $H_2O$: C, 63,30; H, 4,61; N, 6,74; S, 7,72, Observado: C, 63,85; H, 4,41; N, 6,75; S, 7,96.

5.131 3-[4-(2,3-DIHIDRO-BENZOFURAN-2-ILMETOXI)-1-OXO-1,3-DIHIDRO-ISOINDOL-2-IL]-PIPERIDIN-2,6-DIONA

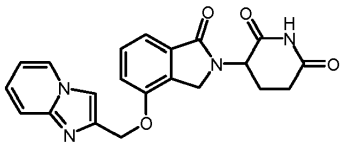


Etapa 1: Se añadió trifenilfosfina unida a polímero (1,6 g, 2,06 mmol, 1,25 mmol/g) a la solución agitada de éster metílico del ácido 4-carbamoil-4-(4-hidroxi-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-butírico (300 mg, 1,03 mmol) en THF (10 ml) a 0 ºC. La mezcla resultante se agitó a 0 ºC durante 10 minutos seguido de la adición de DIAD (412 mg, 2,06 mmol). Diez minutos más tarde, se añadió a la mezcla (2,3-Dihidro-benzofuran-2-il)-metanol (250 mg, 1,66 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 7,5 horas y la reacción se completó. La mezcla de reacción se filtró, y el sólido se lavó con diclorometano (7 x 20 ml). El filtrado se concentró y el residuo se purificó por

cromatografía ISCO para dar éster metílico del ácido 4-carbamoil-4-[4-(2,3-dihidro-benzofuran-2-ilmetoxi)-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-butírico en forma de un aceite (380 mg, rendimiento del 87 %): LCMS MH = 425.

Etapa 2: Se añadió KO*t*Bu (100,5 mg, 0,89 mmol) a la solución agitada de éster metílico del ácido 4-carbamoil-4-[4-(2,3-dihidro-benzofuran-2-ilmetoxi)-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-butírico (380 mg, 0,89 mmol) en tetrahidrofurano (18 ml) a 0 ºC. La mezcla se agitó a 0 ºC durante 0,5 horas y la reacción se completó. A la mezcla de reacción fría se le añadió HCl (ac. 0,1 N, 10 ml), seguido de la adición de diclorometano (25 ml) y salmuera (10 ml). La mezcla se extrajo y la capa orgánica se secó por $MgSO_4$ y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ISCO para dar 3-[4-(2,3-dihidro-benzofuran-2-ilmetoxi)-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-piperidin-2,6-diona en forma de un sólido de color blanco (243 mg, rendimiento del 70 %). HPLC: Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 mm, 5 µm, 1 ml/min, 240 nm, 40/60 (acetonitrilo/$H_3PO_4$ al 0,1 %): $t_R$ = 4,32 (98 %); p.f.: 258-260 ºC; $^1$H RMN (DMSO-$d_6$) δ 1,90 - 2,05 (m, 1H, CHH), 2,28 - 2,46 (m, 1H, CHH), 2,54 - 2,66 (m, 1H, CHH), 2,82 - 2,99 (m, 1H, CHH), 3,04 - 3,20 (m, 1H, CHH), 3,35 - 3,43 (m, 1H, CHH), 3,97 - 4,45 (m, 4H, CHH, CHH, CHH, CHH), 5,03 - 5,22 (m, 2H, CNH, COH), 6,75 (d, J = 7,9 Hz, 1H, Ar), 6,79 - 6,88 (m, 1H, Ar), 7,02 - 7,13 (m, 1H, Ar), 7,19 - 7,37 (m, 3H, Ar), 7,42 - 7,55 (m, 1H, Ar), 10,98 (s, 1H, NH); $^{13}$C RMN (DMSO-$d_6$) δ 22,39, 44,75, 51,52, 70,33, 80,31, 108,89, 114,88, 115,36, 120,29, 124,94, 126,61, 127,74, 127,79, 129,72, 129,76, 129,84, 133,24, 153,54, 159,08, 167,93, 170,96, 172,81; LCMS MH = 393; Anál. Calc. para $C_{22}H_{20}N_2O_5$ + 0,3 $H_2O$ : C, 66,42; H, 5,22; N, 7,04, Observado: C, 66,28; H, 5,12; N, 7,34.

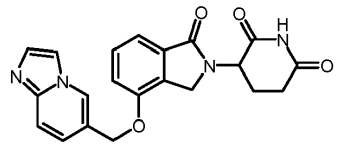
5.132 3-(4-(IMIDAZO[1,2-A]PIRIDIN-2-ILMETOXI)-1-OXOISOINDOLIN-2-IL)PIPERIDIN-2,6-DIONA



Etapa 1: Se añadió azodicarboxilato de diisopropilo (1,1 g, 5,5 mmol) a una suspensión agitada de 5-amino-4-(4-hidroxi-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (0,8 g, 2,7 mmol), imidazo[1,2-a]piridin-2-ilmetanol (0,6 g, 4,1 mmol) y trifenilfosfina unida a polímero (1,8 g, 5,5 mmol) en THF (100 ml) a 5-8 ºC. Después de la adición, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se filtró y el sólido se lavó con cloruro de metileno (30 ml). El filtrado se concentró y el residuo se purificó por cromatografía (columna de amina, $CH_3OH$:$CH_2Cl_2$, 3:97) para dar 5-amino-4-(4-(imidazo[1,2-a]piridin-2-ilmetoxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (0,5 g, rendimiento del 41 %): $^1$H RMN (DMSO-$d_6$) δ 1,99-2,28 (m, 4H), 3,50 (s, 3H), 4,41 (d, J = 18,0 Hz, 1H), 4,51 (d, J = 18,0 Hz, 1H), 4,71-4,75 (m, 1H), 5,35 (s, 2H), 6,89 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 7,18-7,30 (m, 3H), 7,41-7,58 (m, 4H), 8,05 (s. 1H), 8,55 (d, J = 6,0 Hz, 1H).

Etapa 2: Se añadió t-butóxido potásico/THF (1 M, 1,1 ml, 1,1 mmol) a una solución agitada de 5-amino-2-(4-(imidazo[1,2-a]piridin-2-ilmetoxi)-1-oxoisoindolin- 2-il)-5-oxopentanoato de metilo (0,4 g, 1,1 mmol) en THF (30 ml) y DMF (20 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió en un baño de hielo y se inactivó con agua (30 ml). La mezcla se agitó con cloruro de metileno (40 ml) y la capa acuosa se extrajo con cloruro de metileno (2 x 40 ml). La solución orgánica combinada se lavó con agua (40 ml) y salmuera (40 ml), y se secó. El disolvente se retiró y el residuo se agitó con agua (20 ml). La mezcla se filtró y el sólido se suspendió de nuevo con cloruro de metileno (15 ml) para dar 3-(4-(imidazo[1,2-a]piridin-2-ilmetoxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona (0,1 g, 28 %) en forma de un sólido de color blanco: p.f. 222-224 ºC; $^1$H RMN (DMSO-$d_6$) δ 1,96-2,01 (m, 1H), 2,35-2,51 (m, 2H), 2,58-2,91 (m, 1H), 4,26 (d, J = 17,4 Hz, 1H), 4,36 (d, J = 17,4 Hz, 1H), 5,08-5,14 (dd, J = 5,1 y 13,5 Hz, 1H), 5,36 (s, 2H), 6,87-6,91 (dt, J = 0,9 y 6,6 Hz, 1H), 7,21-7,55 (m, 5H), 8,03 (s, 1H), 8,51-8,53 (dd, J = 0,9 y 6,6 Hz, 1H), 10,97 (s, 1H); $^{13}$C RMN (DMSO-$d_6$) δ 22,35, 31,17, 45,06, 51,54, 64,63, 111,79, 112,14, 115,01, 115,18, 116,65, 124,90, 126,95, 129,78, 129,84, 133,26, 141,54, 144,28, 153,45, 167,98, 170,96, 172,81; Calc. para $C_{21}H_{18}N_4O_4$ + 0,25 $H_2O$: C, 63,87, H, 4,72; N, 14,19, Observado: C, 63,99, H, 4,60; N, 14,20.

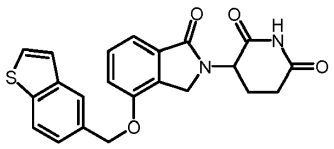
5.133 3-(4-(IMIDAZO[1,2-A]PIRIDIN-6-ILMETOXI)-1-OXOISOINDOLIN-2-IL)-PIPERIDIN-2,6-DIONA



Etapa 1: Se añadió azodicarboxilato de diisopropilo (1,3 g, 6,2 mmol) a una suspensión agitada de 5-amino-4-(4-hidroxi-1-oxo-isoindolin-2-il)-5-oxo-pentanonato de metilo (0,9 g, 3,1 mmol), imidazo[1,2-a]piridin-6-ilmetanol (0,7 g, 4,6 mmol) y trifenilfosfina unida a polímero (2,1 g, 6,2 mmol) en THF (70 ml) a 5-8 ºC. Después de la adición, la mezcla se agitó a 5 ºC durante 5 minutos y después se calentó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se filtró y el sólido se lavó con $CH_2Cl_2$ (30 ml). El filtrado se concentró y el residuo se purificó por cromatografía ($SiO_2$, $CH_3OH$:$CH_2Cl_2$, 3:97) para dar 5-amino-4-(4-(imidazo[1,2-a]piridin-6-ilmetoxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (0,8 g, 65 %).

Etapa 2: Una solución de t-butóxido potásico/THF (1 M, 2,0 ml, 2,0 mmol) se añadió a una solución agitada de 5-amino-4-(4-(imidazo[1,2-a]piridin-6-ilmetoxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (0,8 g, 2,0 mmol) en THF (50 ml) a 5 ºC. La mezcla se agitó a 5 ºC durante 10 minutos y después se calentó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió en un baño de hielo y se inactivó con agua (30 ml). La mezcla se extrajo con $CH_2Cl_2$ (3 x 30 ml) y la solución combinada de $CH_2Cl_2$ se lavó con salmuera (40 ml) y se secó. El disolvente se retiró y el residuo se purificó por cromatografía ($SiO_2$, $CH_3OH$:$CH_2Cl_2$, 3:97) para dar 3-(4-(imidazo[1,2-a]piridin-6-ilmetoxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-piperidin-2,6-diona (0,25 g, rendimiento del 32 %): p.f. 270-272 ºC; $^1$H RMN (DMSO-$d_6$) δ 2,00 (m, 1H), 2,26-2,53 (m, 2H), 2,85-2,97 (m, 1H), 4,29 (d, J = 17,4 Hz, 1H), 4,39 (d, J = 17,7 Hz, 1H), 5,08-5,14 (dd, J = 5,1 y 13,2 Hz, 1H), 5,26 (s, 2H), 7,28-7,41 (m, 3H), 7,51 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,58-7,61 (m, 2H), 7,97 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 10,97 (s, 1H); $^{13}$C RMN (DMSO-$d_6$) δ 22,35, 31,15, 45,04, 51,54, 67,26, 113,45, 115,07, 115,45, 116,84, 120,99, 125,10, 125,95, 129,83, 130,01, 133,34, 133,44, 144,01, 153,26, 167,94, 170,94, 172,80; Calc. para $C_{21}H_{18}N_4O_4$ + 0,15 $H_2O$: C, 64,19; H, 4,69; N, 14,25, Observado: C, 64,10; H, 4,60; N, 14,32.

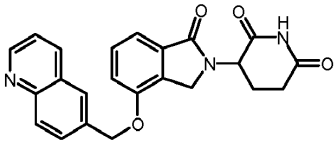
5.134 3-(4-(BENZO[B]TIOFEN-3-ILMETOXI)-1-OXOISOINDOLIN-2-IL)-PIPERIDIN-2,6-DIONA



Etapa 1: Se añadió azodicarboxilato de diisopropilo (1,1 g, 5,47 mmol) a una solución agitada de 5-amino-4-(4-hidroxi-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (0,8 g, 2,7 mmol), 1-benzotiofen-5-ilmetanol (0,7 g, 4,1 mmol) y trifenilfosfina unida a polímero (1,8 g, 5,5 mmol) en THF (60 ml) a 5-8 ºC. Después de la adición, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se filtró y el sólido se lavó con $CH_2Cl_2$ (30 ml). El filtrado se concentró y el residuo se purificó por cromatografía ($SiO_2$, $CH_3OH$:$CH_2Cl_2$, 3:97) para dar 5-amino-4-(4-(benzo[b]tiofen-5-ilmetoxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (0,8 g, 56 %).

Etapa 2: Una solución de t-butóxido potásico/THF (1 M, 2,3 ml, 2,3 mmol) se añadió a una solución agitada de 5-amino-4-(4-(benzo[b]tiofen-5-ilmetoxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (1,0 g, 2,3 mmol) en THF (30 ml) a 5 ºC. La mezcla se agitó a 5 ºC durante 10 minutos y después se calentó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió en un baño de hielo y se inactivó con HCl 1 N (10 ml). La mezcla se diluyó con $CH_2Cl_2$ (50 ml) y agua (10 ml). La capa acuosa se extrajo con $CH_2Cl_2$ (30 ml) y la solución combinada de $CH_2Cl_2$ se lavó con agua (2 x 40 ml) y salmuera (40 ml), y se secó. El disolvente se retiró y el residuo se purificó por cromatografía ($SiO_2$, $CH_3OH$:$CH_2Cl_2$, 3:97) para dar 3-(4-benzo[b]tiofen-5-ilmetoxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-piperidin-2,6-diona (0,4 g, rendimiento del 36 %): p.f. 213-215 ºC; $^1$H RMN (DMSO-$d_6$) δ 1,95-2,01 (m, 1H), 2,36-2,52 (m, 2H), 2,85-2,95 (m, 1H), 4,30 (d, J = 17,4 Hz, 1H), 4,40 (d, J = 17,4 Hz, 1H), 5,08-5,14 (dd, J = 5,1 y 13,5 Hz, 1H), 5,37 (s, 2H), 7,31-7,37 (2d, J = 8,1 y 7,5 Hz, 2H), 7,46-7,51 (m, 3H), 7,79 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 8,00-8,04 (m, 2H), 10,97 (s, 1H); $^{13}$C RMN (DMSO-$d_6$) δ 22,33, 31,17, 45,09, 51,57, 69,67, 115,05, 115,23, 122,68, 122,77, 123,89, 124,11, 128,09, 129,79, 129,97, 132,84, 133,31, 138,75, 139,50, 153,46, 167,98, 170,95, 172,80; Calc. para $C_{22}H_{18}N_2O_4S$: C, 65,01; H, 4,46; N, 6,89; S, 7,89, Observado: C, 64,66; H, 4,07; N, 6,76; S, 7,87.

5.135 3-(1-OXO-4-(QUINOLIN-6-ILMETOXI)-ISOINDOLIN-2-IL)PIPERIDIN-2,6-DIONA

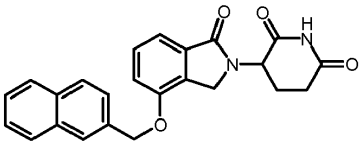


Etapa 1: Se añadió lentamente DIBAL/tolueno (1 M, 16 ml, 16 mmol) a una solución agitada de quinolin-6-carboxilato de metilo (1,0 g, 5,3 mmol) en THF (30 ml) a -60 ºC. La solución resultante se agitó a -20 ºC durante 1,5 horas y después se inactivó cuidadosamente con agua (15 ml). La mezcla se concentró y el residuo se agitó en EtOAc (80 ml) y $NaHCO_3$ sat. (20 ml). La mezcla se filtró y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 30 ml). La solución de EtOAc combinada se lavó con agua (30 ml) y salmuera (30 ml) y se secó ($MgSO_4$). El disolvente se retiró y el residuo se purificó por cromatografía ($SiO_2$, EtOAc:$CH_2Cl_2$ 1:1) para dar quinolin-6-il-metanol (0,5 g, rendimiento del 62 %): $^1$H RMN (DMSO-$d_6$) δ 4,69 (d, J = 5,1 Hz, 2H), 5,42 (t, J = 5,4 Hz, 1H), 7,49-7,53 (dd, J = 4,5 y 8,4 Hz, 1H), 7,69-7,72 (dd, J = 1,8 y 8,7 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 7,96 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 8,32-8,36 (dd, J = 0,9 y 8,4 Hz, 1H), 8,85-8,87 (dd, J = 1,8 y 4,2 Hz, 1H).

Etapa 2: Se añadió azodicarboxilato de diisopropilo (0,7 g, 3,6 mmol) a una suspensión agitada de trifenilfosfina unida a polímero (3 g, 3,8 mmol) en THF (40 ml) a 3-6 ºC. Después de agitarse durante 10 minutos a 3 ºC, se añadió lentamente una solución de 5-amino-4-(4-hidroxi-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (0,7 g, 2,4 mmol) y quinolin-6-il-metanol (0,5 g, 3,1 mmol) en THF (40 ml) a 3-7 ºC. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se filtró y el sólido se lavó con $CH_2Cl_2$ (30 ml). El filtrado se concentró y el residuo se purificó por cromatografía ($SiO_2$, $CH_3OH$: $CH_2Cl_2$, 5:95) para dar 5-amino-5-oxo-4-(1-oxo-4-(quinolin-6-ilmetoxi)-isoindolin-2-il)pentanoato de metilo (0,5 g, 46 %).

Etapa 3: Se añadió lentamente KO-t-Bu/THF (1 M, 1,1 ml, 1,1 mmol) a una solución agitada de 5-amino-5-oxo-4-(1-oxo-4-(quinolin-6-ilmetoxi)isoindolin-2-il)pentanoato de metilo (0,5 g, 1,1 mmol) a 5 ºC. La mezcla de reacción se agitó 30 minutos a 5 ºC y después se inactivó con $NH_4Cl$ sat. (5 ml). La mezcla se agitó con $CH_2Cl_2$ (50 ml) y $NaHCO_3$ sat. (15 ml). La capa acuosa se extrajo con $CH_2Cl_2$ (30 ml) y la solución combinada de $CH_2Cl_2$ se lavó con agua (20 ml) y salmuera (30 ml), y se secó ($MgSO_4$). El disolvente se retiró y el residuo se agitó con $CH_2Cl_2$ (3 ml) y éter (3 ml). El sólido se recogió para dar 3-(1-oxo-4-(quinolin-6-ilmetoxi)isoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona (0,3 g, rendimiento del 60 %): p.f. 267-269 ºC; $^1$H RMN (DMSO-d6) δ 1,97-2,02 (m, 1H), 2,42-2,62 (m, 2H), 2,86-2,92 (m, 1H), 4,35 (d, J = 17,4 Hz, 1H), 4,45 (d, J = 17,4 Hz, 1H), 5,10-5,16 (dd, J = 5,1 y 13,2 Hz, 1H), 5,47 (s, 2H), 7,33-7,37 (m, 2H), 7,47-7,57 (m, 2H), 7,86-7,89 (dd, J = 1,8 y 8,7 Hz, 1H), 8,04-8,09 (m, 2H), 8,3 8-8,41 (dd, J = 0,9 y 8,4 Hz, 1H), 8,90-8,92 (dd, J = 1,8 y 4,2 Hz, 1H), 10,98 (s, 1H); $^{13}$C RMN (DMSO-$d_6$) δ 22,36, 31,17, 45,10, 51,58, 69,27, 115,08, 115,39, 121,74, 126,41, 127,60, 129,02, 129,22, 129,84, 120,02, 133,37, 134,96, 136,01, 147,36, 150,71, 153,40, 167,97, 170,98, 172,82; Calc. para $C_{23}H_{19}N_3O_4$ + 0,2 $H_2O$: C, 68,21; H, 4,83; N, 10,37, Observado: C, 68,04; H, 4,78; N, 10,10.

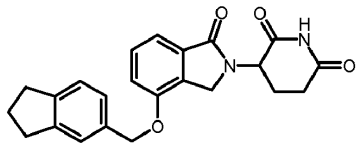
5.136 3-(4-(NAFTALEN-2-ILMETOXI)-1-OXOISOINDOLIN-2-IL)-PIPERIDIN-2,6-DIONA



Etapa 1: Se añadió lentamente azodicarboxilato de diisopropilo (0,8 g, 4,1 mmol) a una suspensión agitada de trifenilfosfina unida a polímero (3,0 g, 4,5 mmol) en THF (40 ml) a 3-6 ºC. Después de agitarse a 3 ºC durante 10 minutos, se añadió una solución de 5-amino-4-(4-hidroxi-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (0,8 g, 2,7 mmol), 2-naftaleno-metanol (0,7 g, 4,1 mmol) y trietilamina (0,4 g, 4,1 mmol) en THF (40 ml) a 3-6 ºC. Después de la adición, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se filtró y el sólido se lavó con $CH_2Cl_2$ (30 ml). El filtrado se concentró y el residuo se purificó por cromatografía ($SiO_2$, $CH_3OH$:$CH_2Cl_2$, 3:97) para dar 5-amino-4-(4-(naftalen-2-ilmetoxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (0,6 g, 50 %).

Etapa 2: Se añadió lentamente una solución de t-butóxido potásico/THF (1 M, 1,4 mmol) a una solución agitada de 5-amino-4-(4-(naftalen-2-ilmetoxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (0,6 g, 1,4 mmol) en THF (20 ml) a 5 ºC. La solución resultante se agitó a 5 ºC durante 30 minutos y después se inactivó con $NH_4Cl$ sat. (5 ml). La mezcla se agitó con $CH_2Cl_2$ (40 ml) y agua (15 ml). La capa acuosa se extrajo con $CH_2Cl_2$ (40 ml) y la solución combinada de $CH_2Cl_2$ se lavó con agua (20 ml) y salmuera (20 ml), y se secó. El disolvente se retiró y el residuo se purificó por cromatografía ($SiO_2$, $CH_3OH$:$CH_2Cl_2$, 3:97) para dar 3-(4-(naftalen-2-ilmetoxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-piperidin-2,6-diona (0,2 g, rendimiento del 36 %): p.f. 277-279 ºC; $^1$H RMN (DMSO-$d_6$) δ 1,97-2,02 (m, 1H), 2,42-2,61 (m, 2H), 2,85-2,95 (m, 1H), 4,33 (d, J = 17,4 Hz, 1H), 4,43 (d, J = 17,4 Hz, 1H), 5,09-5,15 (dd, J = 5,1 y 13,2 Hz, 1H), 5,42 (s, 2H), 7,32-7,39 (m, 2H), 7,46-7,56 (m, 3H), 7,60-7,64 (m, 1H), 7,91-7,96 (m, 3H), 8,02 (s, 1H), 10,97 9s, 1H); $^{13}$C RMN (DMSO-$d_6$) δ 22,34, 31,17, 45,11, 51,58, 69,67, 115,08, 115,29, 125,58, 126,18, 126,31, 127,57, 127,77, 128,12, 129,81, 130,00, 132,57, 132,71, 133,34, 134,21, 153,47, 167,98, 170,96, 172,81; Calc. para $C_{24}H_{20}N_2O_4$: C, 71,99; H, 5,03; N, 7,00, Observado: C, 71,71; H, 5,09; N, 6,93.

5.137 3-(4-((2,3-DIHIDRO-1H-INDAN-5-IL)METOXI)-1-OXOISOINDOLIN-2-IL)-PIPERIDIN-2,6-DIONA

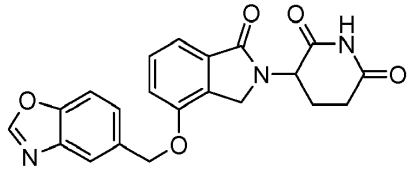


Etapa 1: Se añadió azodicarboxilato de diisopropilo (0,8 g, 4,1 mmol) a una suspensión agitada de trifenilfosfina unida a polímero (3,5 g, 4,4 mmol) en THF (40 ml) a 3-5 ºC. Después de agitarse a 3 ºC durante 10 minutos, se añadió lentamente una solución de 5-amino-4-(4-hidroxi-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (0,8 g, 2,7 mmol) y 5-hidroximetilindano (0,5 g, 3,6 mmol) en THF (40 ml) a 3-5 ºC. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se filtró y el sólido se lavó con $CH_2Cl_2$ (30 ml). El filtrado se concentró y el residuo se disolvió en $CH_2Cl_2$ (80 ml) y se lavó con $NaHCO_3$ sat. (30 ml), agua (2 x 30 ml) y salmuera (30 ml), y se secó. El disolvente se retiró y el residuo se purificó por cromatografía ($SiO_2$, $CH_3OH$:$CH_2Cl_2$, 3:97) para dar 5-amino-4-(4-((2,3-dihidro-1H-indan-5-il)metoxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (0,7 g, rendimiento del 60 %): $^1$H RMN ($CDCl_3$) δ 2,05-2,45 (m, 6H), 2,89-2,96 (m, 4H), 3,64 (s, 3H), 4,35-4,49 (dd, J = 17,4 y 26,4 Hz, 2H), 4,87-4,92 (dd, J = 6,0 y 8,7 Hz, 1H), 5,10 (s, 2H), 5,37 (s, 1H), 6,33 (s, 1H), 7,08-7,28 (m, 4H), 7,37-7,44 (m, 2H).

Etapa 2: Una solución de t-butóxido potásico/THF (1 M, 1,5 ml, 1,5 mmol) se añadió lentamente a una solución agitada de 5-amino-4-(4-((2,3-dihidro-1H-indan-5-il)metoxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (0,6 g, 1,5 mmol) en THF (20 ml) a 5 ºC. La solución resultante se agitó a 5 ºC durante 30 minutos y después se inactivó con $NH_4Cl$ sat. (5 ml). La mezcla se agitó con $CH_2Cl_2$ (50 ml) y agua (15 ml) y la capa acuosa se extrajo con $CH_2Cl_2$

(30 ml). La solución combinada de $CH_2Cl_2$ se lavó con agua (20 ml) y salmuera (20 ml), y se secó. El disolvente se retiró y el residuo sólido se agitó con acetona (10 ml) para dar 3-(4-((2,3-dihidro-1H-indan-5-il)metoxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona (0,3 g, rendimiento del 58 %): p.f. 216-218 ºC; $^1$H RMN (DMSO-$d_6$) δ 1,96-2,08 (m, 3H), 2,41-2,60 (m, 2H), 2,82-2,96 (m, 5H), 4,26 (d, J = 17,7 Hz, 1H), 4,36 (d, J = 17,7 Hz, 1H), 5,07-5,13 (dd, J = 5,1 y 13,5 Hz, 1H), 5,19 (s, 2H), 7,23-7,25 (m, 2H), 7,30-7,33 (m, 3H), 7,47 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 10,86 (s, 1H); $^{13}$C RMN (DMSO-$d_6$) δ 22,31, 25,05, 31,17, 32,00, 32,17, 45,08, 51,56, 69,76, 114,98, 115,11, 123,77, 124,15, 125,84, 129,76, 129,92, 133,26, 134,32, 143,60, 143,98, 153,50, 167,99, 170,96, 172,81; Calc. para $C_{23}H_{22}N_2O_4$ + 0,3 $H_2O$: C, 69,79; H, 5,75; N, 7,08, Observado: C, 69,72; H, 5,67; N, 6,91.

5.138 3-(4-(BENZO[D]OXAZOL-5-ILMETOXI)-1-OXOISOINDOLIN-2-IL)PIPERIDIN-2,6-DIONA

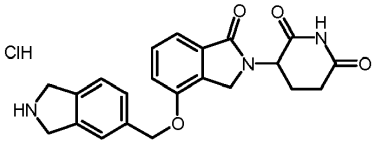


Etapa 1: Una mezcla de 5-metilbenzo[d]oxazol (2 g, 15 mmol), NBS (2,67 g, 15 mmol) y peróxido de benzoílo (50 mg, 0,21 mmol) se calentó a reflujo en $CCl_4$ (50 ml) durante una noche. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, y el precipitado resultante se retiró por filtración. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por ISCO (columna 40 g, gradiente de EtOAc/hexanos del 0 % al 20 % en 40 min) para dar 5-(bromometil)benzo[d]oxazol (1,6 g, rendimiento del 50 %); $^1$H RMN (DMSO-$d_6$) : 4,88 (s, 2H, $CH_2$), 7,55 (dd, J = 1,7, 8,5 Hz, 1H, Ar), 7,77 (d, J = 8,5 Hz, 1H, Ar), 7,91 (d, J = 1,5 Hz, 1H, Ar), 8,79 (s, 1H, Ar).

Etapa 2: A una suspensión de carbonato potásico (189 mg, 1,37 mmol) en DMF (5 ml), se le añadieron 5-(bromometil)benzo[d]oxazol (261 mg, 1,23 mmol) y 5-amino-4-(4-hidroxi-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (400 mg, 1,37 mmol). La mezcla formada se agitó a temperatura ambiente durante un fin de semana. Se añadió más cantidad de 5-(bromometil)benzo[d]oxazol (87 mg, 0,41 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La reacción se interrumpió con agua (40 ml) a 0 ºC, el producto se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 ml), y las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (20 ml) y salmuera (20 ml). El disolvente se evaporó al vacío y el producto se purificó con ISCO (columna 40 g, gradiente de MeOH/$CH_2Cl_2$ del 0 % al 5 % en 40 min) para dar 5-amino-4-(4-(benzo[d]oxazol-5-ilmetoxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (440 mg, rendimiento del 76 %); $^1$H RMN (DMSO-$d_6$) : 1,82 - 2,37 (m, 4H, $CH_2$, $CH_2$), 3,50 (s, 3H, $CH_3$), 4,34 - 4,64 (m, 2H, $CH_2$), 4,67 - 4,83 (m, 1H, CH), 5,38 (s, 2H, $CH_2$), 7,18 (s, 1H, NH*H*), 7,26 - 7,41 (m, 2H, Ar), 7,45 (d, J = 7,7 Hz, 1H, Ar), 7,59 (dd, J = 1,4, 8,4 Hz, 2H, Ar), 7,81 (d, J = 8,3 Hz, 1H, Ar), 7,96 (d, J = 0,9 Hz, 1H, NH*H*), 8,78 (s, 1H, Ar).

Etapa 3: A una mezcla de 5-amino-4-(4-(benzo[d]oxazol-5-ilmetoxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (450 mg, 1,06 mmol) en THF (20 ml), se le añadió terc-butóxido potásico (119 mg, 1,06 mmol) a 0 ºC. La mezcla formada se calentó hasta la temperatura ambiente y se agitó durante una noche. Se añadió más cantidad de terc-butóxido potásico (48 mg, 0,43 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La reacción se interrumpió con ácido acético (1 ml) a 0 ºC, el disolvente se evaporó a sequedad, el residuo se recogió en acetonitrilo (5 ml), y se añadió gota a gota agua (10 ml), después se añadió bicarbonato sódico saturado para ajustar el pH a 7. La mezcla se agitó durante una noche, el sólido resultante se filtró y se suspendió de nuevo con acetonitrilo (3 ml) para dar 3-(4-(benzo[d]oxazol-5-ilmetoxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona en forma de un sólido de color blanco (180 mg, rendimiento del 43 %); p.f.: 209-211 ºC; $^1$H RMN (DMSO-$d_6$): 1,89-2,07 (m, 1H, CH*H*), 2,35 - 2,48 (m, 1H, CH*H*), 2,60 (s a, 1H, CH*H*), 2,82 - 3,02 (m, 1H, CH*H*), 4,22 - 4,54 (m, 2H, $CH_2$), 5,11 (dd, J = 5,1, 13,2 Hz, 1H, CH), 5,38 (s, 2H, CH2), 7,35 (dd, J = 7,6, 10,6 Hz, 2H, Ar), 7,44 - 7,55 (m, 1H, Ar), 7,58 (dd, J = 1,5, 8,5 Hz, 1H, Ar), 7,80 (d, J = 8,5 Hz, 1H, Ar), 7,95 (d, J = 0,9 Hz, 1H, Ar), 8,78 (s, 1H, Ar), 10,97 (s, 1H, NH); $^{13}$C RMN (DMSO-$d_6$) : 22,33, 31,16, 45,10, 51,58, 69,32, 111,09, 115,03, 115,29, 119,48, 125,56, 129,78, 130,02, 133,33, 133,40, 139,83, 149,05, 153,35, 154,75, 167,99, 170,95, 172,81; LCMS MH = 392; HPLC: Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 mm, 5 µm, 1 ml/min, 240 nm, 25/75 de acetonitrilo/$H_3PO_4$ al 0,1 % $t_R$ = 4,59 (98,54 %); Anál. Calc. para $C_{21}H_{17}N_3O_5$ + 0,3 $H_2O$: C, 63,57; H, 4,47; N, 10,59; Observado: C, 63,54; H, 4,31; N, 10,58.

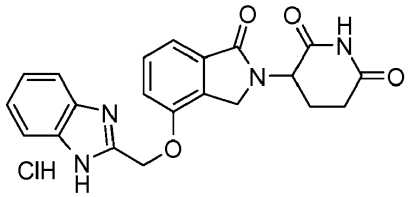
5.139 CLORHIDRATO DE 3-(4-(ISOINDOLIN-5-IL)METOXI)-1-OXOISOINDOLIN-2-IL)PIPERIDIN-2,6-DIONA



Una solución de 5-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-4-iloxi)metil)isoindolin-2-carboxilato de terc-butilo (0,6 g, 1,3 mmol) en THF (20 ml) se trató con HCl/éter (2 M, 1,9 ml, 3,8 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 8 horas. Se añadió éter (10 ml) y el sólido se recogió. El sólido se suspendió de nuevo con $CH_2Cl_2$ (15 ml) para dar clorhidrato de 3-(4-(isoindolin-5-il)metoxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona (0,5 g, rendimiento del 88 %): p.f.: 270-272 ºC; $^1$H RMN (DMSO-$d_6$) δ 1,97-2,00 (m, 1H), 2,41-2,61 (m, 2H), 2,87-2,93 (m, 1H), 4,28 (d, J = 15 Hz, 1H),

4,39 (d, J = 18 Hz, 1H), 4,50 (s, 4H), 5,08-5,14 (dd, J = 6 y 15 Hz, 1H), 5,28 (s, 2H), 7,32-7,52 (m, 6H), 10,01 (s, 2H), 10,98 (s, 1H); $^{13}$C RMN (DMSO-$d_6$) δ 22,35, 31,18, 45,08, 49,73, 49,79, 51,57, 69,19, 115,01, 115,33, 122,14, 123,01, 127,77, 129,81, 129,93, 133,32, 134,89, 135,47, 136,95, 153,31, 167,95, 170,96, 172,83; Calc. para $C_{22}H_{23}N_3O_4Cl$ + 0,5 $H_2O$: C, 60,48; H, 5,31; N, 9,62; Cl, 8,11, Observado: C, 60,11; H, 5,21; N, 9,38; Cl, 8,27.

5.140 HIDROGENOCLORURO DE 3-(4-((1H-BENZO[D]IMIDAZOL-2-IL)METOXI)-1-OXOISOINDOLIN-2-IL)PIPERIDIN-2,6-DIONA



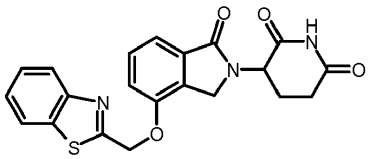
Etapa 1: A una solución agitada de 2-(clorometil)-1H-benzo[d]imidazol (1 g, 6,00 mmol) en DMF (10 ml, 129 mmol), se le añadió dicarbonato de di-terc-butilo (1,375 g, 6,30 mmol) a temperatura ambiente. Después de aproximadamente 10 minutos, se añadieron cantidades cat. de DMAP (0,05 g, 0,409 mmol) a la mezcla de reacción. La solución resultante se agitó durante 5 minutos más a temperatura ambiente (el análisis por LCMS indicó que la reacción se había completado) y la mezcla se incubó a 4 ºC durante una noche. La mezcla de reacción se concentró al vacío para dar un aceite que se diluyó con EtOAc (~200 ml), se transfirió a un embudo de decantación, y se lavó con $KH_2PO_4$ acuoso 1 M (pH ~5, 2 x 50 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó ($Na_2SO_4$), y se concentró al vacío. El residuo se secó en un horno de vacío para dar 2-(clorometil)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de terc-butilo en forma de un aceite de color ámbar (1,6 g, rendimiento del 97 %). El aceite se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. $^1$H RMN (DMSO-$d_6$) δ 1,59 - 1,76 (m, 9H, tBu), 5,13 (s, 2H, $CH_2$), 7,33 - 7,51 (m, 2H, Ar), 7,62 - 7,84 (m, 1H, Ar), 7,87 - 8,10 (m, 1H, Ar); $^{13}$C RMN (DMSO-$d_6$) δ 27,36, 86,28, 114,88, 119,99, 124,52, 125,61, 132,77, 141,16, 147,47, 150,23; No se observó una señal de carbono ($CH_2Cl$) debido al solapamiento con DMSO-$d_6$; confirmado por HMQC; LCMS MH = 267, 269 (véase principalmente la fragmentación Boc).

Etapa 2: Se suspendieron 5-amino-2-(4-hidroxi-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de *terc*-butilo (500 mg, 1,495 mmol) y carbonato potásico (227 mg, 1,645 mmol) en DMF (7 ml) a temperatura ambiente. A la mezcla agitada a temperatura ambiente, se le añadió 2-(clorometil)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de *terc*-butilo (439 mg, 1,645 mmol) en forma de una solución en DMF (3 ml). La suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 15 horas. La mezcla de reacción en bruto se repartió entre EtOAc (150 ml) y agua (~50 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (50 ml), se secó ($Na_2SO_4$), y se concentró al vacío. El residuo oleoso se diluyó con diclorometano (~10 ml), se concentró a sequedad (2 x en diclorometano) y el aceite resultante se puso en un horno de vacío a 40 ºC durante varias horas para proporcionar 2-((2-(5-amino-1-terc-butoxi-1,5-dioxopentan-2-il)-1-oxoisoindolin-4-iloxi)metil)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de *terc*-butilo (1 g) en forma de un aceite de color castaño, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. LCMS MH (-Boc) = 465.

Etapa 3: Se disolvió 2-((2-(5-amino-1-terc-butoxi-1,5-dioxopentan-2-il)-1-oxoisoindolin-4-iloxi)metil)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de *terc*-butilo (844 mg, 1,495) en THF (10 ml, 122 mmol). A la solución agitada a temperatura ambiente, se le añadió KO*t*Bu (2 ml, 2,0 mmol, 1,0 M en THF) de una manera rápida gota a gota mediante una jeringa y el avance de la reacción se controló estrechamente por LCMS. Después de aproximadamente 50 minutos, se añadió más cantidad de KO*t*Bu (1 ml, 1 mmol), y la agitación de la mezcla continuó a temperatura ambiente durante aproximadamente 15 minutos. La mezcla de reacción se almacenó a -20 ºC durante una noche. A la mañana siguiente, se añadió más cantidad de KO*t*Bu (0,5 ml, 5 mmol) seguido de otro tratamiento de KO*t*Bu (0,5 ml, 0,5 mmol) después de 3 horas. Después de aproximadamente 80 minutos, la mezcla de reacción se transfirió a una solución 2 N de HCl en $Et_2O$ (50 ml). La suspensión de color amarillo pálido resultante se agitó a temperatura ambiente. Después de aproximadamente 1 hora, la suspensión se filtró y el sólido se lavó con más cantidad de $Et_2O$ y después se secó por succión en un embudo de filtro. El secado al horno dio ~1 g de producto en bruto en forma de un sólido de color castaño. El sólido se disolvió en DMF/agua (10 ml/ 3 ml), se sonicó y después se filtró. El filtrado se purificó por inyección en una columna para HPLC preparativa C-18. El producto se eluyó con un gradiente de acetonitrilo/agua (ácido fórmico al 0,1 % en ambas fases móviles, MeCN del 5 % al 30 % durante 12 minutos) y las fracciones se recogieron por activación de masas. Las fracciones deseadas se combinaron y se concentraron al vacío para dar un residuo sólido que se disolvió de nuevo en HCl 1 N/acetonitrilo (~1:1, 40 ml). La mezcla se concentró al vacío y el sólido se transfirió a un vial de centelleo. La suspensión se congeló y se liofilizó para dar un sólido de color blanquecino (145 mg). Este sólido se suspendió en agua (5 ml), y la mezcla se agitó durante varias horas y después se filtró. El sólido se secó por succión y después se almacenó en un horno de vacío durante una noche para dar clorhidrato de 3-(4-((1H-benzo[d]imidazol-2-il)metoxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona en forma de un sólido de color blanco (90 mg, rendimiento del 15 %). HPLC: Waters Symmetry $C_{18}$, 5 µm, 3,9 x 150 mm, 1 ml/min, 240 nm, 13/87 de acetonitrilo/$H_3PO_4$ al 0,1 %, 4,01 min (96,6 %); p.f.: 229-231 ºC; $^1$H RMN (DMSO-$d_6$) δ 1,91-2,12 (m, 1H, CHH), 2,32 - 2,47 (m, 1H, CHH), 2,54 - 2,70 (m, 1H, CHH), 2,84 - 3,04 (m, 1H, CHH), 4,41 (d, J = 17,6 Hz, 1H, CHH), 4,55 (d, J = 17,6 Hz, 1H, CHH), 5,16 (dd, J = 5,0, 13,3 Hz, 1H, CH), 5,73 (s, 2H, $CH_2$), 7,29 - 7,65 (m, 5H, Ar), 7,68 - 7,85 (m, 2H, Ar), 11,02 (s, 1H, NH); $^{13}$C RMN (DMSO-$d_6$) δ 22,49, 31,18, 45,13,

51,58, 62,19, 114,56, 114,93, 116,34, 124,67, 129,97, 130,21, 133,50, 133,55, 149,24, 152,50, 167,74, 170,99, 172,81; LCMS MH = 391; Anál calc. para $C_{21}H_{18}N_4O_4$ + 0,76 HCl + 3,4 $H_2O$: C, 52,62; H, 5,37; N, 11,69; Cl, 5,62, Observado: C, 52,72; H, 4,98; N, 11,33; Cl, 5,45.

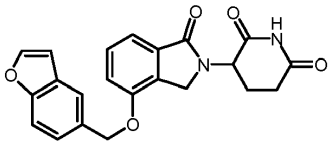
5.141 3-(4-(BENZO[D]TIAZOL-2-ILMETOXI)-1-OXOISOINDOLIN-2-IL)PIPERIDIN-2,6-DIONA



Etapa 1: Se añadió azodicarboxilato de diisopropilo (1,3 g, 6,2 mmol) a una suspensión agitada de 5-amino-4-(4-hidroxi-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (0,9 g, 3,1 mmol), 1,3-benzotiazol-2-metanol (0,8 g, 4,7 mmol) y trifenilfosfina unida a polímero (2,1 g, 6,2 mmol) en THF (80 ml) a 5-8 ºC. Después de la adición, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se filtró y el sólido se lavó con cloruro de metileno (20 ml). El filtrado se concentró y el residuo se purificó por cromatografía ($SiO_2$, $CH_3OH$:$CH_2Cl_2$, 3:97) para dar 5-amino-4-(4-benzo[d]tiazol-2-ilmetoxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (0,6 g, 42 %).

Etapa 2: Se añadió t-butóxido potásico (0,2 g, 1,4 mmol) a una solución agitada de 5-amino-4-(4-benzo[d]tiazol-2-ilmetoxi)1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (0,6 g, 1,4 mmol) en THF (40 ml) a 5 ºC. La mezcla se agitó a 5 ºC durante 10 minutos y después se calentó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió en un baño de hielo y se inactivó con HCl 4 N (3 ml). La mezcla se diluyó con $CH_2Cl_2$ (80 ml) y se lavó con agua (20 ml) y salmuera (20 ml) y se secó. El disolvente se retiró y el residuo se agitó con $CH_2Cl_2$ (10 ml) para dar 0,4 g de sólido. El sólido se suspendió de nuevo con metanol caliente (15 ml) para dar 3-(4-(benzo[d]tiazol-2-ilmetoxi)-1-ososoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona (0,35 g, rendimiento del 63 %): p.f. 253-255 ºC; $^1$H RMN (DMSO-$d_6$) δ 1,99-2,04 (m, 1H), 2,45-2,62 (m, 2H), 2,86-2,94 (m, 1H), 4,39 (d, J = 17,4 Hz, 1H), 4,47 (d, J = 17,7 Hz, 1H), 5,11-5,17 (dd, J = 5,1 y 13,2 Hz, 1H), 5,76 (s, 2H), 7,32-7,75 (m, 5H), 8,02- 8,05 (dd, J = 0,6 y 8,1 Hz, 1H), 8,11-8,14 (dd, J = 0,6 y 7,8 Hz, 1H), 11,00 (s, 1H); $^{13}$C RMN (DMSO-$d_6$) δ 22,44, 31,28, 45,10, 51,73, 67,53, 115,41, 116,24, 122,48, 122,86, 125,52, 126,47, 130,07, 133,63, 134,47, 152,58, 152,72, 167,89, 171,07, 172,94; Calc. para $C_{21}H_{17}N_3O_4S$: C, 61,91; H, 4,21; N, 10,31; S, 7,87, Observado: C, 61,76; H, 4,01; N, 10,24; S, 7,85.

5.142 3-(4-(BENZOFURAN-5-ILMETOXI)-1-OXOISOINDOLIN-2-IL)PIPERIDIN-2,-6-DIONA



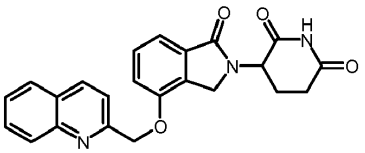
Etapa 1: Una solución de ácido 1-benzofuran-5-carboxílico (1,0 g, 6,2 mmol) y borato de trimetilo (5 ml) en THF (20 ml) se agitó durante 10 minutos. Se añadió gota a gota $BH_3(CH_3)_2S$/THF (2 M, 3,7 ml, 7,4 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se inactivó con metanol (5 ml) y se concentró. El residuo se disolvió en cloruro de metileno (75 ml), se lavó con agua (25 ml) y salmuera (25 ml) y se secó. El disolvente se retiró para dar benzofuran-5-metanol (2,6 g, 95 %).

Etapa 2: Se añadió azodicarboxilato de diisopropilo (1,4 g, 6,8 mmol) a una suspensión agitada de 5-amino-4-(4-hidroxi-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (1,0 g, 3,4 mmol), benzofuran-5-metanol (0,8 g, 5,1 mmol) y trifenilfosfina unida a polímero (2,3 g, 6,8 mmol) en THF (80 ml) a 3-6 ºC. Después de la adición, mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se filtró y el sólido se lavó con cloruro de metileno (20 ml). El filtrado se concentró y el residuo se purificó por cromatografía ($SO_2$, $CH_3OH$:$CH_2Cl_2$, 3:97) para dar 5-amino-4-(4-(benzofuran-5-ilmetoxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (0,9 g, rendimiento del 63 %): $^1$H RMN (DMSO-$d_6$) δ 1,09-1,30 (m, 1H), 2,08-2,25 (m, 3H), 3,49 (s, 3H), 4,43 (d, J = 17,7 Hz, 1H), 4,50 (d, J = 17,6 Hz, 1H), 4,71-4,75 (dd, J = 5,0 y 10,4 Hz, 1H), 5,33 (s, 2H), 6,98-6,99 (dd, J = 1,0 y 2,2 Hz, 1H), 7,18 (s, 1H), 7,27-7,35 (m, 2H), 7,43-7,48 (m, 2H), 7,58-7,79 (m, 2H), 8,01 (s, 1H), 8,02 (s, 1H).

Etapa 3: Se añadió t-butóxido potásico (0,3 g, 2,1 mmol) a una solución agitada de 5-amino-4-(4-benzofuran-5-ilmetoxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (0,9 g, 2,1 mmol) en THF (40 ml) a 5 ºC. La mezcla de reacción se agitó a 5 ºC durante 10 minutos y se calentó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió en un baño de hielo y se inactivó con HCl 4 N (3 ml). La mezcla se diluyó con cloruro de metileno (80 ml) y se lavó con agua (20 ml) y salmuera (20 ml) y se secó. El disolvente se retiró y el residuo se purificó por cromatografía ($SiO_2$, $CH_3OH$:$CH_2Cl_2$, 3:97) para dar 3-(4-(benzofuran-5-ilmetoxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona (0,5 g, 57 %) en forma de un sólido de color blanco: p.f. 168-170 ºC; $^1$H RMN (DMSO-$d_6$) δ 1,97-2,00 (m, 1H), 2,42-2,59 (m, 2H), 2,90-2,91 (m, 1H), 4,28 (d, J = 17,4 Hz, 1H), 4,39 (d, J = 17,4 Hz, 1H), 5,08-5,14 (dd, J = 5,4 y 13,5 Hz, 1H), 5,33 (s, 2H), 6,97-6,98 (dd, J = 0,9 y 2,1 Hz, 1H), 7,31-7,51 (m, 4H), 7,60 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 8,0 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 10,97 (s, 1H); $^{13}$C RMN (DMSO-$d_6$) δ 22,32, 31,16, 45,09, 51,56, 69,75, 106,70, 111,23, 115,03, 115,18, 120,79, 124,40, 127,28, 129,78, 129,95, 131,25, 133,28, 146,55, 153,49, 153,99,

168,00, 170,96, 172,81; Calc. para $C_{22}H_{18}N_2O_5$ + 0,2 $H_2O$: C, 67,07; H, 4,71; N, 7,1 1, Observado: C, 67,05; H, 4,57; N, 6,97.

5.143 3-(1-OXO-4-(QUINOLIN-2-ILMETOXI)ISOINDOLIN-2-IL)PIPERIDIN-2,6-DIONA

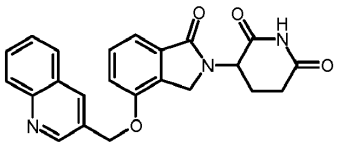


Etapa 1: Una solución de 2-quinolina carboxaldehído (1,0 g, 6,4 mmol) en alcohol reactivo (40 ml) se enfrió en un baño de hielo seco/acetona a -60 ºC. Se añadió gota a gota $LiBH_4$/THF (2 M, 3,8 ml, 7,6 mmol) a -60 ºC. La mezcla de reacción se agitó a -60 ºC durante 1 hora después se inactivó con agua (10 ml). La mezcla se concentró y el residuo se disolvió en EtOAc (60 ml). La solución de EtOAc se lavó con salmuera (35 ml) y se secó. El disolvente se retiró para dar quinolin-2-ilmetanol (0,9 g, 89 %).

Etapa 2: Se añadió azodicarboxilato de diisopropilo (1,4 g, 6,8 mmol) a una suspensión agitada de 5-amino-4-(4-hidroxi-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (1,0 g, 3,4 mmol), quinolin-2-ilmetanol(0,9 g, 5,7 mmol) y trifenilfosfina unida a polímero (2,3 g, 6,8 mmol) en THF (80 ml) a 5-8 ºC. Después de la adición, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se filtró y el sólido se lavó con cloruro de metileno (25 ml). El filtrado se concentró y el residuo se purificó por cromatografía ($SiO_2$, $CH_3OH$: $CH_2Cl_2$, 3:97) para dar 5-amino-5-oxo-4-(1-oxo-4(quinolin-2-ilmetoxi)isoindolin-2-il)pentanoato de metilo (0,7 g, rendimiento del 47 %): $^1$H RMN (DMSO-$d_6$) δ 2,08-2,31 (m, 4H), 3,51 (s, 3H), 4,54 (d, J = 17,4 Hz, 1H), 4,61 (d, J = 17,6 Hz, 1H), 4,73-4,78 (dd, J = 5,0 y 10,4 Hz, 1H), 5,52 (s, 2H), 7,21 (s, 1H), 7,29-7,32 (m, 2H), 7,45 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,60-7,65 (m, 2H), 7,73-7,82 (m, 2H), 7,99-8,05 (t, J = 8,4 Hz, 2H), 8,42 (d, J = 8,5 Hz, 1H); $^{13}$C RMN (DMSO-$d_6$) δ 24,83, 30,34, 44,82, 51,25, 53,42, 71,05, 114,79, 115,44, 119,44, 126,63, 127,21, 127,94, 128,51, 129,63, 129,90, 130,29, 133,54, 137,16, 146,90, 153,23, 157,13, 167,81, 171,74, 172,48.

Etapa 3: Se añadió t-butóxido potásico (0,2 g, 1,6 mmol) a una solución agitada de 5-amino-5-oxo-4-(1-oxo-4-(quinolin-2-ilmetoxi)isoindolin-2-il)pentanoato de metilo (0,7 g, 1,6 mmol) en THF (50 ml) a 5 ºC. La mezcla de reacción se agitó a 5 ºC durante 10 minutos y se calentó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió en un baño de hielo y se inactivó con HCl 4 N (3 ml). La mezcla se diluyó con cloruro de metileno (80 ml) y se lavó con $NaHCO_3$ saturado (25 ml). La capa orgánica se lavó con agua (40 ml) y salmuera (40 ml) y se secó. El disolvente se retiró y el residuo sólido se suspendió con $CH_2Cl_2$ (20 ml) para dar 3-(1-oxo-4-(quinolin-2-ilmetoxi)isoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona (0,2 g, 26 %) en forma de un sólido de color blanco: p.f. 269-271 ºC; $^1$H RMN (DMSO-$d_6$) δ 1,99-2,04 (m, 1H), 2,44-2,63 (m, 2H), 2,88-2,93 (m, 1H), 4,39 (d, J = 17,5 Hz, 1H), 4,50 (d, J = 17,5 Hz, 1H), 5,11-5,17 (dd, J = 5,1 y 13,3 Hz, 1H), 5,25 (s, 2H), 7,32-7,36 (dd, J = 2,6 y 6,9 Hz, 2H), 7,48 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,60-7,65 (dt, J = 1,2 y 6,9 Hz,1H), 7,72-7,82 (m, 2H), 7,99-8,04 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 8,41 -8,44 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 10,99 (s,1 H); $^{13}$C RMN (DMSO-$d_6$) δ 22,37, 31,17, 45,12, 51,60, 71,05, 115,05, 115,52, 119,44, 126,64, 127,20, 127,93, 128,51, 129,87, 129,91, 130,03, 133,40, 137,11, 146,89, 153,29, 157,09, 167,94, 170,97, 172,83; Calc. para $C_{23}H_{19}N_3O_4$: C, 68,82; H, 4,77; N, 10,47, Observado: C, 68,66; H, 4,49; N, 10,24.

5.144 3-(1-OXO-4-(QUINOLIN-3-ILMETOXI)ISOINDOLIN-2-IL)PIPERIDIN-2,6-DIONA



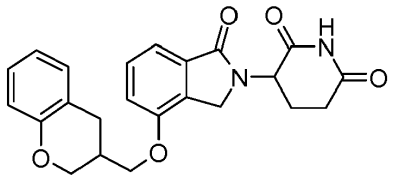
Etapa 1: Una solución de 3-quinolinacarboxaldehído (1,2 g, 7,6 mmol) en alcohol reactivo (60 ml) se enfrió en un baño de hielo seco/acetona a -40 ºC. Se añadió gota a gota $LiBH_4$/THF (2 M, 4,6 ml, 9,2 mmol) de -40 a -60 ºC. La mezcla de reacción se agitó a -60 ºC durante 1 hora y después se inactivó con agua (10 ml). La mezcla se concentró y el residuo se disolvió en EtOAc (90 ml). La solución de EtOAc se lavó con $NaHCO_3$ saturado (30 ml) y salmuera (30 ml) y se secó. El disolvente se retiró para dar quinolin-3-ilmetanol (1,2 g, 100 %).

Etapa 2: Se añadió azodicarboxilato de diisopropilo (1,6 g, 7,7 mmol) a una suspensión agitada de 5-amino-4-(4-hidroxi-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (1,1 g, 3,8 mmol), quinolin-3-ilmetanol(1,2 g, 7,9 mmol) y trifenilfosfina unida a polímero (2,6 g, 7,7 mmol) en THF (80 ml) a 5-8 ºC. Después de la adición, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se filtró y el sólido se lavó con cloruro de metileno (25 ml). El filtrado se concentró y el residuo se purificó por cromatografía ($SiO_2$, $CH_3OH$:$CH_2Cl_2$, 3:97) para dar 5-amino-5-oxo-4-(1-oxo-4-(quinolin-3-ilmetoxi)isoindolin-2-il)pentanoato de metilo (1,0 g, 24 %).

Etapa 3: Se añadió t-butóxido potásico (0,3 g, 2,4 mmol) a una solución agitada de 5-amino-5-oxo-4-(1-oxo-4-(quinolin-3-ilmetoxi)isoindolin-2-il)pentanoato de metilo (1,0 g, 2,4 mmol) en THF (50 ml) a 5 ºC. La mezcla de reacción se agitó a 5 ºC durante 10 minutos y se calentó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de

reacción se enfrió en un baño de hielo y se inactivó con HCl 4 N (4 ml). La mezcla se diluyó con cloruro de metileno (80 ml), se lavó con $NaHCO_3$ saturado (30 ml) y agua (40 ml) y se secó. El disolvente se retiró y el sólido se suspendió con metanol caliente (10 ml) para dar 3-(1-oxo-4-(quinolin-3-ilmetoxi)isoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona (0,1 g, 47 %) en forma de un sólido de color blanco: p.f. 270- 273 ºC; $^1$H RMN (DMSO-d6) δ 1,99-2,01 (m, 1H), 2,43-2,60 (m, 2H), 2,91(m, 1H), 4,33 (d, J = 17,4 Hz, 1H), 4,40 (d, J = 17,7 Hz, 1H), 5,09-5,15 (dd, J = 5,1 y 13,2 Hz, 1H), 5,49 (s, 2H), 7,37 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,52 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,64 (dt, J = 1,0 y 8,0 Hz, 1H), 7,79 (dt, J = 1,5 y 6,9 Hz, 1H), 8,03 (t, J = 8,5 Hz, 2H), 8,48 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 9,04 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 10,98 (s, 1H); $^{13}$C RMN (DMSO-$d_6$) δ 22,33, 31,16, 45,08, 51,57, 67,52, 115,07, 115,51, 126,94, 127,24, 128,09, 128,72, 129,68, 129,72, 129,87, 130,06, 133,38, 134,68, 147,22, 150,52, 153,28, 167,95, 170,94, 172,81; Calc. para $C_{23}H_{19}N_3O_4$ + 0,2 $H_2O$: C, 68,21; H, 4,83; N, 10,37, Observado: C, 68,29; H, 4,87; N, 10,15.

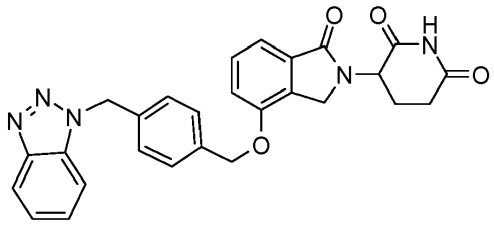
5.145 3-[4-(CROMAN-3-ILMETOXI)-1-OXO-1,3-DIHIDRO-ISOINDOL-2-IL]-PIPERIDIN-2,6-DIONA



Etapa 1: Se añadió trifenilfosfina unida a polímero (1,6 g, 2,04 mmol, 1,25 mmol/g) a la solución agitada de éster metílico del ácido 4-carbamoil-4-(4-hidroxi-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-butírico (300 mg, 1,02 mmol) en THF (10 ml) a 0 ºC. La mezcla resultante se agitó a 0 ºC durante 10 minutos seguido de la adición de DIAD (412 mg, 2,04 mmol). Diez minutos más tarde, a la mezcla se le añadió croman-3-il-metanol (336 mg, 2,04 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas y la reacción se completó. La mezcla de reacción se filtró y el sólido se lavó con diclorometano (5 x 20 ml). El filtrado se concentró y el residuo se purificó por cromatografía ISCO para dar éster metílico del ácido 4-carbamoil-4-[4-(croman-3-ilmetoxi)-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-butírico en forma de un sólido tipo vidrio de color amarillo (400 mg, rendimiento del 90 %): LCMS MH = 439.

Etapa 2: Se añadió KO*t*Bu (102,4 mg, 0,91 mmol) a la solución agitada de éster metílico del ácido 4-carbamoil-4-[4-(croman-3-ilmetoxi)-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-butírico (400 mg, 0,91 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml) a 0 ºC. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas seguido de la adición de HCl (ac., 1 N, 1,3 ml) y después agua (10 ml). La mezcla se extrajo con diclorometano (2 x 25 ml). Las capas orgánicas se secaron por $MgSO_4$ y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ISCO y HPLC prep. para dar 3-[4-(croman-3-ilmetoxi)-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-piperidin-2,6-diona en forma de un sólido de color blanco (30 mg, rendimiento del 7,9 %). HPLC: Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 mm, 5 µm, 1 ml/min, 240 nm, 40/60 (acetonitrilo/$H_3PO_4$ al 0,1 %): $t_R$ = 7,07(100 %); p.f.: 258-260 ºC; $^1$H RMN (DMSO-$d_6$) δ 1,92 - 2,08 (m, 1H, CHH), 2,34 - 2,45 (m, 1H, CHH), 2,54 - 2,65 (m, 2H, $CH_2$), 2,66 - 2,81 (m, 1H, CHH), 2,82 - 3,02 (m, 2H, $CH_2$), 3,97 - 4,48 (m, 6H, $CH_2$, $CH_2$, $CH_2$), 5,04 - 5,19 (m, 1H, CHN), 6,70 - 6,89 (m, 2H, Ar), 7,01 - 7,15 (m, 2H, Ar), 7,29 (dd, J = 7,7, 18,1 Hz, 2H, Ar), 7,42 - 7,52 (m, 1H, Ar), 10,99 (s, 1H, NH). *un protón se solapó con DMSO, que se probó por HMQC; $^{13}$C RMN (DMSO-$d_6$) δ 22,37, 26,66, 31,15, 31,72, 31,75, 44,89, 51,52, 66,88, 68,18, 114,48, 115,18, 116,14, 120,26, 121,02, 127,07, 129,86, 129,99, 133,20, 153,52, 154,11, 167,99, 170,97, 172,83; LCMS MH = 407.

5.146 3-[4-(4-BENZOTRIAZOL-1-ILMETIL-BENCILOXI)-1-OXO-1,3-DIHIDRO-ISOINDOL-2-IL]-PIPERIDIN-2,6-DIONA

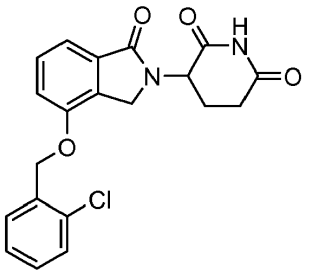


Etapa 1: A una solución de 5-amino-4-(4-(4-(bromometil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (0,683 g, 1,43 mmol) en acetonitrilo (10 ml) se le añadieron 1H-benzo[d][1,2,3]triazol (0,205 g, 1,72 mmol) y N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (0,285 ml, 1,724 mmol). La mezcla se agitó durante una noche y después se concentró para dar 4-(4-(4-((1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-il)metil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-amino-5-oxopentanoato de metilo en bruto en forma de un sólido espumoso de color blanco (1,30 g). Se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 2: A una suspensión de color blanco agitada de 4-(4-(4-((1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-il)metil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-amino-5-oxopentanoato de metilo (0,73 g, 1,43 mmol) en THF (12 ml) en un baño de hielo se le añadió 2-metilpropan-2-olato potásico (0,46 g, 4,11 mmol). La mezcla se agitó durante 15 minutos, se inactivó con HCl 1 N (~3 ml) y después se neutralizó con bicarbonato sódico saturado (6 ml a pH = 7). La mezcla se agitó con acetato de etilo (20 ml), y después se filtró para dar un sólido de color blanco. Se purificó sobre una columna de gel

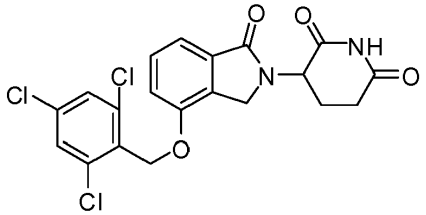
de sílice ($MeOH/CH_2Cl_2$, gradiente del 1 % al 5 % en 30 min) para dar 3-[4-(4-benzotriazol-1-ilmetil-benciloxi)-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-piperidin-2,6-diona en forma de un polvo de color blanco (340 mg, rendimiento del 49 %); p.f., 228-230 ºC; HPLC: Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 mm, 5 µm, 1 ml/min, 240 nm, gradiente de 10/90 a 95/5 en 5 min, isocrática a 95/5 en 5 min ($CH_3CN/H_3PO_4$ al 0,1 %), 6,44 min (98,2 %); $^1$H RMN (DMSO-$d_6$) δ 1,89 - 2,03 (m, 1H, CH), 2,33 - 2,47 (m, 1H, CH), 2,52 - 2,62 (m, 1H, CH), 2,81 - 2,98 (m, 1H, CH), 4,14 - 4,45 (m, 2H, $CH_2$), 5,09 (dd, *J* = 5,1, 13,2 Hz, 1H, NCH), 5,20 (s, 2H, $CH_2$), 6,00 (s, 2H, $CH_2$), 7,26 - 7,58 (m, 11H, ArH), 7,86 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H, ArH), 8,06 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H, ArH), 10,95 (s, 1H, NH); $^{13}$C RMN (DMSO-$d_6$) δ 22,33, 31,20, 45,06, 50,64, 51,55, 69,12, 110,65, 114,89, 115,27, 119,22, 124,04, 127,45, 127,88, 128,15, 129,79, 129,94, 132,64, 133,31, 135,65, 136,53, 145,31, 153,37, 167,98, 170,94, 172,82. LC/MS MH = 482; Anál calc. para $C_{27}H_{23}N_5O_4$ +0,7 $H_2O$: C, 65,63; H, 4,98; N, 14,17, Observado: C, 65,39; H, 4,79; N, 13,96.

5.147 3-(4-(2-CLOROBENCILOXI)-1-OXOISOINDOLIN-2-IL)PIPERIDIN-2,6-DIONA



A una suspensión de 5-amino-4-(4-hidroxi-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (200 mg, 0,684 mmol,) y $Cs_2CO_3$ (233 mg, 0,677 mmol) en DMF seca (5 ml), se le añadió 1-cloro-2-clorometil-benceno (820 µl, solución al 10 % en DMF, 0,650 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente y el avance se controló por LCMS. Después de 2 horas, se añadió N,N-diisopropiletilamina (120 µl, 0,684 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Después de 14 horas, la mezcla se calentó en un baño de aceite a 80 ºC y se agitó durante 8 horas. La mezcla de reacción en bruto se enfrió en un baño de hielo y después se transfirió en pequeñas porciones a una solución acuosa 0,5 N de HCl (40 ml). Un sólido de color blanco formado se recogió por filtración, se lavó con más cantidad de agua en un embudo de filtro, y se secó en un horno de vacío para dar 220 mg de producto en bruto. El sólido se disolvió en DMF mínima y se purificó por inyección en una columna para HPLC preparativa C-18. El producto se eluyó con un gradiente de acetonitrilo/agua (ácido fórmico al 0,1 % en ambas fases móviles, acetonitrilo del 30 % al 75 % durante 20 min) y las fracciones se recogieron por activación de masas. Las fracciones deseadas se combinaron y se concentraron al vacío para dar 3-(4-(2-clorobenciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona en forma de un sólido de color blanco (175 mg, rendimiento del 70 %): HPLC: Waters Symmetry C18, 5 µm, 3,9 x 150 mm, 1 ml/min, 240 nm, 50/50 de acetonitrilo/$H_3PO_4$ al 0,1 %, 4,08 min (98,7 %); p.f.: 213-215 ºC; 1H RMN (DMSO-d6) δ 1,87 - 2,05 (m, 1H, CHH), 2,32 - 2,48 (m, 1H, CHH), 2,53 - 2,65 (m, 1H, CHH), 2,82 - 3,00 (m, 1H, CHH), 4,26 (d, J = 17,6 Hz, 1H, CHH), 4,46 (d, J = 17,6 Hz, 1H, CHH), 5,11 (dd, J = 5,0, 13,1 Hz, 1H, CH), 5,31 (s, 2H, CH2), 7,27 - 7,46 (m, 4H, Ar), 7,48 - 7,59 (m, 2H, Ar), 7,62 - 7,72 (m, 1H, Ar), 10,96 (s, 1H, NH); 13C RMN (DMSO-d6) δ 22,30, 31,16, 45,03, 51,55, 67,25, 114,93, 115,51, 127,38, 129,42, 129,90, 129,95, 130,03, 130,22, 132,72, 133,37, 133,85, 153,26, 167,91, 170,96, 172,80; LCMS MH = 385, 387; Anál. Calc. para $C_{20}H_{17}ClN_2O_4$ + 0,35 $H_2O$: C, 61,42; H, 4,56; N, 7,16; Cl, 9,06, Observado: C, 61,26; H, 4,32; N, 7,19; Cl, 9,18.

5.148 3-(1-OXO-4-(2,4,6-TRICLOROBENCILOXI)ISOINDOLIN-2-IL)PIPERIDIN-2,6-DIONA

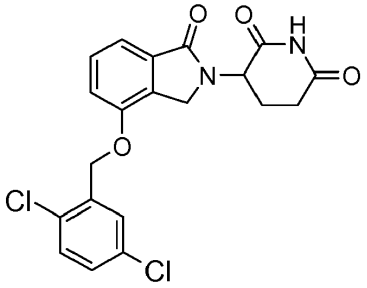


Etapa 1: Una solución de 5-amino-4-(4-hidroxi-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (0,50 g, 1,7 mmol) y 2,4,6-triclorobencil alcohol (0,72 g, 3,4 mmol) en THF (30 ml) se enfrió a 0 ºC. Se añadió trifenilfosfina unida a polímero (3 mmol/g de carga, 1,2 g, 3,7 mmol) seguido de DIAD (0,76 g, 3,7 mmol). Después de una hora, el baño de refrigeración se retiró, y la mezcla se agitó en una atmósfera de nitrógeno durante 20 horas. La mezcla se filtró, y el filtro se aclaró con acetato de etilo (50 ml). El filtrado se diluyó con más cantidad de acetato de etilo (50 ml), se lavó con salmuera (3 x 100 ml) y se evaporó. El residuo se sometió a cromatografía en un gradiente de cloruro de metileno-metanol, eluyendo el producto en metanol al 5 %. Se obtuvo 5-amino-5-oxo-4-(1-oxo-4-(2,4,6-triclorobenciloxi)isoindolin-2-il)pentanoato de metilo en bruto (1,15 g (>100 %)) en forma de un pegamento.

Etapa 2: El material en bruto obtenido en la Etapa 1 se disolvió en THF (25 ml) y se enfrió a 0 ºC. Después, se añadió terc-butóxido potásico (0,19 g, 1,7 mmol), y la mezcla se agitó en una atmósfera de nitrógeno durante 3 horas. La mezcla se inactivó mediante la adición de 5 gotas ácido acético. La mezcla resultante se diluyó con

acetato de etilo (75 ml), se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (75 ml) y se evaporó al vacío. El residuo se sometió a cromatografía en un gradiente de cloruro de metileno-metanol, eluyendo el producto en metanol al 5 %. Después de la evaporación de las fracciones apropiadas, el residuo se suspendió en éter (15 ml) durante 1 hora, se filtró y se secó al vacío, proporcionando el producto en forma de un sólido de color blanco, 0,53 g, con un rendimiento del 68 % en dos etapas; HPLC: Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 mm, 5 µm, 1 ml/min, 240 nm, 50/50 (acetonitrilo/$H_3PO_4$ al 0,1 %): $t_R$ = 6,94 (97,86 %); p.f. 138-140 ºC; $^1$H RMN (DMSO-$d_6$) δ 1,88 - 2,02 (m, 1H, CH*H*), 2,33 - 2,47 (m, 1H, CH*H*), 2,53 - 2,62 (m, 1H, CH*H*), 2,79 - 2,98 (m, 1H, CH*H*), 4,16 (d, J = 17,6 Hz, 1H, CH*H*), 4,32 (d, J = 17,6 Hz, 1H, CH*H*), 5,09 (dd, J = 5,0, 13,1 Hz, 1H, CH), 5,33 (d, J = 10,6 Hz, 1H, CH*H*), 5,39 (d, J = 10,8 Hz, 1H, CH*H*), 7,39 (d, J = 7,2 Hz, 1H, Ar), 7,45 - 7,61 (m, 2H, Ar), 7,81 (s, 2H, Ar), 10,94 (s, 1H, NH); $^{13}$C RMN (DMSO-$d_6$) δ 22,26, 31,18, 44,99, 51,58, 65,00, 115,07, 115,89, 128,58, 129,90, 130,03, 130,62, 133,44, 135,09, 136,85, 153,40, 167,83, 170,95, 172,79; LCMS MH = 453/455/457; Anál. Calc. para $C_{20}H_{15}Cl_3N_2O_4 \cdot 0,4\ Et_2O$: C, 53,67; H, 3,96; N, 5,80; Observado: C, 53,65; H, 3,89; N, 5,71.

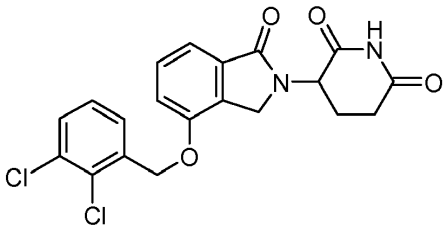
5.149 3-[4-(2,5-DICLORO-BENCILOXI)-1-OXO-1,3-DIHIDRO-ISOINDOL-2-IL]-PIPERIDIN-2,6-DIONA



Etapa 1: A la solución de 3-(4-hidroxi-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piperidin-2,6-diona (0,5 g, 1,7 mmol) en THF (30 ml), se le añadió trifenil fosfina (soportada con polímero 2,2 mmol/g, 1,64 g, 3,74 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. Se añadió azodicarboxilato de diisopropilo (0,76 ml, 3,74 mmol) a 0 ºC y la mezcla se agitó a 0 ºC durante 30 minutos. Se añadió 2,5-dicloro fenilmetanol (0,45 g, 2,57 mmol) a 0 ºC, y la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró. El aceite resultante se purificó sobre una columna de gel de sílice eluida con cloruro de metileno y metanol (gradiente, el producto se situó en metanol al 6 %) para dar éster metílico del ácido 4-carbamoil-4-[4-(2,5-dicloro-benciloxi)-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-butírico (0,7 g, 92 %).

Etapa 2: A la solución en THF (30 ml) de éster metílico del ácido 4-carbamoil-4-[4-(2,5-dicloro-benciloxi)-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-butírico (0,7 g, 1,5 mmol) se le añadió terc-butóxido potásico (0,17 g, 1,7 mmol) a 0 ºC. La mezcla se agitó a 0 ºC durante 10 minutos y se inactivó con HCl 1 N (5 ml, 5 mmol), seguido de $NaHCO_3$ saturado (25 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (50 ml x 2). La capa orgánica se lavó con agua (30 ml) y salmuera (30 ml), se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró. Al sólido resultante se le añadió EtOAc (10 ml) seguido de hexano (10 ml) en agitación. La suspensión se filtró para dar 3-[4-(2,5-Dicloro-benciloxi)-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-piperidin-2,6-diona en forma de un sólido de color blanco (0,26 g, 37 %). p.f.: 256-258 ºC; HPLC: Waters Symmetry $C_{18}$, 5 µm, 3,9 x 150 mm, 1 ml/min, 240 nm, gradiente de 95/5 de acetonitrilo/$H_3PO_4$ al 0,1 % en 5 min,: $t_R$ = 6,87 min (96,5 %); $^1$H RMN (DMSO-$d_6$) δ 1,67 - 2,16 (m, 1H, CHH), 2,36 - 2,46 (m, J = 4,2 Hz, 1H, CHH), 2,53 - 2,65 (m, J = 19,5 Hz, 1H, CHH), 2,76 - 3,09 (m, 1H, CHH), 4,13 - 4,60 (m, 2H, $CH_2$), 5,11 (dd, J = 5,0, 13,1 Hz, 1H, NCH), 5,29 (s, 2H, $CH_2$), 7,34 - 7,43 (m, 2H, Ar), 7,46 - 7,63 (m, 3H, Ar), 7,73 (d, J = 2,5 Hz, 1H, Ar), 10,97 (s, 1H, NH). $^{13}$C RMN (DMSO-$d_6$) δ 22,27, 31,14, 45,02, 51,56, 66,75, 114,95, 115,68, 129,66, 129,78, 129,88, 129,94, 131,11, 131,37, 131,91, 133,41, 136,01, 153,05, 167,83, 170,91, 172,76; LCMS: 465; Anál calc. para $C_{26}H_{16}Cl_2N_2O_4 + 0,2\ H_2O$: C, 56,81; H, 3,91; N, 6,62; Observado: C, 56,75; H, 4,19; N, 6,70.

5.150 3-[4-(3-METIL-BENCILOXI)-1-OXO-1,3-DIHIDRO-ISOINDOL-2-IL]-PIPERIDIN-2,6-DIONA

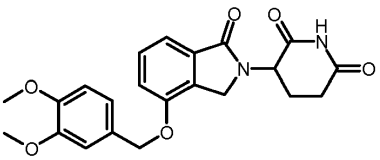


Etapa 1: Se añadió trifenilfosfeno soportado con polímero (1,6 mmol/g, 2,40 g, 3,80 mmol) a una solución agitada de 5-amino-4-(4-hidroxi-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (0,50 g, 1,71 mmol) en THF (10 ml) a 0 ºC seguido de la adición de diazen-1,2-dicarboxilato de diisopropilo (0,75 ml, 3,80 mmol). Después de agitar durante 30 minutos, se añadió (2,3-dicloro-fenil)-metanol (0,45 g, 2,60 mmol). La mezcla se agitó durante una hora, después se filtró, se lavó con metanol (3 x 10 ml), cloruro de metileno (3 x 10 ml). El filtrado combinado se evaporó al vacío para dar un aceite, que se purificó sobre una columna de gel de sílice (gradiente de EtOAc/Hexanos del 20 % al 100 % en

90 min) para dar éster metílico del ácido 4-carbamoil-4-[4-(2,3-dicloro-benciloxi)-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-butírico en forma de un sólido de color blanco (0,35 g, rendimiento del 45 %).

Etapa 2: Se añadió terc-butóxido potásico (0,17 g, 1,50 mmol) a una suspensión agitada de éster metílico del ácido 4-carbamoil-4-[4-(2,3-dicloro-benciloxi)-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-butírico (0,34 g, 0,75 mmol) en THF (20 ml) a 0 ºC. La mezcla se agitó durante ten minutos, se inactivó con HCl 1 N (3 ml), se neutralizó con bicarbonato sódico saturado (4 ml a pH = 7), y se extrajo rápidamente por acetato de etilo (2 x 30 ml). Las fases de acetato de etilo combinadas se evaporaron y se purificaron sobre una columna de gel de sílice ($MeOH/CH_2Cl_2$, gradiente de 1 % al 9 % en 60 min) para dar 3-[4-(2,3-dicloro-benciloxi)-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-piperidin-2,6-diona en forma de un sólido de color blanco (0,03 g, rendimiento del 9 %); HPLC: Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 mm, 5 µm, 1 ml/min, 240 nm, isocrática a 50/50 en 10 min ($CH_3CN/H_3PO_4$ al 0,1 %), 5,84 min (96,1 %); p.f.: 272-274 ºC; $^1$H RMN (DMSO-$d_6$) δ 1,90 - 2,05 (m, 1H, CHH), 2,37 - 2,47 (m, 1H, CHH), 2,53 - 2,65 (m, 1H, CHH), 2,83 - 3,01 (m, 1H, CHH), 4,22 - 4,50 (m, 2H, $CH_2$), 5,12 (dd, *J* = 5,2, 13,1 Hz, 1H, NCH), 5,35 (s, 2H, $CH_2$), 7,32 - 7,73 (m, 6H, Ar), 10,97 (s, 1H, NH); $^{13}$C RMN (DMSO-$d_6$) δ 22,35, 31,20, 45,05, 51,59, 67,56, 114,97, 115,68, 128,41, 128,51, 129,95, 130,30, 130,60, 131,98, 133,44, 136,57, 153,09, 167,90, 170,96, 172,83; LCMS MH = 419, 421; Anál calc. para $C_{20}H_{16}N_2O_4Cl_2$: C, 57,30; H, 3,85; N, 6,68; Cl, 16,91; Observado: C, 57,31; H, 3,86; N, 6,46; Cl, 17,02.

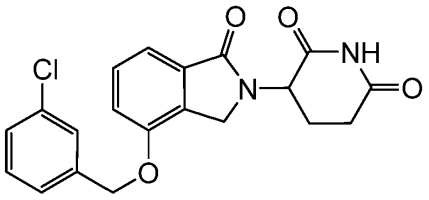
5.151 3-(4-(3,4-DIMETOXIBENCILOXI)-1-OXOISOINDOLIN-2-IL)PIPERIDIN-2,6-DIONA



Etapa 1: Se añadió azodicarboxilato de diisopropilo (1,3 g, 6,1 mmol) a una suspensión agitada de 5-amino-4-(4-hidroxi-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (0,9 g, 3,1 mmol), 3,4-dimetoxibencil alcohol (0,8 g, 4,6 mmol) y trifenilfosfina unida a polímero (2,1 g, 6,2 mmol) en THF (80 ml) a 5-8 ºC. Después de la adición, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se filtró y el sólido se lavó con cloruro de metileno (30 ml). El filtrado se concentró y el residuo se purificó por cromatografía ($SiO_2$, $CH_3OH:CH_2Cl_2$, 3:97) para dar 5-amino-4-(4-(3,4-dimetoxibenciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (0,5 g, 3,8 %).

Etapa 2: Una solución de t-butóxido potásico en THF (1 M, 1,2 ml, 1,2 mmol), se añadió a una solución agitada de 5-amino-4-(4-(3,4-dimetoxibenciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (0,5 g, 1,2 mmol) en THF (30 ml) a 5 ºC. La mezcla se agitó a 5 ºC durante 10 minutos y después se calentó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió en un baño de hielo y se inactivó con HCl 4 N (4 ml). La mezcla se diluyó con cloruro de metileno (70 ml) y agua (20 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (40 ml) y se secó. El disolvente se retiró y el residuo se purificó por cromatografía ($SiO_2$, $CH_3OH:CH_2Cl_2$, 3:97) para dar 3-(4-(3,4-dimetoxibenciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona (0,2 g, 32 %) en forma de un sólido de color blanco: p.f. 205-207 ºC; $^1$H RMN (DMSO- $d_6$) δ 1,96-2,00 (m, 1H), 2,41-2,60 (m, 2H), 2,91 (m, IH), 3,76 (s, 6H), 4,26 (d, J = 17,7 Hz, 1H), 4,37 (d, J = 17,4 Hz, 1H), 5,07-5,13 (m, 3H), 6,94-7,09 (m, 3H), 7,31-7,35 (m, 2H), 7,48(t, J = 7,8 Hz, IH), 10,96(s, 1H); $^{13}$C RMN (DMSO-$d_6$) δ 22,30, 31,17; 45,11, 51,56, 55,47, 69,67, 111,59, 111,90, 115,07, 115,12, 120,51, 128,80, 129,75, 129,96, 133,24, 148,65, 153,51, 168,00, 170,96, 172,82; Calc. para $C_{22}H_{22}N_2O_6$: C, 64,38; H, 5,40; N, 6,83, Observado: C, 64,36; H, 5,25; N, 6,85.

5.152 3-[4-(3-CLORO-BENCILOXI)-1-OXO-1,3-DIHIDRO-ISOINDOL-2-IL]-PIPERIDIN-2,6-DIONA

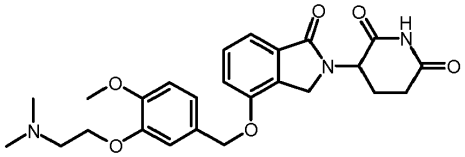


Etapa 1: A la solución en THF de éster metílico del ácido 4-carbamoil-4-(4-hidroxi-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-butírico (1,0 g, 3,42 mmol), se le añadieron resina de trifenil fosfina (2,3 g, 2,2 mmol/g de carga, 6,84 mmol) y DIAD (1,33 ml, 6,84 mmol) a 0 ºC. Después de agitarse a 0 ºC durante 10 minutos, a la mezcla se le añadió (3-cloro-4-ilmetil-fenil)-metanol (0,61 ml, 5,13 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró y se extrajo con EtOAc (30 ml) y $Na_2CO_3$ (20 ml). La capa orgánica se lavó con agua (20 ml) y salmuera (20 ml), y se concentró. El aceite resultante se purificó sobre una columna de gel de sílice para dar éster metílico del ácido 4-carbamoil-4-[4-(3-cloro-benciloxi)-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-butírico en forma de un aceite (0,24 g, 20 %).

Etapa 2: A la solución en THF (20 ml) de éster metílico del ácido 4-carbamoil-4-[4-(3-cloro-benciloxi)-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-butírico (0,24 g, 0,57 mmol), se le añadió t-butóxido potásico (0,57 ml g, 0,57 mmol) a 0 ºC. La mezcla se agitó durante 15 minutos a 0 ºC y se inactivó con 5 ml de una solución 1 N de HCl seguido de 15 ml de

una solución saturada de $NaHCO_3$. La mezcla se extrajo con EtOAc (20 ml). La capa orgánica se concentró al vacío. El aceite resultante se purificó sobre una columna de gel de sílice eluida con $CH_2Cl_2$ y metanol para dar 3-[4-(4-Cloro-benciloxi)-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-piperidin-2,6-diona en forma de un sólido de color blanco (60 mg, 27 %). p.f.: 224-226 ºC. HPLC: Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 mm, 5 micrómetros,1 ml/min, 240 nm, gradiente de acetonitrilo/$H_3PO_4$ al 0,1 % en $H_2O$ de 5/95 a 100/0 en 5 min y mantenido a 100/0 durante 5 min: $t_R$ = 4,9 min (97 %). $^1$H RMN (DMSO-$d_6$) δ 1,88 - 2,05 (m, J = 1,9 Hz, 1H, CHH), 2,34 - 2,46 (m, 1H, CHH), 2,57 - 2,65 (m, J = 3,6 Hz, 1H, CHH), 2,79 - 3,02 (m, 1H, CHH), 4,16 - 4,61 (m, 2H, $CH_2$), 5,11 (dd, J = 5,2, 13,1 Hz, 1H, NCH), 5,27 (s, 2H, $CH_2$), 7,19 - 7,38 (m, 2H, Ar), 7,38 - 7,54 (m, 4H, Ar), 7,56 (s, 1H, Ar), 10,97 (s, 1H, NH). $^{13}$C RMN (DMSO-$d_6$) δ 22,36, 31,21, 45,09, 51,61, 68,59, 114,95, 115,43, 126,19, 127,33, 127,91, 129,84, 129,98, 130,42, 133,13, 133,39, 139,20, 153,24, 167,95, 170,99, 172,87; LCMS MH = 385. Anál calc. para $C_{20}H_{17}N_2O_4Cl$: C, 62,42; H, 4,45; N, 7,28; Observado: C, 61,51 % H, 4,04; N, 7,12.

5.153 3-(4-(3-(2-(DIMETILAMINO)ETOXI)-4-METOXIBENCILOXI)-1-OXOISOINDOLIN-2-IL)PIPERIDIN-2,6-DIONA



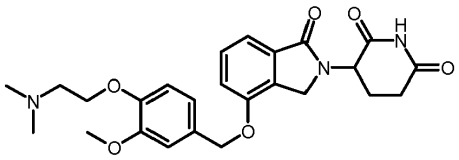
Etapa 1: Una mezcla de 3-hidroxi-4-metoxibenzaldehído (4,2 g, 27,3 mmol) y $Cs_2CO_3$ (22,2 g, 68,2 mmol) en DMF (80 ml) se agitó durante 10 minutos. A esta mezcla se le añadió clorhidrato de cloruro de dimetilaminoetilo (4,7 g, 32,7 mmol). La mezcla de reacción se agitó en un baño de aceite a 50 ºC durante 18 horas. La mezcla de reacción se enfrió y se filtró. El filtrado se diluyó con agua (200 ml) y se extrajo con EtOAc (4 x 50 ml). La solución de EtOAc combinada se lavó con agua (3 x 50 ml) y salmuera (50 ml), y se secó. El disolvente se retiró para dar 3-(2-(dimetilamino)etoxi)-4-metoxibenzaldehído (3,8 g, 62 %).

Etapa 2: Una solución de 3-(2-(dimetilamino)etoxi)-4-metoxibenzaldehído (3,8 g, 16,8 mmol) en THF (20 ml) se añadió a una solución agitada de $LiBH_4$/THF (2,0 M, 10,1 ml) en THF (20 ml) a 6-10 ºC. Después de la adición, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió en un baño de hielo y se inactivó con agua (15 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml) y la solución EtOAc combinada se lavó con agua (40 ml) y salmuera (40 ml), y se secó. El disolvente se retiró y el residuo se purificó por cromatografía ($SiO_2$, EtOAc:$CH_2Cl_2$, 3:7) para dar 3-(2-(dimetilamino)etoxi-4-metoxifenil)metanol (3,6 g, rendimiento del 94 %): $^1$H RMN (DMSO-$d_6$) δ 2,62 (s, 6H). 3,13 (t, J = 5,4 Hz, 2H), 3,73 (s, 3H), 4,31 (t, J = 5,4 Hz, 2H), 4,42 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 5,08 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 6,84-6,97 (m, 3H); $^{13}$C RMN (DMSO-$d_6$) δ 51,74, 55,70, 61,89, 62,63, 64,07, 111,91, 112,38, 119,38, 135,12, 147,15, 147,97.

Etapa 3: Se añadió azodicarboxilato de diisopropilo (0,9 g, 4,4 mmol) a una suspensión agitada de 5-amino-4-(4-hidroxi-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (0,7 g, 2,2 mmol), 3-(2-(dimetilamino)etoxi-4-metoxifenil)metanol (0,8 g, 3,3 mmol) y trifenilfosfina unida a polímero (1,5 g, 4,4 mmol) en THF (80 ml) a 5-8 ºC. Después de la adición, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se filtró y el sólido se lavó con cloruro de metileno (30 ml). El filtrado se concentró, y el residuo se purificó por cromatografía ($SiO_2$, $CH_3OH$:$CH_2Cl_2$, 3:97) para dar 5-amino-4-(4-(3-(2-(dimetilamino)etoxi)-4-metoxibenciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (0,6 g, 54 %).

Etapa 4: Se añadió t-butóxido potásico/THF (1 M, 1,3 ml, 1,3 mmol) a una solución agitada de 5-amino-4-(4-(3-(2-(dimetilamino)etoxi)-4-metoxibenciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (0,6 g, 1,3 mmol) en THF (20 ml) a 5 ºC. La mezcla se agitó a 5 ºC durante 10 minutos y después se calentó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió en un baño de hielo y se inactivó con $NH_4Cl$ saturado (6 ml). La mezcla se diluyó con cloruro de metileno (70 ml) y $NaHCO_3$ saturado (20 ml). La capa orgánica se lavó con agua (40 ml) y salmuera (40 ml), y se secó. El disolvente se retiró y el residuo se purificó por cromatografía ($SiO_2$, $CH_3OH$:$CH_2Cl_2$, 3:97) para dar 3-(4-(3-(2-(dimetilamino)etoxi)-4-metoxibenciloxi)-1-oxoisoindolin-2- il)piperidin-2,6-diona (0,2 g, 39 %) en forma de un sólido de color blanco: p.f. 201-203 ºC; $^1$H RMN (DMSO- d6) δ 1,95-2,00 (m, 1H), 2,40-2,52 (m, 2H), 2,61 (s, 6H), 2,84-2,95 (m, 1H), 3,1 1-3,17 (m, 2H), 3,76 (s. 3H), 4,26 (d, J = 17,7 Hz, 1H), 4,34 (t, J = 5,4 Hz, 2H), 4,37 (d, J = 17,7 Hz, 1H), 5,07-5,13 (dd, J = 5,1 y 13,2 Hz, 1H), 5,15 (s, 2H), 7,00 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,05- 7,08 (dd, J = 1,8 y 8,1 Hz, 1H), 7,16 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,31-7,35 (m, 2H), 7,48 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 10,96 (s, 1H); $^{13}$C RMN (DMSO-$d_6$) δ 22,33, 31,16, 45,09, 51,54, 51,73, 55,67, 61,76, 64,10, 69,55, 112,01, 113,75, 115,09, 115,16, 121,31, 128,89, 129,77, 129,96, 133,25, 147,25, 149,00, 153,50, 168,00, 170,95, 172,80; Calc. para $C_{25}H_{29}N_3O_6$ + 0,1 $H_2O$: C, 61,84; H, 6,44; N, 8,65; Observado: C, 62,02; H, 6,67; N, 8,58.

5.154 3-(4-(4-(2-(DIMETILAMINO)ETOXI)-3-METOXIBENCILOXI)-1-OXOISOINDOLIN-2-IL)PIPERIDIN-2,6-DIONA



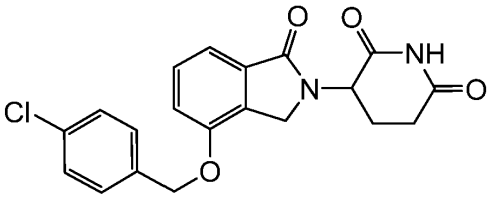
Etapa 1: Una mezcla de vainillina (2 g. 27,3 mmol) y $Cs_2CO_3$ (22,2 g, 68,2 mmol) en DMF (80 ml) se agitó durante 10 minutos. A esta mezcla se le añadió cloruro de dimetilaminoetilo (4,7 g, 32,7 mmol). La mezcla se agitó en un baño de aceite a 50 ºC durante 18 horas. La mezcla de reacción se filtró. El filtrado se diluyó con agua (100 ml) y se extrajo con EtOAc (4 x 50 ml). La solución de EtOAc se lavó con agua (3 x 50 ml) y salmuera (50 ml), y se secó. El disolvente se retiró para dar 4-(2-(dimetilamino)etoxi)-3-metoxibenzaldehído (2,1 g, 34 %).

Etapa 2: Se añadió una solución de 4-(2-(dimetilamino)etoxi)-3-metoxibenzaldehído (1,8 g, 8,1 mmol) en THF (15 ml) a una solución agitada de $LiBH_4$/THF (2 M, 4,8 ml, 9,7 mmol) en THF (15 ml) de 8 a 10 ºC. Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió en un baño de hielo y se inactivó con agua (10 ml). La mezcla se agitó con $NaHCO_3$ saturado (25 ml) y EtOAc (50 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 30 ml). La solución de EtOAc combinada se lavó con salmuera (40 ml) y se secó. El disolvente se retiró y el residuo se purificó por cromatografía ($SiO_2$, EtOAc:$CH_2Cl_2$, 3:7) para dar (4-(2-(dimetilamino)etoxi)-3-metoxifenil)metanol (2,6 g, rendimiento del 93 %): $^1$H RMN (DMSO-$d_6$) δ 2,61 (s, 6H), 3,11 (t, J = 5,4 Hz, 2H), 3,75 (s, 3H), 4,30 (t, J = 5,4 Hz, 2H), 4,41 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 5,09 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 6,81-6,96 (m, 3H); $^{13}$C RMN (DMSO-$d_6$) δ 51,69, 55,48, 61,85, 62,69, 64,29, 110,81, 113,61, 118,51, 136,02, 146,11, 149,01.

Etapa 3: Se añadió azodicarboxilato de diisopropilo (1,4 g, 6,8 mmol) a una suspensión agitada de 5-amino-4-(4-hidroxi-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (1,0 g, 3,4 mmol), (4-(2-(dimetilamino)etoxi)-3-metoxifenil)metanol (1,2 g, 5,1 mmol) y tifenilfosfina unida a polímero (2,3 g, 6,8 mmol) en THF (80 ml) a 5-8 ºC. Después de la adición, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se filtró y el sólido se lavó con cloruro de metileno (30 ml). El filtrado se concentró y el residuo se purificó por cromatografía ($SiO_2$, $CH_3OH$:$CH_2Cl_2$, 3:97) para dar 5-amino-4-(4-(4-(2-dimetilamino)etoxi)-3-metoxibenciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (1,4 g, 8 1 %).

Etapa 4: Se añadió una solución de t-butóxido potásico/THF (1 M, 3,0 ml, 3,0 mmol) a una solución agitada de 5-amino-4-(4-(4-(2-(dimetilamino)etoxi)-3-metoxibenciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (1,5 g, 3,0 mmol) en THF (30 ml) a 5 ºC. La mezcla se agitó a 5 ºC durante 10 minutos y después se calentó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió en un baño de hielo y se inactivó con $NH_4Cl$ saturado (10 ml). La mezcla se diluyó con $CH_2Cl_2$ (50 ml) y $NaHCO_3$ saturado (25 ml). La capa acuosa se extrajo con $CH_2Cl_2$ (2 x 30 ml) y la solución combinada de $CH_2Cl_2$ se lavó con salmuera (40 ml) y se secó. El disolvente se retiró y el residuo se purificó por cromatografía ($SiO_2$, $CH_3OH$:$CH_2Cl_2$, 3:97) para dar 3-(4-(4-(2-(dimetilamino)etoxi)-3-metoxibenciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona (0,6 g, 39 %) en forma de un sólido de color blanco: p.f. 190-192 ºC; $^1$H RMN (DMSO-$d_6$) δ 1,95-2,00 (m, 1H), 2,41-2,55 (m, 2H), 2,61 (s, 6H), 2,84-2,91 (m, 1H), 3,13 (t, J = 5,4 Hz, 2H), 3,77(s, 3H), 4,27 (d, J = 17,5 Hz, 1H), 4,33 (t, J = 5,4 Hz, 2H), 4,37 (d, J = 17,5 Hz, 1H), 5,07-5,13 (dd, J = 5,1 y 13,2 Hz, 1H), 5,16 (s, 2H), 7,02 (m, 2H), 7,12 (a, 1H),7,31-7,35 (m, 2H), 7,48 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 10,96 (s, 1H); $^{13}$C RMN (DMSO-$d_6$) δ 22,31, 31,17, 45,11, 51,56, 51,72, 55,67, 61,77, 64,14, 69,59, 112,24, 113,42, 115,05, 115,16, 120,50, 129,77, 129,95, 133,25, 147,22, 149,06, 153,50, 168,00, 170,96, 172,82; Calc. para $C_{25}H_{29}N_3O_6$ + 1,0 $H_2O$: C, 61 34; H, 6,44; N, 8,65, Observado: C, 61,98; H, 6,84; N, 8,67.

5.155 3-[4-(4-CLORO-BENCILOXI)-1-OXO-1,3-DIHIDRO-ISOINDOL-2-IL]-PIPERIDIN-2,6-DIONA

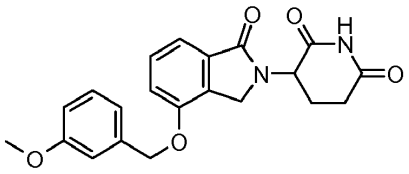


Etapa 1: A la solución en THF de éster metílico del ácido 4-carbamoil-4-(4-hidroxi-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-butírico (1,0 g, 3,42 mmol), se le añadieron resina de trifenil fosfina (2,3 g, 2,2 mmol/g de carga, 6,84 mmol) y DIAD (1,33 ml, 6,84 mmol) a 0 ºC. Después de agitarse a 0 ºC durante 10 minutos, a la mezcla se le añadió (4-cloro-4-ilmetil-fenil)-metanol (0,73 g, 5,13 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró y se extrajo con EtOAc (30 ml) y $Na_2CO_3$ (20 ml). La capa orgánica se lavó con agua (20 ml) y salmuera (20 ml), y se concentró. El aceite resultante se purificó sobre una columna de gel de sílice para dar éster metílico del ácido 4-carbamoil-4-[4-(4-cloro-benciloxi)-1-oxo-1,3-dihidroisoindol-2-il]-butírico (0,13 g, 13 %).

Etapa 2: A la solución en THF (20 ml) de éster metílico del ácido 4-carbamoil-4-[4-(3-morfolin-4-ilmetil-benciloxi)-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-butírico (0,18 g, 0,43 mmol), se le añadió t-butóxido potásico (0,6 ml g, 0,6 mmol) a 0 ºC. La mezcla se agitó durante 15 minutos a 0 ºC y se inactivó con 5 ml de una solución 1 N de HCl seguido de 15 ml de una solución saturada de $NaHCO_3$. La mezcla se extrajo con EtOAc (20 ml). La capa orgánica se concentró al

vacío. El aceite resultante se purificó sobre una columna de gel de sílice eluida con $CH_2Cl_2$ y metanol para dar 3-[4-(4-cloro-benciloxi)-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-piperidin-2,6-diona en forma de un sólido de color blanco (70 mg, 42 %). p.f.: 238-240 ºC. HPLC: Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 mm, 5 micrómetros, 1 ml/min, 240 nm, gradiente de acetonitrilo/$H_3PO_4$ al 0,1 % en $H_2O$ de 5/95 a 100/0 en 5 min y mantenido a 100/0 durante 5 min: $t_R$ = 3,9 min (97 %). $^1$H RMN (DMSO-$d_6$) δ 1,81 - 2,08 (m, 1H, CHH), 2,34 - 2,48 (m, 1H, CHH), 2,53 - 2,65 (m, 1H, CHH), 2,80 - 3,01 (m, 1H, CHH), 4,15 - 4,51 (m, 2H, $CH_2$), 5,11 (dd, J = 5,1, 13,2 Hz, 1H, NCH), 5,26 (s, 2H, $CH_2$), 7,13 - 7,39 (m, 2H, Ar), 7,41 - 7,58 (m, 5H, Ar), 10,97 (s, 1H, NH). $^{13}$C RMN (DMSO-$d_6$) δ 22,38, 31,20, 45,06, 51,58, 68,65, 115,00, 115,38, 128,47, 129,47, 129,82, 129,97, 132,55, 133,35, 135,70, 153,27, 167,96, 170,98, 172,83; LCMS MH = 385. Anál calc. para $C_{20}H_{17}ClN_2O_4$ + 0,1 $H_2O$: C, 62,13; H, 4,48; N, 7,25; Observado: C, 61,76 % H, 4,45; N, 7,28.

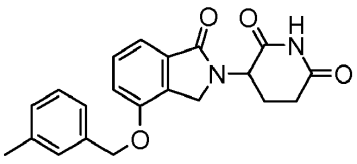
5.156 3-[4-(3-METOXI-BENCILOXI)-1-OXO-1,3-DIHIDRO-ISOINDOL-2-IL]-PIPERIDIN-2,6-DIONA



Etapa 1: Se añadió trifenilfosfeno soportado con polímero (1,6 mmol/g, 3,84 g, 4,78 mmol) a una solución agitada de éster metílico del ácido 4-carbamoil-4-(4-hidroxi-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-butírico (0,78 g, 2,66 mmol) en THF (15 ml) a 0 ºC, seguido de la adición de diazen-1,2-dicarboxilato de diisopropilo (0,95 ml, 4,78 mmol). Después de agitar durante 30 minutos, se añadió (3-metoxi-fenil)-metanol (0,56 ml, 4,52 mmol). La mezcla se agitó durante una hora, después se filtró y se lavó con metanol (3 x 10 ml) y después cloruro de metileno (3 x 10 ml). El filtrado combinado se evaporó al vacío para dar un aceite, que se purificó sobre una columna de gel de sílice (gradiente de MeOH/$CH_2Cl_2$ del 0 % al 5 % en 60 min) para dar éster metílico del ácido 4-carbamoil-4-[4-(3-metoxi-benciloxi)-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-butírico en forma de un aceite (0,32 g, rendimiento del 36 %).

Etapa 2: Se añadió terc-butóxido potásico (0,10 g, 0,92 mmol) a una solución agitada de éster metílico del ácido 4-carbamoil-4-[4-(3-metoxi-benciloxi)-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-butírico (1,13 g, 2,60 mmol) en THF (10 ml) a 0 ºC durante 10 minutos. La mezcla se inactivó con HCl 1 N (2 ml) y se neutralizó con bicarbonato sódico saturado (4 ml a pH = 8). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml). Las fases de acetato de etilo combinadas se evaporaron y después se purificaron sobre una columna de gel de sílice (gradiente de MeOH/$CH_2Cl_2$ del 0 % al 5 % en 40 min) para dar 3-[4-(3-metoxi-benciloxi)-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-piperidin-2,6-diona en forma de un sólido de color blanco (0,23 g, rendimiento del 65 %); HPLC: Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 mm, 5 µm, 1 ml/min, 240 nm, isocrática a 40/60 en 10 min (acetonitrilo/$H_3PO_4$ al 0,1 %), 5,32 min (98,9 %); p.f.: 225-227 ºC; $^1$H RMN (DMSO-$d_6$) δ 1,88 - 2,09 (m, 1H, CHH), 2,37 - 2,47 (m, 1H, CHH), 2,53 - 2,65 (m, 1H, CHH), 2,82 - 3,00 (m, 1H, CHH), 3,76 (s, 3H, $CH_3$), 4,20 - 4,52 (m, 2H, $ArCH_2N$), 5,11 (dd, J = 5,0, 13,1 Hz, 1H, NCH), 5,23 (s, 2H, ArC $H_2O$), 6,91 (dd, J = 1,7, 8,1 Hz, 1H, Ar), 7,00 - 7,12 (m, 2H, Ar), 7,23 - 7,38 (m, 3H, Ar), 7,43 - 7,55 (m, 1H, Ar), 10,97 (s, 1H, NH); $^{13}$C RMN (DMSO-$d_6$) δ 22,35, 31,21, 45,12, 51,61, 55,05, 69,38, 113,26, 115,00, 115,26, 119,68, 129,59, 129,79, 129,97, 133,32, 138,19, 153,41, 159,35, 167,99, 170,98, 172,83 (falta un carbono aromático debido al solapamiento, confirmado por HMQC); LCMS MH = 381; Anál. Calc. para $C_{21}H_{20}N_2O_5$ + 0,1 $H_2O$: C, 65,99; H, 5,33; N, 7,33, Observado: C, 65,71; H, 5,36; N, 7,25.

5.157 3-[4-(3-METIL-BENCILOXI)-1-OXO-1,3-DIHIDRO-ISOINDOL-2-IL]-PIPERIDIN-2,6-DIONA

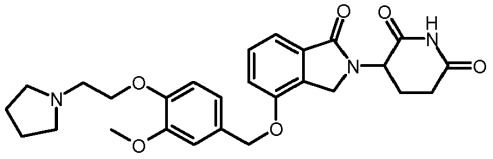


Etapa 1: Se añadió trifenilfosfeno soportado con polímero (1,6 mmol/g, 3,76 g, 4,68 mmol) a una solución agitada de éster metílico del ácido 4-carbamoil-4-(4-hidroxi-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-butírico (0,75 g, 2,60 mmol) en THF (15 ml) a 0 ºC, seguido de la adición de diazen-1,2-dicarboxilato de diisopropilo (0,93 ml, 4,68 mmol). Después de agitar durante 30 minutos, se añadió m-tolil-metanol (0,53 ml, 4,40 mmol). La mezcla se agitó durante una hora, después se filtró, se lavó con metanol (3 x 10 ml), y después cloruro de metileno (3 x 10 ml). El filtrado combinado se evaporó al vacío para dar un aceite, que se purificó sobre una columna de gel de sílice (gradiente de MeOH/$CH_2Cl_2$ del 0 % al 5 % en 60 min) para dar éster metílico del ácido 4-carbamoil-4-[4-(3-metil-benciloxi)-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-butírico en forma de un aceite (1,13 g, rendimiento en bruto del 137 %).

Etapa 2: Se añadió terc-butóxido potásico (0,30 g, 2,60 mmol) a una solución agitada de éster metílico del ácido 4-carbamoil-4-[4-(3-metil-benciloxi)-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-butírico (1,13 g, 2,60 mmol) en THF (10 ml) a 0 ºC durante 10 minutos. La mezcla se inactivó con HCl 1 N (2 ml) y se neutralizó con bicarbonato sódico saturado (4 ml a pH = 8). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml). Las fases de acetato de etilo combinadas se evaporaron y se purificaron sobre una columna de gel de sílice (gradiente de MeOH/$CH_2Cl_2$ del 0 % al 5 % en 40 min) para dar 3-[4-(3-metil-benciloxi)-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-piperidin-2,6-diona en forma de un sólido de

color blanco (0,21 g, rendimiento del 29 % en dos etapas); HPLC: Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 mm, 5 µm, 1 ml/min, 240 nm, isocrática a 40/60 en 10 min (acetonitrilo/$H_3PO_4$ al 0,1 %), 7,89 min (99,4 %); p.f.: 244-246 ºC; $^1$H RMN (DMSO-$d_6$) δ 1,90 - 2,06 (m, 1H, CHH), 2,32 (s, 3H, $CH_3$), 2,36 - 2,47 (m, 1H, CHH), 2,53 - 2,64 (m, 1H, CHH), 2,81 - 3,00 (m, 1H, CHH), 4,19 - 4,49 (m, 2H, $ArCH_2N$), 5,11 (dd, J = 5,1, 13,2 Hz, 1H, NCH), 5,21 (s, 2H, ArC $H_2O$), 7,11 - 7,20 (m, 1H, Ar), 7,23 - 7,37 (m, 5H, Ar), 7,43 - 7,55 (m, 1H, Ar), 10,97 (s, 1H, NH); $^{13}$C RMN (DMSO-$d_6$) δ 20,99, 22,36, 31,21, 45,12, 51,59, 69,61, 114,98, 115,23, 124,78, 128,25, 128,38, 128,61, 129,81, 129,94, 133,32, 136,53, 137,64, 153,50, 168,01, 170,98, 172,83; LCMS MH = 365; Anál. Calc. para $C_{21}H_{20}N_2O_4$ + 0,2 $H_2O$: C, 68,54; H, 5,59; N, 7,61, Observado: C, 68,18; H, 5,49; N, 7,52.

5.158 3-(4-(3-METOXI-4-(2-PIRROLIDIN-1-IL)ETOXI)-BENCILOXI)-1-OXO-ISOINDOLIN-2-IL)-PIPERIDIN-2,6-DIONA



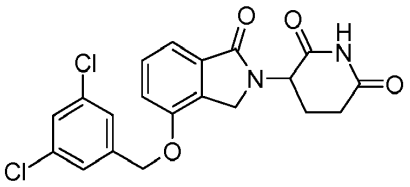
Etapa 1: Una mezcla de vainillina (4,2 g, 27,3 mmol) y $Cs_2CO_3$ (22,2 g, 68,3 mmol) en DMF (80 ml) se agitó durante 10 minutos a temperatura ambiente. A esta mezcla se le añadió clorhidrato de 1-(2-cloroetil)pirrolidina (5,6 g, 32,7 mmol). La mezcla se calentó a 50 ºC durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió, se filtró y el sólido se lavó con EtOAc (100 ml). El filtrado se diluyó con agua (200 ml) y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). La solución de EtOAc combinada se lavó con agua (2 x 50 ml) y salmuera (50 ml), y se secó. El disolvente se retiró para dar 3-metoxi-4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)benzaldehído (6,2 g, rendimiento del 91 %): $^1$H RMN (DMSO-$d_6$) δ 1,65-1,71 (m, 4H), 2,50-2,55 (m, 4H), 2,81 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 4,17 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 7,20 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,52-7,55 (dd, J = 1,8 y 8,1 Hz, 1H), 9,84 (s, 1H).

Etapa 2: Una solución de $LiBH_4$/THF (2,0 M, 14,7 ml, 29,4 mmol) en THF (20 ml) se enfrió en un baño de hielo a 5 ºC. Una solución de 3-metoxi-4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)benzaldehído (6,1 g, 24,5 mmol) en THF (20 ml) se añadió lentamente a 5-8 ºC. Después de la adición, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió en un baño de hielo y se inactivó con agua (15 ml). La mezcla se agitó con EtOAc (50 ml) y $NaHCO_3$ sat. (25 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 40 ml) y la solución EtOAc combinada se lavó con agua (40 ml) y salmuera (40 ml), y se secó ($MgSO_4$). El disolvente se retiró y el residuo se purificó por cromatografía ($SiO_2$, EtOAc:$CH_2Cl_2$ 2:8) para dar [3-metoxi-4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-metanol (4,8 g, rendimiento del 77 %): $^1$H RMN (DMSO-$d_6$) δ 1,85-2,01 (m, 4H), 2,96-3,08 (m, 4H), 3,12 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 3,74 (s, 3H), 4,34 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 4,41 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 5,07 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 6,80-6,84 (dd, J = 1,8 y 8,1 Hz, 1H), 6,94 (d, J = 8,1 Hz, 2H); $^{13}$C RMN (DMSO-$d_6$) δ 22,28, 55,48, 61,34, 62,58, 62,70, 64,65, 110,78, 113,26, 118,52, 135,84, 146,23, 148,91.

Etapa 3: Se añadió lentamente azodicarboxilato de diisopropilo (1,1 g, 5,5 mmol) a una suspensión agitada de 5-amino-4-(4-hidroxi-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (0,8 g, 2,7 mmol), [3-metoxi-4-(2-pirrolidina-1-il-etoxi)-fenil]-metanol (1,0 g, 4,1 mmol) y trifenilfosfina unida a polímero (1,8 g, 5,5 mmol) en THF (60 ml) a 5-7 ºC. Después de la adición, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se filtró y el sólido se lavó con $CH_2Cl_2$ (30 ml). El filtrado se concentró y el residuo se purificó por cromatografía ($SiO_2$, $CH_3OH$:$CH_2Cl_2$, 3:97) para dar 5-amino-4-(4-(3-metoxi-4-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (0,9 g, 59 %).

Etapa 4: Una solución de t-butóxido potásico/THF (1 M, 1,6 ml, 1,6 mmol) se añadió lentamente a una solución agitada de 5-amino-4-(4-(3-metoxi-4-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)benzoiloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (0,8 g, 1,6 mmol) en THF (30 ml) a 5 ºC. La mezcla se agitó a 5 ºC durante 10 minutos y después se calentó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió en un baño de hielo y se inactivó con HCl 4 N (3 ml). La mezcla se agitó con $CH_2Cl_2$ (40 ml) y $NaHCO_3$ sat. (25 ml). La capa acuosa se extrajo con $CH_2Cl_2$ (40 ml) y la solución combinada de $CH_2Cl_2$ se lavó con agua (2 x 25 ml) y salmuera (25 ml), y se secó ($MgSO_4$). El disolvente se retiró y el residuo se purificó por cromatografía ($SiO_2$, $CH_3OH$:$CH_2Cl_2$, 3:97) para dar 3-(4-(3-metoxi-4-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-piperidin-2,6-diona (0,4 g, rendimiento del 49 %): p.f. 160-162 ºC; $^1$H RMN (DMSO-$d_6$) δ 1,96-2,01 (m, 5H), 2,42-2,59 (m, 2H), 2,95-3,16 (m, 7H), 3,76 (s, 3H), 4,27 (d, J = 17,4 Hz, 1H), 4,35-4,42 (m, 3H), 5,07-5,13 (dd, J = 5,4 y 13,5 Hz, 1H), 5,16 (s, 2H), 6,98-7,02 (m, 2H), 7,11 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,30-7,35 (m, 2H), 7,48 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 10,96 (s, 1H); $^{13}$C RMN (DMSO-$d_6$) δ 22,27, 31,17, 45,12, 51,56, 55,57, 55,67, 60,48, 61,38, 64,55, 69,62, 112,24, 113,14, 115,05, 115,15, 120,54, 129,53, 129,77, 129,95, 133,25, 147,34, 149,00, 153,52, 168,00, 170,96, 172,81; Calc. para $C_{27}H_{31}N_3O_6$ + $BH_3$: C, 63,91; H, 6,75; N, 8,28, Observado: C, 63,90; H, 6,76; N, 8,17.

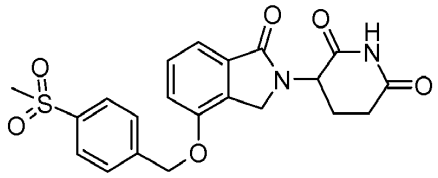
5.159 3-[4-(3,5-DICLORO-BENCILOXI)-1-OXO-1,3-DIHIDRO-ISOINDOL-2-IL]-PIPERIDIN-2,6-DIONA



Etapa 1: Se añadió trifenilfosfina unida a polímero (1,6 g, 1,92 mmol) a la solución agitada de éster metílico del ácido 4-carbamoil-4-(4-hidroxi-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-butírico (300 mg, 1,03 mmol) en THF (10 ml) a 0 ºC. La mezcla resultante se agitó a 0 ºC durante 10 minutos seguido de la adición de DIAD (412 mg, 2,06 mmol). Diez minutos más tarde, a la mezcla se le añadió (3,5-dicloro-fenil)-metanol (364,7 mg, 2,06 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y la reacción se completó. La mezcla de reacción se filtró y el sólido se lavó con diclorometano (5 x 25 ml). El filtrado se concentró y el residuo se purificó por cromatografía ISCO para dar éster metílico del ácido 4-carbamoil-4-[4-(3,5-dicloro-benciloxi)-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-butírico en forma de un sólido de color blanco (410 mg, rendimiento del 88 %): LCMS MH = 451.453.

Etapa 2: Se añadió KO*t*Bu (102 mg, 0,91 mmol) a la solución agitada de éster metílico del ácido 4-carbamoil-4-[4-(3,5-dicloro-benciloxi)-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-butírico (410 mg, 0,91 mmol) en THF (20 ml) a 0 ºC. La mezcla resultante se agitó a 0 ºC durante 5 minutos y la reacción se completó. A la mezcla de reacción se le añadió HCl (0,1 N ac., 14 ml), y la mezcla se extrajo con diclorometano (25 ml x 2). La capa orgánica se secó por $MgSO_4$ y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ISCO para dar un sólido. El sólido se trituró con éter dietílico (15 ml) para dar 3-[4-(3,5-Dicloro-benciloxi)-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-piperidin-2,6-diona en forma de un sólido de color blanco (230 mg, rendimiento del 60 %); HPLC: Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 mm, 5 µm, 1 ml/min, 240 nm, 60/40 (acetonitrilo/$H_3PO_4$ al 0,1 %): $t_R$ = 3,5(98 %); p.f.: 271-273 ºC; $^1$H RMN (DMSO-$d_6$) δ 1,92 - 2,07 (m, 1H, CHH), 2,37 - 2,47 (m, 1H, CHH), 2,54 - 2,66 (m, 1H, CHH), 2,81 - 3,02 (m, 1H, CHH), 4,22 - 4,56 (m, 2H, CHH, CHH), 5,12 (dd, J = 5,1, 13,0 Hz, 1H, NCH), 5,27 (s, 2H, $CH_2$), 7,29 (d, J = 7,9 Hz, 1H, Ar), 7,35 (d, J = 7,2 Hz, 1H, Ar), 7,46 - 7,54 (m, 1H, Ar), 7,57 (d, 2H, Ar), 7,58 - 7,63 (m, 1H, Ar), 10,98 (s, 1H, NH); $^{13}$C RMN (DMSO-$d_6$) δ 22,33, 31,18, 45,09, 51,60, 67,92, 114,88, 115,57, 126,15, 127,57, 129,83, 129,99, 133,43, 134,14, 140,97, 153,03, 167,90, 170,95, 172,81; LCMS MH = 419, 421; Anál. Calc. para $C_{20}H_{16}Cl_2N_2O_4$ + 0,045 $CH_2Cl_2$ + 0,06 MeOH: C, 56,82; H, 3,87; N, 6,59; Cl, 17,43; Observado: C, 56,58; H,3,86; N, 6,52; Cl, 17,15.

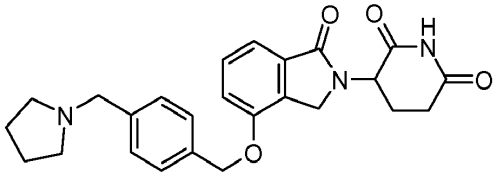
5.160 3-[4-(4-METANOSULFONILO-BENCILOXI)-1-OXO-1,3-DIHIDRO-ISOINDOL-2-IL]-PIPERIDIN-2,6-DIONA



Etapa 1: Se añadió trifenilfosfina unida a polímero (1,5 g, 1,92 mmol) a la solución agitada de éster metílico del ácido 4-carbamoil-4-(4-hidroxi-1-oxo-1, 3-dihidro-isoindol-2-il)-butírico (280 mg, 0,96 mmol) en THF (10 ml) a 0 ºC. La mezcla resultante se agitó a 0 ºC durante 15 minutos seguido de la adición de DIAD (388 mg, 1,92 mmol). Cinco minutos más tarde, a la mezcla anterior se le añadió (4-metanosulfonil-fenil)-metanol (357 mg, 1,92 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas y después a 0 ºC durante una noche, y la reacción se completó. La mezcla de reacción se filtró y el sólido se lavó con diclorometano (20 ml x 5). El filtrado se concentró y el residuo se purificó por cromatografía ISCO para dar éster metílico del ácido 4-carbamoil-4-[4-(4-metanosulfonil-benciloxi)-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-butírico en forma de un sólido de color blanco (310 mg, rendimiento del 70 %): LCMS MH = 461.

Etapa 2: Se añadió KO*t*Bu (75,2 mg, 0,67 mmol) a la solución agitada de éster metílico del ácido 4-carbamoil-4-[4-(4-metanosulfonil-benciloxi)-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-butírico (310 mg, 0,67 mmol) en THF (18 ml) a 0 ºC. La mezcla resultante se agitó a 0 ºC durante 1,5 horas y a la mezcla de reacción se le añadió KO*t*Bu (35 mg, 0,31 mmol). La reacción se detuvo en 30 minutos. A la mezcla de reacción se le añadió HCl (1 N ac., 10 ml) y la mezcla se extrajo con diclorometano (30 ml x 2). La capa orgánica se secó por $MgSO_4$ y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ISCO para dar un sólido. El sólido se trituró con éter dietílico (30 ml) para dar 3-[4-(4-etanosulfonil-benciloxi)-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-piperidin-2,6-diona en forma de un sólido de color blanco (195 mg, rendimiento del 68 %): HPLC: Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 mm, 5 µm, 1 ml/min, 240 nm, 30/70 (acetonitrilo/$H_3PO_4$ al 0,1 %): $t_R$ = 3,98(98 %); p.f.: 248-250 ºC; $^1$H RMN DMSO-$d_6$) δ 1,90 - 2,08 (m, 1H, CHH), 2,35 - 2,47 (m, 1H, CHH), 2,54 - 2,66 (m, 1H, CHH), 2,81 - 3,04 (m, 1H, CHH), 3,22 (s, 3H, $CH_3$), 4,20 - 4,57 (m, 2H, CHH, CHH), 5,13 (dd, J = 5,1, 13,2 Hz, 1H, NCH), 5,40 (s, 2H, $CH_2$), 7,26 - 7,39 (m, 2H, Ar), 7,48 (d, 1H, Ar), 7,76 (d, J = 8,3 Hz, 2H, Ar), 7,96 (d, J = 8,3 Hz, 2H, Ar), 10,98 (s, 1H, NH); $^{13}$C RMN (DMSO-$d_6$) δ 22,37, 31,16, 43,45, 45,04, 51,58, 68,52, 114,94, 115,51, 127,16, 128,05, 129,86, 129,97, 133,40, 140,27, 142,62, 153,13, 167,91, 170,95, 172,81; LCMS MH = 429; Anál. Calc. para $C_{21}H_{20}N_2O_6S$: C, 58,87; H, 4,71; N, 6,54; Observado: C, 58,98; H, 4,97 ; N, 6,21.

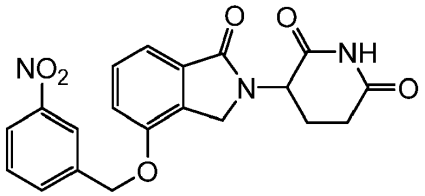
5.161 3-[1-OXO-4-(4-PIRROLIDIN-1-ILMETIL-BENCILOXI)-1,3-DIHIDRO-ISOINDOL-2-IL]-PIPERIDIN-2,6-DIONA



Etapa 1: Se añadió trifenilfosfeno soportado con polímero (1,6 mmol/g, 1,83 g, 2,30 mmol) a una solución agitada de éster metílico del ácido 4-carbamoil-4-(4-hidroxi-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-butírico (0,31 g, 1,04 mmol) en THF (20 ml) a 0 ºC, seguido de la adición de diazen-1,2-dicarboxilato de diisopropilo (0,46 ml, 2,30 mmol). Después de agitar durante 30 minutos, se añadió (4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-metanol (0,40 g, 2,09 mmol). La mezcla se agitó durante una hora, después se filtró, se lavó con metanol (3 x 10 ml), después cloruro de metileno (3 x 10 ml). El filtrado combinado se evaporó al vacío para dar un aceite, que se purificó por HPLC preparativa para dar éster metílico del ácido 4-carbamoil-4-[1-oxo-4-(4-pirrolidin-1-ilmetil-benciloxi)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-butírico en forma de un aceite transparente (0,17 g, rendimiento del 35 %).

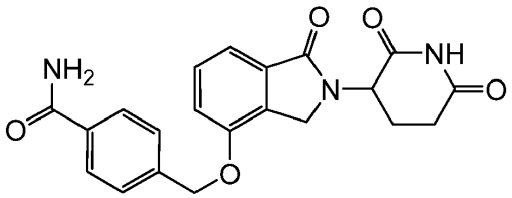
Etapa 2: Se añadió terc-butóxido potásico (0,08 g, 0,74 mmol) a una solución agitada de éster metílico del ácido 4-carbamoil-4-[1-oxo-4-(4-pirrolidin-1-ilmetil-benciloxi)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-butírico (0,17 g, 0,37 mmol) en THF (10 ml) a 0 ºC. La mezcla se agitó durante diez minutos y se inactivó con HCl 1 N (3 ml), se neutralizó con bicarbonato sódico saturado (6 ml a pH = 7), y se extrajo rápidamente por acetato de etilo (2 x 15 ml). Las fases de acetato de etilo combinadas se evaporaron para dar un aceite espumoso de color verde claro, que se agitó en agua (15 ml) durante una hora, se filtró y se secó para dar 3-[1-oxo-4-(4-pirrolidin-1-ilmetil-benciloxi)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-piperidin-2,6-diona en forma de un sólido de color blanquecino (0,033 g, rendimiento del 20 %); HPLC: Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 mm, 5 µm, 1 ml/min, 240 nm, isocrática a 15/85 en 10 min (acetonitrilo/$H_3PO_4$ al 0,1 %), 5,51 min (98,2 %); p.f.: N/A debido a una disponibilidad de muestras limitada; $^1$H RMN (DMSO-$d_6$) δ 1,64 - 1,84 (m, 4H, $CH_2CH_2$), 1,97 - 2,12 (m, 1H, CHH), 2,53 - 2,72 (m, 6H, CHH, CHH, $CH_2CH_2$), 2,85 - 3,09 (m, 1H, CHH), 3,63 (s, 2H, $CH_2$), 4,24 - 4,56 (m, 2H, $CH_2$), 5,17 (dd, J = 5,1, 13,2 Hz, 1H, NCH), 5,28 (s, 2H, $CH_2$), 7,30 - 7,62 (m, 7H, Ar), 11,03 (s, 1H, NH); $^{13}$C RMN (DMSO-$d_6$) δ 22,36, 23,10, 31,21, 45,10, 51,58, 53,47, 59,29, 69,45, 115,00, 115,21, 127,61, 128,51, 129,81, 129,95, 133,31, 135,00, 139,36, 153,51, 168,01, 170,98, 172,83; LCMS MH = 434.

5.162 3-(4-(3-NITROBENCILOXI)-1-OXOISOINDOLIN-2-IL)PIPERIDIN-2,6-DIONA



A una mezcla de 5-amino-4-(4-hidroxi-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (600 mg, 2,05 mmol,) y N,N-diisopropiletilamina (358 µl, 2,05 mmol) en DMF anhidra (10 ml), se le añadió 1-(bromometil)-3-nitrobenceno (421 mg, 1,95 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas y después se calentó a 80 ºC durante 24 horas. La mezcla de reacción se enfrió en un baño de hielo y después se transfirió a una solución enfriada 0,5 N de HCl (~120 ml). Se recogió un sólido formado por filtración y se secó en un horno de vacío para dar 720 mg de producto en bruto. Una porción del producto en bruto se purificó por inyección en una columna por HPLC preparativa C-18. El producto se eluyó con un gradiente de acetonitrilo/agua (ácido fórmico al 0,1 % en ambas fases móviles) y las fracciones se recogieron por activación de masas. Las fracciones deseadas se combinaron y se concentraron al vacío para dar 3-(4-(3-nitrobenciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona en forma de un sólido de color blanco (60 mg, rendimiento del 37 % en base a la porción purificada): HPLC: Waters Symmetry C18, 5 µm, 3,9 x 150 mm, 1 ml/min, 240 nm, 40/60 de acetonitrilo/$H_3PO_4$ al 0,1 %, 4,20 min (99,0 %); p.f.: 237-240 ºC; 1H RMN (DMSO-d6) δ 1,86 - 2,05 (m, 1H, CHH), 2,35 - 2,48 (m, 1H, CHH), 2,53 - 2,67 (m, 1H, CHH), 2,82 - 3,01 (m, 1H, CHH), 4,30 (d, J = 17,6 Hz, 1H, CHH), 4,46 (d, J = 17,4 Hz, 1H, CH), 5,12 (dd, J = 5,0, 13,1 Hz, 1H, CH), 5,42 (s, 2H, Ar), 7,23 - 7,45 (m, 2H, Ar), 7,45-7,59 (m, 1H, Ar), 7,66 - 7,84 (m, 1H, Ar), 7,98 (d, J = 7,7 Hz, 1H, Ar), 8,15 - 8,29 (m, 1H, Ar), 8,29 - 8,43 (m, 1H, Ar), 10,98 (s a, 1H, NH); 13C RMN (DMSO-d6) δ 22,38, 31,20, 45,10, 51,62, 68,33, 115,08, 115,61, 122,18, 122,90, 129,90, 130,00, 130,14, 133,45, 134,14, 139,01, 147,86, 153,15, 167,92, 170,96, 172,83; LCMS MH = 396; Anál. Calc. para $C_{20}H_{17}N_3O_6$ + 0,9 $H_2O$: C, 58,36; H, 4,60; N, 10,21, Observado: C, 58,30; H, 4,21; N, 10,05.

5.163 4-((2-(2,6-DIOXOPIPERIDIN-3-IL)-1-OXOISOINDOLIN-4-ILOXI)METIL)BENZAMIDA



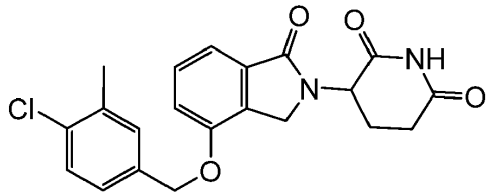
Etapa 1: En un matraz de FR de 250 ml, L-glutamina α-terc-butil éster (7,83 g, 32,8 mmol) y *N*,*N*-diisopropiletilamina (11,46 ml, 65,6 mmol) se suspendieron en acetonitrilo (100 ml) a temperatura ambiente. La suspensión se agitó durante aproximadamente 10 minutos y después se añadió gota a gota una solución de 2-(bromometil)-3-(terc-butildimetilsililoxi)benzoato de metilo (11,4 g, 29,8 mmol,) en acetonitrilo (20 ml) durante 10 minutos. La mezcla de reacción se calentó en un baño de aceite a reflujo lento (~80 ºC) durante 4 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente durante aproximadamente 1 hora y después se añadió una solución de fluoruro de cesio (4,53 g, 29,8 mmol) en agua (15 ml). La mezcla resultante se agitó vigorosamente a temperatura ambiente durante 1 hora momento en el que el análisis por LCMS indicó que la desililación se había completado. La mezcla de reacción se diluyó con acetonitrilo y se filtró para retirar los sólidos sin disolver. Los sólidos se lavaron con más cantidad de acetonitrilo. El filtrado y los lavados (volumen total 200 ml) se diluyeron adicionalmente con EtOAc (300 ml), se transfirieron a un embudo de decantación de 1 l, y se lavaron con $KH_2PO_4$ acuoso 0,5 N (100 ml, pH ~5). A la capa acuosa se le añadió en porciones HCl 1 N (~20 ml, el pH cambió de pH 7-8 a pH -5 usando papel de pH). Se añadieron NaCl (~10 g) y EtOAc (~200 ml) a la capa acuosa. La mezcla se agitó vigorosamente en un embudo de decantación. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron ($Na_2SO_4$), y se concentraron en un evaporador rotatorio para dar 15 g de un sólido de color blanquecino. Este sólido que contenía el producto en bruto se suspendió en acetonitrilo (200 ml) y la suspensión se calentó en un baño de aceite a reflujo (~85 ºC) durante aproximadamente 30 minutos con agitación. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente durante 1 hora y después se maduró a 4 ºC durante 2 horas más. El sólido formado se recogió por filtración por succión. El sólido restante en el matraz se transfirió en un embudo con filtro usando algo de MTBE. La torta se lavó con más cantidad de MTBE (volumen de filtrado total ~300 ml), se secó por succión, y después se puso en un horno de vacío a 40 ºC durante varias horas para proporcionar 5-amino-2-(4-hidroxi-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de *terc*-butilo en forma de un sólido de color blanco (7,3 g rendimiento del 72 %, ajustado para la pureza del material de partida y el producto): p.f.: 198-200 ºC; $^1$H RMN (DMSO-$d_6$) δ 1,39 (s, 9H, tBu), 1,93 - 2,14 (m, 3H, $CH_2$, CHH), 2,15 - 2,33 (m, 1H, CHH), 4,35 (s, 2H, $CH_2$), 4,61 - 4,83 (m, 1H, CH), 6,76 (s a, 1H, NH), 6,97 - 7,07 (m, 1H, Ar), 7,11 - 7,20 (m, 1H, Ar), 7,26 (s a, 1H, NH), 7,29 - 7,36 (m, 1H, Ar), 10,10 (s, 1H, OH); $^{13}$C RMN (DMSO-$d_6$) δ 24,81, 27,56, 31,44, 44,71, 54,02, 81,38, 113,72, 117,96, 127,99, 129,36, 133,36, 152,50, 168,36, 169,88, 172,94; LCMS MH = 335; Anál calc. para $C_{17}H_{22}N_2O_5$ + 0,19 $H_2O$: C, 60,45; H, 6,68; N, 8,29, Observado: C, 60,44; H, 6,62; N, 8,27.

Etapa 2: Se suspendieron 5-amino-2-(4-hidroxi-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de *terc*-butilo (300 mg, 0,897 mmol), *N*,*N*-diisopropiletilamina (157 µl, 0,897 mmol), y $K_2CO_3$ (124 mg, 0,897 mmol) en DMF (5 ml). Después de 10 minutos, se añadió 4-(bromometil)benzamida (192 mg, 0,897 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 días. La eliminación de DMF al vacío dio un residuo que se repartió entre EtOAc y HCl acuoso 0,2 N. La capa acuosa se saturó con NaCl y se lavó con más cantidad de EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron (volumen total ~400 ml), se lavaron con salmuera, se secaron ($Na_2SO_4$), y se concentraron al vacío para dar 400 mg de 5-amino-2-(4-hidroxi-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de *terc*-butilo en forma de un aceite. LCMS MH = 420. El aceite se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 3: A una solución de 5-amino-2-(4-hidroxi-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de *terc*-butilo (400 mg) en diclorometano (5 ml) se le añadió TFA (1,5 ml) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3,5 horas (el análisis por LCMS indicó que la desprotección se había completado). La mezcla de reacción se concentró al vacío y las trazas volátiles se capturaron con una pequeña porción de diclorometano (2 x) y se concentraron de nuevo para dar 400 mg de ácido 4-carbamoil-2-[4-(4-carbamoil-benciloxi)-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-butírico en forma de un sólido de color blanco. Este material se usó sin purificación adicional. Se disolvió ácido 4-carbamoil-2-[4-(4-carbamoil-benciloxi)-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-butírico (369 mg, 0,897 mmol, suponiendo el rendimiento teórico de la etapa anterior) se disolvió en DMF (10 ml). A la solución se le añadió CDI (167 mg, 1,03 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas y después se calentó a 80 ºC durante 6 horas. La mezcla de reacción se enfrió en un baño de hielo y se añadió lentamente una solución 0,1 N de HCl hasta que se obtuvo un precipitado de color blanco. El sólido se filtró y se lavó con una cantidad mínima de agua y después se secó en un horno de vacío para dar 150 mg de producto en bruto. El producto en bruto se disolvió en DMF y se purificó por inyección en una columna para HPLC preparativa C-18. El producto se eluyó con un gradiente de acetonitrilo/agua (ácido fórmico al 0,1 % en ambas fases móviles, acetonitrilo del 5 % al 60 % durante 30 minutos) y las fracciones se recogieron por activación de masas. Las fracciones deseadas se combinaron y se concentraron al vacío para dar 4-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-4-iloxi)metil)benzamida en forma de un sólido de color blanco (85 mg, rendimiento del 24 % combinado para la etapa 2 y la etapa 3): HPLC: Waters Symmetry $C_{18}$, 5 µm, 3,9 x 150 mm, 1 ml/min, 240 nm, 25/75 de acetonitrilo/$H_3PO_4$ al 0,1 %, 3,41 min (98,8 %); p.f.: 278-280 ºC; $^1$H RMN (DMSO-$d_6$) δ 1,89 - 2,05 (m, 1H, CHH), 2,34 - 2,48 (m, 1H, CHH), 2,52 - 2,68 (m, 1H, CHH), 2,83 - 3,01 (m, 1H, CHH), 4,29 (d, J = 17,4 Hz, 1H, CHH), 4,45 (d, J = 17,4 Hz, 1H, CHH), 5,12 (dd, J = 5,0, 13,1 Hz, 1H, CH), 5,32 (s, 2H, $CH_2$), 7,19 - 7,41 (m, 3H, Ar, NH), 7,43 - 7,52 (m, 1H, Ar), 7,56 (d, J = 8,1 Hz, 2H, Ar), 7,89 (d, J = 8,3 Hz, 2H, Ar), 7,97 (s a, 1H, NH),

10,98 (s, 1H, NH); $^{13}$C RMN (DMSO-$d_6$) δ 21,27, 30,11, 44,00, 50,50, 67,88, 113,91, 114,26, 126,08, 126,53, 128,72, 128,91, 132,26, 132,79, 138,72, 152,21, 166,42, 166,87, 169,88, 171,73; LCMS MH = 394; Anál. Calc. para $C_{21}H_{19}N_3O_5$ + 0,8 $H_2O$ + 0,28 acetonitrilo + 1,1 HCOOH: C, 57,57; H, 4,68; N, 9,95, Observado: C, 57,92; H, 5,07; N, 9,78.

5.164 3-(4-(4-CLORO-3-METILBENCILOXI)-1-OXOISOINDOLIN-2-IL)PIPERIDIN-2,6-DIONA

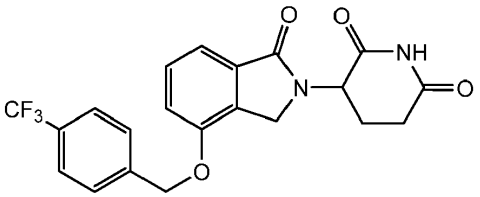


Etapa 1: A una solución de ácido 4-cloro-3-metilbenzoico (1 g, 5,86 mmol) en THF (10 ml), se le añadió lentamente la solución de borano en THF (1 M, 8,79 ml, 8,79 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La reacción se interrumpió añadiendo gota a gota agua (1 ml), y después se añadieron 30 ml de agua. La mezcla se saturó con exceso de carbonato potásico, se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml), las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$, y el disolvente se evaporó al vacío para dar (4-cloro-3-metilfenil)metanol (900 mg, rendimiento del 98 %). $^1$H RMN (DMSO-$d_6$) δ 2,32 (s, 3H, $CH_3$), 4,45 (d, J = 5,7 Hz, 2H, $CH_2$), 5,22 (t, J = 5,7 Hz, 1H, OH), 7,15 (dd, J = 1,6, 8,2 Hz, 1H, Ar), 7,28 (s, 1H, Ar), 7,34 (d, J = 8,1 Hz, 1H, Ar).

Etapa 2: Se añadió trifenilfosfina soportada por polímero (3 mmol/g, 0,69 g, 2,06 mmol) a una suspensión agitada de 5-amino-4-(4-hidroxi-1-oxoisoindolin-2-il)-5-pentanoato de metilo (300 mg, 1,03 mmol) en THF (10 ml) a 0 ºC, seguido de azodicarboxilato de diisopropilo (416 mg, 2,06 mmol). Después de agitar durante 10 minutos, se añadió (4-cloro-3-metilfenil)metanol (322 mg, 1,03 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche y se filtró. La resina se lavó con acetato de etilo (7 x 10 ml). El filtrado combinado se lavó con agua y salmuera, el disolvente se evaporó, y el producto en bruto se purificó por ISCO (columna 40 g, MeOH/$CH_2Cl_2$, gradiente del 0 % al 3 % en 40 min) para dar 5-amino-4-(4-(4-cloro-3-metilbenciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (430 mg, rendimiento del 97 %). $^1$H RMN (DMSO-$d_6$) δ 2,25 (d, 4H, $CH_2$, $CH_2$), 2,35 (s, 3H, $CH_3$), 3,50 (s, 3H, $CH_3$), 4,33 - 4,63 (m, 2H, $CH_2$), 4,69 - 4,78 (m, 1H, CH), 5,21 (s, 2H, $CH_2$), 7,19 (s, 1H, NH), 7,24 - 7,39 (m, 3H, Ar), 7,39 - 7,51 (m, 3H, Ar), 7,59 (s a, 1H, NH).

Etapa 3: A una solución de 5-amino-4-(4-(4-cloro-3-metilbenciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo en THF (10 ml), se le añadió terc-butóxido potásico (112 mg, 1 mmol) a 0 ºC, y la mezcla se agitó a 0 ºC durante 10 minutos, se calentó hasta la temperatura ambiente, y se agitó durante 3 horas. La reacción se interrumpió añadiendo HCl acuoso (1 N, 2 ml). La mezcla se diluyó con agua (30 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron sobre $MgSO_4$, el disolvente se evaporó al vacío, y el producto en bruto se suspendió de nuevo en acetonitrilo (5 ml) durante 2 horas y se filtró para dar 3-(4-(4-cloro-3-metilbenciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona en forma de un sólido de color blanco (180 mg, rendimiento del 45 %); p.f.: 217-219 ºC; $^1$H RMN (DMSO-$d_6$) δ 2,35 (s, 3H, $CH_3$), 2,48 (s a, 1H, CH*H*), 2,61 (s a, 1H, CH*H*), 2,80 - 3,03 (m, 1H, CH*H*), 4,19 - 4,52 (m, 2H, $CH_2$), 5,11 (dd, J = 5,1, 13,2 Hz, 1H, CH*H*), 5,21 (s, 2H, $CH_2$), 7,25 - 7,39 (m, 3H, Ar), 7,39 - 7,57 (m, 3H, Ar), 10,97 (s, 1H, NH); $^{13}$C RMN (DMSO-$d_6$) δ 19,56, 22,34, 31,16, 45,07, 51,58, 68,77, 114,97, 115,32, 126,87, 128,88, 129,80, 129,95, 130,43, 132,77, 133,33, 135,52, 135,66, 153,32, 167,96, 170,96, 172,81; LCMS MH = 399; HPLC: Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 mm, 5 µm, 1 ml/min, 240 nm, 50/50 de acetonitrilo/$H_3PO_4$ al 0,1 % $t_R$ = 5,29 (99,50 %); Anál. Calc. para $C_{21}H_{19}ClN_2O_{4:\,C}$, 63,24; H, 4,80; N, 7,02; Observado: C, 62,99; H, 4,94; N, 6,86.

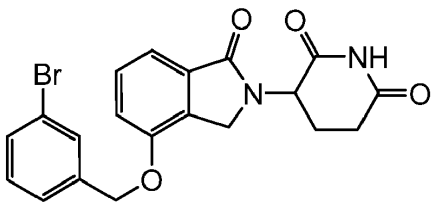
5.165 3-(1-OXO-4-(4-(TRIFLUOROMETIL)BENCILOXI)ISOINDOLIN-2-IL)PIPERIDIN-2,6-DIONA



A una mezcla de 5-amino-4-(4-hidroxi-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (0,10 g, 0,34 mmol) y $K_2CO_3$ (0,05 g, 0,34 mmol) en DMF (10 ml), se le añadió lentamente bromuro de 4-(trifluorometil)bencilo (0,07 g, 0,31 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se añadió más cantidad de bromuro de 4-(trifluorometil)bencilo (0,008 g, 0,03 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se añadió más cantidad de $K_2CO_3$ (0,05 g, 0,34 mmol), y la mezcla de reacción se calentó a 80 ºC durante 24 horas. A la mezcla de reacción se le añadió ácido acético (5 gotas). El disolvente se evaporó y se añadió acetato de etilo (100 ml) a la mezcla de reacción. Después se lavó con una solución saturada de bicarbonato sódico (2 x 100 ml) y salmuera (100 ml), y se secó (MgSO4). Después de la filtración del agente de secado, el

disolvente se concentró y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida ISCO (columna 40 g, gradiente de metanol/cloruro de metileno, 0/100 a 5/95 en 20 min, producto de elución a 5/95). El disolvente se evaporó. El residuo se agitó en éter, y el sólido se filtró y se secó para dar 3-(1-oxo-4-(4-(trifluorometil)benciloxi)isoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona en forma de un sólido de color blanco (0,09 g, rendimiento del 72 %). Este experimento se repitió con 5-amino-4-(4-hidroxi-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato (0,30 g, 1,03 mmol) para dar 3-(1-oxo-4-(4-(trifluorometil)benciloxi)isoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona (0,12 g) y otra vez con 5-amino-4-(4-hidroxi-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato (0, 10 g, 0,34 mmol) para dar 3-(1-oxo-4-(4-(trifluorometil)benciloxi)isoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona (0,05 g). Los 3 lotes se combinaron. Los sólidos se disolvieron en acetato de etilo (20 ml). El disolvente se evaporó. El residuo se agitó en éter, y el sólido se filtró y se secó para dar 3-(1-oxo-4-(4-(trifluorometil)benciloxi)isoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona en forma de un sólido de color blanco (0,24 g): HPLC: Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 mm, 5 µm, 1 ml/min, 240 nm, acetonitrilo/$H_3PO_4$ al 0,1 %: gradiente de 10/90 a 90/10 en 15 min; 5 min a 90/10: 12,68 min (98,97 %); p.f.: 241-243 ºC; 1H RMN (DMSO-d6) 1,17 (t, J = 7,1 Hz, 1H, acetato de etilo (5 %)), 1,82 - 2,18 (m, 1H, CHH), 2,29 - 2,47 (m, 1H, CHH), 2,58 (d, J = 19,1 Hz, 1H, CHH), 2,79 - 3,12 (m, 1H, CHH), 4,03 (d, J = 7,2 Hz, 1H, Acetato de etilo (5 %)), 4,17 - 4,39 (m, 1H, CHH), 4,38 - 4,69 (m, 1H, CHH), 5,13 (dd, J = 5,0, 13,1 Hz, 1H, CH), 5,38 (s, 2H, CH2), 7,33 (dd, J = 7,8, 10,5 Hz, 2H, Ar), 7,41 - 7,59 (m, 1H, Ar), 7,75 (c, J = 8,3 Hz, 4H, Ar), 10,99 (s, 1H, NH); 13C RMN (DMSO-d6) 22,37, 31,16, 45,03, 51,56, 68,58, 114,94, 115,47, 124,16 (c, J = 270,8 Hz), 125,33 (c, J = 3,8 Hz), 128,01, 128,41 (c, J = 31,5 Hz), 129,84, 129,96, 133,39, 141,52, 153,17, 167,91, 170,96, 172,81; LCMS MH = 419; Anál calc. para C21H17N2O4F3 + 0,2 H2O: C, 59,77, H, 4,16, N, 6,64; Observado: C, 59,66, H, 4,12, N, 6,52.

5.166 3-[4-(3-BROMO-BENCILOXI)-1-OXO-1,3-DIHIDRO-ISOINDOL-2-IL]-PIPERIDIN-2,6-DIONA

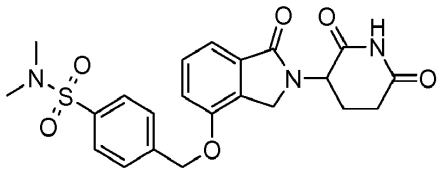



Etapa 1: Se suspendieron 5-amino-2-(4-hidroxi-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de *terc*-butilo (300 mg, 0,897 mmol,), *N,N*-diisopropiletilamina (157 µl, 0,897 mmol), y $K_2CO_3$ (124 mg, 0,897 mmol) en DMF (5 ml). Después de 10 minutos, se añadió 1-bromo-3-bromometil-benceno (224 mg, 0,897 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 días. La eliminación de DMF al vacío dio un residuo que se repartió entre EtOAc y HCl acuoso 0,2 N. La capa de EtOAc se lavó con salmuera, se secó ($Na_2SO_4$), y se concentró al vacío para dar 450 mg de éster terc-butílico del ácido 2-[4-(3-bromo-benciloxi)-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-4-carbamoil-butírico en forma de un aceite de color castaño. LCMS MH = 503, 505. El aceite se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 2: A una solución de éster terc-butílico del ácido 2-[4-(3-bromo-benciloxi)-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-4-carbamoil-butírico (450 mg) en diclorometano (5 ml), se le añadió TFA (1,5 ml), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas (el análisis por LCMS indicó que la desprotección se había completado). La mezcla de reacción se concentró al vacío y el sólido resultante, trituró con $Et_2O$ y después se recogió por filtración. El secado del sólido al vacío proporcionó 400 mg de ácido 2-[4-(3-bromo-benciloxi)-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-4-carbamoil-butírico en forma de un sólido de color castaño. Este material se usó sin purificación adicional.

Etapa 3: A una solución de ácido 2-[4-(3-bromo-benciloxi)-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-4-carbamoil-butírico (400 mg, 0,897 mmol, suponiendo un rendimiento teórico de la etapa anterior) en DMF (5 ml), se le añadió CDI (145 mg, 0,897 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 70 ºC y se agitó durante una noche. Después de 21 horas, se añadió DMAP catalítico seguido de otro equivalente de CDI. La mezcla se agitó a 80 ºC durante 15 horas más. La mezcla de reacción se enfrió en un baño de hielo y el producto en bruto se precipitó mediante la adición de HCl acuoso 0,2 N. El sólido se recogió por filtración, se lavó con agua abundante, y se secó al vacío para dar 150 mg de producto en bruto. El producto en bruto se disolvió en DMF y se purificó por inyección en una columna para HPLC preparativa C-18. El producto se eluyó con un gradiente de acetonitrilo/agua (ácido fórmico al 0,1 % en ambas fases móviles) y las fracciones se recogieron por activación de masas. Las fracciones deseadas se combinaron y se concentraron al vacío para dar 3-[4-(3-bromo-benciloxi)-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-piperidin-2,6-diona en forma de un sólido de color blanco (80 mg, rendimiento combinado del 21 % para la etapa 1 y la etapa 2): HPLC: Waters Symmetry $C_{18}$, 5 µm, 3,9 x 150 mm, 1 ml/min, 240 nm, 50/50 de acetonitrilo/$H_3PO_4$ al 0,1 %, 4,59 min (95,5 %); p.f.: 238-240 ºC; $^1$H RMN (DMSO-$d_6$) δ 1,89-2,05 (m, 1H, CHH), 2,36 - 2,48 (m, 1H, CHH), 2,53 - 2,65 (m, 1H, CHH), 2,81 - 3,02 (m, 1H, CHH), 4,28 (d, J = 17,4 Hz, 1H, CHH), 4,45 (d, J = 17,6 Hz, 1H, CHH), 5,11 (dd, J = 5,1, 13,2 Hz, 1H, CH), 5,26 (s, 2H, $CH_2$), 7,25 - 7,42 (m, 3H, Ar), 7,45 - 7,59 (m, 3H, Ar), 7,70 (d, J = 1,7 Hz, 1H, Ar), 10,97 (s, 1H, NH); $^{13}$C RMN (DMSO-$d_6$) δ 22,26, 31,09, 45,00, 51,51, 68,48, 114,87, 115,34, 121,61, 126,52, 129,75, 129,88, 130,15, 130,61, 130,74, 133,30, 139,36, 153,15, 167,86, 170,88, 172,74; LCMS MH = 429, 431; Anál calc. para $C_{20}H_{17}N_2O_4$ + 0,8 $H_2O$: C, 54,14; H, 4,23; N, 6,31; Br, 18,01, Observado: C, 53,92; H, 3,88; N, 6,32; Br, 18,16.

5.167 4-((2-(2,6-DIOXOPIPERIDIN-3-IL)-1-OXOISOINDOLIN-4-ILOXI)METIL)-N,N-DIMETILBENCENO SULFONAMIDA

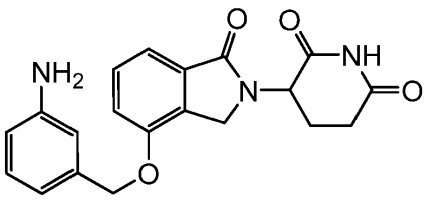


Etapa 1: A una solución de ácido 4-(N,N-dimetilsulfamoil)benzoico (1 g, 4,36 mmol) en THF (10 ml), se le añadió lentamente la solución de borano en THF (1 M, 8,72 ml, 8,72 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La reacción se interrumpió añadiendo gota a gota agua (1 ml), y después se añadieron 30 ml de agua. La mezcla se saturó con exceso de carbonato potásico y se extrajo con acetato de etilo (3 x 40 ml), y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$. El disolvente se evaporó al vacío para dar 4-(hidroximetil)-N,N-dimetilbencenosulfonamida (700 mg, rendimiento del 75 %). $^1$H RMN (DMSO-$d_6$) δ 2,59 (s, 6H, $CH_3$, $CH_3$), 4,61 (d, J = 5,9 Hz, 2H, $CH_2$), 5,44 (s, 1H, OH), 7,54 - 7,62 (m, 2H, Ar), 7,67 - 7,75 (m, 2H, Ar).

Etapa 2: Se añadió trifenilfosfina soportada por polímero (3 mmol/g, 0,69 g, 2,06 mmol) a una suspensión agitada de 5-amino-4-(4-hidroxi-1-oxoisoindolin-2-il)-5-opentanoato de metilo (300 mg, 1,03 mmol) en THF (10 ml) a 0 ºC seguido de azodicarboxilato de diisopropilo (416 mg, 2,06 mmol). Después de agitar durante 10 minutos, se añadió 4-(hidroximetil)-N,N-dimetilbencenosulfonamida (443 mg, 2,06 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche y se filtró. La resina se lavó con acetato de etilo (7 x 10 ml). El filtrado combinado se lavó con agua y salmuera, el disolvente se evaporó, y el producto en bruto se purificó por ISCO (columna 40 g, MeOH/$CH_2Cl_2$, gradiente del 0 % al 4 % en 40 min) para dar 5-amino-4-(4-(4-(N,N-dimetilsulfamoil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (340 mg, rendimiento del 68 %). $^1$H RMN (DMSO-$d_6$) δ 1,93-2,36 (m, 4H, $CH_2$, $CH_2$), 2,62 (s, 6H, $CH_3$, $CH_3$), 3,50 (s, 3H, $CH_3$), 4,40 - 4,66 (m, 2H, $CH_2$), 4,75 (dd, J = 4,7, 10,2 Hz, 1H, CH*H*), 5,39 (s, 2H, $CH_2$), 7,21 (s, 1H, NH*H*), 7,27 - 7,36 (m, 2H, Ar), 7,43 - 7,53 (m, 1H, Ar), 7,60 (s, 1H, NH*H*), 7,73 - 7,85 (m, 4H, Ar).

Etapa 3: A una solución de 5-amino-4-(4-(4-(N,N-dimetilsulfamoil)bencilox-y)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (573 mg, 1,17 mmol) en THF (20 ml), se le añadió terc-butóxido potásico (131 mg, 1 mmol) a 0 ºC. La mezcla se agitó a 0 ºC durante 10 minutos, se calentó hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 4 horas. Se añadió más cantidad de t-butóxido potásico (40 mg, 0,4 mmol), y la mezcla se mantuvo en agitación durante 2 horas. La reacción se interrumpió añadiendo HCl acuoso (1 N, 2 ml), y se añadió gota a gota agua (50 ml). El precipitado formado se corrigió por filtración, y el producto en bruto se suspendió de nuevo con acetonitrilo (10 ml) para dar 4-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-4-iloxi)metil)-N,N-dimetilbencenosulfonamida en forma de un sólido de color blanco (260 mg, rendimiento del 48 %); p.f.: 261-263 ºC; $^1$H RMN (DMSO-$d_6$) δ 1,90 - 2,10 (m, 1H, CH*H*), 2,34 - 2,48 (m, 1H, CH*H*), 2,56 (d, J = 3,4 Hz, 1H, CH*H*), 2,62 (s, 6H, $CH_3$, $CH_3$), 2,82 - 3,03 (m, 1H, CH*H*), 4,25 - 4,56 (m, 2H, $CH_2$), 5,13 (dd, J = 4,9, 13,2 Hz, 1H, CH*H*), 5,39 (s, 2H, $CH_2$), 7,28 - 7,41 (m, 2H, Ar), 7,45 - 7,57 (m, 1H, Ar), 7,73 - 7,83 (m, 4H, Ar), 10,99 (s, 1H, NH); $^{13}$C RMN (DMSO-$d_6$) δ 22,37, 31,15, 37,51, 45,04, 51,56, 68,56, 114,99, 115,54, 127,71, 127,95, 129,87, 129,96, 133,37, 134,20, 142,02, 153,19, 167,94, 170,96, 172,84; LCMS MH = 458; HPLC: Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 mm, 5 µm, 1 ml/min, 240 nm, 40/60 de acetonitrilo/$H_3PO_4$ al 0,1 % $t_R$ = 3,61 (98,56 %); Anál. Calc. para $C_{22}H_{23}N_3O_6S$ + 0,5 $H_2O$: C, 56,64; H, 5,19; N, 9,01; Observado: C, 56,62; H, 5,18; N, 8,89.

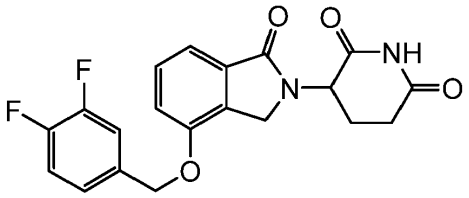
5.168 3-[4-(3-AMINO-BENCILOXI)-1-OXO-1,3-DIHIDRO-ISOINDOL-2-IL]-PIPERIDIN-2,6-DIONA



A una suspensión de 3-(4-(3-nitrobenciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona (300 mg, 0,759 mmol) en etanol (10 ml), se le añadió una solución de ditionita sódica (661 mg, 3,79 mmol) en agua (5 ml). La mezcla se agitó durante 20 minutos a temperatura ambiente y después se concentró al vacío. El residuo se disolvió en DMF, la solución se pasó a través de un filtro de jeringa, y el filtrado se inyectó en una columna para HPLC preparativa C-18. El producto se eluyó con un gradiente de acetonitrilo/agua (ácido fórmico al 0,1 % en ambas fases móviles, acetonitrilo del 5 % al 60 % durante 20 min) y las fracciones se recogieron por activación de masas. Las fracciones deseadas se combinaron y se concentraron al vacío para dar 3-[4-(3-amino-benciloxi)-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-piperidin-2,6-diona (10 mg, rendimiento del 3 %) en forma de un sólido de color blanco: HPLC: Waters Symmetry $C_{18}$, 5 µm, 3,9 x 150 mm, 1 ml/min, 240 nm, 15/85 de acetonitrilo/$H_3PO_4$ al 0,1 %, 4,17 min (95,6 %); p.f.: 109-113 ºC; $^1$H RMN (DMSO-$d_6$) δ 1,87 - 2,07 (m, 1H, CHH), 2,36 - 2,48 (m, 1H, CHH), 2,53 - 2,65 (m, 1H, CHH), 2,81 - 3,02 (m, 1H, CHH), 4,25 (d, J = 17,6 Hz, 1H, CHH), 4,41 (d, J = 17,4 Hz, 1H, CHH), 5,00 - 5,20 (m, 5H, $CH_2$, $NH_2$, CH), 6,46 - 6,55 (m, 1H, Ar), 6,59 (d, J = 7,6 Hz, 1H, Ar), 6,62 - 6,70 (m, 1H, Ar), 7,01 (t, J = 7,7 Hz, 1H, Ar), 7,30 (dd, J = 7,6, 9,8 Hz, 2H, Ar), 7,41 - 7,53 (m, 1H, Ar), 10,94 (s a, 1H, NH); $^{13}$C RMN (DMSO-$d_6$) δ 22,38, 31,21, 45,10, 51,58, 69,95, 112,74, 113,49, 114,84, 114,98, 115,08, 128,93, 129,78, 129,87, 133,26, 137,14, 148,80, 153,60, 168,02,

170,99, 172,83; LCMS MH = 366; Anál calc. para $C_{20}H_{19}N_3O_4$: C, 65,74; H, 5,24 N, 11,50, Observado: C, 58,81; H, 5,20; N, 9,99.

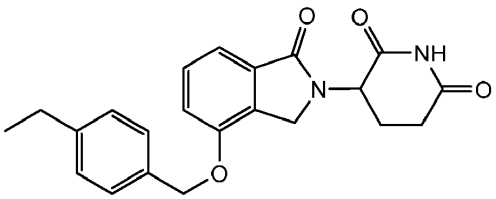
5.169 3-[4-(3,4-DIFLUORO-BENCILOXI)-1-OXO-1,3-DIHIDRO-ISOINDOL-2-IL]-PIPERIDIN-2,6-DIONA



Etapa 1: Se añadió una solución de éster metílico del ácido 3-acetoxi-2-bromometil-benzoico (1,0 g, 3,48 mmol) en acetonitrilo (10 ml) a una suspensión agitada de clorhidrato de 4,5-diamino-5-oxopentanoato de terc-butilo y N,*N*-diisopropiletilamina (1,4 ml, 7,66 mmol) en acetonitrilo (20 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3,5 horas a temperatura ambiente. Se añadió ácido acético (0,5 ml) y la temperatura se elevó a 60 ºC. Después de 3 días, se añadió a la mezcla de reacción agua (2 ml), la temperatura se elevó a 80 ºC, y la mezcla se agitó durante 3 días más. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió piperidina (1 ml), y la agitación continuó durante 6 horas más a temperatura ambiente. La mezcla se concentró al vacío para retirar la mayor parte de los volátiles. El aceite viscoso resultante se repartió entre EtOAc (200 ml) y HCl 0,2 N (50 ml). La capa acuosa se extrajo con más cantidad de EtOAc (150 ml). Las capas de EtOAc se combinaron, se secaron ($Na_2SO_4$), y se concentraron en un evaporador rotatorio para dar 1,16 g de producto en bruto en forma de una espuma de color blanquecino. La purificación de esta espuma en una columna ultrarrápida de $SiO_2$ (CombiFlash, columna prerrellenada de 40 g de $SiO_2$, gradiente de EtOAc/Hexanos) produjo éster terc-butílico del ácido 4-carbamoil-4-(4-hidroxi-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-butírico en forma de una espuma de color blanco (740 mg , rendimiento del 63 %). LCMS MH = 335, $^1$H RMN (DMSO-$d_6$) δ 1,24 - 1,37 (m, 9H, tBu), 1,81 - 2,06 (m, 3H, CHH, $CH_2$), 2,08 - 2,27 (m, 1H, CHH), 4,32 (d, J = 17,4 Hz, 1H, CHH), 4,49 (d, J = 17,4 Hz, 1H, CHH), 4,71 (dd, J = 4,1, 10,1 Hz, 1H, CH), 6,88 - 7,04 (m, 1H, Ar), 7,08 - 7,23 (m, 2H, Ar, NH), 7,26 - 7,40 (m, 1H, Ar), 7,55 (s a, 1H, NH), 10,02 (s, 1H, OH).

Etapa 2: Una suspensión de éster terc-butílico del ácido 4-carbamoil-4-(4-hidroxi-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-butírico (250 mg, 0,748 mmol), *N*,*N*-diisopropiletilamina (130 µl, 0,748 mmol), y $Cs_2CO_3$ (244 mg, 0,748 mmol) en DMF (5 ml) se agitó durante 10 minutos a temperatura ambiente seguido de la adición de 4-clorometil-1,2-difluoro-benceno (122 mg, 0,748 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas y después se concentró al vacío para dar éster terc-butílico del ácido 4-carbamoil-4-[4-(3,4-difluoro-benciloxi)-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-butírico en bruto en forma de un sólido de color castaño (344 mg). Este sólido se recogió en THF seco (5 ml), y se añadió en una porción KOtBu sólido (84 mg, 0,747 mmol) con agitación. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 40 minutos, y después la reacción se interrumpió mediante la adición de HCl acuoso 1 N (15 ml). La suspensión resultante se diluyó adicionalmente con agua, y el sólido se recogió por filtración, se lavó con más cantidad de agua, y se secó por succión en un embudo de filtro. El sólido se disolvió en DMF mínima y se purificó por inyección en una columna para HPLC preparativa C-18. El producto se eluyó con un gradiente de acetonitrilo/agua (ácido fórmico al 0,1 % en ambas fases móviles) y las fracciones se recogieron por activación de masas. Las fracciones deseadas se combinaron y se concentraron al vacío para dar 3-[4-(3,4-difluoro-benciloxi)-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-piperidin-2,6-diona (140 mg, rendimiento del 48 %) en forma de un sólido de color blanco: HPLC: Waters Symmetry $C_{18}$, 5 µm, 3,9 x 150 mm, 1 ml/min, 240 nm, 40/60 de acetonitrilo/$H_3PO_4$ al 0,1 %, 5,53 min (97,9 %); p.f.: 228-230 ºC; $^1$H RMN (DMSO-$d_6$) δ 1,90-2,08 (m, 1H, CHH), 2,32 - 2,48 (m, 1H, CHH), 2,52 - 2,67 (m, 1H, CHH), 2,81 - 3,00 (m, 1H, CHH), 4,28 (d, J = 17,6 Hz, 1H, CHH), 4,45 (d, J = 17,6 Hz, 1H, CHH), 5,11 (dd, J = 5,1, 13,2 Hz, 1H, CH), 5,24 (s, 2H, $CH_2$), 7,23 - 7,41 (m, 3H, Ar), 7,41 - 7,54 (m, 2H, Ar), 7,59 (ddd, J = 1,9, 8,0, 11,4 Hz, 1H, Ar), 10,97 (s, 1H, NH); $^{13}$C RMN (DMSO-$d_6$) δ 22,34, 31,16, 45,04, 51,56, 68,17, 114,93, 115,44, 116,76 (d, $J_{C-F}$ = 17,6 Hz), 117,52 (d, $J_{C-F}$ = 17,6 Hz), 124,52 (dd, $J_{C-F}$ = 3,3, 6,6 Hz), 129,81, 130,00, 133,36, 134,42 (dd, $J_{C-F}$ = 3,3, 5,5 Hz), 149,12 (dd, $J_{C-F}$ = 23,2, 245,3 Hz), 149,44 (dd, $J_{C-F}$ = 23,2, 245,8 Hz), 153,14, 167,93, 170,95, 172,81; LCMS MH = 387; Anál calc. para $C_{20}H_{16}F_2N_2O_4$ + 0,7 $H_2O$: C, 60,21; H, 4,39; N, 7,00; F, 9,52, Observado: C, 60,13; H, 4,09; N, 6,91; F, 9,45.

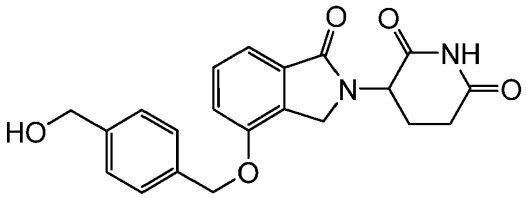
5.170 3-(4-(4-ETILBENCILOXI)-1-OXOISOINDOLIN-2-IL)PIPERIDIN-2,6-DIONA



A una mezcla de trifenilfosfina soportada por polímero (0,75 g, 2,26 mmol) y 5-amino-4-(4-hidroxi-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (0,30 g, 1,03 mmol) en THF (20 ml) enfriada a 0 ºC, se le añadió gota a gota DIAD (0,45 ml, 2,26 mmol). Después, se le añadió 4-etilbencil alcohol (0,16 ml, 1,23 mmol). La mezcla de reacción se agitó

a 0 ºC durante 1 hora y después a temperatura ambiente durante una noche. Después, la mezcla de reacción se filtró a través de celite. El celite se lavó con acetato de etilo (100 ml). La fase de acetato de etilo se lavó con agua, se secó con $MgSO_4$, y el disolvente se evaporó. El residuo se purificó por ISCO ultrarrápida (columna 40 g, gradiente de EtOAc/Hexanos, 50/50 a 100/0 en 20 min, producto de elución a 100/0). El disolvente se evaporó y se obtuvo 5-amino-4-(4-(4-etilbenciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo en forma de un sólido transparente y pegajoso (0,20 g, rendimiento del 48 %). Al sólido agitado en THF (10 ml) y enfriado a 0 ºC, se le añadió KO*t*Bu (0,05 g, 0,46 mmol), y la mezcla de reacción se agitó durante 3 horas. A la mezcla de reacción se le añadió ácido acético (1 ml). Se añadió acetato de etilo (100 ml), y se lavó con una solución saturada de bicarbonato sódico (2 x 100 ml) y salmuera (100 ml), y se secó ($MgSO_4$). Después de la filtración del agente de secado, el disolvente se concentró para dar 3-(4-(4-etilbenciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona en forma de un sólido de color blanco (0,12 g, rendimiento del 69 %): HPLC: Waters Symmetry C18, 5 µm, 3,9 x 150 mm, 1 ml/min, 240 nm, gradiente: acetonitrilo/$H_3PO_4$ al 0,1 %, 10/90 a 90/10 en 15 min, 90/10 durante 5 min, 12,96 min (98,16 %); p.f.: 158-160 ºC; 1H RMN (DMSO-d6) δ 1,17 (t, J = 7,6 Hz, 3H, CH3), 1,82-2,13 (m, 1H, CHH), 2,31 - 2,47 (m, 1H, CHH), 2,53 - 2,72 (m, 3H, CHH, CH2), 2,78 - 3,10 (m, 1H, CHH), 4,24 (d, J = 17,4 Hz, 1H, CHH), 4,40 (d, J = 17,6 Hz, 1H, CHH), 5,11 (dd, J = 4,9, 13,2 Hz, 1H, CH), 5,20 (s, 2H, CH2), 6,83 - 7,95 (m, 7H, Ar), 10,97 (s, 4H, NH); 13C RMN (DMSO-d6) δ 15,58, 22,33, 27,85, 31,18, 45,06, 51,55, 69,44, 114,96, 115,15, 127,82, 127,86, 129,77, 129,93, 133,27, 133,82, 143,59, 153,48, 167,99, 170,96, 172,81; LCMS MH = 379; Anál. Calc. para $C_{22}H_{22}N_2O_4$ + 0,7 $H_2O$: C, 67,57; H, 6,03; N, 7,16; Observado: C, 67,40; H, 5,87; N, 7,12.

5.171 3-[4-(4-HIDROXIMETIL-BENCILOXI)-1-OXO-1,3-DIHIDRO-ISOINDOL-2-IL]-PIPERIDIN-2,6-DIONA

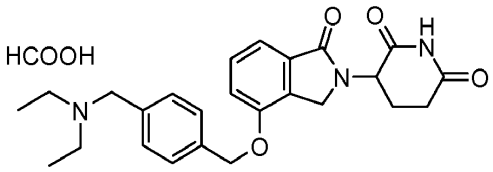



Etapa 1: Una suspensión de éster terc-butílico del ácido 4-carbamoil-4-(4-hidroxi-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-butírico (1,5 g, 4,49 mmol), *N,N*-diisopropiletilamina (784 µl, 4,49 mmol), y $K_2CO_3$ (620 mg, 4,49 mmol) en DMF (15 ml) se agitó durante 5 minutos a temperatura ambiente seguido de la adición de (4-clorometil-fenil)-metanol (902 mg, 4,49 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas y después se calentó a 70 ºC durante 3 horas. Se añadió piperidina (800 µl) a la mezcla para recoger el (4-clorometil-fenil)-metanol sin consumir. La mezcla se agitó durante 18 horas más a 70 ºC. La mezcla se diluyó con agua (50 ml) y EtOAc (200 ml). El pH del producto acuoso se ajustó a 4 usando HCl 1 N, y las fases se dividieron en un embudo de decantación. La capa acuosa se saturó con NaCl y se extrajo con más cantidad de EtOAc (200 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron ($Na_2SO_4$), y se concentraron en un evaporador rotatorio para dar 3,5 g de un aceite de color castaño. Una porción de este aceite (2,1 g) se purificó en una columna ultrarrápida de $SiO_2$ (CombiFlash, columna prerrellenada de 80 g de $SiO_2$, gradiente de MeOH/diclorometano) para dar éster terc-butílico del ácido 4-carbamoil-2-[4-(4-hidroximetil-benciloxi)-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-butírico en forma de una espuma de color blanco (1,1 g, rendimiento del 90 %, en base a la porción purificada): $^1$H RMN (DMSO-$d_6$) δ 1,39 (s, 9H, tBu), 2,00 - 2,13 (m, 3H, CHH, $CH_2$), 2,13 - 2,31 (m, 1H, CHH), 4,41 (s, 2H, $CH_2$), 4,50 (d, J = 5,7 Hz, 2H, $CH_2$), 4,69 (dd, J = 4,6, 10,3 Hz, 1H, CH), 5,19 (t, J = 5,7 Hz, 1H, OH), 5,24 (s, 2H, $CH_2$), 6,75 (s a, 1H, NH), 7,22 (s a, 1H, NH), 7,25-7,37 (m, 4H, Ar), 7,42 - 7,53 (m, 3H, Ar); $^{13}$C RMN (DMSO-$d_6$) δ 24,69, 27,56, 31,50, 44,78, 54,08, 62,60, 69,45, 81,42, 114,97, 115,18, 126,52, 127,57, 129,71, 130,03, 133,27, 134,86, 142,40, 153,42, 168,12, 169,85, 172,94; LCMS MH = 455.

Etapa 2: Se añadió KO*t*Bu (1,1 ml, 1,1 mmol, 1 M en THF) mediante una jeringa a una mezcla agitada de éster terc-butílico del ácido 4-carbamoil-2-[4-(4-hidroximetil-benciloxi)-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-butírico (500 mg, 1,1 mmol) en TNF (20 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y después se añadieron 100 µl más de KO*t*Bu. Después de 6 horas, la mezcla de reacción se inactivó transfiriéndola a una solución acuosa 1 N de HCl (10 ml). La mezcla se diluyó con EtOAc (150 ml) y $NaHCO_3$ 1 N (35 ml). La capa acuosa se lavó con más cantidad de EtOAc (100 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron ($Na_2SO_4$), y se concentraron en un evaporador rotatorio para dar el producto en bruto en forma de un sólido (300 mg). Una porción del sólido (~127 mg) se disolvió en DMF mínima y se purificó por inyección en una columna para HPLC preparativa C-18. El producto se eluyó con un gradiente de acetonitrilo/agua (ácido fórmico al 0,1 % en ambas fases móviles, acetonitrilo del 5 % al 60 % durante 20 min) y las fracciones se recogieron por activación de masas. Las fracciones deseadas se combinaron, se concentraron al vacío, y el agua residual se liofilizó para dar 3-[4-(4-hidroximetil-benciloxi)-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-piperidin-2,6-diona en forma de un sólido de color blanco (115 mg, rendimiento del 55 %, en base a la porción purificada): HPLC: Waters Symmetry $C_{18}$, 5 µm, 3,9 x 150 mm, 1 ml/min, 240 nm, 30/70 de acetonitrilo/$H_3PO_4$ al 0,1 %, 3,30 min (97,2 %); p.f.: 220-222 ºC; $^1$H RMN (DMSO-$d_6$) δ 1,91 - 2,04 (m, 1H, CHH), 2,34 - 2,48 (m, 1H, CHH), 2,52 - 2,64 (m, 1H, CHH), 2,81 - 2,99 (m, 1H, CHH), 4,25 (d, J = 17,6 Hz, 1H, CHH), 4,41 (d, J = 17,6 Hz, 1H, CHH), 4,50 (d, J = 5,5 Hz, 2H, $CH_2$), 5,10 (dd, J = 5,2, 13,1 Hz, 1H, CH), 5,18 (t, J = 5,8 Hz, 1H, OH), 5,23 (s, 2H, $CH_2$), 7,25 - 7,38 (m, 4H, Ar), 7,39 - 7,53 (m, 3H, Ar), 10,96 (s, 1H, NH); $^{13}$C RMN (DMSO-$d_6$) δ 22,31, 31,18, 45,07, 51,56, 62,60, 69,42, 115,01, 115,18, 126,49, 127,52, 129,76, 129,96, 133,28, 134,87, 142,38, 153,43, 167,99, 170,96, 172,81, LCMS MH = 381; Anál calc. para $C_{21}H_{20}N_2O_5$ + 0,3 $H_2O$: C, 65,38;

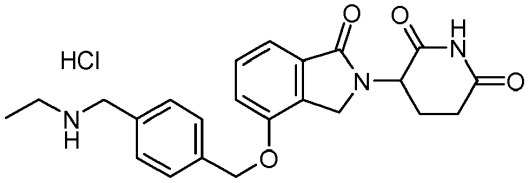
H, 5,38; N, 7,26, Observado: C, 65,44; H, 5,43; N, 7,29.

5.172 SAL DEL ÁCIDO 3-[4-(4-DIETILAMINOMETIL-BENCILOXI)-1-OXO-1,3-DIHIDRO-ISOINDOL-2-IL]-PIPERIDIN-2,6-DIONA FÓRMICO



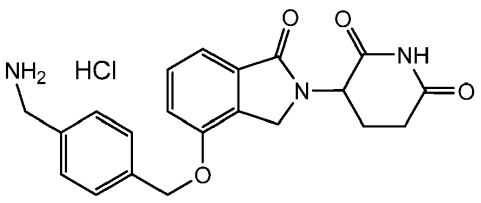

A una solución agitada de 5-amino-4-(4-hidroxi-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (0,50 g, 1,72 mmol) en DMF (10 ml), se le añadieron carbonato potásico (0,24 g, 1,72 mmol) y (4-bromometil-bencil)-dietil-amina (0,88 g, 2,42 mmol) en DMF (3 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche y se calentó a 70 ºC durante tres horas. La mezcla se purificó por HPLC preparativa para dar sal del ácido 3-[4-(4-dietilaminometil-benciloxi)-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-piperidin-2,6-diona fórmico en forma de un sólido de color blanquecino (0,15 g, rendimiento del 20 %); HPLC: Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 mm, 5 µm, 1 ml/min, 240 nm, isocrática a 15/85 en 10 min (acetonitrilo/$H_3PO_4$ al 0,1 %), 7,31 min (95,5 %); p.f.: 210-212 ºC; 1H RMN (DMSO-d6) δ 0,98 (t, J = 7,1 Hz, 6H, 2CH3), 1,92 - 2,04 (m, 1H, CHH), 2,41 - 2,49 (m, 5H, 2CH2, CH), 2,53 - 2,63 (m, 1H, CHH), 2,83 - 2,98 (m, 1H, CHH), 3,56 (s, 2H, CH2), 4,21 - 4,47 (m, 2H, CH2), 5,11 (dd, J = 5,1, 13,2 Hz, 1H, NCH), 5,22 (s, 2H, CH2), 7,29 - 7,39 (m, 4H, Ar), 7,40 - 7,53 (m, 3H, Ar), 10,97 (s a, 1H, NH); 13C RMN (DMSO-d6) δ 11,95, 22,83, 31,68, 45,59, 46,52, 52,06, 56,93, 69,93, 115,46, 115,70, 128,07, 129,14, 130,29, 130,42, 133,77, 135,48, 139,85, 153,98, 168,49, 171,45, 173,31; LCMS MH = 436; Anál. Calc. para C25H29N3O4 2,5HCOOH.: C, 59,99; H, 6,22; N, 7,63; Observado: C, 51,24; H, 5,88; N, 6,38.

5.173 CLORHIDRATO DE 3-[4-(4-ETILAMINOMETIL-BENCILOXI)-1-OXO-1,3-DIHIDRO-ISOINDOL-2-IL]-PIPERIDIN-2,6-DIONA




Se añadió etil amina (4,24 ml, 8,48 mmol, 2,0 M en THF) a una solución agitada de éster metílico del ácido 4-carbamoil-4-[4-(4-clorometil-benciloxi)-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-butírico (0,73 g, 1,70 mmol) en acetonitrilo (15 ml) a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se concentró y se cambió a DMF (10 ml). A la solución se le añadió carbonato potásico (0,23 g, 1,70 mmol), y la mezcla se calentó a 80 ºC durante tres horas. El disolvente se evaporó y después se agitó en HCl 2 M en éter (5 ml) durante una hora, se filtró y se agitó en cloruro de metileno (8 ml) durante dos horas, se filtró de nuevo y se secó en un horno de vacío para dar clorhidrato de 3-[4-(4-etilaminometil-benciloxi)-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-piperidin-2,6-diona en forma de un sólido de color blanco (0,126 g, rendimiento del 29 %); HPLC: Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 mm, 5 µm, 1 ml/min, 240 nm, gradiente de 10/90 a 95/5 en 5 min, isocrática a 95/5 en 5 min (acetonitrilo/$H_3PO_4$ al 0,1 %), 4,89 min (93,2 %); p.f.: 273-275 ºC; 1H RMN (DMSO-d6) δ 1,93 - 2,05 (m, 1H, CHH), 2,36 - 2,47 (m, 1H, CHH), 2,54 - 2,66 (m, 1H, CHH), 2,83 - 3,01 (m, 3H, CH2, CHH), 4,11 (t, J = 5,9 Hz, 2H, CH2), 4,22 - 4,51 (m, 2H, CH2), 5,11 (dd, J = 5,1, 13,2 Hz, 1H, NCH), 5,29 (s, 2H, CH2), 7,27 - 7,38 (m, 2H, Ar), 7,43 - 7,63 (m, 5H, Ar), 9,20 (s a, 2H, NH2Cl), 10,98 (s, 1H, NH); 13C RMN (DMSO-d6) δ 10,83, 22,38, 31,21, 41,63, 45,12, 49,11, 51,62, 69,01, 115,03, 115,33, 127,80, 129,81, 130,00, 130,10, 131,83, 133,35, 137,37, 153,30, 167,98, 170,98, 172,85; LCMS MH = 408; Anál. Calc. para C23H25N3O4 HCl + 0,5 H2O: C, 60,99; H, 6,01; N, 9,28; Cl, 7,83, Observado: C, 60,65; H, 6,01; N, 9,12; Cl, 7,66.

5.174 CLORHIDRATO DE 3-(4-(4-((CLOROAMINO)METIL)BENCILOXI)-1-OXOISOINDOLIN-2-IL)PIPERIDIN-2,6-DIONA

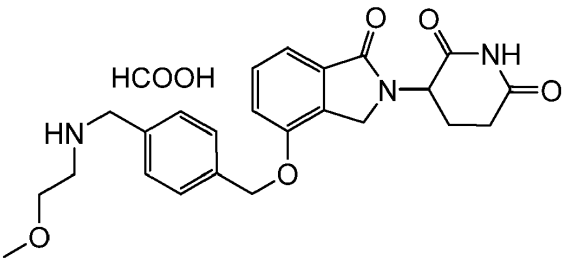



Etapa 1: A una mezcla de trifenilfosfina soportada con polímero (0,93 g, 3,54 mmol) y 5-amino-4-(4-hidroxi-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (0,47 g, 1,61 mmol) en THF (20 ml) enfriada a 0 ºC, se le añadió gota a gota DIAD (0,70 ml, 3,54 mmol). Después, se añadió éster terc-butílico del ácido 4-hidroximetil-bencil)-carbámico (0,46 g, 1,93 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 ºC durante 1 hora y después a temperatura ambiente

durante una noche. Después, la mezcla de reacción se filtró a través de celite. El celite se lavó con acetato de etilo (100 ml). El disolvente se evaporó. El residuo se purificó por ISCO ultrarrápida (columna 40 g, gradiente de EtOAc/Hexanos, 50/50 a 100/0 en 30 min, producto de elución a 80/20). El disolvente se evaporó y se obtuvo 5-amino-4-(4-(4-((*terc*-butoxicarbonilamino)metil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo en forma de un sólido transparente pegajoso (0,34 g, rendimiento del 41 %). Al sólido agitado en THF (15 ml) y enfriado a 0 ºC, se le añadió KO*t*Bu (0,07 g, 0,65 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 1,5 horas. A la mezcla de reacción se le añadió ácido acético (1 ml). Se añadió acetato de etilo (100 ml), y se lavó con una solución saturada de bicarbonato sódico (2 x 100 ml) y salmuera (100 ml), y se secó ($MgSO_4$). Después de la filtración del agente de secado, el disolvente se concentró para dar 4-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-4-iloxi)metil)bencilcarbamato de *terc*-butilo en forma de un sólido de color rosa claro (0,25 g, rendimiento del 81 %): HPLC: Waters Symmetry $C_{18}$, 5 µm, 3,9 x 150 mm, 1 ml/min, 240 nm, gradiente: acetonitrilo/$H_3PO_4$ al 0,1 %, 10/90 a 90/10 en 15 min, 90/10 durante 5 min, 12,06 min (98,12 %).

Etapa 2: En una solución de 4-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-4-iloxi)metil)bencilcarbamato de *terc*-butilo (0,10 g, 0,2 mmol) en THF (40 ml), se burbujeó gas HCl durante 15 minutos. Después, el disolvente se evaporó. Se añadió agua (10 ml) al residuo, y se filtró. El filtrado se concentró, y el residuo se agitó en éter durante una noche. Después, el sólido se filtró y se secó en un horno a 40 ºC para dar clorhidrato de 3-(4-(4-((cloroamino)metil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona en forma de un sólido de color blanco (0,08 g, rendimiento del 94 %); p.f.: 198-200 ºC; $^1$H RMN (DMSO-$d_6$) δ 1,86 - 2,12 (m, 1H, CHH), 2,34 - 2,49 (m, 1H, CHH), 2,53 - 2,69 (m, 1H, CHH), 2,81 - 3,05 (m, 1H, CHH), 4,02 (c, J = 5,6 Hz, 2H, $CH_2$), 4,27 (d, J = 17,6 Hz, 1H, CHH), 4,43 (d, J = 17,6 Hz, 1H, CHH), 5,11 (dd, J = 5,1, 13,2 Hz, 1H, CH), 5,28 (s, 2H, $CH_2$), 7,21 - 7,40 (m, 2H, Ar), 7,40 - 7,73 (m, 4H, Ar), 8,45 (s a, 3H, $NH_3Cl$), 10,97 (s, 1H, NH); $^{13}$C RMN (DMSO-$d_6$) δ 22,33, 31,18, 41,85, 45,09, 51,59, 69,01, 115,00, 115,28, 127,77, 129,06, 129,77, 129,97, 133,33, 133,75, 136,87, 153,26, 167,96, 170,96, 172,83; LCMS MH = 380; Anál. Calc. para $C_{21}H_{22}N_3O_4Cl$ + 1,5 $H_2O$: C, 56,95; H, 5,69; N, 9,49; Observado: C, 56,81; H, 5,61; N, 9,37.

5.175 FORMIATO DE 3-(4-(4-((2-METOXIETILAMINO)METIL)BENCILOXI)-1-OXOISOINDOLIN-2-IL)PIPERIDIN-2,6-DIONA

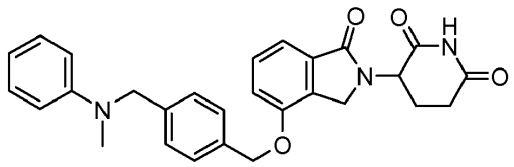



Etapa 1: A una solución de 5-amino-2-(4-(4-(clorometil) benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de terc-butilo (250 mg, 0,529 mmol) en acetonitrilo (10 ml), se le añadieron 2-metoxietanamina (0,068 ml, 0,793 mmol) y DIEA (0,138 ml, 0,793 mmol). La mezcla resultante se agitó a 50 ºC durante 1,5 horas, y después se añadió más cantidad de 2-metoxietanamina (150 µl). La temperatura se elevó a 60 ºC y la mezcla se agitó durante 2,5 horas más. La mezcla de reacción se concentró al vacío usando un evaporador rotatorio para dar 5-amino-2-(4-(4-((2-metoxietilamino)metil) benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de terc-butilo en forma de una espuma de color blanco (295 mg, se asume un rendimiento teórico). LCMS MH = 512. El sólido se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 2: Se recogió 5-amino-2-(4-(4-((2-metoxietilamino)metil) benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de terc-butilo (0,528 mmol, se asume un rendimiento teórico de la etapa anterior) en THF seco (5 ml). A la suspensión agitada a temperatura ambiente se le añadió gota a gota KO*t*Bu (0,581 ml, 0,581 mmol, 1,0 M en THF). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y después se añadió más cantidad de KO*t*Bu (176 µl). La mezcla se agitó durante una noche a temperatura ambiente, después se trató con más cantidad de KO*t*Bu (176 µl). Después de 6 horas, se añadió una porción final de KO*t*Bu, y la mezcla se agitó durante 2 horas. La mezcla de reacción se inactivó por transferencia a una solución 2 M de ácido fórmico en MeCN en un baño de hielo. La mezcla se concentró al vacío usando un evaporador rotatorio para dar un aceite que se disolvió en DMF mínima y se purificó por inyección en una columna para HPLC preparativa C-18. El producto se eluyó con un gradiente de acetonitrilo/agua (ácido fórmico al 0,1 % en ambas fases móviles, MeCN del 5 % al 30 % durante 12 minutos) y las fracciones se recogieron por activación de masas. Las fracciones deseadas se combinaron y se concentraron al vacío, y el agua residual se liofilizó para dar 3-(4-(4-((2-metoxietilamino)metil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona formiato en forma de un sólido de color blanco (80 mg, rendimiento del 35 %): HPLC: Waters Symmetry $C_{18}$, 5 µm, 3,9 x 150 mm, 1 ml/min, 240 nm, grad. del 5 % al 95 % en 10 min, acetonitrilo/$H_3PO_4$ al 0,1 %, 5,64 min (95,6 %); p.f.: 200-202 ºC; $^1$H RMN (DMSO-$d_6$) δ 1,89 - 2,06 (m, 1H, CHH), 2,35 - 2,48 (m, 1H, CHH), 2,52 - 2,62 (m, 1H, CHH), 2,65 (t, J = 5,6 Hz, 2H, $CH_2$), 2,82 - 3,01 (m, 1H, CHH), 3,23 (s, 3H, $OCH_3$), 3,40 (t, J = 5,7 Hz, 2H, $CH_2O$), 3,73 (s, 2H, $CH_2N$), 4,28 (d, J = 17,6 Hz, 1H, CHH), 4,42 (d, J = 17,4 Hz, 1H, CHH), 5,01 - 5,16 (m, 1H, CH), 5,22 (s, 2H, $CH_2O$), 7,23-7,39 (m, 4H, Ar), 7,40 - 7,55 (m, 3H, Ar), 8,07 - 8,55 (m, 1H, HCOOH), 10,39 - 11,40 (m,

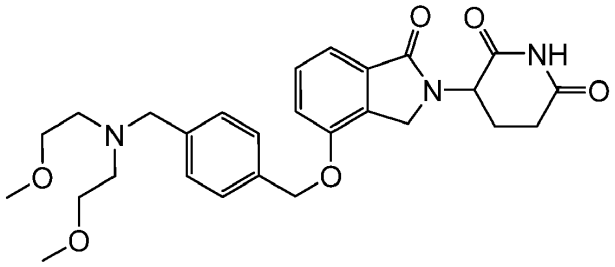
1H, NH); $^{13}$C RMN (DMSO-$d_6$) δ 22,31, 31,18, 45,07, 47,62, 51,56, 52,33, 57,95, 69,41, 71,33, 114,97, 115,18, 127,61, 128,09, 129,77, 129,95, 133,28, 134,92, 140,17, 153,45, 167,99, 170,95, 172,81; LCMS MH = 438; Anál calc. para $C_{24}H_{27}N_3O_5 \cdot HCOOH$ + 2,8 $H_2O$: C, 56,24; H, 6,53; N, 7,87, Observado: C, 56,13; H, 6,18; N, 7,75.

5.176 3-(4-{4-[(METIL-FENIL-AMINO)-METIL]-BENCILOXI}-1-OXO-1,3-DIHIDRO-ISOINDOL-2-IL)-PIPERIDIN-2,6-DIONA



Se añadió N-metilanilina (0,55 ml, 5,00 mmol) a una solución agitada de 5-amino-4-(4-(4-(clorometil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (0,72 g, 1,67 mmol) en DMF (15 ml). La mezcla se agitó a 50 ºC durante dos días. A la mezcla se le añadió carbonato potásico (0,23 g, 1,67 mmol), y la mezcla se calentó a 70 ºC durante una noche. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se purificó sobre una columna de gel de sílice (gradiente de $CH_2Cl_2$/EtOAc de EtOAc al 5 % en $CH_2Cl_2$ al 50 %) para dar 3-(4-{4-[(Metil-fenil-amino)-metil]-benciloxi}-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piperidin-2,6-diona en forma de un sólido de color blanco (0,29 g, rendimiento del 37 %); HPLC: Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 mm, 5 µm, 1 ml/min, 240 nm, gradiente de 10/90 a 95/5 en 5 min, isocrática a 95/5 en 5 min (acetonitrilo/$H_3PO_4$ al 0,1 %): 6,20 min (98,4 %); p.f.: 201-203 ºC. 1H RMN (DMSO-d6) δ 1,91 - 1,98 (m, 1H, CHH), 2,35 - 2,47 (m, 1H, CHH), 2,53 - 2,62 (m, 1H, CHH), 2,82-2,97 (m, 1H, CHH), 3,01 (s, 3H, CH3), 4,19 - 4,45 (m, 2H, CH2), 4,57 (s, 2H, CH2), 5,10 (dd, J = 5,2, 13,3 Hz, 1H, NCH), 5,20 (s, 2H, CH2), 6,60 (t, J = 7,3 Hz, 1H, Ar), 6,70 (dd, J = 0,9, 8,9 Hz, 2H, Ar), 7,09 - 7,18 (m, 2H, Ar), 7,22 (d, J = 8,1 Hz, 2H, Ar), 7,29 - 7,36 (m, 2H, Ar), 7,39 - 7,53 (m, 3H, Ar), 10,96 (s, 1H, NH); 13C RMN (DMSO-d6) δ 22,33, 31,20, 38,60, 45,09, 51,56, 55,05, 69,36, 111,99, 114,92, 115,21, 115,84, 126,85, 127,97, 128,95, 129,81, 129,95, 133,29, 134,95, 139,02, 148,97, 153,48, 168,01, 170,96, 172,83; LCMS MH = 470; Anál. Calc. para C28H27N3O4 + 0,3 H2O: C, 70,81; H, 5,86; N, 8,85; Observado: C, 70,51; H, 5,66; N, 8,71.

5.177 3-(4-(4-((BIS(2-METOXIETIL)AMINO)METIL)BENCILOXI)-1-OXOISOINDOLIN-2-IL)PIPERIDIN-2,6-DIONA

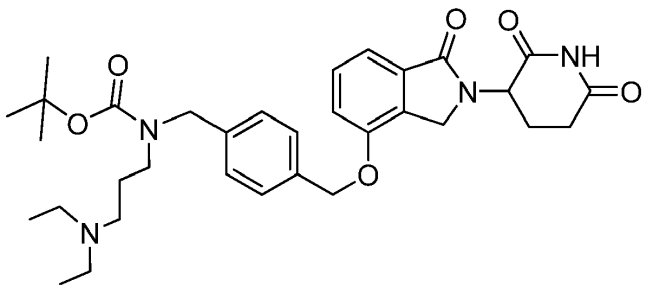


Etapa 1: A una solución de 5-amino-2-(4-(4-(clorometil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de terc-butilo (250 mg, 0,529 mmol) en acetonitrilo (10 ml), se le añadieron bis(2-metoxietil)amina (106 mg, 0,793 mmol) y *N*,*N*-diisopropiletilamina (0,138 ml, 0,793 mmol). La mezcla resultante se agitó a 60 ºC durante 2 días. La mezcla se concentró al vacío usando un evaporador rotatorio y se secó adicionalmente en un horno de vacío durante una noche para dar 5-amino-2-(4-(4-((bis(2-metoxietil)amino)metil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de terc-butilo en forma de un aceite de color ámbar (320 mg). El aceite se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 2: Se recogió 5-amino-2-(4-(4-((bis(2-metoxietil)amino)metil) benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de terc-butilo (0,528 mmol, se asume un rendimiento teórico de la etapa anterior) en THF seco (5 ml). A la suspensión agitada a temperatura ambiente, se añadió gota a gota KO*t*Bu (0,581 ml, 0,581 mmol, 1,0 M en THF). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 48 horas, después se añadió más cantidad de KO*t*Bu (200 µl, 0,2 mmol) a la reacción, y la mezcla se agitó durante 3 horas. Se añadió otra porción de KO*t*Bu (400 µl, 0,4 mmol) (utilizado un total de 1,18 mmol de KO*t*Bu). Después de aproximadamente 15 minutos, el análisis por LCMS indicó que la ciclación estaba completa. La mezcla de reacción se enfrió a 0 ºC y se inactivó con ácido fórmico (500 µl) y se concentró usando un evaporador rotatorio para dar un residuo oleoso, que se disolvió en $H_2O$ y DMF (2 ml/6 ml) y se filtró en un filtro de jeringa (0,2 µl de polipropileno). El filtrado se purificó por inyección en una columna para HPLC preparativa C-18. El producto se eluyó con un gradiente de acetonitrilo/agua (ácido fórmico al 0,1 % en ambas fases móviles, MeCN del 5 % al 30 % durante 12 minutos) y las fracciones se recogieron por activación de masas. Las fracciones deseadas se combinaron y se concentraron al vacío y el agua residual se liofilizó para dar 3-(4-(4-((bis(2-metoxietil)amino)metil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona en forma de un sólido de color blanquecino (110 mg, rendimiento del 42 % para la etapa 1 y la etapa 2): HPLC: Waters Symmetry $C_{18}$, 5 µm, 3,9 x 150 mm, 1 ml/min, 240 nm, 20/80 de acetonitrilo/$H_3PO_4$ al 0,1 %, 3,22 min (95,4 %); p.f.: 105-107 ºC; $^1$H RMN (DMSO-$d_6$) δ 1,89-2,05 (m, 1H, CHH), 2,35 - 2,48 (m, 1H, CHH), 2,52 - 2,60 (m, 1H, CHH), 2,62 (t, J = 6,1 Hz, 4H, $_2$ x $CH_2$), 2,80 - 2,99 (m, 1H, CHH), 3,20 (s, 6H, $_2$ x $CH_3$), 3,39 (t, J = 6,1 Hz, 4H, $_2$ x $CH_2$), 3,62 (s, 2H, $CH_2$), 4,25 (d, J =

17,6 Hz, 1H, CHH), 4,42 (d, J = 17,4 Hz, 1H, CHH), 5,11 (dd, J = 5,2, 13,1 Hz, 1H, CHH), 5,22 (s, 2H, $CH_2O$), 7,28 - 7,37 (m, 4H, Ar), 7,38 - 7,53 (m, 3H, Ar), 10,97 (s a, 1H, NH); $^{13}C$ RMN (DMSO-$d_6$) δ 22,33, 31,18, 45,07, 51,55, 52,99, 57,98, 58,52, 69,44, 70,57, 114,97, 115,18, 127,55, 128,52, 129,77, 129,93, 133,27, 134,95, 139,67, 153,48, 167,99, 170,95, 172,81; Anál calc. para $C_{27}H_{33}N_3O_6 \cdot$ + 0,7 HCOOH + 2 $H_2O$: C, 59,01; H, 6,86; N, 7,45, Observado: C, 58,72; H, 6,49; N, 7,32.

5.178 3-(DIETILAMINO)PROPIL(4-((2-(2,6-DIOXOPIPERIDIN-3-IL)-1-OXOISOINDOLIN-4-ILOXI)METIL)BENCIL)CARBAMATO DE *TERC*-BUTILO

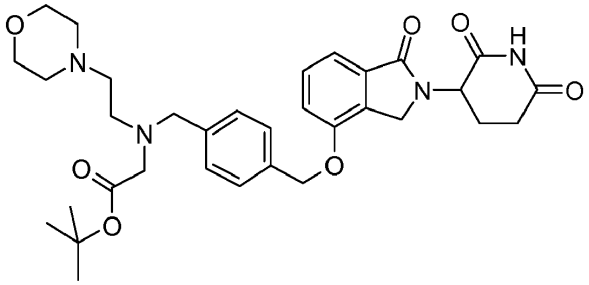


Etapa 1: En un matraz de fondo redondo se añadió 5-amino-4-(4-(4-(clorometil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (1,0 g, 2,321 mmol) en acetonitrilo (Volumen: 30 ml) para dar una solución incolora. Se añadió N1,N1-dietilpropano-1,3-diamina (0,907 g, 6,96 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante el fin de semana. La reacción se concentró en un evaporador rotatorio. El aceite resultante se usó en la siguiente etapa sin purificación.

Etapa 2: A la solución en $CH_2Cl_2$ (30 ml) de 5-amino-4-(4-(4-((3-(dietilamino)propilamino)metil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (1,218 g, 2,32 mmol), se le añadió $BOC_2O$ (2,70 ml, 11,61 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró y se purificó sobre una columna de gel de sílice eluida con cloruro de metileno y metanol para dar 5-amino-4-(4-(4-((terc-butoxicarbonil(3-(dietilamino)propil)amino)metil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo en forma de un aceite transparente (500 mg, 35 %).

Etapa 3: A la solución en THF (20 ml) de 5-amino-4-(4-(4-((terc-butoxicarbonil(3-(dietilamino)propil)amino)metil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (0,5 g, 0,80 mmol), se le añadió terc-butóxido potásico (0,090 g, 0,80 mmol). La mezcla se agitó a 0 ºC durante 10 minutos y se inactivó añadiendo HCl 1 N (2 ml) seguido de $NaHCO_3$ saturado (15 ml) y EtOAc (30 ml). La mezcla se extrajo y se separó. La capa orgánica se lavó con salmuera y se concentró en un evaporador rotatorio. El aceite resultante se purificó sobre una columna de gel de sílice y se eluyó con $CH_2Cl_2$/MeOH para dar 3-(dietilamino)propil(4-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-4-iloxi)metil)bencil)carbamato de terc-butilo en forma de un sólido de color blanco se obtuvo (0,23 g, 49 %). p.f.: 140-142 ºC. HPLC: Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 mm, 5 micrómetros,1 ml/min, 240 nm, gradiente de acetonitrilo/$H_3PO_4$ al 0,1 % en $H_2O$ de 5/95 a 100/0 en 5 min y mantenido a 100/0 durante 5 min: $t_R$ = 5,15 min (95 %). $^1H$ RMN (DMSO-$d_6$) δ 0,89 (t, J = 7,2 Hz, 6H, $CH_3$, $CH_3$), 1,29 - 1,47 (m, 9H, $CH_3$, $CH_3$, $CH_3$), 1,48 - 1,62 (m, 2H, $CH_2$), 1,89 - 2,06 (m, 1H, CHH), 2,29 (t, J = 7,0 Hz, 2H, $CH_2$), 2,37 (c, J = 7,2 Hz, 4H, $CH_2$, $CH_2$), 2,42 - 2,47 (m, 1H, CHH), 2,54 - 2,63 (m, 1H, CHH), 2,80 - 2,98 (m, 1H, CHH), 3,00 - 3,23 (m, 2H, $CH_2$), 4,03 - 4,61 (m, 4H, $CH_2$,$CH_2$), 4,95 - 5,18 (m, 1H, NCH), 5,23 (s, 2H, $CH_2$), 7,12 - 7,38 (m, 4H, Ar), 7,39 - 7,65 (m, 3H, Ar), 10,97 (s, 1H, NH). $^{13}C$ RMN (DMSO-$d_6$) δ 11,52, 28,01, 31,16, 45,06, 46,01, 49,58, 51,55, 69,29, 78,64, 114,94, 115,20, 127,29, 127,83, 129,77, 129,93, 133,28, 135,30, 138,66, 153,42, 167,99, 170,95, 172,81; LCMS MH = 593. Anál calc. para $C_{33}H_{44}N_4O_6$ + 0,1 $H_2O$: C, 66,87; H, 7,49; N, 9,42; Observado: C, 66,40; H, 7,43; N, 9,27.

5.179 ÉSTER TERC-BUTÍLICO DEL ÁCIDO [{4-[2-(2,6-DIOXO-PIPERIDIN-3-IL)-1-OXO-2,3-DIHIDRO-1H-ISOINDOL-4-ILOXIMETIL]-BENCIL}-2-MORFOLIN-4-IL-ETIL)-AMINO]-ACÉTICO



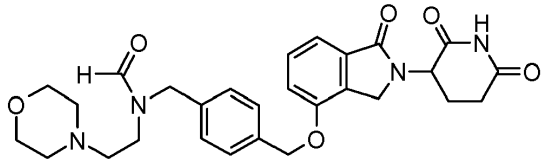
Etapa 1: A una solución incolora agitada de 5-amino-4-(4-(4-(clorometil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (1,18 g, 2,75 mmol) en acetonitrilo (15 ml), se le añadió 2-morfolinoetanamina (1,08 ml, 8,24 mmol). La mezcla de reacción se volvió inmediatamente una solución de color verde claro. La reacción se agitó

a temperatura ambiente durante una noche. La solución se evaporó para dar un aceite de color verde claro, que no se caracterizó adicionalmente y se usó en la siguiente etapa sin purificación.

Etapa 2: A una solución agitada de 5-amino-4-(4-(4-((2-morfolinoetilamino)metil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (1,442 g, 2,75 mmol) en diclorometano (15 ml), se le añadió dicarbonato de di-terc-butilo (1,80 g, 8,25 mmol). El peso del MP limitante se asumió en 1,44 g, que era el rendimiento teórico de la etapa anterior. El aceite se purificó sobre una columna de gel de sílice ($MeOH/CH_2Cl_2$, gradiente del 1 % al 9 % en 50 min) para dar éster metílico del ácido 4-[4-(4-{[terc-Butoxicarbonilmetil-(2-morfolin-4-il-etil)-amino]-metil}-benciloxi)-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-4-carbamoil-butírico en forma de un sólido oleoso (0,88 g, 51 % en dos etapas).

Etapa 3: A una solución agitada de 5-amino-4-(4-(4-((terc-butoxicarbonil(2-morfolinoetil)amino)metil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (0,36 g, 0,58 mmol) en THF (10 ml) a 0 ºC, se le añadió 2-metilpropan-2-olato potásico (0,07 g, 0,58 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante diez minutos y se inactivó con HCl 1 N (2 ml) para dar una solución incolora transparente. Se neutralizó con bicarbonato sódico saturado (a pH = 7) para dar una mezcla turbia, que se extrajo con acetato de etilo (2 x 20 ml). La fase de acetato de etilo se concentró y se purificó sobre una columna de gel de sílice ($MeOH/CH_2Cl_2$, gradiente del 1 % al 5 % en 30 min) para dar éster terc-butílico del ácido [{4-[2-(2,6-Dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-iloximetil]-bencil}-(2-morfolin-4-il-etil)-amino]-acético en forma de un sólido de color blanco espumoso (0,21 g, rendimiento del 62 %); HPLC: Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 mm, 5 µm, 1 ml/min, 240 nm, gradiente de 10/90 a 95/5 en 5 min, isocrática a 95/5 en 5 min (acetonitrilo/$H_3PO_4$ al 0,1 %), 5,38 min (97,4 %); p.f.: 110-112 ºC; $^1$H RMN (DMSO-$d_6$) δ 1,29 - 1,49 (m, 9H, $3CH_3$), 1,92 - 2,05 (m, 1H, CHH), 2,25 - 2,39 (m, 6H, $3CH_2$), 2,44 (dd, J = 4,5, 13,0 Hz, 1H, CHH), 2,53 - 2,64 (m, 1H, CHH), 2,83 - 3,00 (m, 1H, CHH), 3,15 - 3,29 (m, 2H, $CH_2$), 3,52 (t, J = 4,6 Hz, 4H, $2CH_2$), 4,19-4,49 (m, 4H, $CH_2$, $CH_2$), 5,11 (dd, J = 5,1, 13,2 Hz, 1H, NCH), 5,23 (s, 2H, $CH_2$), 7,23 - 7,37 (m, 4H, Ar), 7,41 - 7,53 (m, 3H, Ar), 10,97 (s, 1H, NH); $^{13}$C RMN (DMSO-$d_6$) δ 22,36, 28,02, 31,21, 43,30, 45,09, 49,37, 50,05, 51,58, 53,33, 55,95, 56,39, 66,17, 69,32, 78,84, 115,00, 115,23, 127,39, 127,83, 129,78, 129,97, 133,31, 135,30, 138,56, 153,43, 155,02, 168,01, 170,96, 172,83 (2 picos adicionales en la región alquilo posiblemente de los dos átomos alquilo cercanos al átomo de nitrógeno de amida debido al rotámero); LCMS MH = 593; Anál. Calc. para $C_{32}H_{40}N_4O_7$ + 0,1 $H_2O$: C, 64,65; H, 6,82; N, 9,42, Observado: C, 64,31; H, 6,82; N, 9,24.

5.180 N-{4-[2-(2,6-DIOXO-PIPERIDIN-3-IL)-1-OXO-2,3-DIHIDRO-1H-ISOINDOL-4-ILOXIMETIL]-BENCIL}-N-(2-MORFOLIN-4-IL-ETIL)-FORMAMIDA



Etapa 1: A una solución incolora agitada de 5-amino-4-(4-(4-(clorometil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (1,18 g, 2,75 mmol) en acetonitrilo (15 ml), se le añadió 2-morfolinoetanamina (1,08 ml, 8,24 mmol). La mezcla de reacción se volvió inmediatamente una solución de color verde claro. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La solución de reacción se evaporó para dar un aceite de color verde claro, que no se caracterizó adicionalmente y se usó en la siguiente etapa sin purificación.

Etapa 2: A una solución agitada de 5-amino-4-(4-(4-((2-morfolinoetilamino)metil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (1,442 g, 2,75 mmol) en diclorometano (15 ml), se le añadió dicarbonato de di-terc-butilo (1,80 g, 8,25 mmol). El peso del MP limitante se asumió en 1,44 g, que era el rendimiento teórico de la etapa anterior. El aceite se purificó sobre una columna de gel de sílice ($MeOH/CH_2Cl_2$, gradiente del 1 % al 9 % en 50 min) para dar éster metílico del ácido 4-[4-(4-{[terc-Butoxicarbonilmetil-(2-morfolin-4-il-etil)-amino]-metil}-benciloxi)-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-4-carbamoil-butírico en forma de un sólido oleoso (0,88 g, rendimiento del 51 % en dos etapas).

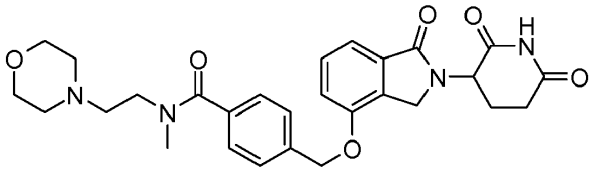
Etapa 3: A una solución agitada de 5-amino-4-(4-(4-((terc-butoxicarbonil(2-morfolinoetil)amino)metil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (0,36 g, 0,58 mmol) en THF (10 ml) a 0 ºC, se le añadió 2-metilpropan-2-olato potásico (0,07 g, 0,58 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante diez minutos y se inactivó con HCl 1 N (2 ml) para dar una solución incolora transparente. Se neutralizó con bicarbonato sódico saturado (4 ml a pH = 7) para dar una mezcla turbia, que se extrajo con acetato de etilo (2 x 20 ml). La fase de acetato de etilo se concentró y se purificó sobre una columna de gel de sílice ($MeOH/CH_2Cl_2$, gradiente del 1 % al 5 % en 30 min) para dar éster terc-butílico del ácido [{4-[2-(2,6-Dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-iloximetil]-bencil}-(2-morfolin-4-il-etil)-amino]-acético en forma de un sólido espumoso (0,213 g, rendimiento del 62 %); HPLC: Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 mm, 5 µm, 1 ml/min, 240 nm, gradiente de 10/90 a 95/5 en 5 min, isocrática a 95/5 en 5 min (acetonitrilo/$H_3PO_4$ al 0,1 %), 5,38 min (97,4 %); p.f.: 110-112 ºC; $^1$H RMN (DMSO-$d_6$) δ 1,29 - 1,49 (m, 9H, $3CH_3$), 1,92 - 2,05 (m, 1H, CHH), 2,25 - 2,39 (m, 6H, $3CH_2$), 2,44 (dd, J = 4,5, 13,0 Hz, 1H, CHH), 2,53 - 2,64 (m, 1H, CHH), 2,83 - 3,00 (m, 1H, CHH), 3,15 - 3,29 (m, 2H, $CH_2$), 3,52 (t, J = 4,6 Hz, 4H, $2CH_2$), 4,19 - 4,49 (m, 4H, $CH_2$, $CH_2$), 5,11 (dd, J = 5,1, 13,2 Hz, 1H, NCH), 5,23 (s, 2H, $CH_2$), 7,23 - 7,37 (m, 4H, Ar), 7,41 - 7,53 (m, 3H, Ar), 10,97 (s, 1H, NH); $^{13}$C RMN (DMSO-$d_6$) δ 22,36, 28,02, 31,21, 43,30, 45,09, 49,37, 50,05, 51,58, 53,33, 55,95, 56,39, 66,17,

69,32, 78,84, 115,00, 115,23, 127,39, 127,83, 129,78, 129,97, 133,31, 135,30, 138,56, 153,43, 155,02, 168,01, 170,96, 172,83 (2 picos adicionales en la región alquilo posiblemente de los dos átomos alquilo cercanos al átomo de nitrógeno de amida debido al rotámero); LCMS MH = 593; Anál. Calc. para $C_{32}H_{40}N_4O_7$ + 0,1 $H_2O$: C, 64,65; H, 6,82; N, 9,42, Observado: C, 64,31; H, 6,82; N, 9,24.

Etapa 5: A una solución agitada de 4-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-4-iloxi)metil)bencil(2-morfolinoetil)carbamato de terc-butilo (0,42 g, 0,71 mmol) en diclorometano (5 ml), se le añadió HCl 2 M/éter (4 ml). Se formó casi inmediatamente un precipitado de color blanco. La suspensión se agitó durante una noche y se filtró para dar un sólido de color blanco, que se purificó por HPLC prep. para dar un aceite transparente (0,22 g, rendimiento del 58 %). Se encontró que era una mezcla del producto deseado (16 % por H RMN) y la amida en el bencil NH con ácido fórmico (84 % por H RMN).

Etapa 6: A una mezcla agitada de 3-(4-(4-((2-morfolinoetilamino)metil) benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona (0,04 g, 0,08 mmol) en diclorometano (3 ml) a temperatura ambiente, se le añadió formiato de etilo (6,04 µl, 0,075 mmol). Se agitó durante una hora, y se añadieron 0,12 ml de formiato de etilo y se agitó durante seis horas. La mezcla se evaporó para dar un sólido de color blanco, al que se le añadió éter dietílico (5 ml), se agitó y se evaporó de nuevo para dar un sólido de color blanco. Se agitó en acetato de etilo (2 ml) y se evaporó. Se repitió dos veces más (añadiendo 2 ml de EtOAc y después se evaporó). El sólido de color blanco resultante se secó en un horno de vacío durante una noche para dar N-{4-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-iloximetil]-bencil}-N-(2-morfolin-4-il-etil)-formamida en forma de un sólido de color blanco (0,16 g, rendimiento del 79 %); HPLC: Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 mm, 5 µm, 1 ml/min, 240 nm, gradiente de 10/90 a 95/5 en 5 min, isocrática a 95/5 en 5 min (acetonitrilo/$H_3PO_4$ al 0,1 %), 5,23 min (95,4 %); p.f.: 216-218 ºC; $^1$H RMN (DMSO-$d_6$) δ 1,91 - 2,05 (m, 1H, CH), 2,23 - 2,36 (m, 6H, $CH_2$, $CH_2$, $CH_2$), 2,36 - 2,47 (m, 1H, CH), 2,53 - 2,66 (m, 1H, CH), 2,83 - 3,00 (m, 1H, CH), 3,20 (t, J = 6,6 Hz, 1H, CH), 3,27 (t, J = 6,0 Hz, 1H, CH), 3,51 (t, J = 4,6 Hz, 4H, $ch_2$, $ch_2$), 4,20 - 4,46 (m, 2H, $CH_2$), 4,50 (d, J = 5,1 Hz, 2H, $CH_2$), 5,11 (dd, J = 5,2, 13,3 Hz, 1H, NCH), 5,24 (d, J = 6,8 Hz, 2H, $CH_2$), 7,24-7,37 (m, 4H, ArH), 7,41 - 7,54 (m, 3H, ArH), 8,15 (s, 0,5H, HCON, debido al rotámero), 8,29 (s, 0,5H, HCON, debido al rotámero), 10,97 (s, 1H, NH); $^{13}$C RMN (DMSO-$d_6$) δ 22,36, 31,20, 38,09, 43,31, 44,74, 45,08, 50,21, 51,58, 53,14, 55,02, 56,11, 66,11, 66,17, 69,29, 115,01, 115,24, 127,78, 127,85, 127,99, 129,79, 129,97, 133,31, 135,47, 136,05, 137,11, 137,36, 153,41, 163,00, 163,31, 167,99, 170,96, 172,83 (4 picos adicionales en la región aromática y 6 picos adicionales en la región alquilo debido al rotámero); LCMS MH = 521; Anál. Calc. para $C_{28}H_{32}N_4O_6$ + 0,6 $H_2O$: C, 63,29; H, 6,30; N, 10,54, Observado: C, 63,06; H, 6,24; N, 10,35.

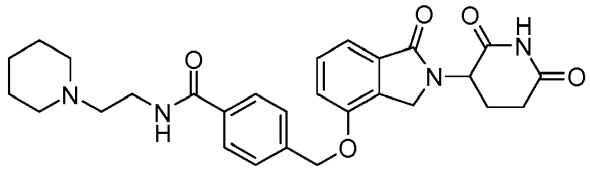
5.181 4-((2-(2,6-DIOXOPIPERIDIN-3-IL)-1-OXOISOINDOLIN-4-ILOXI)METIL)-N-METIL-N-(2-MORFOLINOETIL)BENZAMIDA



Etapa 1: Se añadió cloruro de 4-(clorometil)benzoílo (655 mg, 3,47 mmol) a la solución agitada de N-metil-2-morfolinoetanamina (500 mg, 3,47 mmol) en acetonitrilo (20 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos y la reacción se completó. A la mezcla de reacción se le añadió $NaHCO_3$ (ac. sat. 30 ml). La solución se extrajo con EtOAc (40 ml x 3). Las capas orgánicas se combinaron y se secaron por $MgSO_4$. La mezcla se filtró y se concentró para dar 4-clorometil-N-metil-N-(2-morfolin-4-il-etil)-benzamida en forma de un aceite de color pardo claro (1,0 g, rendimiento en bruto del 97 %): LCMS MH = 297; $^1$H RMN (DMSO-$d_6$) d 2,07 - 2,25 (m, 2H, $CH_2$), 2,32 - 2,47 (m, 2H, $CH_2$), 2,82 - 3,01 (m, 3H, $CH_2$), 3,31 (s, 3H, $CH_3$), 3,39 - 3,67 (m, 5H, $CH_2$), 4,80 (s, 2H, $CH_2$), 7,39 (d, J = 8,1 Hz, 2H, Ar), 7,49 (d, J = 8,1 Hz, 2H, Ar).

Etapa 2: A la mezcla agitada de 5-amino-4-(4-hidroxi-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (400 mg, 1,369 mmol), 4-(clorometil)-N-metil-N-(2-morfolino etil)benzamida (406 mg, 1,369 mmol) y $K_2CO_3$ (189 mg, 1,369 mmol) en DMF (10 ml), se le añadió DIPEA (0,239 ml, 1,369 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 días y después se calentó a 50 ºC durante 24 horas antes de añadirse $K_2CO_3$ (100 mg, 0,82 mmol) y se calentó a 80 ºC durante 3,5 horas. La mezcla de reacción combinada con otro lote de reacción con 5-amino-4-(4-hidroxi-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (100 mg, 0,34 mmol) se concentró y se purificó por cromatografía ISCO para dar 4-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-4-iloxi)metil)-N-metil-N-(2-morfolinoetil)benzamida en forma de un sólido de color blanco (135 mg, rendimiento del 15 %): HPLC: Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 mm, 5 µm, 1 ml/min, 240 nm, 20/80, (acetonitrilo/$H_3PO_4$ al 0,1 %), 2,11 min (98 %); p.f.: 120-122 ºC; $^1$H RMN (DMSO-$d_6$) δ 1,96-2,09 (m, 1H, CHH), 2,28 - 2,37 (m, 4H, $CH_2$, $CH_2$), 2,39 - 2,46 (m, 1H, CHH), 2,44 - 2,52 (m, 2H, $CH_2$), 2,54 - 2,66 (m, 1H, CHH), 2,79 - 2,91 (m, 1H, CHH), 2,94 (s, 3H, $CH_3$), 3,44 (t, J = 6,4 Hz, 2H, $CH_2$), 3,52 (t, J = 4,7 Hz, 4H, $CH_2$, $CH_2$), 4,32 (d, J = 17,2 Hz, 1H, CHH), 4,43 (d, J = 17,2 Hz, 1H, CHH), 5,04 (dd, J = 5,3, 13,0 Hz, 1H, CHH), 5,28 (s, 2H, $CH_2$), 7,24 - 7,57 (m, 7H, Ar), 10,62 (s, 1H, NH); $^{13}$C RMN (DMSO-$d_6$) δ 22,36, 31,16, 37,28, 43,50, 45,06, 51,56, 53,28, 55,04, 66,16, 69,03, 114,99, 115,32, 126,87, 127,29, 129,78, 129,96, 133,33, 136,39, 137,66, 153,32, 167,96, 170,95, 172,81; LCMS MH = 521; Anál. Calc. para $C_{28}H_{32}N_4O_6$ + 1,3 $H_2O$: C, 61,82; H, 6,41; N, 10,30; Observado: C,61,73 ; H,6,29; N,10,11.

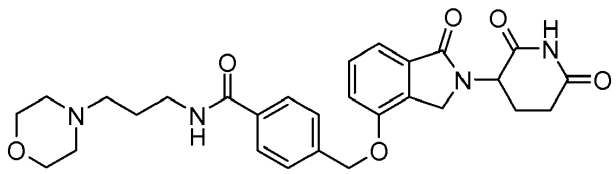
5.182 4-((2-(2,6-DIOXOPIPERIDIN-3-IL)-1-OXOISOINDOLIN-4-ILOXI)METIL)-N-(2-(PIPERIDIN-1-IL)ETIL)BENZAMIDA



Etapa 1: Se añadió cloruro de 4-(clorometil)benzoílo (1,474 g, 7,80 mmol) a la solución agitada de 2-(piperidin-1-il)etanamina (1 g, 7,80 mmol) en acetonitrilo (20 ml) a temperatura ambiente. La solución transparente resultante se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos y la reacción se completó. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (50 ml) y se extrajo con $NaHCO_3$ (ac. sat. 30 ml). La capa acuosa se extrajo de nuevo con EtOAc (2 x 25 ml). Las capas orgánicas se combinaron y se secaron por $MgSO_4$. La mezcla se filtró y se concentró para dar 4-clorometil-N-(2-piperidin-1-il-etil)-benzamida en forma de un sólido de color pardo claro (2,46 g, rendimiento en bruto del 109 %): LCMS MH = 281; $^1$H RMN (DMSO-$d_6$) δ 1,29 - 1,57 (m, 6H, $CH_2$, $CH_2$, $CH_2$), 2,30 - 2,46 (m, 6H, $CH_2$, $CH_2$, $CH_2$), 3,26 - 3,45 (m, 2H, $CH_2$), 4,80 (s, 2H, $CH_2$), 7,51 (d, J = 8,3 Hz, 2H, Ar), 7,82 (d, J = 8,3 Hz, 2H, Ar), 8,40 (t, J = 5,5 Hz, 1H, NH).

Etapa 2: Se añadió $K_2CO_3$ (284 mg, 2,053 mmol) a la solución agitada de 5-amino-4-(4-hidroxi-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (600 mg, 2,053 mmol) y 4-(clorometil)-N-(2-(piperidin-1-il)etil)benzamida (576 mg, 2,053 mmol) en DMF (12 ml), seguido de la adición de DIPEA (0,359 ml, 2,053 mmol) a temperatura ambiente. La suspensión de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 días y se calentó a 50 ºC durante 1 día antes de añadir $K_2CO_3$ (120 mg, 0,87 mmol) a la reacción. La mezcla de reacción resultante se calentó a 80 ºC durante 3 h y la reacción se completó. La mezcla de reacción se acidificó por HCl (1 N, 8 ml) a pH = 3, A la solución transparente se le añadió $NaHCO_3$ (ac., sat., 8 ml) a pH = 8 antes de añadir diclorometano (40 ml) y salmuera (10 ml). La mezcla se extrajo y la capa acuosa se extrajo de nuevo con diclorometano (30 ml x 2). Las capas orgánicas se combinaron y se secaron por $MgSO_4$. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ISCO para dar un sólido de color blanco (220 mg). El sólido se disolvió en diclorometano (2 ml) y se eliminó por precipitación en EtOAC (10 ml). El sólido se filtró y se secó para dar 4-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-4-iloxi)metil)-N-(2-(piperidin-1-il)etil)benzamida en forma de un sólido de color blanco (205 mg, rendimiento del 19,8 %): HPLC: Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 mm, 5 µm, 1 ml/min, 240 nm, 20/80, (acetonitrilo/$H_3PO_4$ al 0,1 %), 2,91 min (97,6 %); p.f.: 220-222 ºC; $^1$H RMN (DMSO-$d_6$) δ 1,31 - 1,42 (m, 2H, $CH_2$), 1,43 - 1,56 (m, 4H, $CH_2$, $CH_2$), 1,92 - 2,06 (m, 1H, CHH), 2,30 - 2,47 (m, 7H, CHH, $CH_2$, $CH_2$, $CH_2$), 2,58 (d, J = 17,6 Hz, 1H, CHH), 2,82 - 3,00 (m, 1H, CHH), 3,34 - 3,40 (m, 2H, $CH_2$), 4,28 (d, 1H, CHH), 4,45 (d, J = 17,6 Hz, 1H, CHH), 5,12 (dd, J = 5,0, 13,1 Hz, 1H, CHH), 5,32 (s, 2H, $CH_2$), 7,26 - 7,37 (m, 2H, Ar), 7,42 - 7,52 (m, 1H, Ar), 7,56 (d, J = 8,3 Hz, 2H, Ar), 7,84 (d, J = 8,3 Hz, 2H, Ar), 8,38 (t, J = 5,6 Hz, 1H, NH), 10,98 (s, 1H, NH); $^{13}$C RMN (DMSO-$d_6$) δ 22,34, 23,97, 25,53, 31,18, 36,92, 45,07, 51,58, 54,02, 54,93, 57,61, 68,97, 115,01, 115,35, 127,23, 129,78, 129,97, 133,34, 134,19, 139,64, 153,27, 165,73, 167,97, 170,96, 172,81; LCMS MH = 505; $C_{28}H_{32}N_4O_5$ + 0,1 $H_2O$ + 0,42CH2Cl2: C, 62,92; H, 6,14; N, 10,34; Observado: C,62,85 ; H,6,26; N, 10,17.

5.183 4-[2-(2,6-DIOXO-PIPERIDIN-3-IL)-1-OXO-2,3-DIHIDRO-1H-ISOINDOL-4-ILOXIMETIL]-N-(3-MORFOLIN-4-IL-PROPIL)-BENZAMIDA

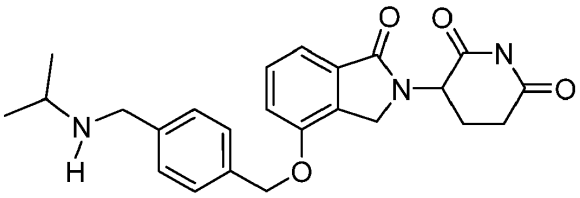


Etapa 1: Se añadió cloruro de 4-(clorometil)benzoílo (1,311 g, 6,93 mmol) a la solución agitada de 3-morfolinopropan-1-amina (1 g, 6,93 mmol) en acetonitrilo (20 ml) a temperatura ambiente. La solución de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y la reacción se completó. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (50 ml) y la solución se extrajo con $NaHCO_3$ (ac. sat., 40 ml). La capa acuosa se extrajo de nuevo con EtOAc (2 x 20 ml). Las capas orgánicas se combinaron y se secaron por $MgSO_4$. La mezcla se filtró y se concentró para dar 4-clorometil-N-(3-morfolin-4-il-propil)-benzamida en forma de un líquido transparente de color rojo claro (2,23 g, rendimiento en bruto del 117 %) que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional: LCMS MH = 297; $^1$H RMN (DMSO-$d_6$) δ 1,68 (quin, J = 7,1 Hz, 2H, $CH_2$), 2,24 - 2,41 (m, 6H, $CH_2$, $CH_2$, $CH_2$), 3,19 - 3,39 (m, 2H, $CH_2$), 3,48 - 3,64 (m, 4H, $CH_2$, $CH_2$), 4,81 (s, 2H, $M_{01}$), 7,52 (d, J = 8,1 Hz, 2H, Ar), 7,83 (d, J = 8,3 Hz, 2H, Ar), 8,51 (t, J = 5,4 Hz, 1H, NH).

Etapa 2: Se añadió DIPEA (0,359 ml, 2,053 mmol) a la mezcla agitada de 5-amino-4-(4-hidroxi-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (600 mg, 2,053 mmol), 4-(clorometil)-N-(3-morfolinopropil)benzamida (640 mg, 2,155 mmol) y $K_2CO_3$ (284 mg, 2,053 mmol) en DMF (12 ml) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se hizo reaccionar a 50 ºC durante 8 horas y a temperatura ambiente durante 2 días antes de añadirse $K_2CO_3$ (100 mg, 0,72

mmol). La mezcla se calentó a 80 ºC durante 9 horas antes de detener el avance de la reacción. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se diluyó con diclorometano (50 ml). La solución resultante se extrajo con salmuera (15 ml). La capa acuosa se extrajo de nuevo con diclorometano (25 ml). Las capas orgánicas se combinaron y se secaron con $MgSO_4$. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ISCO para dar un sólido transparente (480 mg), que se trituró en EtOAC (15 ml) y se filtró para dar 4-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-iloxim etil]-N-(3-morfolin-4-il-propil)-benzamida en forma de un sólido de color blanco (426 mg, rendimiento del 82 %): HPLC: Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 mm, 5 µm, 1 ml/min, 240 nm, 15/85, (acetonitrilo/$H_3PO_4$ al 0,1 %), 6,63 min (99,9 %); p.f.: 160-162 ºC; $^1$H RMN (DMSO-$d_6$) δ 1,67 (quin, J = 7,0 Hz, 2H, $CH_2$), 1,93 - 2,06 (m, 1H, $CH_2$), 2,28 - 2,38 (m, 6H, $CH_2$, $CH_2$, $CH_2$), 2,39 - 2,47 (m, 1H, CHH), 2,54 - 2,64 (m, 1H, CHH), 2,83 - 3,00 (m, 1H, CHH), 3,23 - 3,31 (m, 2H, $CH_2$), 3,56 (t, J = 4,7 Hz, 4H, $CH_2$, $CH_2$), 4,28 (d, J = 17,6 Hz, 1H, CHH), 4,45 (d, J = 17,6 Hz, 1H, CHH), 5,12 (dd, J = 5,1, 13,2 Hz, 1H, CHH), 5,32 (s, 2H, $CH_2$), 7,32 (dd, J = 7,6, 8,3 Hz, 2H, Ar), 7,48 (t, J = 7,7 Hz, 1H, Ar), 7,56 (d, J = 8,1 Hz, 2H, Ar), 7,85 (d, J = 8,3 Hz, 2H, Ar), 8,48 (t, J = 5,5 Hz, 1H, NH), 10,98 (s, 1H, NH); $^{13}$C RMN (DMSO-$d_6$) δ 22,34, 25,91, 31,18, 37,71, 45,07, 51,58, 53,31, 56,02, 66,17, 68,98, 115,03, 115,35, 127,22, 127,28, 129,78, 129,97, 133,34, 134,22, 139,60, 153,27, 165,76, 167,94, 170,96, 172,81; LCMS MH = 521; Anál. Calc. para $C_{28}H_{32}N_4O_6$ + 1,0 $H_2O$: C, 62,44; H, 6,36; N, 10,40; Observado: C, 62,29 ; H,6,41; N, 10,26.

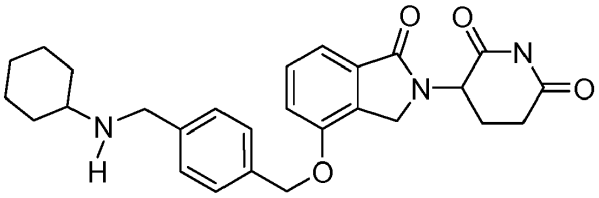
5.184 3-{4-[4-(ISOPROPILAMINO-METIL)-BENCILOXI]-1-OXO-1,3-DIHIDRO-ISOINDOL-2-IL}-PIPERIDIN-2,6-DIONA



Etapa 1: A la solución en acetonitrilo de 5-amino-4-(4-(4-(clorometil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (0,5 g, 1,160 mmol), se le añadió gota a gota propan-2-amina (0,593 ml, 6,96 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se concentró en un evaporador rotatorio y el aceite resultante se usó en la siguiente etapa directamente.

Etapa 2: A la suspensión en THF de 5-amino-4-(4-(4-((isopropilamino)metil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (0,45 g, 0,992 mmol), se le añadió terc-butóxido potásico (0,223 g, 1,984 mmol) a 0 ºC. La mezcla se agitó durante 5 minutos y se inactivó añadiendo 2 ml de HCl 1 N seguido de 10 ml de $NaHCO_3$ sat. y 20 ml de $CH_2Cl_2$. La mezcla se extrajo y se separó. La capa orgánica se concentró en un evaporador rotatorio y el aceite resultante se agitó con éter (20 ml) para dar 3-{4-[4-(isopropilaminometil)-benciloxi]-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-piperidin-2,6-diona en forma de un sólido de color amarillo (150 mg, 31 %). p.f.: 165-167 ºC. HPLC: Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 mm, 5 micrómetros,1 ml/min, 240 nm, gradiente de acetonitrilo/$H_3PO_4$ al 0,1 % en $H_2O$ de 5/95 a 100/0 en 5 min y mantenido a 100/0 durante 5 min: $t_R$ = 4,56 min (96 %). $^1$H RMN (DMSO-$d_6$) δ 0,98 (d, J = 6,2 Hz, 6H, $CH_3$,$CH_3$), 1,88 - 2,05 (m, 1H, CHH), 2,35 - 2,48 (m, 1H, CHH), 2,53 - 2,62 (m, 1H, CHH), 2,63 - 2,74 (m, 1H, CH), 2,80 - 2,99 (m, 1H, CH), 3,68 (s, 2H, $CH_2$), 4,15 - 4,51 (m, 2H, $CH_2$), 5,10 (dd, J = 5,0, 13,1 Hz, 1H, NCH), 5,22 (s, 2H, $CH_2$), 7,24 - 7,62 (m, 7H, Ar),11,00-11,10 (ancho, 1H, NH). $^{13}$C RMN (DMSO-$d_6$) δ 22,37, 22,73, 31,21, 45,06, 47,08, 50,10, 51,57, 114,97, 115,16, 127,55, 127,92, 129,76, 129,94, 133,30, 134,56, 141,36, 153,46, 167,98, 171,08, 172,96, LCMS MH = 422. Anál calc. para $C_{24}H_{27}N_3O_4$ + 0,9 $H_2O$: C, 65,86; H, 6,63; N, 9,60; Observado: C, 66,02; H, 6,46; N, 9,25.

5.185 3-[4-(4-CICLOHEXILAMINOMETIL-BENCILOXI)-1-OXO-1,3-DIHIDRO-ISOINDOL-2-IL]-PIPERIDIN-2,6-DIONA

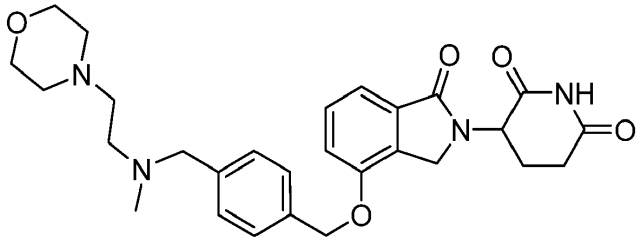


Etapa 1: A la solución en acetonitrilo (10 ml) de 5-amino-4-(4-(4-(clorometil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (0,5 g, 1,160 mmol), se le añadió gota a gota ciclohexanamina (0,798 ml, 6,96 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche y se concentró en un evaporador rotatorio. La mezcla resultante se usó en la siguiente etapa directamente.

Etapa 2: A la solución en THF (20 ml) de 5-amino-4-(4-(4-((ciclohexilamino)metil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (0,4 g, 0,810 mmol), se le añadió 2-metilpropan-2-olato potásico (0,136 g, 1,216 mmol) a 0 ºC. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos. A la mezcla se le añadieron 2 ml de HCl 1 N seguido de 10 ml de $NaHCO_3$ sat. y 20 ml de $CH_2Cl_2$. La mezcla se extrajo y se separó. La capa orgánica se

concentró en un evaporador rotatorio y el sólido resultante se agitó con éter (20 ml) para dar 3-[4-(4-ciclohexilaminometil-benciloxi)-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-piperidin-2,6-diona en forma de un sólido de color blanco (250 mg, 47 %). p.f.: 175-177 ºC. HPLC: Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 mm, 5 micrómetros, 1 ml/min, 240 nm, gradiente de acetonitrilo/$H_3PO_4$ al 0,1 % en $H_2O$ de 5/95 a 100/0 en 5 min y mantenido a 100/0 durante 5 min: $t_R$ = 4,80 min (95 %). $^1$H RMN (DMSO-$d_6$) δ 0,94 - 1,20 (m, 4H, $CH_2$, $CH_2$,CHH), 1,42 - 1,58 (m, 1H, CHH), 1,58 - 1,73 (m, 2H, $CH_2$), 1,80-1,84 (m, 2H, $CH_2$), 1,91 - 2,06 (m, 1H, CHH), 2,27 - 2,40 (m, 1H, CH), 2,40 - 2,48 (m, 1H, CHH), 2,53 - 2,64 (m, 1H, CHH), 2,79 - 3,04 (m, 1H, CHH), 3,71 (s, 2H, $CH_2$), 4,10 - 4,60 (m, 2H, $CH_2$), 5,11 (dd, J = 5,1, 13,2 Hz, 1H, NCH), 5,22 (s, 2H, $CH_2$), 7,24 - 7,63 (m, 7H, Ar). $^{13}$C RMN (DMSO-$d_6$) δ 22,29, 24,34, 25,84, 31,14, 32,81, 45,04, 49,51, 51,53, 55,05, 69,43, 114,94, 115,12, 127,51, 127,83, 129,71, 129,90, 133,24, 134,50, 141,46, 153,43, 167,94, 170,90, 172,75 ; LCMS MH = 462. Anál calc. para $C_{27}H_{31}N_3O_4$ + 0,4 $H_2O$: C, 69,18; H, 6,84; N, 8,96; Observado: C, 69,02; H, 7,11; N, 8,79.

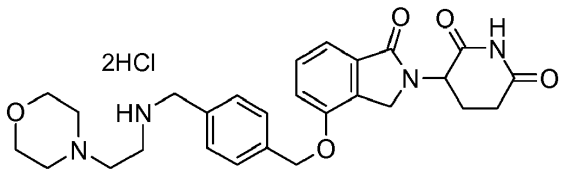
5.186 3-(4-(4-((METIL(2-MORFOLINOETIL)AMINO)METIL)BENCILOXI)-1-OXOISOINDOLIN-2-IL)PIPERIDIN-2,6-DIONA



Etapa 1: A la solución en acetonitrilo (10 ml) de 5-amino-4-(4-(4-(clorometil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (0,5 g, 1,160 mmol), se le añadió N-metil-2-morfolinoetanamina (0,201 g, 1,392 mmol) seguido de DIPEA (0,243 ml, 1,392 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se concentró y se extrajo con $CH_2Cl_2$ (30 ml) y agua (30 ml). La capa orgánica se concentró en un evaporador rotatorio para dar éster metílico del ácido 4-carbamoil-4-[4-(4-{[metil-(2-morfolin-4-il-etil)-amino]-metil}-benciloxi)-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-butírico en forma de un sólido espumoso. Se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 2: A la solución en THF (20 ml) de 5-amino-4-(4-(4-((metil(2-morfolinoetil)amino)metil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (0,6 g, 1,114 mmol), se le añadió terc-butóxido potásico (0,150 g, 1,337 mmol). La mezcla se agitó a 0 ºC durante 5 minutos. La mezcla de reacción se añadió HCl 1 N (2 ml), seguido de $NaHCO_3$ sat. (10 ml) y $CH_2Cl_2$ (30 ml). La mezcla se extrajo y se separó. La capa orgánica se secó sobre $Na_2SO_4$ y se concentró. El sólido espumoso resultante se purificó sobre una columna de gel de sílice y se eluyó con $CH_2Cl_2$/MeOH para dar 3-(4-(4-((metil(2-morfolinoetil)amino)metil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona en forma de un sólido de color blanco (0,34 g, 60 %). p.f.: 193-195 ºC. HPLC: Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 mm, 5 micrómetros, 1 ml/min, 240 nm, gradiente de acetonitrilo/$H_3PO_4$ al 0,1 % en $H_2O$ de 5/95 a 100/0 en 5 min y mantenido a 100/0 durante 5 min: $t_R$ 4,25 min (98 %). $^1$H RMN (DMSO-$d_6$) δ 1,94 - 2,05 (m, 1H, CHH), 2,14 (s, 3H, $CH_3$), 2,30-2,38 (s a, 4H, $CH_2$, $CH_2$), 2,38-2,49 (s a, 5H, $CH_2$, $CH_2$, CHH), 2,54-2,60 (m., 1H, CHH), 2,89 (m, 1H, CHH), 3,43 - 3,63 (m, 6H, $CH_2$, $CH_2$, $CH_2$), 4,22 - 4,45 (m, 2H, $CH_2$), 5,11 (dd, J = 4,9, 13,2 Hz, 1H, NCH), 5,23 (s, 2H, $CH_2$), 7,31-7,51 (m, 6H, Ar), 10,97 (s, 1H, NH).$^{13}$C RMN (DMSO-$d_6$) δ 22,36, 31,21, 42,19, 45,10, 51,58, 53,63, 53,88, 56,11, 61,43, 66,16, 69,44, 115,01, 115,23, 127,58, 128,77, 129,79, 129,95, 133,31, 135,13, 139,01, 153,50, 168,01, 170,96, 172,83. Anál calc. para $C_{28}H_{34}N_4O_5$ + 0,4 $H_2O$: C, 65,45; H, 6,83; N, 10,90; Observado: C, 65,71; H, 7,11; N, 10,95.

5.187 BIS CLORHIDRATO DE 3-(4-{4-[(2-MORFOLIN-4-IL-ETILAMINO)-METIL]-BENCILOXI}-1-OXO-1,3-DIHIDRO-ISOINDOL-2-IL)-PIPERIDIN-2,6-DIONA



Etapa 1: A una solución agitada de 5-amino-4-(4-(4-(clorometil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (1,18 g, 2,75 mmol) en acetonitrilo (15 ml), se le añadió 2-morfolinoetanamina (1,08 ml, 8,24 mmol). La mezcla de reacción se volvió inmediatamente una solución de color verde claro. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche y después se evaporó para dar un aceite de color verde claro, que no se caracterizó adicionalmente y se usó en la siguiente etapa sin purificación.

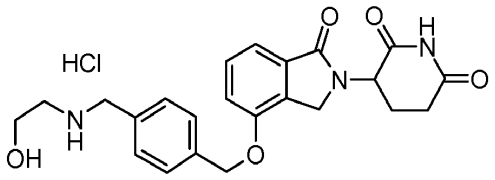
Etapa 2: A una solución agitada de 5-amino-4-(4-(4-((2-morfolinoetilamino)metil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (1,44 g, 2,75 mmol) en diclorometano (15 ml), se le añadió dicarbonato de di-terc-butilo (1,80 g, 8,25 mmol). El peso del MP limitante se asumió en 1,44 g, que era el rendimiento teórico de la etapa

anterior. El aceite se purificó sobre una columna de gel de sílice ($MeOH/CH_2Cl_2$, gradiente del 1 % al 9 % en 50 min) para dar éster metílico del ácido 4-[4-(4-{[terc-butoxicarbonilmetil-(2-morfolin-4-il-etil)-amino]-metil}-benciloxi)-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-4-carbamoil-butírico en forma de un sólido oleoso (0,88 g, rendimiento del 51 % en dos etapas).

Etapa 3: A una solución agitada de 5-amino-4-(4-(4-((terc-butoxicarbonil(2-morfolinoetil)amino)metil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (0,36 g, 0,58 mmol) en THF (10 ml) a 0 ºC, se le añadió 2-metilpropan-2-olato potásico (0,07 g, 0,58 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante diez minutos y se inactivó con HCl 1 N (2 ml) para dar una solución incolora transparente. Se neutralizó con bicarbonato sódico saturado (4 ml a pH = 8) para dar una mezcla turbia, que se extrajo con acetato de etilo (2 x 20 ml). La fase de acetato de etilo se concentró y se purificó sobre una columna de gel de sílice ($MeOH/CH_2Cl_2$, gradiente del 1 % al 5 % en 30 min) para dar éster terc-butílico del ácido [{4-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-iloximetil]-bencil}-(2-morfolin-4-il-etil)-amino]-acético en forma de un sólido espumoso (0,21 g, rendimiento del 62 %); HPLC: Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 mm, 5 µm, 1 ml/min, 240 nm, gradiente de 10/90 a 95/5 en 5 min, isocrática a 95/5 en 5 min (acetonitrilo/$H_3PO_4$ al 0,1 %), 5,38 min (97,4 %); p.f.: 110-112 ºC; $^1$H RMN (DMSO-$d_6$) δ 1,29 - 1,49 (m, 9H, $3CH_3$), 1,92 - 2,05 (m, 1H, CHH), 2,25 - 2,39 (m, 6H, $3CH_2$), 2,44 (dd, J = 4,5, 13,0 Hz, 1H, CHH), 2,53 - 2,64 (m, 1H, CHH), 2,83 - 3,00 (m, 1H, CHH), 3,15 - 3,29 (m, 2H, $CH_2$), 3,52 (t, J = 4,6 Hz, 4H, $2CH_2$), 4,19 - 4,49 (m, 4H, $CH_2$, $CH_2$), 5,11 (dd, J = 5,1, 13,2 Hz, 1H, NCH), 5,23 (s, 2H, $CH_2$), 7,23 - 7,37 (m, 4H, Ar), 7,41 - 7,53 (m, 3H, Ar), 10,97 (s, 1H, NH); $^{13}$C RMN (DMSO-$d_6$) δ 22,36, 28,02, 31,21, 43,30, 45,09, 49,37, 50,05, 51,58, 53,33, 55,95, 56,39, 66,17, 69,32, 78,84, 115,00, 115,23, 127,39, 127,83, 129,78, 129,97, 133,31, 135,30, 138,56, 153,43, 155,02, 168,01, 170,96, 172,83 (2 picos adicionales en la región alquilo posiblemente de los dos átomos alquilo cercanos al átomo de nitrógeno de amida debido al rotámero); LCMS MH = 593; Anál. Calc. para $C_{32}H_{40}N_4O_7$ + 0,1 $H_2O$: C, 64,65; H, 6,82; N, 9,42, Observado: C, 64,31; H, 6,82; N, 9,24.

Etapa 4: A una solución agitada de 4-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-4-iloxi)metil)bencil(2-morfolinoetil)carbamato de terc-butilo (0,27 g, 0,45 mmol) en diclorometano (3 ml) se le añadió HCl 2 M/éter (2,5 ml). Se formó casi inmediatamente un precipitado de color blanco. Se agitó a temperatura ambiente durante una noche y después se filtró para dar dos clorhidrato de 3-(4-{4-[(2-Morfolin-4-il-etilamino)-metil]-benciloxi}-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piperidin-2,6-diona en forma de un sólido de color amarillo (176 mg, rendimiento del 74 %); HPLC: Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 mm, 5 µm, 1 ml/min, 240 nm, gradiente de 05/95 a 95/5 en 5 min, isocrática a 95/5 en 5 min (acetonitrilo/$H_3PO_4$ al 0,1 %), 4,89 min (95,4 %); p.f.: 258-260 ºC; $^1$H RMN (DMSO-$d_6$) δ 1,94 - 2,06 (m, 1H, CHH), 2,36 - 2,44 (m, 1H, CHH), 2,55 - 2,66 (m, 1H, CHH), 2,83 - 3,00 (m, 1H, CHH), 3,03 - 3,23 (m, 2H, $CH_2$), 3,47 (s a, 6H, $CH_2$, $CH_2$, $CH_2$), 3,80 (s a, 2H, $CH_2$), 3,92 - 4,10 (m, 2H, $CH_2$), 4,15 - 4,51 (m, 4H, $CH_2$, $CH_2$), 5,12 (dd, J = 5,2, 13,1 Hz, 1H, NCH), 5,30 (s, 2H, $CH_2$), 7,27 - 7,38 (m, 2H, Ar), 7,44 - 7,52 (m, 1H, Ar), 7,53 - 7,65 (m, 4H, ArH), 9,43 - 9,67 (s a, 1,3H, NH o HCl), 10,97 (s, 1H, NH), 11,06 - 11,23 (s a, 0,6H, NH o HCl); $^{13}$C RMN (DMSO-$d_6$) δ 22,36, 31,22, 40,67, 45,15, 49,89, 51,62, 52,06, 54,93, 63,28, 69,03, 115,01, 115,33, 127,78, 129,81, 130,00, 130,17, 131,44, 133,35, 137,48, 153,30, 167,98, 170,96, 172,85; LCMS MH = 493; Anál. Calc. para $C_{27}H_{32}N_4O_5.2HCl$: + 1,1 $H_2O$, + 0,1$CH_2Cl_2$: C, 54,82; H, 6,18; N, 9,44; Cl, 13,13; Observado: C, 54,56; H, 6,04; N, 9,31; Cl, 12,82.

5.188 3-(4-{4-[(2-HIDROXI-ETILAMINO)-METIL]-BENCILOXI}-1-OXO-1,3-DIHIDRO-ISOINDOL-2-IL)-PIPERIDIN-2,6-DIONA

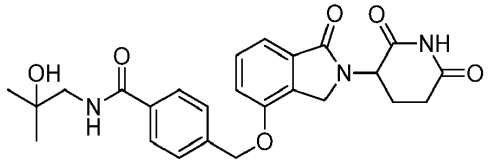



Etapa 1: A una solución agitada de 5-amino-4-(4-(4-(clorometil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (0,52 g, 1,21 mmol) en acetonitrilo (10 ml) a temperatura ambiente, se le añadieron 2-aminoetanol (0,15 ml, 2,41 mmol) y N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (0,60 ml, 3,62 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 40 ºC durante una noche y se evaporó al vacío para dar un aceite, que se mezcló con cloruro de metileno (40 ml), se lavó con agua (3 x 20 ml) y se evaporó para dar un aceite transparente (0,61 g, rendimiento en bruto del 111 %). Se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 2: A una mezcla agitada de 5-amino-4-(4-(4-((2-hidroxietilamino)metil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (0,61 g, 1,34 mmol) en THF (15 ml) en un baño de hielo, se le añadió 2-metilpropan-2-olato potásico (0,65 g, 4,91 mmol), y la mezcla se agitó durante ten minutos. La mezcla se inactivó rápidamente con HCl 1 N (~3 ml) y se neutralizó con bicarbonato sódico saturado (6 ml a pH = 7), y después se extrajo con cloruro de metileno (3 x 30 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (20 ml) y se concentraron para dar un sólido espumoso de color blanquecino (0,31 g, rendimiento del 54 %). Se agitó en agua (15 ml) y se extrajo con cloruro de metileno (4 x 20 ml). La fase acuosa se congeló rápidamente mediante una mezcla de acetona/hielo seco y se liofilizó durante una noche. El peso del sólido mullido de color blanco después de la liofilización fue de 83 mg. Se mezcló con cloruro de metileno (2 ml, parcialmente disuelto), se añadió HCl 2 M/éter (1,2 ml, 6 equiv.) y se agitó durante una noche. La suspensión se filtró y se aclaró con éter dietílico. El sólido de color blanquecino filtrado

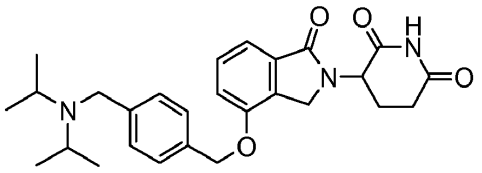
se secó en un horno de vacío para dar 3-(4-{4-[(2-hidroxi-etilamino)-metil]-benciloxi}-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piperidin-2,6-diona (57 mg, rendimiento del 10 % en dos etapas); HPLC: Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 mm, 5 µm, 1 ml/min, 240 nm, gradiente de 10/90 a 95/5 en 5 min, isocrática a 95/5 en 5 min (acetonitrilo/$H_3PO_4$ al 0,1 %), 5,13 min (92,2 %); p.f.: 251-253 ºC; $^1$H RMN (DMSO-$d_6$) δ 1,92 - 2,06 (m, 1H, CHH), 2,37 - 2,47 (m, 1H, CHH), 2,54 - 2,65 (m, 1H, CHH), 2,83 - 3,00 (m, 3H, $CH_2$, CHH), 3,68 (t, J = 5,4 Hz, 2H, $CH_2$), 4,11 - 4,20 (m, 2H, $CH_2$), 4,23 - 4,50 (m, 2H, $CH_2$), 5,11 (dd, J = 5,1, 13,2 Hz, 1H, NCH), 5,29 (s, 2H, $CH_2$), 7,29 - 7,37 (m, 2H, Ar), 7,43 - 7,64 (m, 5H, Ar), 9,18 - 9,41 (m, 2H, HClNH), 10,97 (s, 1H, NH); $^{13}$C RMN (DMSO-$d_6$) δ 22,36, 31,21, 45,13, 48,40, 49,49, 51,62, 56,30, 69,07, 115,01, 115,32, 127,74, 129,81, 130,00, 130,33, 131,65, 133,35, 137,30, 153,34, 167,98, 170,98, 172,85; LCMS MH = 424; Anál calc. para $C_{23}H_{25}N_3O_5$.HCl: C, 60,06; H, 5,70; N, 9,14; Cl, 7,71, Observado: C, 48,95; H, 5,00; N, 7,28; Cl, 14,92.

5.189 4-((2-(2,6-DIOXOPIPERIDIN-3-IL)-1-OXOISOINDOLIN-4-ILOXI)METIL)-N-(2-HIDROXI-2METILPROPIL)BENZAMIDA



A una solución de 4-(clorometil)-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)benzamida (0,73 g, 3,02 mmol) y 5-amino-4-(4-hidroxi-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (0,839 g, 2,87 mmol) en DMF (10 ml), se le añadió DIEA (0,527 ml, 3,02 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La solución se calentó a 40 ºC. A la mezcla se le añadió $K_2CO_3$ (0,417 g, 3,02 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 días. La mezcla de reacción se calentó a 35 ºC durante 1 día. La mezcla se calentó a 80 ºC durante una noche. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente. La suspensión se filtró y se lavó con acetonitrilo (15 ml). El filtrado se acidificó con HCOOH (2 ml). La solución se purificó con HPLC prep., (Xbridge C18, 10 µm, 50 x 250 mm, 143 ml/min, 240 nM, 2/98/2 min, gradiente de 95/5 de acetonitrilo y FA al 0,1 %/H2O ácido fórmico al 0,1 % en 30 min) para dar 4-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-4-iloxi)metil)-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)benzamida en forma de un sólido de color blanco (0,18 g, rendimiento del 12,8 %): HPLC: (Waters Symmetry C18, 5 µm, 3,9 x 150 mm, 1 ml/min, 240 nm, 25/75 de acetonitrilo/$H_3PO_4$ al 0,1 %) 4,72 (95,2 %); p.f.: 165-167 ºC; 1H RMN (DMSO-d6) δ 1,10 (s, 6H, CH3, CH3), 1,87 - 2,11 (m, 1H, CHH), 2,36 - 2,47 (m, 1H, CHH), 2,53 - 2,64 (m, 1H, CHH), 2,77 - 3,04 (m, 1H, CHH), 3,25 (d, J = 6,0 Hz, 2H, CH2), 4,31 (s, 1H, CHH), 4,42 (s, 1H, CHH), 4,55 (s, 1H, OH), 5,00 - 5,20 (m, 1H, NCH), 5,33 (s, 2H, CH2), 7,33 (dd, J = 5,7, 7,0 Hz, 2H, Ar), 7,48 (t, J = 7,7 Hz, 1H, Ar), 7,57 (d, J = 8,3 Hz, 2H, Ar), 7,88 (d, J = 8,3 Hz, 2H, Ar), 8,24 (t, J = 6,1 Hz, 1H, NH), 10,98 (s, 1H, NH); 13C RMN (DMSO-d6) δ 22,27, 27,28, 31,11, 45,01, 50,12, 51,52, 68,92, 69,72, 114,96, 115,28, 127,15, 127,40, 129,73, 129,92, 133,28, 134,27, 139,59, 153,21, 166,30, 167,87, 170,89, 172,74; LCMS MH = 466; Anál. Calc. para C25H27N3O6 + 1 H2O: C, 62,10; H, 6,05; N, 8,69; Observado: C, 62,00; H, 5,74; N, 8,65.

5.190 3-(4-{4-[(DIISOPROPILAMINO)-METIL]-BENCILOXI}-1-OXO-1,3-DIHIDRO-ISOINDOL-2-IL)-PIPERIDIN-2,6-DIONA

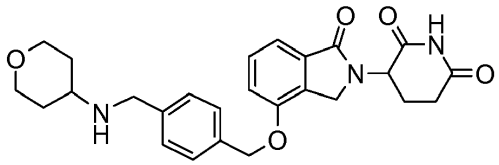


Etapa 1: A una solución incolora agitada de 5-amino-4-(4-(4-(clorometil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (1,00 g, 2,32 mmol) en acetonitrilo (10 ml) a temperatura ambiente, se le añadió diisopropilamina (2,95 ml, 20,88 mmol). La mezcla se agitó a 100 ºC durante dos días. La reacción no pudo completarse y la mezcla se usó en la siguiente etapa cambiando un disolvente por DMF sin purificación alguna.

Etapa 2: Una mezcla de 5-amino-4-(4-(4-((diisopropilamino)metil) benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (1,15 g, 2,32 mmol) y carbonato potásico (0,32 g, 2,32 mmol) en DMF (15 ml) se calentó a 80 ºC durante una noche. La suspensión se filtró y se aclaró con DMF para dar un filtrado de color pardo y un sólido de color blanquecino. El filtrado se evaporó para dar un aceite y se purificó sobre una columna de gel de sílice ($MeOH/CH_2Cl_2$, gradiente del 1 % al 9 % en 50 min) para dar 3-(4-{4-[(Diisopropilamino)-metil]-benciloxi}-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piperidin-2,6-diona en forma de un sólido de color blanco (38 mg, rendimiento del 7 %); HPLC: Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 mm, 5 µm, 1 ml/min, 240 nm, gradiente de 10/90 a 95/5 en 5 min, isocrática a 95/5 en 5 min (acetonitrilo/$H_3PO_4$ al 0,1 %), 5,35 min (95,8 %); p.f.: 201-203 ºC; $^1$H RMN (DMSO-$d_6$) δ 0,98 (d, J = 6,6 Hz, 12H, $4CH_3$), 1,90 - 2,05 (m, 1H, CHH), 2,35 - 2,46 (m, 1H, CHH), 2,53 - 2,65 (m, 2H, CHH, CHH), 2,82 - 3,05 (m, 2H, CHH, CHH), 3,61 (s, 2H, $CH_2$), 4,18 - 4,49 (m, 2H, $CH_2$), 5,11 (dd, J = 5,1, 13,2 Hz, 1H, NCH), 5,20 (s, 2H, $CH_2$), 7,26 - 7,55 (m, 7H, Ar), 10,96 (s, 1H, NH); $^{13}$C RMN (DMSO-$d_6$) δ 20,60, 22,35, 31,21, 45,10, 47,35, 48,03, 51,58, 69,52, 114,95, 115,19, 127,56, 127,64, 129,81, 129,95, 133,29, 134,39, 142,81, 153,56, 168,02, 170,96, 172,83;

LCMS MH = 464; Anál. Calc. para $C_{27}H_{33}N_3O_4$ + 1,1 $H_2O$: C, 67,09; H, 7,34; N, 8,69, Observado: C, 66,73; H, 6,99; N, 8,56.

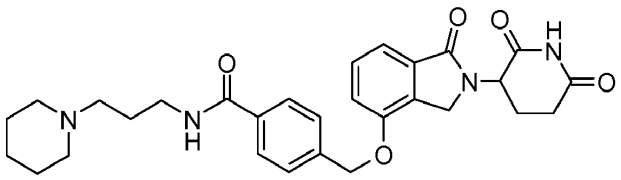
5.191 3-(1-OXO-4-{4-[(TETRAHIDRO-PIRAN-4-ILAMINO)-METIL]-BENCILOXI}-1,3-DIHIDRO-ISOINDOL-2-IL)-PIPERIDIN-2,6-DIONA



Etapa 1: A una solución de 5-amino-4-(4-(4-(clorometil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (0,5 g, 1,16 mmol) en THF (10 ml), se le añadió tetrahidro-2H-piran-4-amina (0,29 g, 2,90 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche y después se calentó a 45 ºC durante tres horas. La mezcla de reacción se filtró para eliminar el sólido. El filtrado se concentró y se extrajo con agua y diclorometano. La capa orgánica se concentró para dar un sólido espumoso de color amarillo (0,50 g, rendimiento del 87 %), que se purificó sobre gel de sílice ($MeOH/CH_2Cl_2$, gradiente del 1 % al 10 % en 30 min) para dar éster metílico del ácido 4-carbamoil-4-(1-oxo-4-{4-[(tetrahidro-piran-4-ilamino)-metil]-benciloxi}-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-butírico en forma de un aceite (0,40 g, rendimiento del 70 %). Se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 2: A una solución agitada de 5-amino-5-oxo-4-(1-oxo-4-(4-((tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)metil)benciloxi)isoindolin-2-il)pentanoato de metilo (0,40 g, 0,81 mmol) en THF (15 ml) en un baño de hielo, se le añadió 2-metilpropan-2-olato potásico (0,10 g, 0,90 mmol). La mezcla se agitó durante diez minutos y después se inactivó con HCl 1 N (2 ml) y se neutralizó con bicarbonato sódico saturado (3 ml a pH = 7). La mezcla se agitó con acetato de etilo (30 ml) y se separó. La fase orgánica se lavó con salmuera (20 ml) y se concentró para dar un sólido de color blanquecino, que se purificó sobre una columna de gel de sílice ($MeOH/CH_2Cl_2$, gradiente del 1 % al 10 % en 30 min) para dar 3-(1-oxo-4-{4-[(tetrahidro-piran-4-ilamino)-metil]-benciloxi}-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piperidin-2,6-diona en forma de un sólido de color blanco (80,8 mg, rendimiento del 22 %); HPLC: Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 mm, 5 µm, 1 ml/min, 240 nm, gradiente de 10/90 a 95/5 en 5 min, isocrática a 95/5 en 5 min (acetonitrilo/$H_3PO_4$ al 0,1 %), 4,89 min (98,7 %); p.f.: 231-233 ºC; $^1$H RMN (DMSO-$d_6$) δ 1,19-1,32(m, 3H, NH, $CH_2$), 1,74-1,79(m, 2H, $CH_2$), 1,96-2,00 (m, 1H, CHH), 2,37-2,47 (m, 1H, CHH), 2,51-2,60 (m, 2H, 2CH), 2,85-2,97 (m, 1H, CHH), 3,20-3,28 (m, 2H,$CH_2$), 3,73 (s, 2H, $CH_2$), 3,78-3,84 (m, 2H, $CH_2$), 4,22 - 4,44 (m, 2H, $CH_2$), 5,11 (dd, J = 5,1, 13,2 Hz, 1H, NCH), 5,22 (s, 2H, $CH_2$), 7,31 - 7,51 (m, 7H, Ar), 10,97 (s, 1H, NH); $^{13}$C RMN (DMSO-$d_6$) δ 22,32, 31,17, 33,10, 45,08, 49,08, 51,56, 52,36, 65,76, 69,45, 115,00, 115,18, 127,57, 127,94, 129,77, 129,95, 133,28, 134,64, 141,20, 153,46, 167,99, 170,95, 172,81; LCMS MH = 464; Anál. Calc. para $C_{26}H_{29}N_3O_5$(0,5 $H_2O$): C, 66,09; H, 6,40; N, 8,89, Observado: C, 65,90; H, 6,21; N, 8,62.

5.192 4-[2-(2,6-DIOXO-PIPERIDIN-3-IL)-1-OXO-2,3-DIHIDRO-1H-ISOINDOL-4-ILOXIMETIL]-N-(3-PIPERIDIN-1-IL-PROPIL)-BENZAMIDA

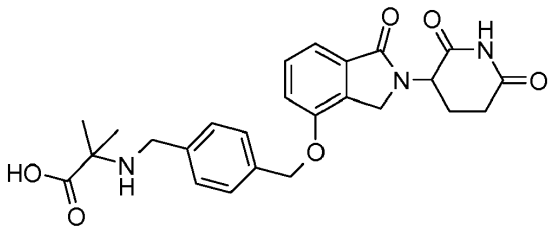


Etapa 1: Se añadió 3-(piperidin-1-il)propan-1-amina (411 mg, 2,89 mmol) a una solución agitada de cloruro de 4-(clorometil)benzoílo (546 mg, 2,89 mmol) en acetonitrilo (10 ml) a través de una jeringa. Después de la adición de la solución se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos y la reacción se completó. A la mezcla de reacción se le añadió $NaHCO_3$ (ac. sat., 20 ml). La solución transparente se extrajo de nuevo con EtOAc (3 x 25 ml). Las capas orgánicas se combinaron y se secaron por $MgSO_4$. La mezcla se filtró y se concentró al vacío para dar 4-clorometil-N-(3-piperidin-1-il-propil)-benzamida en forma de un aceite de color pardo claro (700 mg, 82 %). El compuesto se usó en la siguiente etapa tal cual: $^1$H RMN (DMSO-$d_6$) δ 1,37 (d, J = 5,1 Hz, 2H, $CH_2$), 1,42 - 1,54 (m, 4H, $CH_2$, $CH_2$), 1,66 (t, J = 7,0 Hz, 2H, $CH_2$), 2,23 - 2,39 (m, 6H, $CH_2$, $CH_2$, $CH_2$), 3,19 - 3,31 (m, 2H, $CH_2$), 4,80 (s, 2H, $CH_2$), 7,51 (d, J = 8,1 Hz, 2H, Ar), 7,83 (d, J = 8,1 Hz, 2H, Ar), 8,53 (t, J = 5,4 Hz, 1H, NH); LCMS MH = 295.

Etapa 2: A la mezcla de 5-amino-4-(4-hidroxi-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (694 mg, 2,374 mmol), 4-(clorometil)-N-(3-(piperidin-1-il)propil)benzamida (700 mg, 2,374 mmol) y $K_2CO_3$ (328 mg, 2,374 mmol), se le añadió DMF (10 ml). La mezcla de reacción se agitó a 50 ºC durante una noche y se añadió $K_2CO_3$ (150 mg, 1,08 mmol). La mezcla resultante se calentó a 80 ºC durante 2 horas. La mezcla de reacción se acidificó por HCl (1 N, ac. 8 ml) seguido de la adición de $NaHCO_3$ (ac. sat. 8 ml) y salmuera (10 ml). La capa acuosa se extrajo de nuevo con diclorometano (3 x 35 ml). Las capas orgánicas se combinaron y se secaron por $MgSO_4$. La mezcla se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ISCO para dar un sólido de color blanco. El sólido se trituró en diclorometano (1 ml) y éter (15 ml) para dar 4-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-iloximetil]-

N-(3-piperidin-1-il-propil)-benzamida en forma de un sólido de color blanco (84 mg, rendimiento del 6,8 %): HPLC: Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 mm, 5 µm, 1 ml/min, 240 nm, 18/82, (acetonitrilo/$H_3PO_4$ al 0,1 %), 4,54 min (98,5 %); p.f.: 183-185 ºC; $^1$H RMN (DMSO-$d_6$) δ 1,37 (d, J = 5,1 Hz, 2H, $CH_2$), 1,43 - 1,54 (m, 4H, $CH_2$, $CH_2$), 1,67 (quin, J = 7,0 Hz, 2H, $CH_2$), 1,93 - 2,07 (m, 1H, CHH), 2,31 (d, J = 5,7 Hz, 5H, $CH_2$, $CH_2$), 2,40 - 2,47 (m, 1H, CHH), 2,53 - 2,66 (m, 1H, CHH), 2,83 - 3,01 (m, 1H, CHH), 3,21 - 3,37 (m, 3H, $CH_2$, CHH), 4,28 (d, J = 17,6 Hz, 1H, CHH), 4,45 (d, J = 17,4 Hz, 1H, CHH), 5,12 (dd, J = 5,0, 13,1 Hz, 1H, CHH), 5,32 (s, 2H, $CH_2$), 7,32 (dd, J = 7,6, 8,3 Hz, 2H, Ar), 7,48 (t, J = 7,7 Hz, 1H, Ar), 7,56 (d, J = 8,3 Hz, 2H, Ar), 7,84 (d, J = 8,1 Hz, 2H, Ar), 8,50 (t, J = 5,4 Hz, 1H, NH), 10,98 (s, 1H, NH); $^{13}$C RMN (DMSO-$d_6$) δ 22,34, 24,05, 25,52, 26,19, 31,18, 37,97, 45,07, 51,59, 54,01, 56,43, 68,98, 115,03, 115,35, 127,25, 127,21, 129,78, 129,97, 133,34, 134,29, 139,58, 153,29, 165,73, 167,91, 170,96, 172,81; LCMS MH = 519; Anál. Calc. para $C_{29}H_{34}N_4O_5$ + 0,4 $H_2O$: C, 66,24; H, 6,67; N, 10,66; Observado: C, 66,17; H, 6,43; N, 10,53.

5.193 ÁCIDO 2-{4-[2-(2,6-DIOXO-PIPERIDIN-3-IL)-1-OXO-2,3-DIHIDRO-1H-ISOINDOL-4-ILOXIMETIL]-BENZILAMINO}-2-METIL-PROPIÓNICO



Etapa 1: Éster metílico del ácido 4-(4-{4-[(1-terc-butoxicarbonil-1-metil-etilamino)-metil]-benciloxi}-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-4-carbamoil-butírico

A la solución agitada de 5-amino-4-(4-(4-(bromometil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (600 mg, 1,262 mmol) en Acetonitrilo (10 ml) a temperatura ambiente se le añadieron clorhidrato de 2-amino-2-metilpropanoato de terc-butilo (272 mg, 1,389 mmol) y DIPEA (0,551 ml, 3,16 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche durante 5 días y se añadieron EtOAc(50 ml), $NaHCO_3$ (ac. sat., 5 ml) y salmuera (15 ml). La mezcla se extrajo y la capa orgánica se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ISCO para dar éster metílico del ácido 4-(4-{4-[(1-terc-Butoxicarbonil-1-metil-etilamino)-metil]-benciloxi}-1-oxo -1,3-dihidro-isoindol-2-il)-4-carbamoil-butírico en forma de un sólido pegajoso transparente (470 mg, rendimiento del 67 %); LCMS MH = 554; $^1$H RMN (DMSO-$d_6$) δ 1,21 (s, 6H, $CH_3$, $CH_3$), 1,44 (s, 9H, $CH_3$, $CH_3$, $CH_3$), 1,97 - 2,32 (m, 4H, $CH_2$, $CH_2$, CH), 3,50 (s, 3H, $CH_3$), 3,58 (d, *J* = 5,7 Hz, 2H, $CH_2$), 4,39 (d, *J* = 17,6 Hz, 1H, CHH), 4,52 (d, *J* = 17,6 Hz, 1H, CHH), 4,72 (dd, *J* = 4,6, 10,1 Hz, 1H, CHH), 5,22 (s, 2H, $CH_2$), 7,18 (s, 1H, NHH), 7,25 - 7,32 (m, 2H, Ar), 7,32 - 7,39 (m, 2H, Ar), 7,40 - 7,49 (m, 3H, Ar), 7,58 (s, 1H, NHH).

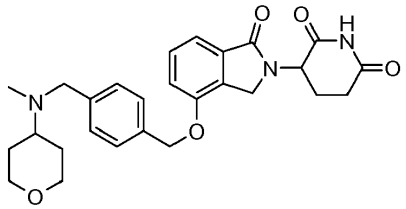
Etapa 2: Éster terc-butílico del ácido 2-{4-[2-(2,6-Dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-iloximetil]-bencilamino}-2-metil-propiónico

A la solución agitada de 5-amino-4-(4-(4-((1-terc-butoxi-2-metil-1-oxopropan-2-ilamino)metil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (470 mg, 0,849 mmol) en Tetrahidrofurano (Volumen: 10 ml) a 0 ºC se le añadió en una porción terc-butóxido potásico (95 mg, 0,849 mmol). La mezcla se agitó a 0 ºC durante 15 min. La mezcla de reacción se diluyó por EtOAc (50 ml) y se inactivó por HCl (1 N, ac., 3 ml) seguido de la adición de $NaHCO_3$ (ac., sat., 3 ml) y salmuera (15 ml). La mezcla se extrajo y la capa orgánica se secó por $MgSO_4$. La mezcla se filtró y se concentró al vacío para dar éster terc-butílico del ácido 2-{4-[2-(2,6-Dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-iloximetil]-bencilamino}-2-metil-propiónico en forma de un sólido de color blanco (460 mg, rendimiento en bruto del 104 %). El compuesto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional; LCMS MH = 522.

Etapa 3: Ácido 2-{4-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-iloximetil]-bencilamino}-2-metil-propiónico

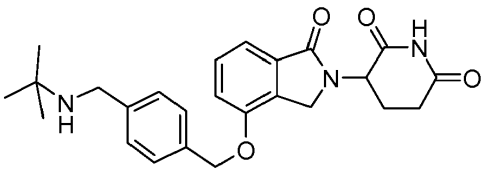
A la suspensión de 2-(4-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-4-iloxi)metil)bencilamino)-2-metilpropanoato de terc-butilo (360 mg, 0,690 mmol) en DCM (2 ml) se le añadió hidrogenocloruro, 2 M en éter (8 ml, 16,00 mmol). La suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante 5 días antes de concentrarse al vacío. El residuo se purificó por HPLC prep. para dar ácido 2-{4-[2-(2,6-Dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-iloximetil]-bencilamino}-2-metil-propiónico en forma de un sólido de color blanco (125 mg, 39 %); HPLC: Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 mm, 5 µm, 1 ml/min, 240 nm, 5-95 % en 10 min, ($CH_3CN/H_3PO_4$ al 0,1 %), 5,96 min (98,4 %); p.f.: 271-272 ºC; $^1$H RMN (DMSO-$d_6$) δ 1,32 (s, 6H, $CH_3$, $CH_3$), 1,93 - 2,05 (m, 1H, CHH), 2,35 - 2,48 (m, 1H, CHH), 2,54 - 2,64 (m, 1H, CHH), 2,88 (d, *J* = 18,5 Hz, 1H, CHH), 3,89 (s, 2H, $CH_2$), 4,25 (d, *J* = 17,6 Hz, 1H, CHH), 4,42 (d, *J* = 17,6 Hz, 1H, CHH), 5,11 (dd, *J* = 5,0, 13,1 Hz, 1H, CHH), 5,27 (s, 2H, $CH_2$), 7,26 - 7,37 (m, 2H, Ar), 7,40 - 7,58 (m, 5H, Ar), 10,98 (s, 1H, NH); $^{13}$C RMN (DMSO-$d_6$) δ 22,33, 23,26, 23,33, 31,18, 45,07, 46,38, 51,58, 61,65, 69,26, 115,16, 115,29, 127,66, 129,41, 129,77, 130,03, 133,30, 135,37, 136,33, 153,33, 167,97, 170,99, 172,81, 173,07; LCMS MH = 466; Anál. Calc. para $C_{25}H_{27}N_3O_6$+1,9 $H_2O$: C, 60,09; H, 6,21; N, 8,41; Observado: C, 60,01; H, 5,98; N, 8,23.

5.194 FORMIATO DE 3-(4-(4-((METIL(TETRAHIDRO-2H-PIRAN-4-IL)AMINO)METIL)BENCILOXI)-1-OXOISOINDOLIN-2-IL)PIPERIDIN-2,6-DIONA



Se suspendió (3-(4-(4-(Bromometil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona (150 mg, 0,338 mmol)) en MeCN (5 ml). A la mezcla se le añadió N-metiltetrahidro-2H-piran-4-amina (136 mg, 1,184 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante ~15 min. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (100 ml) y $NaHCO_3$ 1 N (30 ml). La capa orgánica turbia se concentró al vacío y el residuo restante se trituró con agua (100 ml) y $Et_2O$ (~100 ml). El sólido se recogió por filtración y se secó por succión en un embudo de filtro y después se puso en un horno de vacío a 40 ºC durante una noche para dar 125 mg de sólido de color blanco. El sólido se disolvió en DMF/HCl 1 N (12 ml/1 ml) y se purificó por inyección sobre una columna para HPLC preparativa C-18. El producto se eluyó con un gradiente de acetonitrilo/agua (ácido fórmico al 0,1 % en ambas fases móviles, MeCN del 5 % al 50 % durante 20 minutos) y las fracciones se recogieron por activación de masas. Las fracciones deseadas se combinaron y se concentraron al vacío para dar formiato de 3-(4-(4-((metil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)metil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona en forma de un sólido de color blanco (25 mg, rendimiento del 15 %) en forma de un sólido de color blanco: HPLC: Waters Symmetry $C_{18}$, 5 µm, 3,9 x 150 mm, 1 ml/min, 240 nm, 17/83 $CH_3CN/H_3PO_4$ al 0,1 %, 4,48 min (98,1 %); $^1$H RMN (DMSO-$d_6$) δ 1,43 - 1,59 (m, 2H, CHH, CHH), 1,62 - 1,76 (m, 2H, CHH, CHH), 1,92 - 2,04 (m, 1H, CHH), 2,09 (s, 3H, $CH_3$), 2,35 - 2,48 (m, 1H, CHH), 2,52 - 2,71 (m, 2H, CHH, CH), 2,82 - 2,99 (m, 1H, CHH), 3,18 - 3,32 (m, 2H, CHH, CHH), 3,55 (s, 2H, $CH_2$), 3,90 (dd, *J* = 3,8, 11,1 Hz, 2H, CHH, CHH), 4,25 (d, *J* = 17,6 Hz, 1H, CHH), 4,42 (d, *J* = 17,4 Hz, 1H, CHH), 5,11 (dd, *J* = 5,2, 13,1 Hz, 1H, CH), 5,22 (s, 2H, $CH_2$), 7,26 - 7,37 (m, 4H, Ar), 7,37 - 7,55 (m, 3H, Ar), 10,96 (s, 1H, NH); $^{13}$C RMN (DMSO-$d_6$) δ 22,33, 28,89, 31,18, 37,14, 45,07, 51,55, 56,77, 59,08, 66,61, 69,45, 114,99, 115,19, 127,60, 128,47, 129,78, 129,95, 133,28, 134,92, 139,93, 153,49, 167,99, 170,96, 172,81; LC/MS M+H = 478.

5.195 3-{4-[4-(TERC-BUTILAMINO-METIL)-BENCILOXI]-1-OXO-1,3-DIHIDRO-ISOINDOL-2-IL}-PIPERIDIN-2,6-DIONA



Etapa 1: Preparación de éster metílico del ácido 4-{4-[4-(terc-Butilamino-metil)-benciloxi]-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-4-carbamoil-butírico

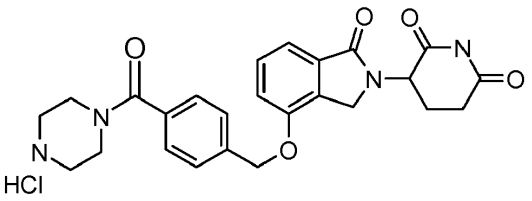
A una solución agitada de 5-amino-4-(4-(4-(bromometil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (0,611 g, 1,285 mmol) en acetonitrilo (15 ml) se le añadió 2-metilpropan-2-amina (0,406 ml, 3,86 mmol). La mezcla se agitó durante seis horas y después el disolvente se evaporó para dar un aceite, que se agitó en agua (20 ml) y cloruro de metileno (30 ml). La suspensión de color blanco resultante se filtró para dar éster metílico del ácido 4-{4-[4-(terc-Butilamino-metil)-benciloxi]-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-4-carbamoil-butírico en forma de un sólido de color blanco (0,523 g, rendimiento del 87 %); $^1$H RMN (DMSO-$d_6$) δ 1,37 (s, 9H, $3CH_3$), 1,97 - 2,34 (m, 4H, $CH_2$, $CH_2$), 3,50 (s, 3H, $CH_3$), 4,06 - 4,22 (m, 2H, $CH_2$), 4,35 - 4,61 (m, 2H, $CH_2$), 4,74 (dd, *J* = 5,0, 10,3 Hz, 1H, NCH), 5,24 - 5,37 (m, 2H, $CH_2$), 7,19 (s a, 1H, NHH), 7,25 - 7,35 (m, 2H, Ar), 7,41 - 7,50 (m, 1H, Ar), 7,52 - 7,70 (m, 5H, NHH, Ar), 8,61 (s a, 2H, NHHCl); $^{13}$C RMN (DMSO-$d_6$) δ 24,96, 25,17, 30,36, 44,32, 44,77, 51,30, 53,40, 56,96, 69,01, 114,72, 115,24, 127,99, 129,59, 130,26, 132,17, 133,48, 137,55, 153,22, 167,80, 171,75, 172,51. Se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 2: Preparación de 3-{4-[4-(terc-Butilamino-metil)-benciloxi]-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-piperidin-2,6-diona

A una solución agitada de 5-amino-4-(4-(4-((terc-butilamino)metil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (0,5 g, 1,069 mmol) en THF (20 ml) en un baño de hielo se le añadió 2-metilpropan-2-olato potásico (0,240 g, 2,14 mmol). La mezcla se agitó durante diez minutos, se añadió HCl 1 N (3 ml) y se neutralizó mediante bicarbonato sódico saturado (6 ml) a pH = 7. Se añadió acetato de etilo (50 ml) a la mezcla y se agitó durante 5 min. La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera (10 ml) y se evaporó para dar un sólido espumoso de color blanco (0,38 g). Se agitó en éter (20 ml) durante una hora y después se filtró para dar 3-{4-[4-(terc-Butilamino-metil)-benciloxi]-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-piperidin-2,6-diona en forma de un sólido de color blanco (0,279 g, rendimiento del 60 %); p.f. 194-196 ºC; HPLC: Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 mm, 5 µm, 1 ml/min, 240 nm, gradiente de 10/90 a 95/5 en 5 min, isocrática a 95/5 en 5 min ($CH_3CN/H_3PO_4$ al 0,1 %), 4,42 min (95,4 %); $^1$H RMN (DMSO-$d_6$) δ 1,04 -

1,21 (m, 9H, $3CH_3$), 1,92 - 2,06 (m, 1H, CHH), 2,36 - 2,48 (m, 1H, CHH), 2,53 - 2,65 (m, 1H, CHH), 2,83 - 2,99 (m, 1H, CHH), 3,68 (s a, 2H, $CH_2$), 4,18 - 4,47 (m, 2H, $CH_2$), 5,11 (dd, *J* = 5,1, 13,2 Hz, 1H, NCH), 5,22 (s, 2H, $CH_2$), 7,27 - 7,53 (m, 7H, Ar), 10,88 - 11,20 (débil, 0H, NH); $^{13}$C RMN (DMSO-$d_6$) δ 22,36, 28,62, 31,21, 45,10, 45,88, 51,59, 69,45, 115,04, 115,19, 127,55, 128,19, 129,78, 129,97, 133,31, 134,69, 153,46, 168,01, 170,96, 172,82; LC/MS $(M+1)^+$ = 436; Anál calc. para $C_{25}H_{29}N_3O_4$ +0,2 $H_2O$: C, 68,38; H, 6,75; N, 9,57, Observado: C, 68,16; H, 6,62; N, 9,52.

5.196 CLORHIDRATO DE 3-{1-OXO-4-[4-(PIPERAZIN-1-CARBONIL)-BENCILOXI]-1,3-DIHIDRO-ISOINDOL-2-IL}-PIPERIDIN-2,6-DIONA

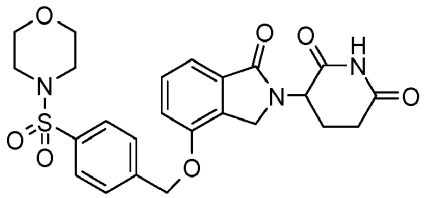


Etapa 1: A una solución agitada de cloruro de 4-(clorometil)benzoílo (1,890 g, 10 mmol) en MeCN (30 ml) a temperatura ambiente, se le añadió piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (1,9 g, 10,20 mmol) y N-metilmorfolina (1,1 ml, 10,01 mmol). La mezcla se agitó durante 5 min. La mezcla de reacción se almacenó a -20 ºC durante una noche durante la cual se formó un sólido. La mezcla se diluyó con un volumen igual de agua (aproximadamente 30 ml) y el sólido se recogió por filtración por succión y se lavó con otra porción de agua (aproximadamente 20 ml). El sólido restante en el filtro se secó en un horno de vacío para dar un sólido de color blanco (1,93 g). Se formó un segundo extracto de sólido en el filtrado/lavado combinado, se recogió por filtración y se secó para dar éster terc-butílico del ácido 4-(4-clorometil-benzoil)-piperazin-1-carboxílico en forma de un sólido de color blanco (917 mg, rendimiento del 27 %). El análisis por LCMS indicó que el segundo extracto era de mayor pureza y se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. $^1$H RMN (DMSO-$d_6$) δ 1,41 (s, 9H, $^t$Bu), 3,11 - 3,72 (m, 8H, 4 x $CH_2$), 4,80 (s, 2H, $CH_2$), 7,42 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H, Ar), 7,51 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H, Ar); $^{13}$C RMN (DMSO-$d_6$) δ 27,97, 43,35, 45,48, 79,15, 127,32, 128,81, 135,56, 139,00, 153,76, 168,70; LCMS: MH = 339, 341.

Etapa 2: A una solución de 5-amino-2-(4-hidroxi-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (0,400 g, 1,369 mmol) en DMF (5,01 ml), se le añadieron DIEA (0,239 ml, 1,369 mmol), y carbonato potásico (0,189 g, 1,369 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante aproximadamente 5 min, se añadió éster terc-butílico del ácido 4-(4-clorometil-benzoil)-piperazin-1-carboxílico (0,455 g, 1,342 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Después de aproximadamente 17 h, la mezcla se calentó a 50 ºC durante 3 h y después a 60 ºC durante 22 h. La mezcla se calentó adicionalmente a 80 ºC durante aproximadamente 24 h. La mezcla en bruto se transfirió a un vaso de precicpitados con una solución al 10 % de AcOH en $H_2O$ (50 ml). Inmediatamente, se formó un sólido de color blanco tras la transferencia. La suspensión se agitó vigorosamente, se sonicó durante 5 minutos y después se filtró en un embudo de filtro sinterizado de poro medio. El sólido se lavó con abundante agua (volumen de filtrado total aproximadamente 220 ml) y se secó por succión para dar un sólido de color blanquecino que se purificó por gel de sílice cromatografía ultrarrápida (columna de 80 g ISCO, eluida con un gradiente de MeCN en DCM) para dar éster terc-butílico del ácido 4-{4-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il-oximetil]-benzoil}-piperazin-1-carboxílico en forma de un sólido de color blanco (350 mg, rendimiento del 46 %). LCMS: MH = 563. El sólido se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 3: A una solución agitada de éster terc-butílico del ácido 4-{4-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il-oximetil]-benzoil}-piperazin-1-carboxílico (350 mg, 0,622 mmol) en DCM (3 ml) a temperatura ambiente, se le añadió HCl (2 ml, 4,00 mmol, 2 N en $Et_2O$). La mezcla se volvió cada vez más turbia con formación de sólido significativa. La suspensión espesa se sonicó brevemente y después se agitó a temperatura ambiente durante 26 h. La suspensión se diluyó con $Et_2O$ (~40 ml) y después se filtró. El sólido de color blanco recogido se secó por succión y después se lavó en un embudo de filtro con EtOAc (50 ml) seguido de MeCN (~50 ml). El sólido restante se secó por succión en un embudo de filtro, después se secó en un horno de vacío para dar clorhidrato de 3-{1-oxo-4-[4-(piperazin-1-carbonil)-benciloxi]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-piperidin-2,6-diona en forma de un sólido de color blanco (300 mg, rendimiento del 97 %): HPLC: Waters Symmetry $C_{18}$, 5 µm, 3,9 x 150 mm, 1 ml/min, 240 nm, 15/85 de $CH_3CN/H_3PO_4$ al 0,1 %, 4,73 min (96,7 %); p.f.: 285-287 ºC; $^1$H RMN (DMSO-$d_6$) δ 1,92 - 2,05 (m, 1H, CHH), 2,33 - 2,46 (m, 1H, CHH), 2,54 - 2,65 (m, 1H, CHH), 2,83 - 3,02 (m, 1H, CHH), 3,02 - 3,24 (m, 4H, $CH_2$, $CH_2$), 3,50 - 4,03 (m, 4H, $CH_2$, $CH_2$), 4,28 (d, *J* = 17,6 Hz, 1H, CHH), 4,45 (d, *J* = 17,6 Hz, 1H, CHH), 5,13 (dd, *J* = 5,0, 13,3 Hz, 1H, CH), 5,32 (s, 2H, $CH_2$), 7,21 - 7,39 (m, 2H, Ar), 7,42 - 7,62 (m, 5H, Ar), 9,11 (s a, 2H, sal $NH_2$), 10,98 (s, 1H, NH); $^{13}$C RMN (DMSO-$d_6$) δ 24,11, 32,89, 46,57, 47,35, 53,72, 70,93, 117,11, 117,41, 128,97, 129,46, 131,79, 132,02, 134,89, 137,07, 139,91, 155,13, 171,08, 172,79, 175,11, 179,00; LCMS: MH = 463; Anál calc. para $C_{25}H_{26}N_4O_5 \cdot HCl$ + 0,6 $H_2O$: C, 58,90; H, 5,58; N, 10,99; Observado: C, 58,91; H, 5,58; N, 10,78.

5.197 3-{4-[4-(MORFOLIN-4-SULFONIL)-BENCILOXI]-1-OXO-1,3-DIHIDRO-ISOINDOL-2-IL}-PIPERIDIN-2,6-DIONA



Etapa 1: 4-(4-Bromometil-bencenosulfonil)-morfolina

A la solución agitada de morfolina (0,30 ml, 3,4 mmol) y TRIETILAMINA (0,53 ml, 3,8 mmol) en éter (5 ml) a 0 ºC se le añadió gota a gota una solución de cloruro de 4-(bromometil)benceno-1-sulfonilo (0,928 g, 3,4 mmol) en éter (5 ml). La suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante 17,5 h antes de disolverse en acetonitrilo (80 ml) y EtOAC (20 ml). La mezcla se lavó con salmuera (20 ml). La capa orgánica se secó por $MgSO_4$ y se concentró al vacío. El residuo se purificó por ISCO para dar 4-(4-Bromometil-bencenosulfonil)-morfolina en forma de un sólido de color blanco (800 mg, 73 %). El compuesto se puso en la siguiente etapa sin purificación adicional. $^1$H RMN (DMSO-$d_6$) δ 2,77 - 2,94 (m, 4H, $CH_2$, $CH_2$), 3,54 - 3,70 (m, 4H, $CH_2$, $CH_2$), 4,81 (s, 2H, $CH_2$), 7,74 (s, 4H, Ar); LCMS MH = 320, 322.

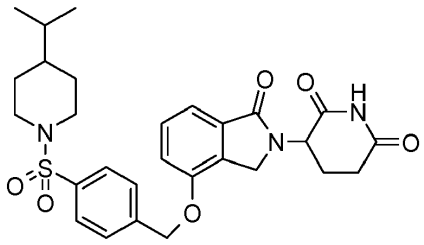
Etapa 2: Éster metílico del ácido 4-carbamoil-4-{4-[4-(morfolina-4-sulfonil)-benciloxi]-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butírico

Se mezclaron 5-amino-4-(4-hidroxi-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (350 mg, 1,2 mmol), 4-(4-(bromometil)fenilsulfonil)morfolina (498 mg, 1,6 mmol) y $K_2CO_3$ (165 mg, 1,2 mmol) en acetonitrilo (15 ml) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a 50 ºC durante 16 h y se añadió $K_2CO_3$ (15 mg, 0,1 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 50 ºC durante 3,5 h. La mezcla de reacción se filtró y el sólido se lavó con DCM (2 x 20 ml). El filtrado se concentró y el residuo se purificó por ISCO para dar éster metílico del ácido 4-carbamoil-4-{4-[4-(morfolina-4-sulfonil)-benciloxi]-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butírico en forma de un sólido de color blanco (560 mg, rendimiento del 88 %); $^1$H RMN (DMSO-$d_6$) δ 2,01 - 2,33 (m, 4H, $CH_2$, $CH_2$), 2,82 - 2,93 (m, 4H, $CH_2$, $CH_2$), 3,50 (s, 3H, $CH_3$), 3,59 - 3,68 (m, 4H, $CH_2$, $CH_2$), 4,47 (d, *J* = 17,8 Hz, 1H, CHH), 4,60 (d, *J* = 17,6 Hz, 1H, CHH), 4,75 (dd, *J* = 4,7, 10,2 Hz, 1H, CHH), 5,41 (s, 2H, $CH_2$), 7,20 (s, 1H, NHH), 7,26 - 7,36 (m, 2H, Ar), 7,42 - 7,52 (m, 1H, Ar), 7,60 (s, 1H, NHH), 7,79 (s, 4H, Ar); LCMS MH = 532.

Etapa 3: 3-{4-[4-(Morfolin-4-sulfonil)-benciloxi]-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-piperidin-2,6-diona

A la suspensión agitada de 5-amino-4-(4-(4-(morfolinosulfonil)bencilo oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (560 mg, 1,1 mmol) en tetrahidrofurano (15 ml) a 0 ºC se le añadió TERC-BUTÓXIDO POTÁSICO (130 mg, 1,2 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h y se añadió TERC-BUTÓXIDO POTÁSICO (30 mg, 0,28 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 ºC durante 15 min y después se añadió MeOH (20 ml) seguido de la adición de HCl (ac., 1 N, 5 ml). A la mezcla se le añadieron salmuera (15 ml) y EtOAc (25 ml). La mezcla se filtró y el filtrado se concentró hasta que el sólido se eliminó por precipitación. La mezcla se filtró y el sólido se purificó por agitación en disolventes mixtos de MeOH (5 ml), DCM (15 ml) y EtOAc (15 ml) para dar 3-{4-[4-(Morfolin-4-sulfonil)-benciloxi]-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-piperidin-2,6-diona en forma de un sólido de color blanco (209 mg, rendimiento del 39 %). HPLC: Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 mm, 5 µm, 1 ml/min, 240 nm, 35/65, ($CH_3CN$/$H_3PO_4$ al 0,1 %), 5,06 min (95,4 %); p.f.: 308-310 ºC; $^1$H RMN (DMSO-$d_6$) δ 1,93 - 2,09 (m, 1H, CHH), 2,35 - 2,47 (m, 1H, CHH), 2,54 - 2,67 (m, 1H, CHH), 2,80 - 3,03 (m, 5H, CHH, $CH_2$, $CH_2$), 3,55 - 3,69 (m, 4H, $CH_2$, $CH_2$), 4,32 (d, *J* = 17,6 Hz, 1H, CHH), 4,48 (d, *J* = 17,4 Hz, 1H, CHH), 5,13 (dd, *J* = 4,9, 13,2 Hz, 1H, CHH), 5,41 (s, 2H, $CH_2$), 7,34 (dd, *J* = 7,7, 10,0 Hz, 2H, Ar), 7,43 - 7,56 (m, 1H, Ar), 7,78 (s, 4H, Ar), 10,99 (s, 1H, NH); $^{13}$C RMN (DMSO-$d_6$) δ 22,39, 31,16, 45,01, 45,85, 51,56, 65,22, 68,55, 114,97, 115,54, 127,87, 128,04, 129,87, 129,96, 133,40, 133,82, 142,44, 153,19, 167,91, 170,96, 172,83; LCMS MH = 500; Anál. Calc. para $C_{24}H_{25}N_3O_7S$ +0,5$H_2O$: C, 56,68; H, 5,15; N, 8,26; Observado: C, 56,71; H, 5,00; N, 8,16.

5.198 3-{4-[4-(4-ISOPROPIL-PIPERIDIN-1-SULFONIL)-BENCILOXI]-1-OXO-1,3-DIHIDRO-ISOINDOL-2-IL}-PIPERIDIN-2,6-DIONA



Etapa 1: 1-(4-Bromometil-bencenosulfonil)-4-isopropil-piperidina

A la solución agitada de 4-isopropilpiperidina (0,22 g, 1,7 mmol) y TRIETIL AMINA (0,26 ml, 1,9 mmol) en éter (5 ml)

a 0 ºC se le añadió gota a gota una solución de cloruro de 4-(bromometil)benceno-1-sulfonilo (0,466 g, 1,7 mmol) en éter (5 ml). Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó a 0 ºC durante 3 h. La mezcla de reacción se lavó con agua (15 ml) y salmuera (20 ml). La capa orgánica se secó por $MgSO_4$ y se concentró al vacío para dar 1-(4-Bromometil-bencenosulfonil)-4-isopropil-piperidina en forma de un sólido de color blanco (580 mg, rendimiento del 93 %). El compuesto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. $^1$H RMN(DMSO-d6) δ 0,78 (d, *J* = 6,8 Hz, 6H, $CH_3$, $CH_3$), 0,89 - 1,04 (m, 1H, CH), 1,06 - 1,25 (m, 2H, $CH_2$), 1,28 - 1,46 (m, 1H, CH), 1,55 - 1,73 (m, 2H, $CH_2$), 2,16 (td, *J* = 2,2, 11,9 Hz, 2H, $CH_2$), 3,68 (d, *J* = 11,7 Hz, 2H, $CH_2$), 4,79 (s, 2H, $CH_2$), 7,71 (d, *J* = 2,6 Hz, 4H, Ar); LCMS MH = 360, 362.

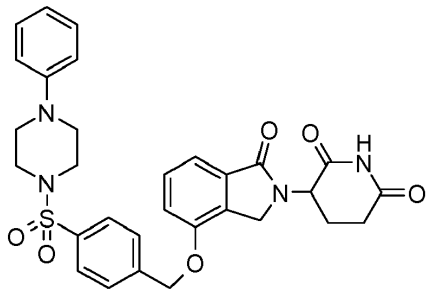
Etapa 2: Éster metílico del ácido 4-carbamoil-4-{4-[4-(4-isopropil-piperidin-1-sulfonil)-benciloxi]-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butírico

Se mezclaron 5-amino-4-(4-hidroxi-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (360 mg, 1,2 mmol), 1-(4-(bromometil)fenilsulfonil)-4-isopropilpiperidina (577 mg, 1,6 mmol) y CARBONATO POTÁSICO (187 mg, 1,4 mmol) en Acetonitrilo (15 ml) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a 50 ºC durante 8 h y se añadió $K_2CO_3$ (30 mg, 0,2 mmol) a la mezcla de reacción. La mezcla resultante se calentó a 50 ºC durante 2 h antes de añadir a la mezcla de reacción EtOAc (60 ml) y agua (20 ml). La mezcla se extrajo y la capa orgánica se lavó con salmuera (20 ml) y se secó con $MgSO_4$. La capa orgánica se concentró y el residuo se purificó por ISCO para dar éster metílico del ácido 4-carbamoil-4-{4-[4-(4-isopropil-piperidin-1-sulfonil)-benciloxi]-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butírico en forma de un sólido de color blanco (700 mg, rendimiento del 99 %). $^1$H RMN (DMSO-$d_6$) δ 0,78 (d, *J* = 6,8 Hz, 6H, $CH_3$, $CH_3$), 0,88 - 1,04 (m, 1H, CH), 1,07 - 1,25 (m, 2H, $CH_2$), 1,29 - 1,43 (m, 1H, CH), 1,57 - 1,73 (m, 2H, $CH_2$), 2,02 - 2,32 (m, 6H, $CH_2$, $CH_2$, $CH_2$), 3,50 (s, 3H, $CH_3$), 3,69 (d, *J* = 11,7 Hz, 2H, $CH_2$), 4,46 (d, *J* = 17,8 Hz, 1H, CHH), 4,59 (d, *J* = 17,6 Hz, 1H, CHH), 4,75 (dd, *J* = 4,7, 10,2 Hz, 1H, CHH), 5,38 (s, 2H, $CH_2$), 7,20 (s, 1H, NHH), 7,26 - 7,35 (m, 2H, Ar), 7,42 - 7,52 (m, 1H, Ar), 7,60 (s, 1H, NHH), 7,71 - 7,83 (m, 4H, Ar); LCMS MH = 572.

Etapa 3: 3-{4-[4-(4-Isopropil-piperidin-1-sulfonil)-benciloxi]-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-piperidin-2,6-diona

A la solución agitada de 5-amino-4-(4-(4-(4-isopropilpiperidin-1-ilsulfonil) benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (700 mg, 1,2 mmol) en Tetrahidrofurano (12 ml) a 0 ºC se le añadió en una porción TERC-BUTÓXIDO POTÁSICO (151 mg, 1,3 mmol). La solución se agitó a 0 ºC durante 30 min. La mezcla de reacción se diluyó por EtOAc (80 ml) y se añadió HCl (1 N, ac., 3 ml). A la mezcla se le añadió $NaHCO_3$ (sat. ac., 15 ml) y se extrajo. La capa orgánica se lavó con salmuera (30 ml) y se secó por $MgSO_4$. La capa orgánica se concentró y el sólido de color blanco resultante se purificó agitándose en EtOAc (10 ml) y Acetonitrilo (10 ml) para dar 3-{4-[4-(4-Isopropil-piperidin-1-sulfonil)-benciloxi]-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-piperidin-2,6-diona en forma de un sólido de color blanco (386 mg, rendimiento del 58 %). HPLC: Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 mm, 5 µm, 1 ml/min, 240 nm, 55/45, ($CH_3CN/H_3PO_4$ al 0,1 %), 5,76 min (96,6 %); p.f.: 245-247 ºC; $^1$H RMN (DMSO-$d_6$) δ 0,78 (d, *J* = 6,8 Hz, 6H, $CH_3$, $CH_3$), 0,97 (dd, *J* = 5,5, 11,7 Hz, 1H, CH), 1,06 - 1,27 (m, 2H, $CH_2$), 1,36 (dc, *J* = 6,5, 13,1 Hz, 1H, CH), 1,57 - 1,71 (m, 2H, $CH_2$), 1,93 - 2,08 (m, 1H, CHH), 2,06 - 2,24 (m, 2H, $CH_2$), 2,36 - 2,48 (m, 1H, CHH), 2,54 - 2,65 (m, 1H, CHH), 2,83 - 3,01 (m, 1H, CHH), 3,62 - 3,78 (m, 2H, $CH_2$), 4,31 (d, *J* = 17,4 Hz, 1H, CHH), 4,47 (d, *J* = 17,6 Hz, 1H, CHH), 5,13 (dd, *J* = 5,1, 13,2 Hz, 1H, CHH), 5,38 (s, 2H, $CH_2$), 7,25 - 7,42 (m, 2H, Ar), 7,43 - 7,58 (m, 1H, Ar), 7,68 - 7,86 (m, 4H, Ar), 10,99 (s, 1H, NH); $^{13}$C RMN (DMSO-$d_6$) δ 19,28, 22,30, 27,75, 31,08, 31,39, 44,92, 46,29, 51,43, 68,45, 114,86, 115,44, 127,56, 127,89, 129,80, 129,86, 133,30, 134,91, 141,89, 153,10, 167,84, 170,92, 172,79; LCMS MH = 540; Anál. Calc. para $C_{28}H_{33}N_3O_6S$ +0,3$H_2O$: C, 61,70; H, 6,21; N, 7,71; Observado: C, 61,78; H, 6,00; N, 7,68.

5.199 3-{1-OXO-4-[4-(4-FENIL-PIPERAZIN-1-SULFONIL)-BENCILOXI]-1,3-DIHIDRO-ISOINDOL-2-IL}-PIPERIDIN-2,6-DIONA



Etapa 1: 1-(4-Bromometil-bencenosulfonil)-4-fenil-piperazina

A la solución agitada de 1-fenilpiperazina (0,51 g, 3,14 mmol) y TRIETIL AMINA (0,482 ml, 3,46 mmol) en éter dietílico (10 ml) a 0 ºC se le añadió gota a gota una solución de cloruro de 4-(bromometil)benceno-1-sulfonilo (0,847 g, 3,14 mmol) en éter (5 ml). La suspensión resultante se agitó a 0 ºC durante 1,5 h. A la mezcla de reacción se le añadieron acetonitrilo (30 ml) y EtOAC (100 ml) seguido de la adición de agua (30 ml). La mezcla se filtró para dar un sólido de color blanco. El filtrado se extrajo. La capa orgánica se secó por $MgSO_4$ y se concentró al vacío. El residuo combinado con el sólido de color blanco se purificó por ISCO para dar 1-(4-Bromometil-bencenosulfonil)-4-

fenil-piperazina en forma de un sólido de color blanco (760 mg, rendimiento del 61 %). $^1$H RMN (DMSO-$d_6$) δ 2,95 - 3,08 (m, 4H, $CH_2$, $CH_2$), 3,13 - 3,25 (m, 4H, $CH_2$, $CH_2$), 4,80 (s, 2H, $CH_2$), 6,75 - 6,85 (m, 1H, Ar), 6,90 (d, *J* = 7,9 Hz, 2H, Ar), 7,10 - 7,29 (m, 2H, Ar), 7,57 - 7,90 (m, 4H, Ar); LCMS MH = 395, 397.

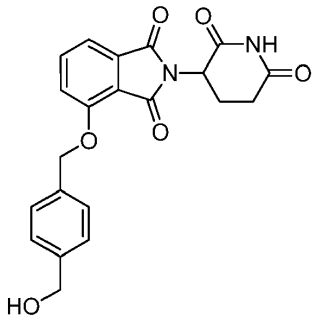
Etapa 2: Éster metílico del ácido 4-carbamoil-4-{1-oxo-4-[4-(4-fenil-piperazin-1-sulfonil)-benciloxi]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butírico

Se mezclaron 5-amino-4-(4-hidroxi-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (360 mg, 1,2 mmol), 1-(4-(bromometil)fenilsulfonil)-4-fenilpiperazina (584 mg, 1,5 mmol) y CARBONATO POTÁSICO (204 mg, 1,5 mmol) en Acetonitrilo (15 ml) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a 50 ºC durante 20 h y se añadió $K_2CO_3$ (15 mg, 0,1 mmol) a la mezcla de reacción. La mezcla resultante se agitó a 50 ºC durante 1,5 h antes de añadirse EtOAc (50 ml) y agua (20 ml). La mezcla resultante se extrajo y la capa orgánica se lavó con salmuera (20 ml). La capa orgánica se concentró al vacío y el residuo se purificó por ISCO para dar éster metílico del ácido 4-carbamoil-4-{1-oxo-4-[4-(4-fenil-piperazin-1-sulfonil)-benciloxi]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butírico en forma de un sólido de color blanco (730 mg, rendimiento del 98 %); $^1$H RMN (DMSO-$d_6$) δ 2,01 - 2,33 (m, 4H, $CH_2$, $CH_2$), 2,96 - 3,09 (m, 4H, $CH_2$, $CH_2$), 3,14 - 3,26 (m, 4H, $CH_2$, $CH_2$), 3,50 (s, 3H, $CH_3$), 4,46 (d, *J* = 17,8 Hz, 1H, CHH), 4,59 (d, *J* = 17,8 Hz, 1H, CHH), 4,74 (dd, *J* = 4,7, 10,2 Hz, 1H, CHH), 5,40 (s, 2H, $CH_2$), 6,80 (t, *J* = 7,3 Hz, 1H, Ar), 6,90 (d, *J* = 7,9 Hz, 2H, Ar), 7,15 - 7,24 (m, 3H, Ar, NH), 7,25 - 7,35 (m, 2H, Ar), 7,40 - 7,51 (m, 1H, Ar), 7,59 (s, 1H, NHH), 7,74 - 7,89 (m, 4H, Ar); LCMS MH = 607.

Etapa 3: 3-{1-Oxo-4-[4-(4-fenil-piperazin-1-sulfonil)-benciloxi]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-piperidin-2,6-diona

A la solución agitada de 5-amino-5-oxo-4-(1-oxo-4-(4-(4-fenilpiperazin-1-ilsulfonil)benciloxi)isoindolin-2-il)pentanoato de metilo (730 mg, 1,2 mmol) en Tetrahidrofurano (15 ml) a 0 ºC se le añadió en una porción terc-butóxido potásico (127 mg, 1,3 mmol). La mezcla se agitó a 0 ºC durante 10 min antes de añadirse HCl (1 N, ac., 3 ml) a 0 ºC seguido de la adición de DCM (50 ml) y $NaHCO_3$ (sat. ac., 15 ml). El sólido de color blanco se eliminó por precipitación. La mezcla se filtró y el filtrado se extrajo. La capa orgánica se concentró al vacío. El residuo combinado con el sólido se purificó agitándose en un disolvente mixto de THF (3 ml) y DCM (25 ml) seguido de la trituración en DMF (5 ml) a 80 ºC para dar 3-{1-Oxo-4-[4-(4-fenil-piperazin-1-sulfonil)-benciloxi]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-piperidin-2,6-diona en forma de un sólido de color blanco (256 mg, rendimiento del 37 %). HPLC: Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 mm, 5 µm, 1 ml/min, 240 nm, 50/50, ($CH_3CN/H_3PO_4$ al 0,1 %), 5,15 min (98,9 %); p.f.: 302-304 ºC; $^1$H RMN (DMSO-$d_6$) δ 1,93 - 2,06 (m, 1H, CHH), 2,35 - 2,47 (m, 1H, CHH), 2,53 - 2,65 (m, 1H, CHH), 2,83 - 3,08 (m, 5H, $CH_2$, $CH_2$, CHH), 3,14 - 3,26 (m, 4H, $CH_2$, $CH_2$), 4,30 (d, *J* = 17,6 Hz, 1H, CHH), 4,47 (d, *J* = 17,6 Hz, 1H, CHH), 5,12 (dd, *J* = 5,0, 13,3 Hz, 1H, CHH), 5,40 (s, 2H, $CH_2$), 6,80 (t, *J* = 7,3 Hz, 1H, Ar), 6,90 (d, *J* = 7,9 Hz, 2H, Ar), 7,20 (dd, *J* = 7,3, 8,6 Hz, 2H, Ar), 7,27 - 7,40 (m, 2H, Ar), 7,44 - 7,56 (m, 1H, Ar), 7,72 - 7,85 (m, 4H, Ar), 10,98 (s, 1H, NH); $^{13}$C RMN (DMSO-$d_6$) δ 22,30, 31,08, 44,95, 45,70, 47,82, 51,46, 68,46, 114,87, 115,46, 116,04, 119,58, 127,79, 127,98, 128,86, 129,79, 129,88, 133,32, 133,96, 142,34, 150,22, 153,10, 167,83, 170,88, 172,74; LCMS MH = 575; Anál. Calc. para $C_{30}H_{30}N_4O_6S$ +0,3$H_2O$: C, 62,12; H, 5,32; N, 9,66; Observado: C, 62,05; H, 5,18; N, 9,63.

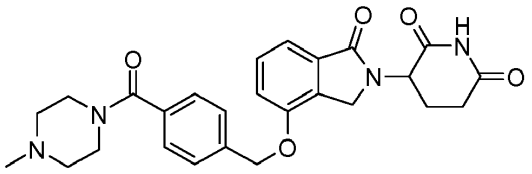
5.200 2-(2,6-DIOXOPIPERIDIN-3-IL)-4-((4-(HIDROXIMETIL)BENCIL)OXI)ISOINDOLIN-1,3-DIONA




Se añadió clorhidrato de 3-aminopiperidin-2,6-diona (0,915 g, 5,56 mmol) a una solución de ácido 3-(4-(hidroximetil)benciloxi)ftálico (1,4 g, 4,63 mmol) en piridina seca (15 ml) y la mezcla se calentó a 118 ºC en un baño de aceite durante 16 h. La mezcla de reacción de color oscuro se dejó enfriar a temperatura ambiente y se acidificó con la adición lenta de HCl 1 N (~25 ml). La mezcla se diluyó adicionalmente con agua (~170 ml) y después se sonicó durante ~30 minutos para facilitar la descomposición de los agregados sólidos. La suspensión de color oscuro resultante se filtró en un embudo sinterizado de poro medio y el sólido de color oscuro se lavó con más cantidad de agua (70 ml). La torta se secó por succión y después se puso en un horno de vacío a 60 ºC durante 2,5 h para dar 1,6 g de un sólido de color azul oscuro. El sólido se disolvió en una mezcla de DCM, MeCN, y MeOH (~100 ml cada uno) y se trató con carbón decolorante. La mezcla se arremolinó y después se filtró por gravedad usando papel de filtro. El filtrado/lavado (de color ámbar oscuro) se trató de nuevo con carbón decolorante y después se filtró en un lecho de celite. El filtrado transparente se concentró al vacío a sequedad para dar un sólido que se trituró con agua y se filtró con succión. La torta se lavó con más cantidad de agua (~100 ml), se secó por succión, y después se puso en un horno de vacío a 60 ºC durante 4 h para dar 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-4-((4-(hidroximetil)bencil)oxi)isoindolin-1,3-diona en forma de un sólido de color blanquecino (1,2 g, rendimiento del 68 %):

HPLC: Waters Symmetry $C_{18}$, 5 µm, 3,9 x 150 mm, 1 ml/min, 240 nm, 15/85 de $CH_3CN/H_3PO_4$ al 0,1 %, 5,08 min (99,9 %); p.f.: 250-252; $^1$H RMN (DMSO-$d_6$) δ 1,95 - 2,07 (m, 1H, CHH), 2,41 - 2,67 (m, 2H, CHH, CHH), 2,78 - 3,00 (m, 1H, CHH), 4,50 (d, *J* = 5,1 Hz, 2H, $CH_2OH$), 5,09 (dd, *J* = 5,4, 12,7 Hz, 1H, CH), 5,19 (t, *J* = 5,6 Hz, 1H, OH), 5,36 (s, 2H, $CH_2O$), 7,24 - 7,40 (m, 2H, Ar), 7,41 - 7,53 (m, 3H, Ar), 7,59 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H, Ar), 7,82 (dd, *J* = 7,4, 8,5 Hz, 1H, Ar), 11,11 (s, 1H, NH); $^{13}$C RMN (DMSO-$d_6$) δ 21,88, 30,83, 48,67, 62,53, 69,91, 115,40, 116,52, 120,18, 126,44, 127,09, 133,17, 134,31, 136,86, 142,32, 155,42, 165,21, 166,68, 169,81, 172,66, LCMS: M+Na = 417; MH no se observa en el modo de ionización positiva; Anál calc. para $C_{21}H_{18}N_2O_6$: C, 63,96; H, 4,60; N, 7,10; Observado: C, 63,77; H, 4,52; N, 7,32.

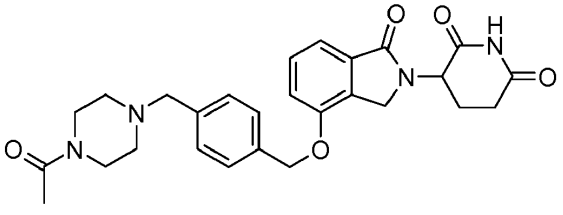
5.201 CLORHIDRATO DE 3-(4-((4-(4-METILPIPERAZIN-1-CARBONIL)BENCIL)OXI)-1-OXOISOINDOLIN-2-IL)PIPERIDIN-2,6-DIONA



ClH

A una suspensión agitada de clorhidrato de 3-(1-oxo-4-(4-(piperazin-1-carbonil)benciloxi)isoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona (100 mg, 0,200 mmol) en DMF (2 ml), se le añadió bicarbonato sódico ac. 1 N (0,441 ml, 0,441 mmol) seguido de yodometano (0,014 ml, 0,220 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente. Después de aproximadamente 24 h, se cargaron 5 µl más de yodometano y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se repartió entre EtOAc (100 ml) y $NaHCO_3$ ac. 1 N (10 ml). La capa orgánica se lavó con más cantidad de agua (40 ml) y salmuera, después se secó sobre $Na_2SO_4$, y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por HPLC prep. y el producto se eluyó con un gradiente de acetonitrilo/agua (ácido fórmico al 0,1 % en ambas fases móviles, MeCN del 5 % al 30 % durante 20 minutos) y las fracciones se recogieron por activación de masas. Las fracciones deseadas se combinaron y se trataron con HCl 1 N (4 ml). La solución se concentró a sequedad y el residuo se trató con HCl 2 N en $Et_2O$ (0,5 ml). Los volátiles se concentraron de nuevo hasta sequedad y el sólido restante se secó en un horno de vacío para dar clorhidrato de 3-(4-((4-(4-metilpiperazin-1-carbonil)bencil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona en forma de un sólido de color blanquecino (41 mg, 39 %): HPLC: Waters Symmetry $C_{18}$, 5 µm, 3,9 x 150 mm, 1 ml/min, 240 nm, 15/85 de $CH_3CN/H_3PO_4$ al 0,1 %, 4,88 min (95,7 %): HPLC: Waters Symmetry $C_{18}$, 5 µm, 3,9 x 150 mm, 1 ml/min, 240 nm, 15/85 de $CH_3CN/H_3PO_4$ al 0,1 %, 4,88 min (95,7 %); p.f.: 360-362 ºC; $^1$H RMN (DMSO-$d_6$) δ 1,88 - 2,09 (m, 1H, CHH), 2,33 - 2,47 (m, 1H, CHH), 2,53 - 2,67 (m, 1H, CHH), 2,67 - 2,83 (m, 3H, $CH_3$), 2,83 - 3,00 (m, 1H, CHH), 3,02 - 3,22 (m, 2H, $CH_2$), 3,23 - 3,64 (m, 4H, $CH_2$, $CH_2$), 4,28 (d, *J* = 17,6 Hz, 1H, CHH), 4,45 (d, *J* = 17,6 Hz, $^1$H, CHH), 4,98 - 5,21 (m, 1H, CH), 5,32 (s, 2H, $CH_2$), 7,22 - 7,42 (m, 2H, Ar), 7,46 - 7,55 (m, 3H, Ar), 7,56 - 7,63 (m, 2H, Ar), 10,98 (s, 1H, NH), 11,31 - 11,77 (m, 1H, HCl); $^{13}$C RMN (DMSO-$d_6$) δ 24,21, 33,00, 43,95, 47,07, 53,53, 53,79, 70,87, 73,78, 116,96, 117,34, 129,26, 129,44, 131,81, 135,14, 136,04, 140,55, 155,19, 170,00, 170,91, 172,79, 174,75; LCMS: MH = 477; Anál calc. para $C_{26}H_{28}N_4O_5 \cdot HCl$: C, 60,88; H, 5,70; N, 10,92; Observado: C, 37,90; H, 4,33; N, 6,65.

5.202 3-{4-[4-(4-ACETIL-PIPERAZIN-1-ILMETIL)-BENCILOXI]-1-OXO-1,3-DIHIDRO-ISOINDOL-2-IL}-PIPERIDIN-2,6-DIONA

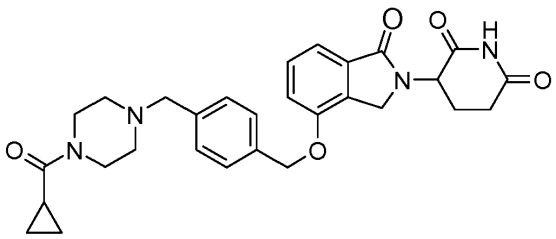


Etapa 1: A una solución agitada de éster metílico del ácido 4-carbamoil-4-[4-(4-clorometil-benciloxi)-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-butírico (600 mg, 1,392 mmol) en acetonitrilo (10 ml), se le añadieron 1-(piperazin-1-il)etanona (178 mg, 1,392 mmol) y DIPEA (0,608 ml, 3,48 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas, a 40 ºC durante 2,5 horas y a 50 ºC durante 3 horas antes de detener el avance de la reacción. La mezcla de reacción se diluyó mediante diclorometano (40 ml) y se lavó con agua (15 ml) y salmuera (15 ml). La capa orgánica se secó por $MgSO_4$ y se concentró para dar éster metílico del ácido 4-{4-[4-(4-Acetil-piperazin-1-ilmetil)-benciloxi]-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-4-carbamoil-butírico en forma de un aceite transparente (840 mg, rendimiento en bruto del 115 %). El compuesto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional; LCMS MH = 523.

Etapa 2: Se añadió KO*t*Bu (156 mg, 1,393 mmol) a la solución agitada de 4-(4-(4-((4-acetilpiperazin-1-il)metil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-amino-5-oxopentanoato de metilo (728 mg, 1,393 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) a 0 ºC. La mezcla de reacción se agitó a 0 ºC durante 1 hora antes de añadir KO*t*Bu (30 mg, 0,27 mmol). La

mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos y la reacción se completó. La mezcla de reacción se diluyó por diclorometano (50 ml) y se acidificó con HCl (ac. 1 N, 4 ml). La mezcla se extrajo con $NaHCO_3$ (10 ml) y salmuera (10 ml). La capa acuosa se extrajo de nuevo con diclorometano (2 x 15 ml). Las capas orgánicas se combinaron y se secaron por $MgSO_4$. La mezcla se filtró y se concentró para dar un sólido de color blanco. El sólido se trituró en éter dietílico (30 ml) y se filtró para dar 3-{4-[4-(4-acetil-piperazin-1-ilmetil)-benciloxi]-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-piperidin-2,6-diona en forma de un sólido de color blanco (500 mg, rendimiento del 67,5 %): HPLC: Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 mm, 5 µm, 1 ml/min, 240 nm, 15/85, (acetonitrilo/$H_3PO_4$ al 0,1 %), 4,03 min (99,4 %); p.f.: 208-210 ºC; $^1$H RMN (DMSO-$d_6$) δ 1,90 - 2,05 (m, 4H, $CH_3$, CHH), 2,23 - 2,40 (m, 4H, $CH_2$, $CH_2$), 2,40 - 2,48 (m, 1H, CHH), 2,53 - 2,64 (m, 1H, CHH), 2,80 - 3,00 (m, 1H, CHH), 3,36 - 3,46 (m, 4H, $CH_2$, $CH_2$), 3,49 (s, 2H, $CH_2$), 4,26 (d, J = 17,6 Hz, 1H, CHH), 4,42 (d, J = 17,4 Hz, 1H, CHH), 5,11 (dd, J = 5,1, 13,2 Hz, 1H, CHH), 5,23 (s, 2H, $CH_2$), 7,33 (d, J = 7,6 Hz, 4H, Ar), 7,37 - 7,61 (m, 3H, Ar), 10,97 (s, 1H, NH); $^{13}$C RMN (DMSO-$d_6$) δ 21,12, 22,33, 31,18, 40,77, 45,06, 45,60, 51,55, 52,19, 52,74, 61,49, 69,36, 114,96, 115,22, 127,64, 128,94, 129,80, 129,93, 133,28, 135,33, 137,70, 153,48, 167,97, 168,03, 170,96, 172,81; LCMS MH = 491; Anál. Calc. para $C_{27}H_{30}N_4O_5$ + 0,3 $H_2O$: C, 65,39; H, 6,22; N, 11,30; Observado: C, 65,31; H, 6,34; N, 11,32.

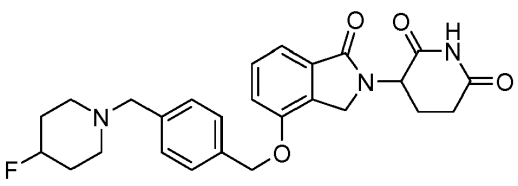
5.203 3-{4-[4-(4-CICLOPROPANOCARBONIL-PIPERAZIN-1-ILMETIL)-BENCILOXI]-1-OXO-1,3-DIHIDRO-ISOINDOL-2-IL}-PIPERIDIN-2,6-DIONA



Etapa 1: A una solución agitada de 5-amino-4-(4-(4-(clorometil)benciloxi)-1-oxoisoindolin -2-il)-5-oxopentanoato de metilo (600 mg, 1,392 mmol) en acetonitrilo (10 ml) a temperatura ambiente, se le añadieron ciclopropil(piperazin-1-il)metanona (0,257 ml, 1,810 mmol) y DIPEA (0,608 ml, 3,48 mmol). La solución de color verde claro resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 días y la reacción se completó. La mezcla de reacción se diluyó por diclorometano (40 ml) y se extrajo con agua (15 ml) y salmuera (15 ml). La capa orgánica se secó por $MgSO_4$. La mezcla se concentró para dar éster metílico del ácido 4-carbamoil-4-{4-[4-(4-ciclopropanocarbonil-piperazin-1-ilmetil)-benciloxi]-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butírico en forma de un aceite transparente (900 mg, rendimiento en bruto del 118 %). El compuesto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional: LCMS MH = 549.

Etapa 2: Se añadió KO*t*Bu (203 mg, 1,810 mmol) a una solución agitada de éster metílico del ácido 5-4-carbamoil-4-{4-[4-(4-ciclopropanocarbonil-piperazin-1-ilmetil)-benciloxi]-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butírico (764 mg, 1,392 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) a 0 ºC. La solución de color amarillo resultante se agitó a 0 ºC durante 30 minutos y la reacción se completó. La reacción se diluyó por diclorometano (60 ml) y se inactivó a 0 ºC con HCl (1 N, ac., 3 ml) a pH = 2. A la mezcla se le añadieron $NaHCO_3$ (ac. sat., 10 ml) y salmuera (15 ml). La mezcla se extrajo y la capa acuosa se extrajo de nuevo con diclorometano (2 x 25 ml). Las capas orgánicas se combinaron y se secaron por $MgSO_4$. La mezcla se filtró y se concentró. El residuo se trituró en éter dietílico (50 ml) y se filtró para dar 3-{4-[4-(4-ciclopropanocarbonil-piperazin-1-ilmetil)-benciloxi]-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-piperidin-2,6-diona en forma de un sólido de color blanco (578 mg, rendimiento del 80 %): HPLC: Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 mm, 5 µm, 1 ml/min, 240 nm, 15/85, (acetonitrilo/$H_3PO_4$ al 0,1 %), 7,29 min (99,8 %); p.f.: 233-235 ºC; $^1$H RMN (DMSO-$d_6$) δ 0,60 - 0,77 (m, 4H, $CH_2$, $CH_2$), 1,87 - 2,08 (m, 2H, $CH_2$), 2,24 - 2,48 (m, 5H, CHH, $CH_2$, $CH_2$), 2,54 - 2,63 (m, 1H, CHH), 2,82 - 3,00 (m, 1H, CHH), 3,39 - 3,55 (m, 4H, $CH_2$, $CH_2$), 3,57 - 3,74 (m, 2H, $CH_2$), 4,26 (d, J = 17,4 Hz, 1H, CHH), 4,42 (d, J = 17,6 Hz, 1H, CHH), 5,11 (dd, J = 5,1, 13,2 Hz, 1H, CHH), 5,23 (s, 2H, $CH_2$), 7,28 - 7,39 (m, 4H, Ar), 7,41 - 7,54 (m, 3H, Ar), 10,97 (s, 1H, NH); $^{13}$C RMN (DMSO-$d_6$) δ 6,83, 10,05, 22,27, 31,11, 41,46, 44,70, 44,99, 51,48, 52,20, 52,87, 61,44, 69,30, 114,89, 115,15, 127,57, 128,89, 129,73, 129,86, 133,23, 135,26, 137,65, 153,41, 167,92, 170,78, 170,89, 172,74; LCMS MH = 517; Anál. Calc. para $C_{29}H_{32}N_4O_5$ + 0,2 $H_2O$: C, 66,96; H, 6,28; N, 10,77; Observado: C, 66,90; H, 6,41; N, 10,71.

5.204 3-{4-[4-(4-FLUORO-PIPERIDIN-1-ILMETIL)-BENCILOXI]-1-OXO-1,3-DIHIDRO-ISOINDOL-2-IL}-PIPERIDIN-2,6-DIONA

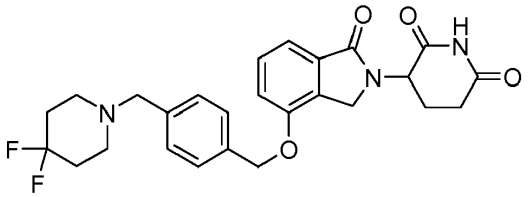


Etapa 1: A la solución agitada de 5-amino-4-(4-(4-(clorometil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (600 mg, 1,392 mmol) y clorhidrato de 4-fluoropiperidina (233 mg, 1,671 mmol) en acetonitrilo (10 ml) en una atmósfera de $N_2$, se le añadió DIPEA (0,608 ml, 3,48 mmol). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente

durante 2 horas y a 70 ºC durante 3 horas antes de añadir $K_2CO_3$ (192 mg, 1,392 mmol) a la mezcla de reacción. La mezcla resultante se calentó a 50 ºC durante una noche. Se añadieron $K_2CO_3$ (40 mg, 0,29 mmol) y clorhidrato de 4-fluoropiperidina (35 mg, 0,25 mmol) a la mezcla de reacción, que se agitó a 60 ºC durante 7 horas. La mezcla de reacción se diluyó por diclorometano (50 ml) y se extrajo con salmuera (20 ml). La capa orgánica se secó por $MgSO_4$ y se concentró para dar éster metílico del ácido 4-carbamoil-4-{4-[4-(4-fluoro-piperidin-1-ilmetil)-benciloxi]-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butírico en forma de un aceite pegajoso de color verde claro (760 mg, rendimiento en bruto del 110 %). El compuesto se puso en la siguiente etapa tal cual: LCMS MH = 498.

Etapa 2: Se añadió KO*t*Bu (203 mg, 1,810 mmol) a la solución agitada de éster metílico del ácido 4-carbamoil-4-{4-[4-(4-fluoro-piperidin-1-ilmetil)-benciloxi]-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butírico (693 mg, 1,392 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) a 0 ºC en una atmósfera de $N_2$. La mezcla de reacción se agitó a 0 ºC durante 30 minutos y la reacción se completó. La mezcla de reacción se diluyó por diclorometano (50 ml) y se añadió HCl (1 N, ac., 4 ml) a pH = 1. La mezcla se extrajo con una mezcla de $NaHCO_3$ (ac., sat., 10 ml) y salmuera (15 ml). La capa acuosa se extrajo de nuevo con diclorometano (2 x 25 ml). Las capas orgánicas se combinaron y se secaron $MgSO_4$. La mezcla se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ISCO para dar 3-{4-[4-(4-fluoro-piperidin-1-ilmetil)-benciloxi]-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-piperidin-2,6-diona en forma de un sólido de color blanco (215 mg, rendimiento del 33 %): HPLC: Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 mm, 5 µm, 1 ml/min, 240 nm, 18/82, acetonitrilo/$H_3PO_4$ al 0,1 %), 4,02 min (98,9 %); p.f.: 141-143 ºC; $^1$H RMN (DMSO-$d_6$) δ 1,57 - 2,06 (m, 5H, CHH, $CH_2$, $CH_2$), 2,19 - 2,34 (m, 2H, $CH_2$), 2,35 - 2,55 (m, 3H, $CH_2$, CHH), 2,54 - 2,63 (m, 1H, CHH), 2,82 - 3,01 (m, 1H, CHH), 3,47 (s, 2H, $CH_2$), 4,25 (d, J = 17,6 Hz, 1H, CHH), 4,42 (d, J = 17,6 Hz, 1H, CHH), 4,52 - 4,82 (m, 1H, CHH), 5,11 (dd, J = 5,1, 13,2 Hz, 1H, CHH), 5,22 (s, 2H, $CH_2$), 7,26 - 7,37 (m, 4H, Ar), 7,40 - 7,56 (m, 3H, Ar), 10,97 (s, 1H, NH); $^{13}$C RMN (DMSO-$d_6$) δ 22,29, 31,09 (d, J = 19,8 Hz, $M_{19}$), 31,10, 45,00, 48,92 (d, $J_{C-F}$ = 6,6 Hz), 51,49, 61,43, 69,34, 88,43 (d, J = 168,4 Hz, $M_{14}$), 114,87, 115,15, 127,56, 28,74, 129,73, 129,87, 133,23, 135,12, 138,21, 153,44, 167,93, 170,90, 172,76; LCMS MH = 466; Anál. Calc. para $C_{26}H_{28}FN_3O_4$ + 0,2 H2O: C, 66,57; H, 6,10; N, 8,96; Observado: C, 66,35; H, 6,29; N, 8,79.

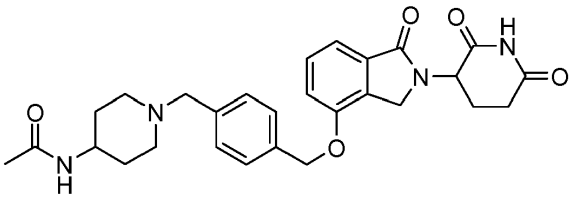
5.205 3-{4-[4-(4,4-DIFLUORO-PIPERIDIN-1-ILMETIL)-BENCILOXI]-1-OXO-1,3-DIHIDRO-ISOINDOL-2-IL}-PIPERIDIN-2,6-DIONA



Etapa 1: A la solución agitada de 5-amino-4-(4-(4-(clorometil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (500 mg, 1,160 mmol) y clorhidrato de 4,4-difluoropiperidina (274 mg, 1,741 mmol) en acetonitrilo (10 ml) en una atmósfera de $N_2$, se le añadieron $Na_2CO_3$ (160 mg, 1,160 mmol) y DIPEA (0,507 ml, 2,90 mmol). La solución resultante se agitó a 50 ºC durante 8 horas y la reacción se detuvo. La mezcla de reacción se diluyó por diclorometano (50 ml) y se extrajo con salmuera (20 ml). La capa orgánica se secó por $MgSO_4$ y se concentró al vacío para dar éster metílico del ácido 4-carbamoil-4-{4-[4-(4,4-difluoro-piperidin-1-ilmetil)-benciloxi]-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butírico en forma de un sólido de color blanquecino (630 mg, rendimiento en bruto del 105 %). El producto se puso en la siguiente etapa tal cual: LCMS MH = 516.

Etapa 2: A la solución agitada de éster metílico del ácido 4-carbamoil-4-{4-[4-(4,4-difluoro-piperidin-1-ilmetil)-benciloxi]-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butírico (630 mg, 1,222 mmol) en THF (10 ml) a 0 ºC, se le añadió KO*t*Bu (151 mg, 1,344 mmol). La mezcla se agitó a 0 ºC durante 5 minutos y la reacción se completó. La mezcla de reacción se diluyó por diclorometano (50 ml) y se acidificó por HCl (1 N, ac. 3 ml) a pH = 2. La mezcla se extrajo con la mezcla de $NaHCO_3$ (ac. sat., 5 ml) y salmuera (10 ml). La capa orgánica se secó por $MgSO_4$ y se concentró. El residuo se agitó en éter (50 ml) y la mezcla se filtró para dar el sólido de color blanco. El sólido se trituró en EtOAc (5 ml) y se filtró para dar 3-{4-[4-(4,4-difluoro-piperidin-1-ilmetil)-benciloxi]-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-piperidin-2,6-diona en forma de un sólido de color blanco (215 mg, 36 %): HPLC: Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 mm, 5 µm, 1 ml/min, 240 nm, 18/82 (acetonitrilo/$H_3PO_4$ al 0,1 %): $t_R$ = 4,17 (99,4 %); p.f.: 193-195 ºC; $^1$H RMN (DMSO-$d_6$) δ 1,84 - 2,09 (m, 5H, $CH_2$, $CH_2$, CHH), 2,34 - 2,49 (m, 5H, CHH, $CH_2$, $CH_2$), 2,54 - 2,64 (m, 1H, CHH), 2,81 - 3,02 (m, 1H, CHH), 3,55 (s, 2H, $CH_2$), 4,25 (d, J = 17,6 Hz, 1H, CHH), 4,42 (d, J = 17,6 Hz, 1H, CHH), 5,11 (dd, J = 5,1, 13,2 Hz, 1H, CHH), 5,23 (s, 2H, $CH_2$), 7,33 (d, 4H, $M_{01}$), 7,40 - 7,54 (m, 3H, Ar), 10,97 (s, 1H, NH); $^{13}$C RMN (DMSO-$d_6$) δ 22,29, 31,12, 33,25 (t, $J_{C-F}$ = 20,9 Hz), 45,00, 49,12, 51,51, 60,40, 69,29, 114,89, 115,16, 122,68 (t, $J_{C-F}$ = 239,9 Hz), 127,60, 128,84, 129,73, 129,88, 133,24, 135,32, 137,72, 153,42, 167,93, 170,91, 172,76; LCMS MH = 484; Anál. Calc. para $C_{26}H_{27}F_2N_3O_5$ + 1 $H_2O$: C, 62,27; H, 5,83; N, 8,39, Observado: C, 62,09; H, 5,73; N, 8,17.

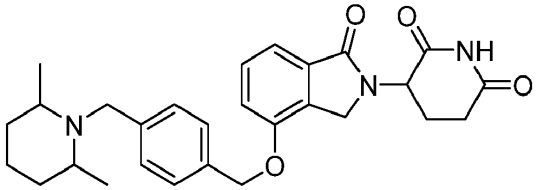
5.206 N-(1-{4-[2-(2,6-DIOXO-PIPERIDIN-3-IL)-1-OXO-2,3-DIHIDRO-1H-ISOINDOL-4-ILOXIMETIL]-BENCIL}-PIPERIDIN-4-IL)-ACETAMIDA



Etapa 1: A la solución agitada de 5-amino-4-(4-(4-(clorometil) benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (500 mg, 1,160 mmol) en acetonitrilo (10 ml), se le añadieron N-(piperidin-4-il)acetamida (215 mg, 1,509 mmol), N-etil-N-isopropil propan-2-amina (0,405 ml, 2,321 mmol) y $K_2CO_3$ (160 mg, 1,160 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a 50 ºC durante 2 horas y a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó por diclorometano (70 ml) y se extrajo con salmuera (20 ml). La capa orgánica se secó por $MgSO_4$ y se concentró para dar éster metílico del ácido 4-{4-[4-(4-acetilamino-piperidin-1-ilmetil)-benciloxi]-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il} -4-carbamoil-butírico en forma de un aceite pegajoso (705 mg, rendimiento en bruto del 113 %). El compuesto se usó tal cual: LCMS MH = 537.

Etapa 2: Se añadió KO*t*Bu (130 mg, 1,160 mmol) a la suspensión de éster metílico del ácido 4-{4-[4-(4-acetilamino-piperidin-1-ilmetil)-benciloxi]-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-4-carbamoil-butírico (622 mg, 1,16 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) a 0 ºC. La mezcla de color amarillo resultante se agitó a temperatura ambiente durante 7 horas y se añadió KO*t*Bu (60 mg, 0,46 mmol) a la mezcla de reacción a temperatura ambiente. La reacción se completó en 10 minutos. La mezcla de reacción se diluyó por diclorometano (30 ml) y se acidificó por HCl (1 N, ac. 4 ml) y después se neutralizó por $NaHCO_3$ (sat., ac. 5 ml). La mezcla se extrajo con salmuera (10 ml). La capa orgánica se secó por $MgSO_4$ y se concentró para dar un sólido de color blanco que se trituró por éter (30 ml). La mezcla se filtró para dar N-(1-{4-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-iloximetil]-bencil}-piperidin-4-il)-acetamida en forma de un sólido de color blanco (293 mg, rendimiento del 50 %): HPLC: Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 mm, 5 µm, 1 ml/min, 240 nm, 15/85, (acetonitrilo/$H_3PO_4$ al 0,1 %), 4,85 min (99,1 %); p.f.: 270-272 ºC; $^1$H RMN (DMSO-$d_6$) δ 1,26 - 1,44 (m, 2H, $CH_2$), 1,62 - 1,73 (m, 2H, $CH_2$), 1,77 (s, 3H, $CH_3$), 1,89 - 2,05 (m, 3H, CHH, $CH_2$), 2,34 - 2,47 (m, 1H, CHH), 2,54 - 2,64 (m, 1H, CHH), 2,65 - 2,79 (m, 2H, $CH_2$), 2,81 - 2,99 (m, 1H, CHH), 3,40 - 3,57 (m, 3H, $CH_2$, CHH), 4,25 (d, J = 17,6 Hz, 1H, CHH), 4,42 (d, J = 17,4 Hz, 1H, CHH), 5,11 (dd, J = 5,1, 13,2 Hz, 1H, CHH), 5,22 (s, 2H, $CH_2$), 7,24 - 7,38 (m, 4H, Ar), 7,38 - 7,56 (m, 3H, Ar), 7,74 (d, J = 7,7 Hz, 1H, NH), 10,97 (s, 1H, NH); $^{13}$C RMN (DMSO-$d_6$) δ 22,33, 22,69, 31,18, 31,60, 45,07, 45,86, 51,55, 51,94, 61,80, 69,41, 114,94, 115,20, 127,61, 128,78, 129,80, 129,93, 133,28, 135,12, 138,50, 153,49, 167,99, 168,23, 170,96, 172,81; LCMS MH = 505; Anál. Calc. para $C_{28}H_{32}N_4O_5$ + 0,5 $H_2O$: C, 65,48; H, 6,48; N, 10,91; Observado: C, 65,58; H, 6,40; N, 10,76.

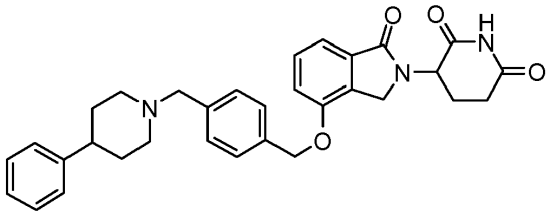
5.207 3-(4-(4-((2,6-DIMETILPIPERIDIN-1-IL)METIL)BENCILOXI)-1-OXOISOINDOLIN-2-IL)PIPERIDIN-2,6-DIONA



Etapa 1: A la solución en $CNCH_3$ de 5-amino-4-(4-(4-(bromometil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (0,5 g, 1,052 mmol), se le añadió Cis-2,6-dimetilpiperidina (0,354 ml, 2,63 mmol). La mezcla se agitó a 50 ºC durante una noche. La mezcla de reacción se filtró. El filtrado se concentró en un evaporador rotatorio para dar 5-amino-4-(4-(4-((2,6-dimetilpiperidin-1-il)metil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo en forma de un sólido (0,6 g, 112 %). Se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 2: A la solución en THF de 5-amino-4-(4-(4-((2,6-dimetilpiperidin-1-il)metil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (0,6 g, 1,182 mmol) a 0 ºC, se le añadió terc-butóxido potásico (0,133 g, 1,182 mmol). La mezcla se agitó a 0 ºC durante 10 minutos. La mezcla se inactivó con una solución 1 N de HCl (2 ml) seguido de 20 ml de $NaHCO_3$ (saturado) y EtOAc (20 ml). Después de la extracción, la capa orgánica se lavó con 20 ml de agua, después con salmuera (10 ml), y se concentró para dar 3-(4-(4-((2,6-dimetilpiperidin-1-il)metil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona en forma de un sólido de color blanco (0,33 g, 59 %). p.f.: 205-207 ºC. HPLC: Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 mm, 5 micrómetros, 1 ml/min, 240 nm, gradiente de acetonitrilo/$H_3PO_4$ al 0,1 % en $H_2O$ de 5/95 a 100/0 en 5 min y mantenido a 100/0 durante 5 min: $t_R$ = 4,74 min (96 %). $^1$H RMN (DMSO-$d_6$) δ 0,94 (d, J = 6,2 Hz, 6H, $CH_3$, $CH_3$), 1,14 - 1,38 (m, 3H, CHH, $CH_2$), 1,42 - 1,74 (m, 3H, $CH_2$, CHH), 1,87 - 2,06 (m, 1H, CHH), 2,34 - 2,47 (m, 3H, $CH_2$, CHH), 2,53 - 2,65 (m, 1H, CHH), 2,81 - 3,02 (m, 1H, CHH), 3,70 (s, 2H, $CH_2$), 4,19 - 4,48 (m, 2H, $CH_2$), 5,11 (dd, J = 5,0, 13,1 Hz, 1H, NCH), 5,20 (s, 2H, $CH_2$), 7,33 (dd, J = 2,6, 7,7 Hz, 2H, Ar), 7,39 (s, 4H, Ar), 7,43 - 7,56 (m, 1H, Ar), 10,97 (s, 1H, NH).$^{13}$C RMN (DMSO-$d_6$) 21,98, 22,31, 23,66, 31,15, 34,04, 45,03, 51,51, 53,56, 57,41, 69,50, 114,88, 115,13, 127,26, 127,41, 129,75, 129,90, 133,24, 134,00, 142,84, 153,52, 167,96, 170,91, 172,76; LCMS: 476; Anál calc. para $C_{28}H_{33}N_3O_4$+0,4 $H_2O$: C, 69,66; H, 7,06; N, 8,70; Observado: C, 69,46; H, 7,10; N, 8,41.

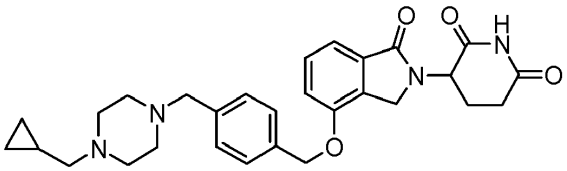
5.208 3-{1-OXO-4-[4-(4-FENIL-PIPERIDIN-1-ILMETIL)-BENCILOXI]-1,3-DIHIDRO-ISOINDOL-2-IL}-PIPERIDIN-2,6-DIONA



Etapa 1: A una solución agitada de 5-amino-4-(4-(4-(clorometil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (0,60 g, 1,39 mmol) en acetonitrilo (15 ml) a temperatura ambiente, se le añadieron 4-fenilpiperidina (0,27 g, 1,67 mmol) y N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (0,28 ml, 1,67 mmol). La mezcla se agitó a 50 ºC durante un par de horas y se evaporó para dar un aceite (1,20 g, rendimiento en bruto del 86 %).

Etapa 2: A una solución agitada de 5-amino-5-oxo-4-(1-oxo-4-(4-((4-fenilpiperidin-1-il)metil)benciloxi)isoindolin-2-il)pentanoato de metilo (0,77 g, 1,39 mmol) en THF (15 ml) en un baño de hielo, se le añadió 2-metilpropan-2-olato potásico (0,31 g, 2,79 mmol), y la mezcla se agitó durante diez minutos. La mezcla se inactivó rápidamente por HCl 1 N (4 ml) y se neutralizó inmediatamente por bicarbonato sódico saturado (5,5 ml a pH = 7). Después, la mezcla se agitó con acetato de etilo (25 ml). La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera (15 ml), y se concentró para dar un sólido de color amarillo claro, que se purificó sobre una columna de gel de sílice ($MeOH/CH_2Cl_2$, gradiente del 1 % al 7 % en 20 min) para dar 3-{1-Oxo-4-[4-(4-fenil-piperidin-1-ilmetil)-benciloxi]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-piperidin-2,6-diona en forma de un sólido de color blanco (0,42 g, rendimiento del 58 %); HPLC: Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 mm, 5 µm, 1 ml/min, 240 nm, gradiente de 10/90 a 95/5 en 5 min, isocrática a 95/5 en 5 min (acetonitrilo/$H_3PO_4$ al 0,1 %), 4,80 min (96,3 %); p.f.: 220-222 ºC; $^1$H RMN (DMSO-$d_6$) δ 0,08-0,10 (d, 2H, $CH_2$), 1,64-1,72 (m, 4H, $CH_2$, $CH_2$), 1,96-2,07 (m, 3H, CH, $CH_2$), 2,39-2,42 (m, 1H, CHH), 2,51-2,60 (m, 1H, CHH), 2,85-2,97 (3H, CHH, $CH_2$), 3,52 (s a, 2H, $CH_2$), 4,23 - 4,45 (m, 2H, $CH_2$), 5,11 (dd, J = 5,1, 13,2 Hz, 1H, NCH), 5,24 (s, 2H, $CH_2$), 7,15 - 7,52 (m, 12H, Ar), 10,97 (s, 1H, NH); $^{13}$C RMN (DMSO-$d_6$) δ 22,34, 31,18, 32,94, 41,69, 45,07, 51,55, 53,52, 62,05, 69,40, 114,96, 115,22, 125,97, 126,64, 127,64, 128,29, 129,00, 129,81, 129,94, 133,30, 135,21, 138,37, 146,19, 153,50, 167,99, 170,97, 172,82; LCMS MH = 524; Anál. Calc. para $C_{32}H_{33}N_3O_4$: (+ 0,50 $H_2O$): C, 72,16; H, 6,43; N, 7,89, Observado: C, 71,83; H, 6,31; N, 7,80.

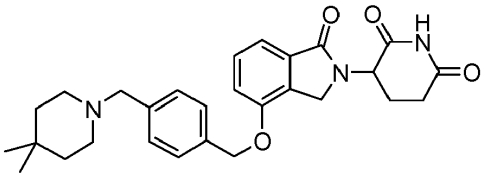
5.209 3-{4-[4-(4-CICLOPROPILMETIL-PIPERAZIN-1-ILMETIL)-BENCILOXI]-1-OXO-1,3-DIHIDRO-ISOINDOL-2-IL}-PIPERIDIN-2,6-DIONA



Etapa 1: A una solución de 5-amino-4-(4-(4-(bromometil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (0,50 g, 1,06 mmol) en acetonitrilo (50 ml), se le añadió 1-(ciclopropilmetil)piperazina (0,35 ml, 2,33 mmol). La mezcla se agitó durante una hora y media y después se concentró para dar éster metílico del ácido 4-carbamoil-4-{4-[4-(4-ciclopropilmetil-piperazin-1-ilmetil)-benciloxi]-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butírico en forma de un sólido espumoso de color blanco (0,83 g, rendimiento en bruto del 146 %). Se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 2: A una solución agitada de 5-amino-4-(4-(4-((4-(ciclopropilmetil)piperazin-1-il)metil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (0,57 g, 1,06 mmol) en THF (15 ml) en un baño de hielo se le añadió 2-metilpropan-2-olato potásico (0,29 g, 2,57 mmol). La mezcla se agitó durante 15 minutos y se inactivó con HCl 1 N (~3 ml) y se neutralizó por bicarbonato sódico saturado (6 ml a pH = 7). La mezcla se agitó con acetato de etilo (20 ml), y después la fase orgánica se lavó con salmuera (15 ml), se separó y se concentró para dar un sólido espumoso de color blanquecino. Se purificó por columna de gel de sílice ($MeOH/CH_2Cl_2$, gradiente del 1 % al 9 % en 70 min) para dar 3-{4-[4-(4-ciclopropilmetil-piperazin-1-ilmetil)-benciloxi]-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-piperidin-2,6-diona en forma de un polvo de color blanco (270 mg, rendimiento del 51 %); p.f.: 176-178 ºC; HPLC: Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 mm, 5 µm, 1 ml/min, 240 nm, gradiente de 10/90 a 95/5 en 5 min, isocrática a 95/5 en 5 min (acetonitrilo/$H_3PO_4$ al 0,1 %), 4,05 min (97,0 %); $^1$H RMN (DMSO-$d_6$) δ 0,08- 0,10 (d, 2H, $CH_2$), 0,45- 0,47 (d, 2H, $CH_2$), 0,80-0,83 (m, 1H, CHH), 1,96-2,00 (m, 1H, CHH), 2,27-2,60 (picos múltiples solapados, 12H, $CH_2$, $CH_2$, $CH_2$, $CH_2$, $CH_2$, CHH, CHH), 2,85-2,97 (m, 1H, CHH), 3,48 (s, 2H, $CH_2$), 4,22 - 4,44 (m, 2H, $CH_2$), 5,11 (dd, J = 5,1, 13,2 Hz, 1H, NCH), 5,22 (s, 2H, $CH_2$), 7,30 - 7,34 (m, 4H, Ar), 7,45 - 7,51 (m, 3H, Ar), 10,97 (s, 1H, NH); $^{13}$C RMN (DMSO-$d_6$) δ 3,69, 7,75, 22,34, 31,18, 45,07, 51,55, 52,03, 52,37, 61,54, 62,36, 69,40, 114,96, 115,22, 127,63, 128,89, 129,80, 129,93, 133,29, 135,24, 137,92, 153,49, 167,99, 170,96, 172,82; LCMS MH = 503; Anál. Calc. para $C_{29}H_{34}N_4O_4$: (+ 1,0 $H_2O$): C, 66,90; H, 6,97; N, 10,76, Observado: C, 66,67; H, 6,63; N, 10,42.

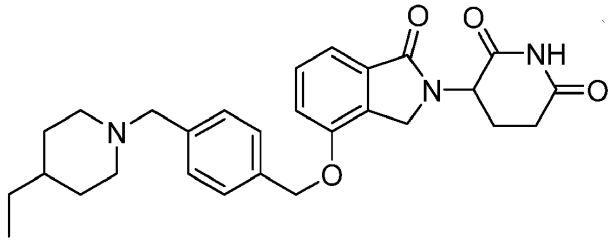
5.210 3-{4-[4-(4,4-DIMETIL-PIPERIDIN-1-ILMETIL)-BENCILOXI]-1-OXO-1,3-DIHIDRO-ISOINDOL-2-IL}-PIPERIDIN-2,6-DIONA



Etapa 1: A una solución agitada de 5-amino-4-(4-(4-(clorometil) benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (0,55 g, 1,28 mmol) en acetonitrilo (15 ml) a temperatura ambiente, se le añadieron clorhidrato de 4,4-dimetilpiperidina (0,23 g, 1,53 mmol) y N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (0,46 ml, 2,81 mmol). La mezcla se agitó durante una noche y después se concentró para dar un aceite, que se purificó sobre una columna de gel de sílice ($MeOH/CH_2Cl_2$, gradiente del 1 % al 9 % en 60 min) para dar éster metílico del ácido 4-carbamoil-4-{4-[4-(4,4-dimetil-piperidin-1-ilmetil)-benciloxi]-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il} -butírico en forma de un sólido de color amarillo claro (0,60 g, rendimiento del 92 %). Se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 2: A una solución agitada de 5-amino-4-(4-(4-((4,4-dimetilpiperidin-1-il)metil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (0,59 g, 1,16 mmol) en THF (15 ml) en un baño de hielo, se le añadió 2-metilpropan-2-olato potásico (0,33 g, 2,94 mmol). La mezcla se agitó durante diez minutos, se inactivó rápidamente por HCl 1 N (4 ml) y se neutralizó inmediatamente por bicarbonato sódico saturado (5,5 ml a pH = 7). Después, la mezcla se agitó con acetato de etilo (25 ml). La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera (15 ml), y se concentró para dar un sólido de color blanquecino, que se purificó sobre una columna de gel de sílice ($MeOH/CH_2Cl_2$, gradiente del 1 % al 9 % en 40 min) para dar 3-{4-[4-(4,4-dimetil-piperidin-1-ilmetil)-benciloxi]-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-piperidin-2,6-diona en forma de un polvo fino de color blanco (150 mg, rendimiento del 27 %); HPLC: Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 mm, 5 µm, 1 ml/min, 240 nm, gradiente de 10/90 a 95/5 en 5 min, isocrática a 95/5 en 5 min (acetonitrilo/$H_3PO_4$ al 0,1 %), 4,64 min (96,2 %); p.f.: 168-170 ºC; $^1$H RMN (DMSO-$d_6$) δ 0,95(s, 6H, $2CH_3$), 1,49 (s a, 4H, $CH_2$, $CH_2$), 1,96-2,00 (m, 1H, CHH), 2,37-2,43 (m, 1H, CHH), 2,51-2,60 (m, 1H, CHH), 2,86-2,98 (3H, CHH, $CH_2$), 3,50 (s a, 2H, $CH_2$), 4,23 - 4,45 (m, 2H, $CH_2$), 5,11 (dd, J = 5,1, 13,2 Hz, 1H, NCH), 5,25 (s, 2H, $CH_2$), 7,31 - 7,51 (m, 7H, Ar), 10,97 (s, 1H, NH); $^{13}$C RMN (DMSO-$d_6$) δ 22,35, 27,94, 31,18, 37,16, 45,06, 48,91, 51,56, 69,28, 114,97, 115,26, 127,69, 129,80, 129,94, 133,31, 153,44, 167,98, 170,97, 172,82; LCMS MH = 476; Anál. Calc. para $C_{28}H_{33}N_3O_4$: C, 70,71; H, 6,99; N, 8,84, Observado: C, 66,15; H, 6,50; N, 8,02.

5.211 3-(4-(4-((4-ETILPIPERIDIN-1-IL)METIL)BENCILOXI)-1-OXOISOINDOLIN-2-IL)PIPERIDIN-2,6-DIONA

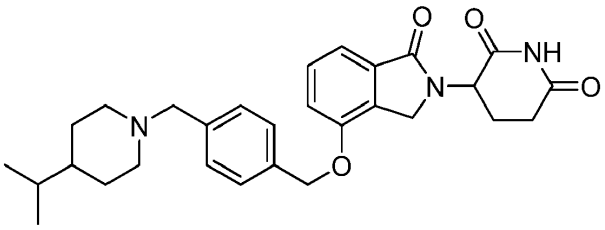


Etapa 1: A la solución en acetonitrilo de 5-amino-4-(4-(4-(bromometil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (0,64 g, 1,346 mmol), se le añadió 4-etilpiperidina (0,34 g, 3,00 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche y se concentró en un evaporador rotatorio. El sólido resultante se extrajo con $CH_2Cl_2$ (25 ml) y agua (25 ml). La capa orgánica se lavó con agua (10 ml) después con salmuera (10 ml), se secó sobre $Na_2SO_4$, y se concentró para dar 5-amino-4-(4-(4-((4-etilpiperidin-1-il)metil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo en forma de un sólido espumoso de color blanquecino (0,67 g, 98 %). El sólido se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 2: A la solución en THF de 5-amino-4-(4-(4-((4-etilpiperidin-1-il)metil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (0,67 g, 1,320 mmol) se le añadió 2-metilpropan-2-olato potásico (0,148 g, 1,320 mmol) a 0 ºC. La reacción se interrumpió añadiendo $NaHCO_3$ sat. (5 ml) después de la agitación a 0 ºC durante 1,5 horas. La mezcla se diluyó con EtOAc (20 ml) y 10 ml de agua, se extrajo y se lavó con salmuera. La capa orgánica se concentró en un evaporador rotatorio para dar un sólido de color amarillo. El sólido se disolvió parcialmente en $CH_2Cl_2$ (10 ml), y se añadió éter (5 ml). La mezcla se agitó y se filtró para dar 3-(4-(4-((4-etilpiperidin-1-il)metil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona en forma de un sólido (250 mg, 40 %). p.f.: 180-182 ºC. HPLC: Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 mm, 5 micrómetros, 1 ml/min, 240 nm, gradiente de acetonitrilo/$H_3PO_4$ al 0,1 % en $H_2O$ de 5/95 a 100/0 en 5 min y mantenido a 100/0 durante 5 min: $t_R$ = 4,85 min (96 %). $^1$H RMN (DMSO-$d_6$) δ 0,66 - 0,94 (m, 3H, $CH_3$), 0,99 - 1,14 (m, 3H, CH, $CH_2$), 1,15 - 1,29 (m, 2H, $CH_2$), 1,47 - 1,71 (m, 2H, $CH_2$), 1,78 - 1,92 (m, 2H, $CH_2$), 1,93 - 2,06 (m, 1H, CH), 2,36 - 2,48 (m, 1H, CHH), 2,53 - 2,65 (m1H, CHH), 2,77 (d, J = 10,8 Hz, 2H, $CH_2$), 2,83 - 3,03 (m, 1H, CHH), 3,43 (s, 2H, $CH_2$), 4,13 - 4,50 (m, 2H, $CH_2$), 5,11 (dd, J = 4,9, 13,2 Hz, 1H, NCH), 5,22 (s, 2H, $CH_2$), 7,21 - 7,38 (m, 4H, Ar), 7,39 - 7,55 (m, 3H, Ar), 10,97 (s, 1H, NH). $^{13}$C RMN (DMSO-$d_6$) δ

11,18, 22,36, 28,76, 31,21, 31,65, 36,97, 45,09, 51,58, 53,37, 62,19, 69,47, 114,97, 115,21, 127,61, 128,79, 129,81, 129,95, 133,31, 135,06, 138,66, 153,53, 168,01, 170,96, 172,82; LCMS: 476; Anál calc. para $C_{28}H_{38}N_3O_4$+ 0,8 $H_2O$: C, 68,63; H, 7,12; N, 8,58; Observado: C, 68,66; H, 6,83; N, 8,44.

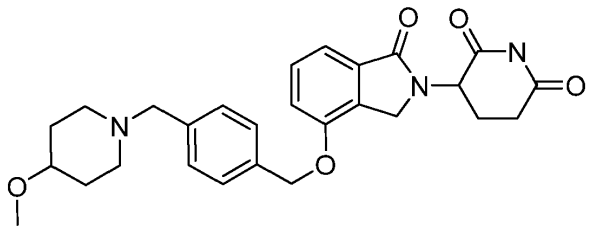
5.212 3-(4-(4-((4-ISOPROPILPIPERIDIN-1-IL)METIL)BENCILOXI)-1-OXOISOINDOLIN-2-IL)PIPERIDIN-2,6-DIONA



Etapa 1: A la solución en acetonitrilo de 5-amino-4-(4-(4-(bromometil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (0,5 g, 1,052 mmol), se le añadió 4-isopropilpiperidina (0,294 g, 2,314 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se concentró en un evaporador rotatorio. El aceite resultante se recogió en EtOAc (15 ml) y se extrajo con agua (20 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (10 ml), se secó sobre $Na_2SO_4$ y se concentró para dar 5-amino-4-(4-(4-((4-isopropilpiperidin-1-il)metil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo en forma de un aceite. La mezcla se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa.

Etapa 2: A la solución en THF de 5-amino-4-(4-(4-((4-isopropilpiperidin-1-il)metil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (0,548 g, 1,05 mmol), se añadió 2-metilpropan-2-olato potásico (0,12 g, 1,069 mmol) a 0 ºC. La mezcla se agitó a 0 ºC durante 30 minutos. La reacción se interrumpió añadiendo 2 ml de HCl (1 N) y 5 ml de $NaHCO_3$ (saturado) seguido de 20 ml de EtOAc y 10 ml de agua. La mezcla se extrajo y la capa orgánica se lavó con agua (10 ml) y salmuera (10 ml), y se concentró. El sólido resultante se purificó sobre una columna ISCO para dar 3-(4-(4-((4-isopropilpiperidin-1-il)metil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona en forma de un sólido de color blanco (65 mg, 13 %). p.f.: 124-126 ºC. HPLC: Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 mm, 5 micrómetros, 1 ml/min, 240 nm, gradiente de acetonitrilo/$H_3PO_4$ al 0,1 % en $H_2O$ de 5/95 a 100/0 en 5 min y mantenido a 100/0 durante 5 min: $t_R$ = 4,98 min (96,2 %). $^1$H RMN (DMSO-$d_6$) δ 0,83 (d, J = 6,8 Hz, 6H, $CH_3$, $CH_3$), 0,90 - 1,06 (m, 1H, CH), 1,07 - 1,25 (m, 2H, $CH_2$), 1,31 - 1,47 (m, 1H, CH), 1,51 - 1,63 (m, 2H, $CH_2$), 1,76 - 1,92 (m, 2H, $CH_2$), 1,93 - 2,04 (m, 1H, CHH), 2,36 - 2,47 (m, 1H, CHH), 2,53 - 2,63 (m, 1H, CHH), 2,74 - 2,88 (m, 2H, $CH_2$), 2,88 - 3,00 (m, 1H, CHH), 3,40-3,46 (s a, 2H, $CH_2$), 4,19 - 4,47 (m, 2H, $CH_2$), 5,11 (dd, J = 5,1, 13,2 Hz, 1H, NCH), 5,22 (s, 2H, $CH_2$), 7,25 - 7,37 (m, 4H, Ar), 7,38 - 7,54 (m, 3H, Ar), 10,97 (s, 1H, NH). $^{13}$C RMN (DMSO-$d_6$) δ 19,66, 22,36, 28,88, 31,21, 31,94, 41,84, 45,09, 51,58, 53,63, 62,13, 69,45, 114,97, 115,21, 127,61, 128,80, 129,81, 129,95, 133,31, 135,04, 153,51, 168,01, 170,96, 172,82; LCMS: 490; Anál calc. para $C_{29}H_{35}N_3O4$+0,4 $H_2O$: C, 70,11; H, 7,26; N, 8,46; Observado: C, 70,10; H, 7,37; N, 8,36.

5.213 3-{4-[4-(4-METOXI-PIPERIDIN-1-ILMETIL)-BENCILOXI]-1-OXO-1,3-DIHIDRO-ISOINDOL-2-IL}-PIPERIDIN-2,6-DIONA

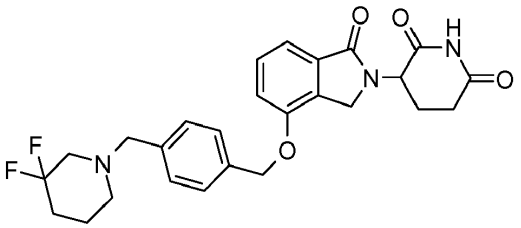


Etapa 1: A la solución en acetonitrilo de 5-amino-4-(4-(4-(bromometil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (0,5 g, 1,052 mmol), se le añadieron 4-metoxipiperidina (0,133 g, 1,157 mmol) y DIPEA (0,276 ml, 1,578 mmol). Después de agitarse a temperatura ambiente durante una noche, la mezcla de reacción se concentró en un evaporador rotatorio, dando éster metílico del ácido 4-carbamoil-4-{4-[4-(4-metoxi-piperidin-1-ilmetil)-benciloxi]-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butírico en forma de un aceite. Se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 2: A la solución en THF de 5-amino-4-(4-(4-((4-metoxipiperidin-1-il)metil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (0,536 g, 1,052 mmol), se le añadió 2-metilpropan-2-olato potásico (0,236 g, 2,104 mmol) a 0 ºC. La mezcla se agitó a esta temperatura durante 15 minutos. La reacción se interrumpió añadiendo 10 ml de HCl 1 N seguido de 25 ml de $NaHCO_3$ (sat). La mezcla se extrajo con EtOAc (30 ml). La capa orgánica se concentró para dar un sólido de color amarillento. El sólido se agitó con éter durante una noche. La suspensión resultante se filtró para dar 3-{4-[4-(4-metoxi-piperidin-1-ilmetil)-benciloxi]-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-piperidin-2,6-diona en forma de un sólido de color blanco (0,34 g, 71 %). p.f.: 149-151 ºC. HPLC: Waters Symmetry $C_{18}$, 5 µm, 3,9 x 150 mm, 1 ml/min, 240 nm, gradiente de 95/5 de acetonitrilo/$H_3PO_4$ al 0,1 % en 5 min,: $t_R$ = 4,60 min (96 %); ; $^1$H RMN (DMSO-$d_6$) δ 1,28 - 1,51 (m, 2H, $CH_2$), 1,70 - 1,87 (m, 2H, $CH_2$), 1,90 - 2,15 (m, 3H, CHH, $CH_2$), 2,34 - 2,45 (m, 1H, CHH),

2,56 - 2,69 (m, 3H, CHH, $CH_2$), 2,80 - 3,01 (m, 1H, CHH), 3,08 - 3,19 (m, 1H, CH), 3,21 (s, 3H, $OCH_3$), 3,44 (s, 2H, $CH_2$), 4,18 - 4,53 (m, 2H, $CH_2$), 5,03 - 5,16 (m, 1H, NCH), 5,22 (s, 2H, $CH_2$), 7,23 - 7,38 (m, 4H, Ar), 7,39 - 7,57 (m, 3H, Ar), 10,97 (s, 1H, NH); $^{13}$C RMN (DMSO-$d_6$) δ 22,36, 30,63, 31,21, 50,48, 51,58, 54,77, 61,72, 69,44, 75,68, 114,95, 115,21, 127,62, 128,79, 128,83, 129,81, 129,95, 133,31, 135,12, 138,51, 153,51, 168,01, 170,96, 172,83; LCMS: 478; Anál calc. para $C_{27}H_{31}N_3O_5$ + 0,1 $H_2O$: C, 67,40; H, 6,58; N, 8,73; Observado: C, 67,32; H, 6,39; N, 8,52.

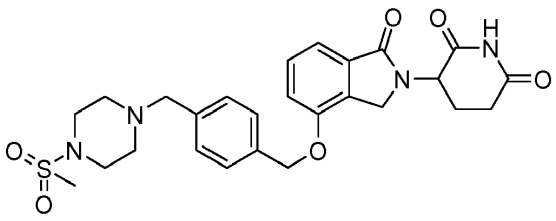
5.214 3-{4-[4-(3,3-DIFLUORO-PIPERIDIN-1-ILMETIL)-BENCILOXI]-1-OXO-1,3-DIHIDRO-ISOINDOL-2-IL}-PIPERIDIN-2,6-DIONA



Etapa 1: A la solución agitada de 5-amino-4-(4-(4-(bromometil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (600 mg, 1,262 mmol) en acetonitrilo (10 ml), se le añadieron clorhidrato de 3,3-difluoropiperidina (199 mg, 1,262 mmol) y DIPEA (0,441 ml, 2,52 mmol). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante dos días. La mezcla se concentró y se disolvió en diclorometano (30 ml) y se extrajo de nuevo con $NaHCO_3$ (ac., sat. 15 ml). La capa orgánica se concentró para dar éster metílico del ácido 4-carbamoil-4-{4-[4-(3,3-difluoro-piperidin-1-ilmetil)-benciloxi]-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butírico en forma de un sólido de color blanquecino (651 mg, rendimiento en bruto del 100 %). El sólido se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional: LCMS MH = 516.

Etapa 2: Se añadió KO*t*Bu (142 mg, 1,262 mmol) a una solución agitada de éster metílico del ácido 4-carbamoil-4-{4-[4-(3,3-difluoro-piperidin-1-ilmetil)-bencilo oxi]-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butírico (651 mg, 1,262 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) a 0 ºC. La mezcla de reacción resultante se agitó a 0 ºC durante 30 minutos antes de diluirse con diclorometano (20 ml). La mezcla se acidificó con HCl (1 N, 2 ml, ac.) y se neutralizó con $NaHCO_3$ (sat. ac. 2 ml) seguido de la adición de salmuera (8 ml) y diclorometano (30 ml). La mezcla se extrajo y la capa acuosa se extrajo de nuevo con diclorometano (2 x 40 ml). Las capas orgánicas se combinaron y se secaron con $MgSO_4$. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se trituró en éter dietílico (50 ml) y se filtró para dar 3-{4-[4-(3,3-difluoro-piperidin-1-ilmetil)-benciloxi]-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-piperidin-2,6-diona en forma de un sólido de color blanco (540 mg, rendimiento del 77 %): HPLC: Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 mm, 5 µm, 1 ml/min, 240 nm, 18/82, (acetonitrilo/$H_3PO_4$ al 0,1 %), 4,44 min (99,9 %); p.f.: 140-142 ºC; $^1$H RMN (DMSO-$d_6$) δ 1,57 - 1,71 (m, 2H, $CH_2$), 1,76 - 2,08 (m, 3H, $CH_2$, CHH), 2,34 - 2,45 (m, 2H, $CH_2$), 2,45 - 2,47 (m, 1H, CHH), 2,53 - 2,68 (m, 3H, $CH_2$, CHH), 2,81 - 3,01 (m, 1H, CHH), 3,57 (s, 2H, $CH_2$), 4,20 - 4,32 (m, J = 17,6 Hz, 1H, CHH), 4,42 (d, J = 17,4 Hz, 1H, CHH), 5,11 (dd, J = 5,1, 13,2 Hz, 1H, CHH), 5,23 (s, 2H, $CH_2$), 7,28 - 7,38 (m, 4H, Ar), 7,41 - 7,54 (m, 3H, Ar), 10,97 (s, 1H, NH); $^{13}$C RMN (DMSO-$d_6$) δ 21,38 - 21,71, 22,33, 31,18, 31,61 (t, $J_{C-F}$ =23,1 Hz), 45,07, 51,12, 51,55, 57,48 (t, $J_{C-F}$ = 27,5 Hz), 60,56, 69,38, 114,94, 115,22, 121,05 (t, $J_{C-F}$= 241,0 Hz), 127,67, 128,82, 129,78, 129,93, 133,30, 135,40, 137,34, 153,49, 167,99, 170,96, 172,81 ; LCMS MH = 484; Anál. Calc. para $C_{26}H_{27}F_2N_3O_4$ + 1,3 $H_2O$: C, 61,6; H, 5,89; N, 8,29; Observado: C, 61,39; H, 5,61; N, 8,00.

5.215 3-(4-(4-((4-(METILSULFONIL)PIPERAZIN-1-IL)METIL)BENCILOXI)-1-OXOISOINDOLIN-2-IL)PIPERIDIN-2,6-DIONA

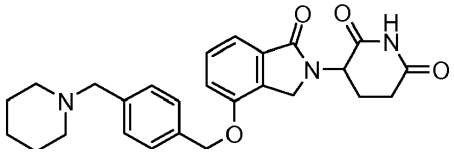


A una solución agitada de 5-amino-4-(4-(4-(clorometil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (0,455 g, 1,056 mmol) en acetonitrilo (10 ml), se le añadieron 1-(metilsulfonil)piperazina (0,225 g, 1,373 mmol) y DIPEA (0,436 ml, 2,64 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5,5 días. La mezcla de reacción se diluyó por diclorometano (40 ml) y se lavó con agua (20 ml) y salmuera (20 ml). Después, la capa orgánica se secó ($MgSO_4$) y después de la filtración del agente de secado, el disolvente se concentró para dar 5-amino-4-(4-(4-((4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo. El producto en bruto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Se añadió terc-butóxido potásico (0,154 g, 1,373 mmol) a la solución agitada de 5-amino-4-(4-(4-((4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (0,590 g, 1,056 mmol) en THF (20 ml) a 0 ºC. La mezcla de reacción se agitó a 0 ºC durante 1 hora. Después, la mezcla de reacción se diluyó por diclorometano (50 ml) y se acidificó con HCl (ac. 1 N 4 ml). La mezcla se lavó con $NaHCO_3$ (20 ml) y salmuera

(20 ml). La capa acuosa se extrajo de nuevo con diclorometano (2 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron con $MgSO_4$. Después de la filtración del agente de secado, el disolvente se evaporó. El residuo se agitó en una mezcla de metanol/diclorometano: 50/50. El filtrado se purificó por Isco Flash (carga en seco, gradiente, Metanol/diclorometano: 0/100 a 5/95 en 30 min), producto de elución a 5/95. Después, el disolvente se evaporó y el residuo se agitó en éter. El sólido se filtró y se secó para dar 3-(4-(4-((4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona (0,32 g, 2 etapas, rendimiento del 58 %); HPLC: Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 mm, 5 µm, 1 ml/min, 240 nm, acetonitrilo/$H_3PO_4$ al 0,1 %: gradiente de 10/90 a 90/10 en 15 min; 5 min a 90/10: 6,23 min (97,27 %), 8,02 min (2,25 %); p.f.: 158-160 ºC; 1H RMN (DMSO-d6) δ 1,87 - 2,08 (m, 1H, CHH), 2,31 - 2,48 (m, 5H, CH2, CH2, CHH), 2,53 - 2,69 (m, 1H, CHH), 2,86 (s, 3H, CH3), 2,89 - 3,02 (m, 1H, CHH), 3,02 - 3,20 (m, 4H, CH2, CH2), 3,53 (s, 2H, CH2), 4,16 - 4,33 (m, 1H, CHH), 4,34 - 4,53 (m, 1H, CHH), 5,11 (dd, J = 5,1, 13,2 Hz, 1H, CH), 5,23 (s, 2H, CH2), 7,25 - 7,40 (m, 4H, Ar), 7,40 - 7,55 (m, 3H, Ar), 10,97 (s, 1H, NH); 13C RMN (DMSO-d6) δ 22,34, 31,18, 33,55, 45,06, 45,41, 51,55, 51,71, 61,14, 69,35, 114,96, 115,22, 127,66, 128,90, 129,80, 129,93, 133,28, 135,38, 137,69, 153,46, 167,97, 170,96, 172,81; Anál calc. para $C_{26}H_{30}N_4O_6S$ + 0,2 H2O: C, 58,90, H, 5,78, N, 10,57; Observado: C, 58,62, H, 5,51, N, 10,40.

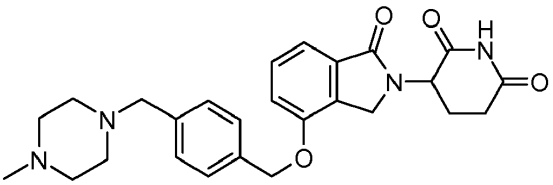
5.216 3-[1-OXO-4-(4-PIPERIDIN-1-ILMETIL-BENCILOXI)-1,3-DIHIDRO-ISOINDOL-2-IL]-PIPERIDIN-2,6-DIONA



Etapa 1: Se añadió trifenilfosfeno soportado con polímero (1~1,5 mmol/g, 2,10 g, 2,63 mmol) a una solución agitada de éster metílico del ácido 4-carbamoil-4-(4-hidroxi-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-butírico en THF (20 ml) a 0 ºC, seguido de la adición de azodicarboxilato de diisopropilo (0,52 ml, 2,63 mmol). Después de agitar durante 15 minutos, se añadió (4-piperidin-1-ilmetil-fenil)-metanol (0,49 g, 2,39 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche y después se filtró. El filtrado se evaporó y se purificó sobre una columna de gel de sílice para dar éster metílico del ácido 4-carbamoil-4-[1-oxo-4-(4-piperidin-1-ilmetil-benciloxi)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-butírico en forma de un aceite (0,51 g, rendimiento del 88 %).

Etapa 2: Se añadió terc-butóxido potásico (0,12 g, 1,06 mmol) a una solución agitada de éster metílico del ácido 4-carbamoil-4-[1-oxo-4-(4-piperidin-1-ilmetil-benciloxi)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-butírico (0,51 g, 1,06 mmol) en THF (8 ml) a 0 ºC durante 10 minutos. La mezcla se inactivó con HCl 1 N (2 ml) y se neutralizó con bicarbonato sódico saturado (4 ml a pH = 8). La mezcla se lavó con acetato de etilo (3 x 20 ml). Las fases de acetato de etilo combinadas se evaporaron y se purificaron por HPLC PREP. para dar 3-[1-oxo-4-(4-piperidin-1-ilmetil-benciloxi)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-piperidin-2,6-diona en forma de un sólido de color blanco (0,07 g, rendimiento del 15 %); HPLC: Waters Symmetry $C_{18}$, 5 µm, 3,9 x 150 mm, 1 ml/min, 240 nm, 17/83 de acetonitrilo/$H_3PO_4$ al 0,1 %, 4,88 min (98,8 %); p.f.: 186-188 ºC; $^1$H RMN (DMSO-$d_6$) d, 1,30 - 1,60 (m, 6H, $3CH_2$), 1,91 - 2,05 (m, 1H, CHH), 2,22 - 2,36 (m, 4H, $2CH_2$), 2,37 - 2,47 (m, 1H, CHH), 2,53 - 2,63 (m, 1H, CHH), 2,83 - 2,99 (m, 1H, CHH), 3,41 (s, 2H, $CH_2$), 4,19 - 4,48 (m, 2H, $ArCH_2$), 5,11 (dd, J = 5,1, 13,2 Hz, 1H, NCH), 5,22 (s, 2H, $CH_2$), 7,26 - 7,37 (m, 4H, Ar), 7,39 - 7,53 (m, 3H, Ar), 10,97 (s, 1H, NH); $^{13}$C RMN (DMSO-$d_6$) d 22,36, 23,99, 25,55, 31,21, 45,10, 51,58, 53,88, 62,54, 69,45, 114,97, 115,21, 127,59, 128,80, 129,81, 129,95, 133,31, 135,03, 138,58, 153,51, 168,01, 170,96, 172,83; LCMS MH = 448; Anál. Calc. para $C_{26}H_{29}N_3O_4$.: C, 69,78; H, 6,53; N, 9,39, Observado: C, 66,86; H, 6,15; N, 8,99.

5.217 3-{4-[4-(4-METIL-PIPERAZIN-1-ILMETIL)-BENCILOXI]-1-OXO-1,3-DIHIDRO-ISOINDOL-2-IL}-PIPERIDIN-2,6-DIONA

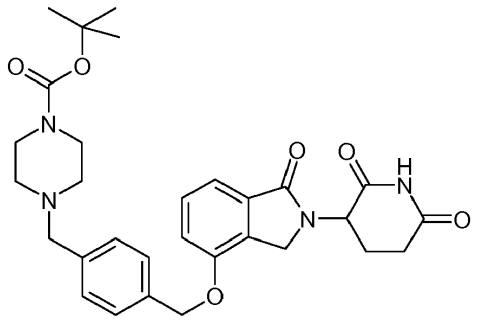


Etapa 1: Se añadió trifenilfosfeno soportado con polímero (1,6 mmol/g, 1,36 g, 1,85 mmol) a una solución agitada de éster metílico del ácido 4-carbamoil-4-(4-hidroxi-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-butírico (0,45 g, 1,54 mmol) en THF (20 ml) a 0 ºC, seguido de la adición de diazen-1,2-dicarboxilato de diisopropilo (0,37 ml, 1,88 mmol). Después de agitar durante 30 minutos, se añadió [4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-metanol (0,41 g, 1,85 mmol). La mezcla se agitó durante tres horas, después se filtró, se lavó con metanol (3 x 10 ml) y cloruro de metileno (3 x 10 ml). El filtrado combinado se evaporó al vacío para dar un aceite, que se purificó sobre una columna de gel de sílice (columna de amina, MeOH/$CH_2Cl_2$, gradiente del 0 % al 2 % en 60 min) para dar éster metílico del ácido 4-carbamoil-4-{4-[4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-benciloxi]-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butírico en forma de un aceite transparente (0,50 g, rendimiento del 66 %).

Etapa 2: Se añadió terc-butóxido potásico (0,11 g, 1,01 mmol) a una solución agitada de éster metílico del ácido 4-

carbamoil-4-{4-[4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-benciloxi]-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butírico (0,50 g, 1,01 mmol) en THF (15 ml) a 0 ºC. La mezcla se agitó durante diez minutos y se inactivó con HCl 1 N (3 ml), se neutralizó con bicarbonato sódico saturado (4 ml a pH = 7), y se extrajo rápidamente por acetato de etilo (2 x 30 ml). Las fases de acetato de etilo combinadas se evaporaron para dar un sólido de color blanquecino, que se agitó en acetato de etilo (10 ml) durante una hora. La suspensión se filtró para dar 3-{4-[4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-benciloxi]-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-piperidin-2,6-diona en forma de un sólido de color blanquecino (0,12 g, rendimiento del 26 %): HPLC: Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 mm, 5 µm, 1 ml/min, 240 nm, isocrática a 10/90 en 15 min (acetonitrilo/$H_3PO_4$ al 0,1 %), 9,82 min (99,7 %); p.f.: 188-190 ºC; $^1$H RMN (DMSO-$d_6$) δ 1,90 - 2,04 (m, 1H, CHH), 2,14 (s, 3H, $CH_3$), 2,20 - 2,46 (m, 9H, CHH, $CH_2CH_2$, $CH_2CH_2$), 2,55 - 2,66 (m, 1H, CHH), 2,80 - 3,05 (m, 1H, CHH), 3,45 (s, 2H, $CH_2$), 4,17 - 4,50 (m, 2H, $CH_2$), 5,11 (dd, J = 5,2, 13,1 Hz, 1H, NCH), 5,22 (s, 2H, $CH_2$), 7,23 - 7,56 (m, 7H, Ar), 10,97 (s, 1H, NH); $^{13}$C RMN (DMSO-$d_6$) δ 22,36, 31,21, 45,09, 45,72, 51,58, 52,52, 54,71, 61,74, 69,44, 114,98, 115,23, 127,62, 128,88, 129,81, 129,95, 133,31, 135,17, 138,18, 153,51, 168,01, 170,96, 172,82; LCMS MH = 463; Anál. Calc. para $C_{26}H_{30}N_4O_4$: C, 67,51; H, 6,54; N, 12,11; Observado: C, 67,23; H, 6,67; N, 11,78.

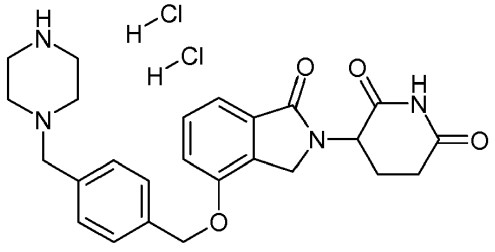
5.218 ÉSTER TERC-BUTÍLICO DEL ÁCIDO 4-{4-[2-(2,6-DIOXO-PIPERIDIN-3-IL)-1-OXO-2,3-DIHIDRO-1H-ISOINDOL-4-ILOXIMETIL]-BENCIL}-PIPERAZIN-1-CARBOXÍLICO



Etapa 1: A la solución en acetonitrilo de éster metílico del ácido 4-carbamoil-4-[4-(4-clorometil-benciloxi)-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-butírico (0,8 g, 1,8 mmol), se le añadieron piperazin-carboxilato de t-butilo (0,86 g, 4,6 mmol) y DIPEA (0,62 ml, 4,6 mmol). Después de agitarse a temperatura ambiente durante una noche, la mezcla se concentró y se concentró con EtOAc (30 ml) y $Na_2CO_3$ (20 ml). La capa orgánica se lavó con agua (20 ml) y salmuera (20 ml), se concentró para dar éster terc-butílico del ácido 4-{4-[2-(1-carbamoil-3-metoxicarbonil-propil)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-iloximetil]-bencil}-piperazin-1-carboxílico en forma de un aceite, que se usó en la siguiente etapa sin purificación.

Etapa 2: A la solución en THF (20 ml) de éster terc-butílico del ácido 4-{4-[2-(1-carbamoil-3-metoxicarbonil-propil)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-iloximetil]-bencil}-piperazin-1-carboxílico (1,04 g, 1,8 mmol), se le añadió t-butóxido potásico (0,3 g, 2,7 mmol) a 0 ºC. La mezcla se agitó durante 15 minutos a 0 ºC y se inactivó con 5 ml de una solución 1 N de HCl seguido de 15 ml de una solución saturada de $NaHCO_3$. La mezcla se extrajo con EtOAc (20 ml). La capa orgánica se concentró al vacío. El aceite resultante se purificó sobre una columna de gel de sílice eluida con $CH_2Cl_2$ y metanol para dar éster terc-butílico del ácido 4-{4-[2-(2,6-Dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-iloximetil]-bencil}-piperazin-1-carboxílico en forma de un aceite (170 mg, 18 %). p.f.: 180-182 ºC. HPLC: Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 mm, 5 micrómetros, 1 ml/min, 240 nm, gradiente de acetonitrilo/$H_3PO_4$ al 0,1 % en $H_2O$ de 5/95 a 100/0 en 5 min y mantenido a 100/0 durante 5 min: $t_R$ = 5,03 min (94 %); LCMS MH = 549, $^1$H RMN (DMSO-$d_6$) δ 1,38 (s, 9H, $CH_3$, $CH_3$,$CH_3$), 1,87 - 2,13 (m, 1H, CHH), 2,30 (t, J = 4,8 Hz, 4H, $CH_2$,$CH_2$), 2,40 - 2,48 (m, 1H, CHH), 2,53 - 2,64 (m, 1H, CHH), 2,81 - 3,00 (m, 1H, CHH), 3,30 (s a, 4H, $CH_2$, $CH_2$), 3,48 (s, 2H, $CH_2$), 4,14 - 4,57 (m, 2H, $CH_2$), 5,00 - 5,17 (m, 1H, NCH), 5,23 (s, 2H, $CH_2$), 7,33 (d, J = 7,7 Hz, 4H, Ar), 7,45 (d, J = 8,7 Hz, 3H, Ar), 10,97 (s, 1H, NH); $^{13}$C RMN (DMSO-$d_6$) δ 22,29, 27,96, 31,13, 45,02, 51,51, 52,28, 61,55, 69,33, 78,64, 114,91, 115,18, 127,58, 128,90, 129,76, 129,89, 133,25, 135,25, 137,70, 153,43, 153,71, 167,92, 170,91, 172,76; Anál calc. para $C_{30}H_{36}N_4O_6$ + 0,2 $H_2O$: C, 65,25; H, 6,64; N, 10,15; Observado: C, 64,96; H, 6,51; N, 10,11.

5.219 3-[1-OXO-4-(4-PIPERAZIN-1-ILMETIL-BENCILOXI)-1,3-DIHIDRO-ISOINDOL-2-IL]-PIPERIDIN-2,6-DIONA



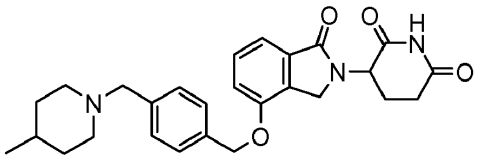
Etapa 1: A la solución en acetonitrilo de éster metílico del ácido 4-carbamoil-4-[4-(4-clorometil-benciloxi)-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-butírico (0,8 g, 1,8 mmol), se le añadieron t-butil-piperazin-carboxilato (0,86 g, 4,6 mmol) y

DIPEA (0,62 ml, 4,6 mmol). Después de agitarse a temperatura ambiente durante una noche, la mezcla se concentró y se concentró con EtOAc (30 ml) y $Na_2CO_3$ (20 ml). La capa orgánica se lavó con agua (20 ml) y salmuera (20 ml), y se concentró para dar éster terc-butílico del ácido 4-{4-[2-(1-Carbamoil-3-metoxicarbonil-propil)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-iloximetil]-bencil}-piperazin-1-carboxílico en forma de un aceite, que se usó en la siguiente etapa sin purificación.

Etapa 3: A la solución en THF (20 ml) de éster terc-butílico del ácido 4-{4-[2-(1-carbamoil-3-metoxicarbonil-propil)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-iloximetil]-bencil}-piperazin-1-carboxílico (1,04 g, 1,8 mmol), se le añadió t-butóxido potásico (0,3 g, 2,7 mmol) a 0 ºC. La mezcla se agitó durante 15 minutos a 0 ºC y se inactivó con 5 ml de una solución 1 N de HCl seguido de 15 ml de una solución saturada de $NaHCO_3$. La mezcla se extrajo con EtOAc (20 ml). La capa orgánica se concentró al vacío. El aceite resultante se purificó sobre una columna de gel de sílice eluida con $CH_2Cl_2$ y metanol para dar éster terc-butílico del ácido 4-{4-[2-(2,6-Dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-iloximetil]-bencil}-piperazin-1-carboxílico en forma de un aceite (170 mg, 18 %). p.f.: 180-182 ºC. HPLC: Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 mm, 5 micrómetros, 1 ml/min, 240 nm, gradiente de acetonitrilo/$H_3PO_4$ al 0,1 % en $H_2O$ de 5/95 a 100/0 en 5 min y mantenido a 100/0 durante 5 min: $t_R$ = 5,03 min (94 %); LCMS MH = 549, $^1$H RMN (DMSO-$d_6$) δ 1,38 (s, 9H, $CH_3$, $CH_3$,$CH_3$), 1,87 - 2,13 (m, 1H, CHH), 2,30 (t, J = 4,8 Hz, 4H, $CH_2$,$CH_2$), 2,40 - 2,48 (m, 1H, CHH), 2,53 - 2,64 (m, 1H, CHH), 2,81 - 3,00 (m, 1H, CHH), 3,30 (s a, 4H, $CH_2$, $CH_2$), 3,48 (s, 2H, $CH_2$), 4,14 - 4,57 (m, 2H, $CH_2$), 5,00 - 5,17 (m, 1H, NCH), 5,23 (s, 2H, $CH_2$), 7,33 (d, J = 7,7 Hz, 4H, Ar), 7,45 (d, J = 8,7 Hz, 3H, Ar), 10,97 (s, 1H, NH); $^{13}$C RMN (DMSO-$d_6$) δ 22,29, 27,96, 31,13, 45,02, 51,51, 52,28, 61,55, 69,33, 78,64, 114,91, 115,18, 127,58, 128,90, 129,76, 129,89, 133,25, 135,25, 137,70, 153,43, 153,71, 167,92, 170,91, 172,76. Anál calc. para $C_{30}H_{36}N_4O_6$ + 0,2$H_2O$: C, 65,25; H, 6,64; N, 10,15; Observado: C, 64,96; H, 6,51; N, 10,11.

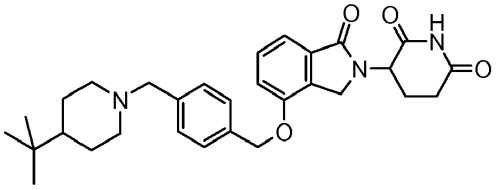
Etapa 4: A la solución en $CH_2Cl_2$ (10 ml) de éster terc-butílico del ácido 4-{4-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-iloximetil]-bencil}-piperazin-1-carboxílico (0,37 g, 0,675 mmol), se le añadió hidrogenocloruro en una solución de éter (2,0 M, 1,6 ml, 8 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se filtró. El sólido resultante se agitó con éter para dar 3-[1-oxo-4-(4-piperazin-1-ilmetil-benciloxi)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-piperidin-2,6-diona en forma de un sólido de color blanco (240 mg, 69 %). p.f.: 196-198 ºC; HPLC: Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 mm, 5 micrómetros,1 ml/min, 240 nm, gradiente de acetonitrilo/$H_3PO_4$ al 0,1 % en $H_2O$ de 5/95 a 100/0 en 5 min y mantenido a 100/0 durante 5 min: $t_R$ = 5,10 min (96 %); $^1$H RMN (DMSO-$d_6$) δ 1,90 - 2,07 (m, 1H, CHH), 2,35 - 2,45 (m, 1H, CHH), 2,59 (d, J = 15,7 Hz, 1H, CHH), 2,84 - 3,02 (m, 1H, CHH), 3,09 - 3,32 (a, 2H, $CH_2$), 3,41-3,51 (a, 4H, $CH_2$,$CH_2$), 4,22 - 4,53 (m, 4H, $CH_2$, $CH_2$), 5,12 (dd, J = 5,1, 13,2 Hz, 1H, NCH), 5,29 (s, 7H, $CH_2$), 7,28 - 7,38 (m, 7H, Ar), 7,43 - 7,54 (m, 4H, Ar), 7,55 - 7,71 (m, 14H, Ar), 10,98 (s, 1H, NH); $^{13}$C RMN (DMSO-$d_6$) δ 15,05, 22,32, 31,13, 45,02, 47,29, 51,52, 68,94, 114,90, 115,31, 127,79, 129,78, 129,90, 131,44, 133,30, 153,30, 167,89, 170,91, 172,76; LCMS MH = 449. Anál calc. para $C_{25}H_{28}N_4O_4$ 2,1HCl+ 1 $H_2O$: C, 55,29; H, 5,96; N, 10,32; Cl, 13,71 %. Observado: C, 55,39; H, 6,13; N, 10,19; Cl: 13,61.

5.220 3-{4-[4-(4-METIL-PIPERIDIN-1-ILMETIL)-BENCILOXI]-1-OXO-1,3-DIHIDRO-ISOINDOL-2-IL}-PIPERIDIN-2,6-DIONA



Se añadió 4-metilpiperidina (0,49 g, 4,94 mmol) a una solución agitada de 5-amino-4-(4-(4-(clorometil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (0,71 g, 1,65 mmol) en DMF (15 ml) a 50 ºC durante una noche. A la mezcla se le añadió carbonato potásico (0,23 g, 1,65 mmol), y la mezcla se calentó a 90 ºC durante una noche. La mezcla se concentró para dar un aceite, que se agitó en acetato de etilo (10 ml) durante una noche. La suspensión se filtró para dar un filtrado de color pardo, que se evaporó y se purificó sobre una columna de gel de sílice con MeOH (disolvente B)/diclorometano (disolvente A) como eluyentes para dar 3-{4-[4-(4-Metil-piperidin-1-ilmetil)-benciloxi]-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-piperidin-2,6-diona en forma de un sólido de color blanco (0,22 g, rendimiento del 30 % durante 3 etapas); HPLC: Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 mm, 5 µm, 1 ml/min, 240 nm, gradiente de 10/90 a 95/5 en 5 min, isocrática a 95/5 en 5 min (acetonitrilo/$H_3PO_4$ al 0,1 %), 5,16 min (98,1 %); p.f.: 189-191 ºC; 1H RMN (DMSO-d6) δ 0,88 (d, J = 6,4 Hz, 3H, CH3), 1,04 - 1,20 (m, 2H, CHH), 1,23 - 1,41 (m, 1H, CHH), 1,49 - 1,63 (m, 2H, CH2), 1,81 - 2,04 (m, 3H, CH, CH2), 2,36 - 2,48 (m, 1H, CHH), 2,53 - 2,63 (m, 1H, CHH), 2,69 - 2,82 (m, 2H, CH2), 2,83 - 2,99 (m, 1H, CHH), 3,38 - 3,52 (m, 2H, CH2), 4,19 - 4,47 (m, 2H, CH2), 5,11 (dd, J = 5,1, 13,2 Hz, 1H, NCH), 5,22 (s, 2H, CH2), 7,26 - 7,37 (m, 4H, Ar), 7,39 - 7,53 (m, 3H, Ar), 10,97 (s, 1H, NH); 13C RMN (DMSO-d6) δ 21,79, 22,36, 30,23, 31,21, 33,89, 45,10, 51,58, 53,22, 62,10, 69,44, 114,97, 115,23, 127,61, 128,86, 129,81, 129,94, 133,31, 135,12, 153,51, 168,01, 170,96, 172,83; LCMS MH = 462; Anál. Calc. para C27H31N3O4 + 0,1 H2O: C, 69,99; H, 6,79; N, 9,07, Observado: C, 69,84; H, 6,81; N, 9,12.

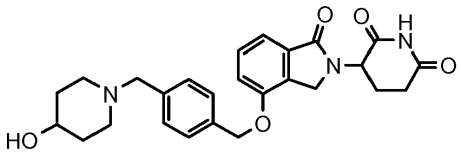
5.221 3-{4-[4-(4-TERC-BUTIL-PIPERIDIN-1-ILMETIL)-BENCILOXI]-1-OXO-1,3-DIHIDRO-ISOINDOL-2-IL}-PIPERIDIN-2,6-DIONA



Etapa 1: Se añadió éster metílico del ácido 4-carbamoil-4-[4-(4-clorometil-benciloxi)-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-butírico (0,63 g, 1,46 mmol) a una solución agitada de clorhidrato de 4-terc-butilpiperidina (0,78 g, 4,37 mmol) y diisopropiletilamina (0,96 ml, 5,83 mmol) en DMF (15 ml) a 70 ºC. La mezcla se calentó durante 5 horas, después se evaporó y se purificó sobre una columna de gel de sílice ($MeOH/CH_2Cl_2$, gradiente del 1 % al 9 % en 50 min) para dar éster metílico del ácido 4-{4-[4-(4-terc-Butil-piperidin-1-ilmetil)-benciloxi]-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-4-carbamoil-butírico en forma de un sólido oleoso de color pardo claro (1,23 g), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 2: A una solución agitada de éster metílico del ácido 4-{4-[4-(4-terc-Butil-piperidin-1-ilmetil)-benciloxi]-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-4-carbamoil-butírico en THF (15 ml) a temperatura ambiente se le añadió terc-butóxido potásico (0,33 g, 2,90 mmol). La mezcla se agitó durante 30 minutos o hasta que el LCMS no mostró material de partida. La mezcla se inactivó con HCl 1 N (2 ml) para dar una solución de color pardo transparente y después se neutralizó con bicarbonato sódico saturado (4 ml a pH = 7). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (2 x 30 ml), se lavó con salmuera y se concentró hasta un sólido de color pardo. Se purificó sobre una columna de gel de sílice ($MeOH/CH_2Cl_2$, gradiente del 1 % al 9 % en 50 min) para dar 3-{4-[4-(4-terc-Butil-piperidin-1-ilmetil)-benciloxi]-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il} -piperidin-2,6-diona en forma de un sólido de color pardo claro (0,56 g, rendimiento del 76 %); HPLC: Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 mm, 5 µm, 1 ml/min, 240 nm, gradiente de 10/90 a 95/5 en 5 min, isocrática a 95/5 en 5 min (acetonitrilo/$H_3PO_4$ al 0,1 %), 5,62 min (96,6 %); p.f.: 208-210 ºC; $^1$H RMN (DMSO-$d_6$) δ 0,82 (s, 9H, $3CH_3$), 0,88 - 1,05 (m, 1H, CHH), 1,09 - 1,31 (m, 2H, $CH_2$), 1,49 - 1,65 (m, 2H, $CH_2$), 1,83 (t, J = 11,5 Hz, 2H, $CH_2$), 1,92 - 2,06 (m, 1H, CHH), 2,34 - 2,47 (m, 1H, CHH), 2,54 - 2,65 (m, 1H, CHH), 2,79 - 3,00 (m, 3H, CH, $CH_2$), 3,38 - 3,47 (m, 2H, $CH_2$), 4,20 - 4,47 (m, 2H, $CH_2$), 5,11 (dd, J = 5,1, 13,2 Hz, 1H, NCH), 5,22 (s, 2H, $CH_2$), 7,25 - 7,37 (m, 4H, Ar), 7,39 - 7,55 (m, 3H, Ar), 10,97 (s, 1H, NH); $^{13}$C RMN (DMSO-$d_6$) δ 22,36, 26,44 27,19, 31,21, 31,84, 45,09, 45,94, 51,58, 53,98, 62,09, 69,45, 114,97, 115,21, 127,61, 128,77, 129,81, 129,94, 133,31, 135,04, 138,64, 153,51, 168,01, 170,96, 172,82; LCMS MH = 504; Anál. Calc. para $C_{30}H_{37}N_3O_4$ + 0,1 $H_2O$: C, 71,29; H, 7,42; N, 8,31, Observado: C, 70,96; H, 7,63; N, 8,32.

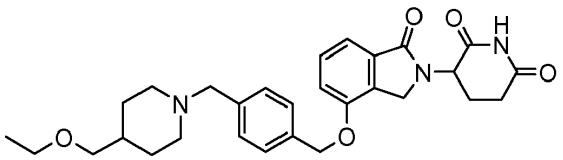
5.222 3-{4-[4-(4-HIDROXI-PIPERIDIN-1-ILMETIL)-BENCILOXI]-1-OXO-1,3-DIHIDRO-ISOINDOL-2-IL}-PIPERIDIN-2,6-DIONA



Etapa 1: A una solución incolora agitada de 5-amino-4-(4-(4-(clorometil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (0,51 g, 1,19 mmol) en acetonitrilo (15 ml) se le añadieron clorhidrato de piperidin-4-ol (0,16 g, 1,19 mmol) y N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (0,49 ml, 2,98 mmol). Se agitó a temperatura ambiente durante una noche. A la mezcla se le añadieron clorhidrato de piperidin-4-ol (0,09 g) y DIPEA (0,4 ml) y se calentó a 50 ºC durante una noche. La mezcla se purificó sobre una columna de gel de sílice ($MeOH/CH_2Cl_2$, gradiente del 1 % al 9 % en 50 minutos) para dar éster metílico del ácido 4-carbamoil-4-{4-[4-(4-hidroxi-piperidin-1-ilmetil)-benciloxi]-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butírico en forma de un sólido de color blanquecino (0,75 g, rendimiento del 78 %).

Etapa 2: A una solución agitada de 5-amino-4-(4-(4-((4-hidroxipiperidin-1-il)metil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (0,67 g, 1,35 mmol) en THF (30 ml) a temperatura ambiente, se le añadió 2-metilpropan-2-olato potásico (0,61 g, 5,41 mmol). Se agitó durante diez minutos y después se inactivó con HCl 1 N (2 ml), y se neutralizó por bicarbonato sódico saturado (4 ml a pH = 7). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (2 x 20 ml). Las fases de acetato de etilo combinadas se purificaron sobre una columna de gel de sílice ($MeOH/CH_2Cl_2$, gradiente del 1 % al 9 % en 50 min) para dar 3-{4-[4-(4-Hidroxi-piperidin-1-ilmetil)-benciloxi]-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-piperidin-2,6-diona en forma de un sólido de color blanco (0,24 g, rendimiento del 38 %); HPLC: Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 mm, 5 µm, 1 ml/min, 240 nm, gradiente de 10/90 a 95/5 en 5 min, isocrática a 95/5 en 5 min (acetonitrilo/$H_3PO_4$ al 0,1 %), 5,16 min (97,3 %); p.f.: 204-206 ºC; $^1$H RMN (DMSO-$d_6$) δ 1,28 - 1,48 (m, 2H, $CH_2$), 1,58-1,79 (m, 2H, $CH_2$), 1,89- 2,15 (m, 3H, CHH, $CH_2$), 2,37 - 2,47 (m, 1H, CHH), 2,53 - 2,71 (m, 4H, $CH_2$, CHH, CHH), 2,83 - 2,99 (m, 1H, CHH), 3,39 - 3,49 (m, 3H, $CH_2$, CHH), 4,21 - 4,47 (m, 2H, $CH_2$), 4,53 (d, J = 4,2 Hz, 1H, OH), 5,11 (dd, J = 5,0, 13,1 Hz, 1 H, NCH), 5,22 (s, 2H, $CH_2$), 7,26 - 7,37 (m, 4H, Ar), 7,39 - 7,53 (m, 3H, Ar), 10,97 (s, 1H, NH); $^{13}$C RMN (DMSO-$d_6$) δ 22,36, 31,21, 34,37, 45,10, 50,82, 51,58, 61,77, 66,26, 69,44, 114,97, 115,21, 127,62, 128,80, 129,81, 129,95, 133,31, 135,10, 138,58, 153,51, 168,01, 170,98, 172,83; LCMS MH = 464; Anál. Calc. para $C_{26}H_{29}N_3O_5$ + 0,5 $H_2O$: C, 66,09; H, 6,40; N, 8,89, Observado: C, 65,95; H, 6,31; N, 8,74.

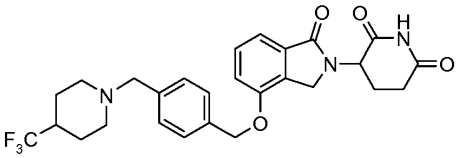
5.223 3-{4-[4-(4-ETOXIMETIL-PIPERIDIN-1-ILMETIL)-BENCILOXI]-1-OXO-1,3-DIHIDRO-ISOINDOL-2-IL}-PIPERIDIN-2,6-DIONA



Etapa 1: A una solución agitada de 5-amino-4-(4-(4-(clorometil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (0,67 g, 1,54 mmol) en acetonitrilo (15 ml) en un baño de hielo, se le añadió 4-(etoximetil)piperidina (0,44 g, 3,09 mmol). Se agitó a temperatura ambiente durante media una hora seguido de la adición de un equivalente de DIPEA (0,26 ml), y la solución se agitó a temperatura ambiente durante una noche. A la mezcla de reacción se añadieron 0,17 g de 4-(etoximetil)piperidina y 0,30 ml de DIPE. La mezcla se calentó a 70 ºC durante tres horas y después se enfrió a temperatura ambiente. La solución se evaporó para dar un aceite, que se purificó sobre una columna de gel de sílice ($MeOH/CH_2Cl_2$, gradiente del 1 % al 9 % en 50 min) para dar éster metílico del ácido 4-carbamoil-4-{4-[4-(4-etoximetil-piperidin-1-ilmetil)-benciloxi]-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butírico en forma de un sólido espumoso, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 2: A una solución agitada de 5-amino-4-(4-(4-((4-(etoximetil)piperidin-1-il)metil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (0,83 g, 1,54 mmol) en THF (10 ml) en un baño de hielo, se le añadió 2-metilpropan-2-olato potásico (0,52 g, 6,18 mmol). La mezcla se agitó durante diez minutos y se inactivó con HCl 1 N (4 ml) para formar una solución transparente y después se neutralizó con bicarbonato sódico saturado (7 ml a pH = 8). La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (2 x 20 ml) y se purificó sobre una columna de gel de sílice ($MeOH/CH_2Cl_2$, gradiente del 1 % al 9 % en 50 min) para dar 3-{4-[4-(4-etoximetil-piperidin-1-ilmetil)-benciloxi]-1-oxo 1,3-dihidro-isoindol-2-il}-piperidin-2,6-diona en forma de un sólido de color blanco (0,45 g, rendimiento del 58 %); HPLC: Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 mm, 5 µm, 1 ml/min, 240 nm, gradiente de 10/90 a 95/5 en 5 min, isocrática a 95/5 en 5 min (acetonitrilo/$H_3PO_4$ al 0,1 %), 5,38 min (96,7 %); p.f.: 168-170 ºC; $^1$H RMN (DMSO-$d_6$) δ 1,08 (t, J = 7,0 Hz, 3H, $CH_3$), 1,12 - 1,23 (m, 2H, $CH_2$), 1,40 - 1,54 (m, 1H, CHH), 1,55 - 1,67 (m, 2H, $CH_2$), 1,81 - 2,04 (m, 3H, CHH, $CH_2$), 2,36 - 2,48 (m, 1H, CHH), 2,53 - 2,64 (m, 1H, CHH), 2,72 - 2,82 (m, 2H, $CH_2$), 2,84 - 2,99 (m, 1H, CHH), 3,19 (d, J = 6,2 Hz, 2H, $CH_2$), 3,34 - 3,48 (m, 4H, $CH_2$, $CH_2$), 4,19 - 4,47 (m, 2H, $CH_2$), 5,11 (dd, J = 5,2, 13,3 Hz, 1H, NCH), 5,22 (s, 2H, $CH_2$), 7,26 - 7,37 (m, 4H, Ar), 7,39 - 7,54 (m, 3H, Ar), 10,97 (s, 1H, NH); $^{13}$C RMN (DMSO-$d_6$) δ 15,10, 22,36, 28,92, 31,20, 35,80, 45,10, 51,58, 52,93, 62,19, 65,44, 69,45, 74,83, 114,97, 115,23, 127,61, 128,80, 129,81, 129,95, 133,31, 135,07, 138,64, 153,53, 168,01, 170,98, 172,83; LCMS MH = 506; Anál. Calc. para $C_{29}H_{35}N_3O_5$ + 0,5 $H_2O$: C, 67,68; H, 7,05; N, 8,17, Observado: C, 67,42; H, 7,20; N, 8,05.

5.224 3-(1-OXO-4-(4-((4-(TRIFLUOROMETIL)PIPERIDIN-1-IL)METIL)BENCILOXI)ISOINDOLIN-2-IL)PIPERIDIN-2,6-DIONA



Etapa 1: 5-Amino-5-oxo-2-(1-oxo-4-(4-((4-(trifluorometil)piperidin-1-il)metil)benciloxi)isoindolin-2-il)pentanoato de *terc*-butilo

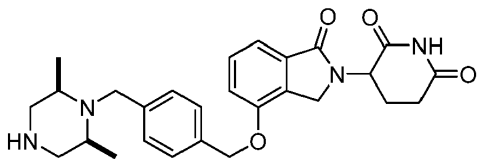
A una solución de 5-amino-2-(4-(4-(clorometil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de terc-butilo (450 mg, 0,95 mmol) y *N*,*N*-diisopropiletilamina (0,42 ml, 2,38 mmol) en MeCN (9 ml), se le añadió clorhidrato de 4-(trifluorometil)piperidina (271 mg, 1,43 mmol). La mezcla se agitó durante 5 h a 60 ºC. La mezcla en bruto se repartió entre EtOAc (150 ml) y $NaHCO_3$ 1 N (30 ml). La capa ac. básica se lavó con más cantidad de EtOAc (~100 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron ($Na_2SO_4$), y se concentraron al vacío para dar 5-amino-5-oxo-2-(1-oxo-4-(4-((4-(trifluorometil)piperidin-1-il)metil)benciloxi)isoindolin-2-il)pentanoato de terc-butilo en forma de un aceite (570 mg). LC/MS M+H = 590. El producto en bruto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 2: 3-(1-Oxo-4-(4-((4-(trifluorometil)piperidin-1-il)metil)benciloxi) isoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona

A una solución enfriada de 5-amino-5-oxo-2-(1-oxo-4-(4-((4-(trifluorometil)piperidin-1-il)metil)benciloxi)isoindolin-2-il)pentanoato de terc-butilo (561 mg, 0,95 mmol) en THF (10 ml) en un baño de hielo, se le añadió en una porción KO$^t$Bu (128 mg, 1,14 mmol) en forma de un sólido. El baño de hielo se retiró y la mezcla de reacción se agitó durante ~2 h a temperatura ambiente. Se añadió más cantidad de KO$^t$Bu (28 mg) y la mezcla de reacción se agitó durante ~2 h. La mezcla de reacción se enfrió en un baño de hielo y se inactivó con ácido acético (0,163 ml, 2,85 mmol). La mezcla se concentró al vacío y el sólido resultante se repartió entre EtOAc (100 ml) y $NaHCO_3$ 1 N (30 ml). La capa ac. se extrajo con EtOAc (50 ml), y la capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó

($Na_2SO_4$), y se concentró al vacío para dar un sólido de color blanco (~400 mg). El sólido se trituró con $Et_2O$ (40 ml) con la ayuda de sonicación, se recogió por filtración, y se lavó con más cantidad de $Et_2O$. El sólido se secó por succión y se realizó una segunda trituración usando agua (120 ml). El sólido restante se secó por succión y después se secó en un horno de vacío a 40 ºC durante una noche para dar 3-(1-oxo-4-(4-((4-(trifluorometil)piperidin-1-il)metil)benciloxi)isoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona en forma de un sólido de color blanco (328 mg, rendimiento del 67 %): HPLC: Waters Symmetry $C_{18}$, 5 µm, 3,9 x 150 mm, 1 ml/min, 240 nm, 20/80 de $CH_3CN/H_3PO_4$ al 0,1 %, 6,16 min (96,5 %); p.f.: 178-180 ºC; $^1$H RMN (DMSO-$d_6$) δ 1,34 - 1,55 (m, 2H, CHH, CHH), 1,66 - 1,82 (m, 2H, CHH, CHH), 1,87 - 2,05 (m, 3H, CHH, CHH, CHH), 2,14 - 2,35 (m, 1H, CHH), 2,35 - 2,48 (m, 1H, CHH), 2,52 - 2,65 (m, 1H, CHH), 2,78 - 3,00 (m, 3H, CHH, CHH, CHH), 3,48 (s, 2H, $CH_2$), 4,25 (d, *J* = 17,6 Hz, 1H, CHH), 4,42 (d, *J* = 17,4 Hz, 1H, CHH), 5,11 (dd, *J* = 5,0, 13,3 Hz, 1H, CHH), 5,17 - 5,28 (m, 2H, $CH_2$), 7,21 - 7,39 (m, 4H, Ar), 7,39 - 7,55 (m, 3H, Ar), 10,97 (s, 1H, NH); $^{13}$C RMN (DMSO-$d_6$) δ 22,33, 24,19, 31,18, 38,35, 39,07, 45,06, 51,39, 51,55, 61,59, 69,39, 114,96, 115,20, 127,64, 127,82 (c, *J* = 278 Hz, $CF_3$), 128,79, 129,80, 129,93, 133,30, 135,22, 138,11, 153,49, 167,99, 170,96, 172,81; Parte del cuadruplete (2 señales) que surgen de $CF_3C$ se enmascaran por pico de DMSO en torno a δ 40 ppm. LC/MS M+H = 516; Anál calc. para $C_{27}H_{28}F_3N_3O_4$ + 0,35 $H_2O$: C, 62,15; H, 5,54; N, 8,05; F, 10,92, Observado: C, 62,13; H, 5,48; N, 8,06; F, 9,84.

5.225 3-(4-(4-(((2R,6S)-2,6-DIMETILPIPERAZIN-1-IL)METIL)BENCILOXI)-1-OXOISOINDOLIN-2-IL)PIPERIDIN-2,6-DIONA



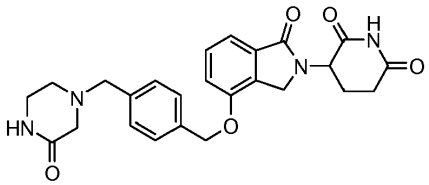

2HCl

Etapa 1: A una solución de 5-amino-2-(4-(4-(clorometil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de terc-butilo (400 mg, 0,846 mmol) en acetonitrilo (10 ml) se le añadieron 3,5-dimetilpiperazin-1-carboxilato de (3R,5S)-terc-butilo (236 mg, 1,099 mmol), N,N-Diisopropiletilamina (328 mg, 2,54 mmol) y yoduro sódico (25 mg, 0,17 mmol). La mezcla formada se calentó a 70 ºC durante 2 días. La mezcla de reacción se concentró, el residuo se repartió entre acetato de etilo (50 ml) y bicarbonato sódico acuoso saturado (10 ml), la capa orgánica se lavó con agua y salmuera y se secó sobre $MgSO_4$, y el disolvente se evaporó al vacío, el residuo se purificó por ISCO (columna 40 g, gradiente de $MeOH/CH_2Cl_2$ del 0 % al 5 % en 50 min) para dar 4-(4-((2-(5-amino-1-terc-butoxi-1,5-dioxopentan-2-il)-1-oxoisoindolin-4-iloxi)metil)bencil)-3,5-dimetilpiperazin-1-carboxilato de (3R,5S)-terc-butilo (480 mg, rendimiento del 87 %).

Etapa 2: A una mezcla de 4-(4-((2-(5-amino-1-terc-butoxi-1,5-dioxopentan-2-il)-1-oxoisoindolin-4-iloxi)metil)bencil)-3,5-dimetilpiperazin-1-carboxilato de (3R,5S)-terc-butilo (480 mg, 0,738 mmol) en THF se le añadió terc-butóxido potásico (83 mg, 0,738 mmol) a 0 ºC. La mezcla se agitó a 0 ºC durante 10 minutos, se calentó hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 4 horas. Se añadió más cantidad de terc-butóxido potásico (25 mg, 0,22 mmol) y la mezcla se agitó durante 2 horas más. La reacción se interrumpió con ácido acético (0,2 ml), se evaporó THF, y el residuo se repartió entre acetato de etilo (100 ml) y bicarbonato sódico acuoso saturado (10 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$. El disolvente se retiró y el residuo se purificó por ISCO (columna 40 g, gradiente de $MeOH/CH_2Cl_2$ del 0 % al 5 % en 50 min) para dar 4-(4-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-4-iloxi)metil)bencil)-3,5-dimetilpiperazin-1-carboxilato de (3R,5S)-terc-butilo (120 mg, rendimiento del 28 %); $^1$H RMN (DMSO-$d_6$) δ 0,94 (d, *J* = 6,0 Hz, 6H, $CH_3$, $CH_3$), 1,38 (s, 9H, $CH_3$, $CH_3$, $CH_3$), 1,84 - 2,11 (m, 1H, CH*H*), 2,36 - 2,49 (m, 3H, CH*H*, $CH_2$), 2,52 - 2,75 (m, 3H, CH*H*, $CH_2$), 2,81 - 3,06 (m, 1H, CH*H*), 3,62 - 3,80 (m, 4H, $CH_2$, CH, CH), 4,18 - 4,51 (m, 2H, $CH_2$), 5,06 - 5,16 (m, 1H, CH), 5,18 - 5,26 (m, 2H, $CH_2$), 7,29 - 7,52 (m, 7H, Ar), 10,84 - 11,10 (m, 1H, NH).

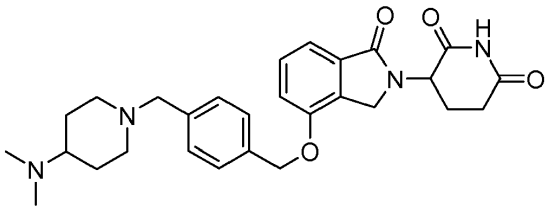
Etapa 3: A la mezcla de 4-(4-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-4-iloxi)metil)bencil)-3,5-dimetilpiperazin-1-carboxilato de (3R,5S)-terc-butilo (120 mg, 0,208 mmol) en diclorometano (40 ml) se le añadió una solución de HCl en éter (2 N, 5 ml, 10 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 días. El precipitado formado se separó por filtración para dar 3-(4-(4-(((2R,6S)-2,6-dimetilpiperazin-1-il)metil)-benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona en forma de un sólido de color blanco (80 mg, rendimiento del 75 %); p.f.: 253-255 ºC; $^1$H RMN (DMSO-$d_6$) δ 1,16 - 1,40 (m, 6H, $CH_3$, $CH_3$), 1,97 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H.CH*H*), 2,24 - 2,43 (m, 1H, CH*H*), 2,58 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H, CH*H*), 2,71 - 3,06 (m, 3H, $CH_2$, CH*H*), 3,07 - 3,59 (m, 4H, $CH_2$, CH, CH), 4,04 - 4,54 (m, 4H, $CH_2$, $CH_2$), 5,02 (dd, *J* = 5,1, 13,2 Hz, 1H, CH), 5,22 (s, 2H, $CH_2$), 7,21 - 7,34 (m, 2H, Ar), 7,38 - 7,56 (m, 5H, Ar); $^{13}$C RMN (DMSO-$d_6$) δ 15,82, 22,27, 31,03, 38,23, 45,25, 45,90, 50,32, 51,69, 68,96, 115,10, 115,39, 127,82, 129,70, 129,86, 129,97, 133,11, 136,86, 153,24, 168,25, 170,87, 172,94; LCMS MH-2HCl = 477; HPLC: Waters Xterra C-18, 3,9 x 150 mm, 5 µm, 1 ml/min, 240 nm, Gradiente ($CH_3CN/HCOONH_4$ al 0,1 %) de 5/95 a 95/5 en 5 min, 95/5 10 min: $t_R$ = 4,21 (100 %); Anál. Calc. para $C_{27}H_{34}N_4O_4Cl_2$ + 0,9 $H_2O$: C, 57,33; H, 6,38; N, 9,90; Observado: C, 57,36; H, 6,36; N, 9,80.

5.226 3-(1-OXO-4-(4-((3-OXOPIPERAZIN-1-IL)METIL)BENCILOXI) ISOINDOLIN-2-IL)PIPERIDIN-2,6-DIONA



A una suspensión de 5-amino-2-(4-(4-(clorometil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de terc-butilo (450 mg, 0,951 mmol, preparación descrita en el presente documento) en MeCN (9 ml) se le añadieron piperazin-2-ona (191 mg, 1,903 mmol) y *N*,*N*-diisopropiletilamina (0,249 ml, 1,427 mmol). La mezcla se calentó hasta 60 ºC, se agitó durante ~18 h y después se dejó enfriar a temperatura ambiente. Se formó un sólido tras la refrigeración que se dispersó mediante la adición de DMF (3 ml) y sonicación. La mezcla se enfrió en baño de hielo y se añadió en una porción de KO$^t$Bu sólido (299 mg, 2,66 mmol). Se añadió THF seco (2 ml) y el baño de hielo se retiró. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se enfrió a 0 ºC en un baño de hielo y después se inactivó con ácido acético (254 µl, 4,44 mmol). La mezcla se concentró al vacío y el residuo oleoso se repartió entre EtOAc (200 ml) y $NaHCO_3$ 1 N (40 ml). El producto se repartió tanto en capas acuosas como orgánicas. Todas las capas se combinaron, se acidificaron con HCl, y se concentraron para dar un sólido. El sólido se trituró con abundante DMF, la mezcla se filtró, y los sólidos sin disolver se lavaron con más cantidad de DMF (volumen de filtrado total ~150 ml). El filtrado se concentró para dar un residuo oleoso que se disolvió de nuevo en DMF/HCl 1 N (6 ml/4 ml) y después se purificó por inyección sobre una columna para HPLC preparativa C-18. El producto se eluyó con un gradiente de acetonitrilo/agua (ácido fórmico al 0,1 % en ambas fases móviles, MeCN del 5 % al 30 % durante 20 minutos) y las fracciones se recogieron por activación de masas. Las fracciones deseadas se combinaron y se concentraron al vacío para dar 3-(1-oxo-4-(4-((3-oxopiperazin-1-il)metil)benciloxi)isoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona en forma de un sólido de color blanquecino (177 mg, rendimiento del 43 %): HPLC: Waters Symmetry $C_{18}$, 5 µm, 3,9 x 150 mm, 1 ml/min, 240 nm, 15/85 de $CH_3CN/H_3PO_4$ al 0,1 %, 4,58 min (98,3 %); p.f.: 245-247 ºC; $^1$H RMN (DMSO-$d_6$) δ 1,91 - 2,04 (m, 1H, CHH), 2,35 - 2,48 (m, 1H, CHH), 2,51 - 2,63 (m, 3H, CHH, $CH_2$), 2,80 - 2,99 (m, 3H, CHH, $CH_2$), 3,06 - 3,23 (m, 2H, $CH_2$), 3,54 (s, 2H, $CH_2$), 4,25 (d, *J* = 17,6 Hz, 1H, CHH), 4,42 (d, *J* = 17,6 Hz, 1H, CHH), 5,11 (dd, *J* = 5,1, 13,2 Hz, 1H, CH), 5,24 (s, 2H, $CH_2$), 7,21 - 7,39 (m, 4H, Ar), 7,41 - 7,56 (m, 3H, Ar), 7,74 (s, 1H, NH), 10,96 (s a, 1H, NH); $^{13}$C RMN (DMSO-$d_6$) δ 22,33, 31,16, 45,07, 48,35, 51,55, 56,62, 60,40, 69,38, 114,97, 115,22, 127,70, 128,91, 129,80, 129,95, 133,30, 135,49, 137,28, 153,48, 167,56, 167,99, 170,96, 172,81; LC/MS M+H = 463; Anál calc. para $C_{25}H_{26}N_4O_5$: C, 64,92; H, 5,67; N, 12,11, Observado: C, 61,40; H, 5,38; N, 11,45.

5.227 3-{4-[4-(4-DIMETILAMINO-PIPERIDIN-1-ILMETIL)-BENCILOXI]-1-OXO-1,3-DIHIDRO-ISOINDOL-2-IL}-PIPERIDIN-2,6-DIONA



Etapa 1: Preparación de éster metílico del ácido 4-carbamoil-4-{4-[4-(4-isopropil-piperazin-1-ilmetil)-benciloxi]-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butírico

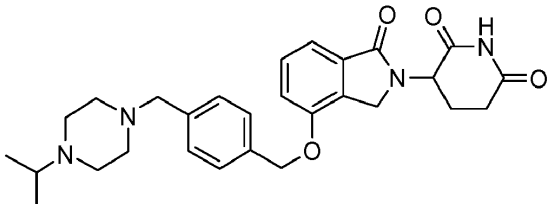
A una solución de 5-amino-4-(4-(4-(bromometil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (0,674 g, 1,418 mmol) en acetonitrilo (15 ml) a temperatura ambiente se le añadió N,N-dimetilpiperidin-4-amina (0,545 g, 4,25 mmol). La mezcla se agitó durante diez minutos y se evaporó para dar un aceite. Se agitó en cloruro de metileno (30 ml) y agua (10 ml). La fase de cloruro de metileno se separó y se evaporó para dar éster metílico del ácido 4-carbamoil-4-{4-[4-(4-isopropil-piperazin-1-ilmetil)-benciloxi]-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butírico en forma de un aceite (0,76 g, rendimiento en bruto del 103 %). Se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 2: Preparación de 3-{4-[4-(4-Dimetilamino-piperidin-1-ilmetil)-benciloxi]-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-piperidin-2,6-diona

A una solución agitada de 5-amino-4-(4-(4-((4-(dimetilamino)piperidin-1-il)metil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (0,76 g, 1,454 mmol) en THF (20 ml) en un baño de hielo se le añadió 2-metilpropan-2-olato potásico (0,32 g, 2,90 mmol). La mezcla se agitó durante diez minutos, se añadió HCl 1 N (2 ml a pH = 3) y después se neutralizó por bicarbonato sódico saturado (4 ml a pH = 7). La mezcla se agitó con acetato de etilo (50 ml). La fase orgánica se separó y se lavó con salmuera (20 ml) y se concentró para dar un sólido de color blanquecino. Se agitó en acetonitrilo (4 ml) a 70 ºC durante media hora y se filtró para dar 3-{4-[4-(4-Dimetilamino-piperidin-1-ilmetil)-benciloxi]-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-piperidin-2,6-diona en forma de un sólido de color blanco (0,18 g, rendimiento del 25 %); p.f. 209-211 ºC; $^1$H RMN(DMSO-$d_6$) δ 1,35 (cd, *J* = 3,8, 11,8 Hz, 2H, $CH_2$), 1,61 - 1,76 (m, 2H, $CH_2$), 1,82 - 2,08 (m, 4H, $CH_2$, CHH, CH), 2,14 (s, 6H, $_2CH_3$), 2,34 - 2,47 (m, 1H, CHH), 2,53 - 2,64 (m, 1H, CHH), 2,74 - 3,01 (m, 3H, $CH_2$, CHH), 3,43 (s, 2H, $CH_2$), 4,19 - 4,49 (m, 2H, $CH_2$), 5,11 (dd, *J* = 5,1, 13,2 Hz, 1H, NCH),

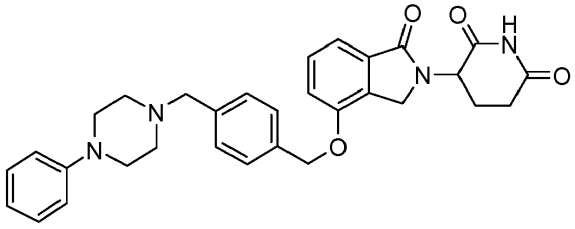
5,22 (s, 2H, $CH_2$), 7,27 - 7,37 (m, 4H, Ar), 7,39 - 7,54 (m, 3H, Ar), 10,97 (s, 1H, NH); $^{13}$C RMN (DMSO-$d_6$) δ 22,36, 28,05, 31,21, 41,49, 45,09, 51,58, 52,41, 61,61, 61,80, 69,45, 114,97, 115,21, 127,62, 128,77, 129,81, 129,95, 133,31, 135,09, 138,58, 153,51, 168,01, 170,96, 172,82. LC/MS $(M+1)^+$ = 491; Anál calc. para $C_{28}H_{34}N_4O_4$ +0,2$H_2O$: C, 68,05; H, 7,02; N, 11,34, Observado: C, 67,88; H, 6,88; N, 11,19.

5.228 3-{4-[4-(4-ISOPROPIL-PIPERAZIN-1-ILMETIL)-BENCILOXI]-1-OXO-1,3-DIHIDRO-ISOINDOL-2-IL}-PIPERIDIN-2,6-DIONA



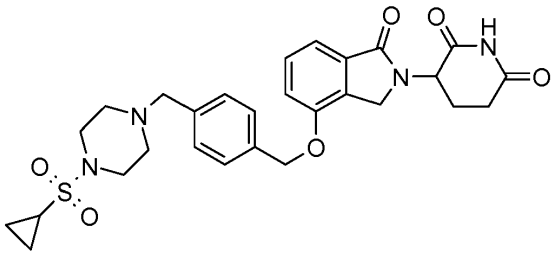
A la solución en acetonitrilo de la mezcla (~1:1) de 3-(4-(4-(bromometil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona (0,25 g, 0,564 mmol) y 3-(4-(4-(clorometil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona (0,225 g, 0,564 mmol) se le añadió N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (0,292 g, 2,256 mmol) seguido de 1-isopropilpiperazina (0,174 g, 1,354 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla turbia se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La suspensión de color blanco se evaporó al vacío para eliminar el acetonitrilo. El sólido de color blanco resultante se agitó en agua (40 ml) y cloruro de metileno (2 x 40 ml). Las fases combinadas de cloruro de metileno se lavaron de nuevo con agua (50 ml) y después se evaporó al vacío para dar un sólido oleoso de color blanco, que se agitó en éter dietílico (25 ml) durante una noche. La suspensión se filtró para dar un sólido de color blanquecino, que se mezcló con acetonitrilo (4 ml) y se agitó en un baño de aceite a 50 ºC durante media hora y después la suspensión se filtró para dar 3-{4-[4-(4-Isopropil-piperazin-1-ilmetil)-benciloxi]-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-piperidin-2,6-diona en forma de un sólido de color blanco (0,187 g, rendimiento del 34 %); HPLC: Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 mm, 5 µm, 1 ml/min, 240 nm, gradiente de 10/90 a 95/5 en 5 min, isocrática a 95/5 en 5 min ($CH_3CN/H_3PO_4$ al 0,1 %), 3,94 min (95,8 %); p.f., 193-195 ºC; $^1$H RMN (DMSO-$d_6$) δ 0,94 (d, *J* = 6,4 Hz, 6H, $2CH_3$), 1,91 - 2,04 (m, 1H, CHH), 2,21 - 2,48 (m, 9H, $4CH_2$, CH), 2,53 - 2,67 (m, 2H, CHH, CHH), 2,82 - 2,99 (m, 1H, CHH), 3,44 (s, 2H, $CH_2$), 4,20 - 4,47 (m, 2H, $CH_2$), 5,11 (dd, *J* = 5,2, 13,1 Hz, 1H, NCH), 5,22 (s, 2H, $CH_2$), 7,26 - 7,36 (m, 4H, Ar), 7,38 - 7,54 (m, 3H, Ar), 10,97 (s, 1H, NH); $^{13}$C RMN(DMSO-$d_6$) δ 18,22, 22,36, 31,21, 45,09, 47,95, 51,58, 53,04, 53,55, 61,81, 69,44, 114,97, 115,23, 127,62, 128,86, 129,81, 129,95, 133,31, 135,13, 138,24, 153,51, 168,01, 170,98, 172,83. Anál calc. para $C_{28}H_{34}N_4O_4$ +0,1$H_2O$: C, 68,30; H, 7,00; N, 11,38, Observado: C, 68,21; H, 6,61; N, 11,19.

5.229 3-{1-OXO-4-[4-(4-FENIL-PIPERAZIN-1-ILMETIL)-BENCILOXI]-1,3-DIHIDRO-ISOINDOL-2-IL}-PIPERIDIN-2,6-DIONA



A la solución en $CH_3CN$ (15 ml) de 3-(4-(4-(bromometil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona (0,50 g, 1,13 mmol) se le añadió N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (0,373 ml, 2,256 mmol) seguido de 1-fenilpiperazina (0,257 ml, 1,692 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla turbia se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El disolvente se evaporó y el sólido de color blanco resultante se agitó en agua (50 ml) y se extrajo con cloruro de metileno (2 x 80 ml). Las fases combinadas de cloruro de metileno se lavaron de nuevo con agua (50 ml) y salmuera (30 ml), se evaporaron para dar un sólido de color blanco que se agitó en acetonitrilo (8 ml) a 50 ºC durante una hora, después se filtró y se secó en un horno de vacío para dar 3-{1-Oxo-4-[4-(4-fenil-piperazin-1-ilmetil)-benciloxi]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-piperidin-2,6-diona en forma de un sólido de color blanco (0,316 g, rendimiento del 53 %); p.f., 195-197 ºC. HPLC: Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 mm, 5 µm, 1 ml/min, 240 nm, gradiente de 10/90 a 95/5 en 5 min, isocrática a 95/5 en 5 min ($CH_3CN/H_3PO_4$ al 0,1 %), 4,70 min (95,43 %). $^1$H RMN (DMSO-$d_6$) δ 1,92 - 2,06 (m, 1H, CHH), 2,36 - 2,47 (m, 1H, CHH), 2,53 - 2,65 (m, 2H, CHH, CHH), 2,83 - 2,99 (m, 1H, CHH), 3,12 (t, *J* = 5,1 Hz, 4H, $CH_2$, $CH_2$), 3,50 - 3,62 (m, 2H, $CH_2$), 4,20 - 4,48 (m, 2H, $CH_2$), 5,11 (dd, *J* = 5,1, 13,2 Hz, 1H, NCH), 5,20 - 5,30 (m, 2H, $CH_2$), 6,76 (t, *J* = 7,3 Hz, 1H, Ar), 6,91 (d, *J* = 7,9 Hz, 2H, Ar), 7,15 - 7,25 (m, 2H, Ar), 7,28 - 7,41 (m, 4H, Ar), 7,42 - 7,55 (m, 3H, Ar), 10,98 (s, 1H, NH); $^{13}$C RMN (DMSO-$d_6$) δ 22,36, 31,21, 45,09, 48,18, 51,58, 52,52, 61,71, 69,41, 114,97, 115,24, 115,35, 118,76, 127,68, 128,86, 129,01, 129,82, 129,95, 133,32, 135,30, 137,93, 150,98, 153,50, 168,01, 170,98, 172,83. LC/MS $(M+1)^+$ = 525; Anál calc. para $C_{31}H_{32}N_4O_4$: C, 70,97; H, 6,15; N, 10,68, Observado: C, 70,69; H, 6,01; N, 10,49.

5.230 3-{4-[4-(4-CICLOPROPANOSULFONIL-PIPERAZIN-1-ILMETIL)-BENCILOXI]-1-OXO-1,3-DIHIDRO-ISOINDOL-2-IL}-PIPERIDIN-2,6-DIONA



Etapa 1: Éster terc-butílico del ácido 4-ciclopropanosulfonil-piperazin-1-carboxílico

A la solución agitada de piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (1,3 g, 6,98 mmol) en DCM anhidro (10 ml) se le añadieron TEA (1,167 ml, 8,38 mmol) y cloruro de ciclopropanosulfonilo (1,079 g, 7,68 mmol) a temperatura ambiente. Se formó un sólido de color blanco y la mezcla se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó por DCM (40 ml) y se lavó con agua (25 ml). La capa orgánica se secó por $MgSO_4$ y se concentró para dar éster terc-butílico del ácido 4-ciclopropanosulfonil-piperazin-1-carboxílico en forma de un sólido de color blanco (2,3 g, rendimiento en bruto del 113 %). El compuesto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. LCMS MH = 291.

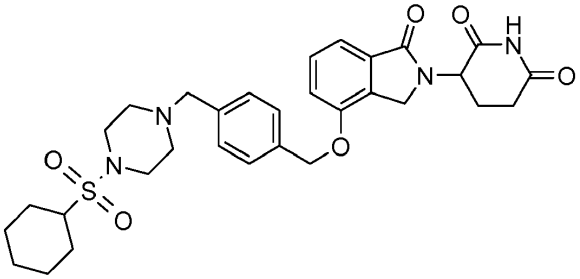
Etapa 2: Clorhidrato de 1-(ciclopropilsulfonil)piperazina

A la solución agitada de 4-(ciclopropilsulfonil)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (2,3 g, 7,92 mmol) en DCM (Volumen: 10 ml) a temperatura ambiente se le añadió HCl en éter (11,88 ml, 23,76 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 22 h y se formó un sólido durante la reacción. La suspensión se añadió por éter dietílico (20 ml) y se agitó durante 10 min antes de filtrarse. El sólido de color blanco se lavó con éter dietílico (2 x 15 ml) y se secó por succión para dar clorhidrato de 1-(ciclopropilsulfonil)piperazina en forma de un sólido (1,51 g, rendimiento del 84 %); LCMS MH = 191; $^1$H RMN (DMSO-$d_6$) δ 0,85 - 1,09 (m, 4H, $CH_2$, $CH_2$), 2,63 - 2,81 (m, 1H, CH), 3,06 - 3,23 (m, 4H, $CH_2$, $CH_2$), 3,33 - 3,57 (m, 4H, $CH_2$, $CH_2$), 9,54 (s a, 2H, $NH_2Cl$).

Etapa 3: 3-{4-[4-(4-Ciclopropanosulfonil-piperazin-1-ilmetil)-benciloxi]-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-piperidin-2,6-diona

A la suspensión agitada de 3-(4-(4-(bromometil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona (300 mg, 0,677 mmol) y clorhidrato de 1-(ciclopropilsulfonil)piperazina (230 mg, 1,015 mmol) en Acetonitrilo (Volumen: 10 ml) a temperatura ambiente se le añadió DIPEA (0,355 ml, 2,030 mmol). La suspensión se volvió transparente y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante una reacción adicional. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 h antes de añadirse EtOAc (50 ml) y $NaHCO_3$ (ac. sat., 20 ml). La mezcla se extrajo y la capa orgánica se secó por $MgSO_4$. La capa orgánica se concentró y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para dar 3-{4-[4-(4-Ciclopropanosulfonil-piperazin-1-ilmetil)-benciloxi]-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-piperidin-2,6-diona en forma de un sólido de color blanco (227 mg, rendimiento del 61 %); HPLC: Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 mm, 5 µm, 1 ml/min, 240 nm, 20/80, $CH_3CN/H_3PO_4$ al 0,1 %), 4,09 min (99,9 %); p.f. 145-147 ºC; $^1$H RMN (DMSO-$d_6$) δ 0,86 - 1,05 (m, 4H, $CH_2$, $CH_2$), 1,91 - 2,04 (m, 1H, CHH), 2,34 - 2,47 (m, 5H, $CH_2$, $CH_2$, CHH), 2,53 - 2,66 (m, 2H, CHH, CH), 2,81 - 3,01 (m, 1H, CHH), 3,11 - 3,24 (m, 4H, $CH_2$, $CH_2$), 3,52 (s, 2H, $CH_2$), 4,25 (d, *J* = 17,6 Hz, 1H, CHH), 4,42 (d, *J* = 17,6 Hz, 1H, CHH), 5,11 (dd, *J* = 5,1, 13,2 Hz, 1H, CHH), 5,23 (s, 2H, $CH_2$), 7,27 - 7,38 (m, 4H, Ar), 7,40 - 7,56 (m, 3H, Ar), 10,97 (s, 1H, NH); $^{13}$C RMN (DMSO-$d_6$) δ 3,75, 22,34, 24,46, 31,16, 45,06, 45,80, 51,55, 51,85, 61,20, 69,35, 114,94, 115,22, 127,67, 128,90, 129,80, 129,93, 133,28, 135,37, 137,69, 153,46, 167,97, 170,96, 172,81; LCMS MH = 553; Anál. Calc. para $C_{28}H_{32}N_4O_6S$ +0,5$H_2O$ + 0,15$CH_2Cl_2$: C, 58,86; H, 5,84; N, 9,75; Observado: C, 58,53; H, 5,47; N, 9,57.

5.231 3-{4-[4-(4-CICLOHEXANOSULFONIL-PIPERAZIN-1-ILMETIL) -BENCILOXI]-1-OXO-1,3-DIHIDRO-ISOINDOL-2-IL}-PIPERIDIN-2,6-DIONA



Etapa 1: Éster terc-butílico del ácido 4-ciclohexanosulfonil-piperazin-1-carboxílico

A la solución agitada de piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (450 mg, 2,416 mmol) en DCM anhidro (10 ml) se le añadieron cloruro de ciclohexanosulfonilo (485 mg, 2,66 mmol) y trietilamina (0,370 ml, 2,66 mmol). La solución

resultante se agitó a temperatura ambiente durante 20 min y la reacción se completó. La reacción estaba completa. La mezcla de reacción se diluyó por DCM (40 ml) y la mezcla se lavó por agua (20 ml) y salmuera (20 ml). La mezcla se extrajo y la capa orgánica se secó por $MgSO_4$ y se concentró al vacío para dar éster terc-butílico del ácido 4-ciclohexanosulfonil-piperazin-1-carboxílico en forma de un sólido de color blanquecino (750 mg, rendimiento en bruto del 93 %). El compuesto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional; LCMS MH (sin grupo boc) = 233.

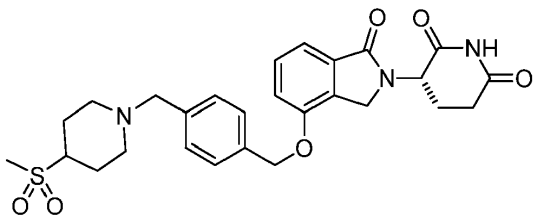
Etapa 2: Clorhidrato de 1-ciclohexanosulfonil-piperazina

A la solución de 4-(ciclohexilsulfonil)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (750 mg, 2,256 mmol) en DCM (5 ml) se le añadieron HCl (2 M en éter, 5 ml, 10,00 mmol) y éter dietílico (5,0 ml). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 días y se concentró al vacío. Al residuo se le añadió HCl (2 M en éter, 15 ml) y la suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche y la reacción se completó. La mezcla de reacción se filtró y el sólido se lavó con éter (2 x 15 ml) para dar clorhidrato de 1-ciclohexanosulfonil-piperazina en forma de un sólido de color blanquecino (450 mg, rendimiento del 74 %). El análisis por H RMN se ensayó para determinar el compuesto. $^1$H RMN (DMSO-$d_6$) δ 1,03 - 1,45 (m, 5H, $CH_2$, $CH_2$, CH), 1,54 - 1,69 (m, 1H, CH), 1,70 - 1,84 (m, 2H, $CH_2$), 1,90 - 2,05 (m, 2H, $CH_2$), 3,03 - 3,16 (m, 4H, $CH_2$, $CH_2$), 3,17 - 3,28 (m, 1H, CHH), 3,41 - 3,57 (m, 4H, $CH_2$, $CH_2$), 9,42 (s a, 2H, $NH_2Cl$); LCMS MH = 233.

Etapa 3: 3-{4-[4-(4-Ciclohexanosulfonil-piperazin-1-ilmetil)-benciloxi]-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-piperidin-2,6-diona

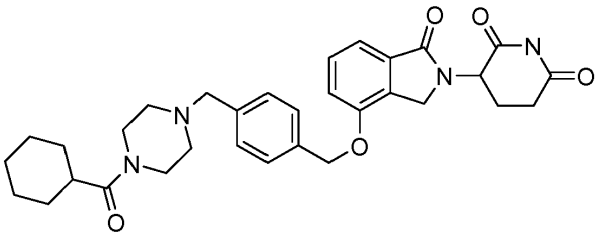
A la suspensión agitada de clorhidrato de 1-(ciclohexilsulfonil)piperazina (273 mg, 1,01 mmol) en Acetonitrilo (8 ml) a temperatura ambiente se le añadió DIPEA (0,36 ml, 2,03 mmol). La suspensión se volvió una solución transparente inmediatamente. Y a la solución transparente se le añadió 3-(4-(4-(bromometil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona (300 mg, 0,68 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 20 h. A la mezcla de reacción se le añadieron EtOAc (50 ml) y $NaHCO_3$ (sat. ac. 20 ml). La mezcla se extrajo y la capa orgánica se secó por $MgSO_4$. La capa orgánica se concentró y el residuo se purificó por ISCO para dar 3-{4-[4-(4-Ciclohexanosulfonil-piperazin-1-ilmetil)-benciloxi]-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-piperidin-2,6-diona en forma de un sólido de color blanco (150 mg, rendimiento del 37 %); HPLC: Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 mm, 5 µm, 1 ml/min, 240 nm, 25/75, $CH_3CN/H_3PO_4$ al 0,1 %), 5,03 min (99,9 %); p.f.: 245-247 ºC; $^1$H RMN (DMSO-$d_6$) δ 1,03 - 1,21 (m, 1H, CHH), 1,21 - 1,45 (m, 4H, $CH_2$, $CH_2$), 1,59 (s a, 1H, CHH), 1,78 (s a, 2H, $CH_2$), 1,97 (d, *J* = 7,6 Hz, 3H, CHH, $CH_2$), 2,32 - 2,47 (m, 5H, CHH, $CH_2$, $CH_2$), 2,53 - 2,65 (m, 1H, CHH), 2,82 - 3,00 (m, 1H, CHH), 3,09 (t, *J* = 11,4 Hz, 1H, CH), 3,17 - 3,28 (m, 4H, $CH_2$, $CH_2$), 3,51 (s, 2H, $CH_2$), 4,18 - 4,32 (m, *J* = 17,6 Hz, 1H, CHH), 4,42 (d, *J* = 17,6 Hz, 1H, CHH), 5,11 (dd, *J* = 5,1, 13,2 Hz, 1H, CHH), 5,23 (s, 2H, $CH_2$), 7,33 (d, *J* = 7,6 Hz, 4H, Ar), 7,40 - 7,56 (m, 3H, Ar), 10,97 (s, 1H, NH); $^{13}$C RMN (DMSO-$d_6$) δ 22,34, 24,43, 24,75, 26,18, 31,16, 45,06, 45,52, 51,55, 52,54, 59,29, 61,31, 69,35, 114,96, 115,22, 127,64, 128,92, 129,80, 129,93, 133,28, 135,35, 137,64, 153,48, 167,97, 170,96, 172,81; LCMS MH = 595; Anál. Calc. para $C_{31}H_{38}N_4O_6S$: C, 62,61; H, 6,44; N, 9,42; Observado: C, 62,63; H, 6,21; N, 9,56.

5.232 3-(4-((4-((4-(METILSULFONIL)PIPERIDIN-1-IL)METIL)BENCIL)OXI)-1-OXOISOINDOLIN-2-IL)PIPERIDIN-2,6-DIONA



A una solución transparente de 3-(4-(4-(bromometil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona (200 mg, 0,451 mmol) en ACETONITRILO (5 ml, 96 mmol), se le añadió 4-(metilsulfonil)piperidina (110 mg, 0,677 mmol) y la suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (10 ml), se agitó durante 5 min y después se filtró. El sólido se lavó con EtOAc (2 ml) y agua (2 ml) y se secó adicionalmente en un horno de vacío a 50 ºC para dar 3-(4-((4-((4-(metilsulfonil)piperidin-1-il)metil)bencil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona en forma de un sólido de color blanco (140 mg, rendimiento del 59 %): HPLC: Waters Symmetry $C_{18}$, 5 µm, 3,9 x 150 mm, 1 ml/min, 240 nm, 17/83 de $CH_3CN/H_3PO_4$ al 0,1 %, 3,92 min (98,2 %); p.f.: 173-175 ºC; $^1$H RMN (DMSO-$d_6$) δ 1,47 - 1,69 (m, 2H, CHH, CHH), 1,84 - 2,07 (m, 5H, CHH, CHH, CHH, CHH, CHH), 2,35 - 2,48 (m, 1H, CHH), 2,53 - 2,63 (m, 1H, CHH), 2,83 - 2,97 (m, 6H, CHH, CHH, CHH, $CH_3$), 2,98 - 3,11 (m, 1H, CH), 3,49 (s, 2H, $CH_2$), 4,25 (d, *J* = 17,4 Hz, 1H, CHH), 4,42 (d, *J* = 17,6 Hz, 1H, CHH), 5,11 (dd, *J* = 5,0, 13,1 Hz, 1H, CH), 5,23 (s, 2H, $CH_2$), 7,33 (d, *J* = 7,2 Hz, 4H, Ar), 7,41 - 7,55 (m, 3H, Ar), 10,97 (s, 1H, NH); $^{13}$C RMN (DMSO-$d_6$) δ 22,26, 24,34, 31,09, 37,25, 44,99, 51,38, 51,48, 58,64, 61,29, 69,31, 114,90, 115,15, 127,57, 128,71, 129,73, 129,86, 133,23, 135,17, 138,03, 153,41, 167,90, 170,89, 172,74; LCMS: MH = 526; Anál calc. para $C_{27}H_{31}N_3O_6S$ + 0,4 $H_2O$: C, 60,86; H, 6,02; N, 7,89; S, 6,02; Observado: C, 60,79; H, 5,77; N, 7,78; S, 5,82.

5.233 3-{4-[4-(4-CICLOHEXANOCARBONIL-PIPERAZIN-1-ILMETIL)-BENCILOXI]-1-OXO-1,3-DIHIDRO-ISOINDOL-2-IL}-PIPERIDIN-2,6-DIONA



Etapa 1: Éster terc-butílico del ácido 4-ciclohexanocarbonil-piperazin-1-carboxílico

A la solución agitada de piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (1,207 g, 6,48 mmol) en DCM (Volumen: 15 ml) se le añadieron cloruro de ciclohexanocarbonilo (1 g, 6,82 mmol) y DIPEA (1,187 ml, 6,82 mmol). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h antes de diluirse por DCM (20 ml). La mezcla se lavó con agua (20 ml) y salmuera (20 ml) respectivamente. La capa orgánica se secó por $MgSO_4$ y se concentró al vacío para dar éster terc-butílico del ácido 4-ciclohexanocarbonil-piperazin-1-carboxílico en forma de un sólido de color blanco (1,92 g, rendimiento en bruto del 95 %); LCMS MH = 296.

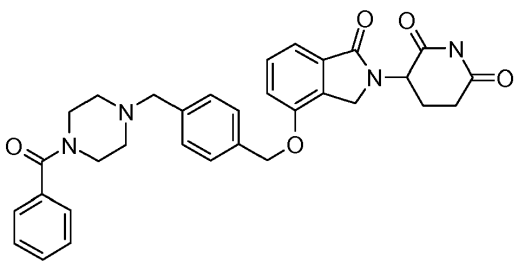
Etapa 2: Clorhidrato de ciclohexil(piperazin-1-il)metanona

La suspensión de 4-(ciclohexanocarbonil)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (1,92 g, 6,48 mmol) en HCl (2 M en éter, 25 ml) se agitó a temperatura ambiente durante el fin de semana y se filtró. El sólido de color blanco se lavó con éter dietílico (15 ml x 2) y se secó por succión para dar clorhidrato de ciclohexil(piperazin-1-il)metanona (1,5 g, rendimiento en bruto del 99 %). $^1$H RMN (DMSO-$d_6$) δ 0,99 - 1,46 (m, 5H, $CH_2$, $CH_2$, CHH), 1,52 - 1,82 (m, 5H, $CH_2$, $CH_2$, CHH), 2,54 - 2,68 (m, 1H, CHH), 2,85 - 3,19 (m, 4H, $CH_2$, $CH_2$), 3,53 - 3,94 (m, 4H, $CH_2$, $CH_2$), 9,52 (s a, 2H, NHHCl); LCMS MH = 197.

Etapa 3: 3-{4-[4-(4-Ciclohexanocarbonil-piperazin-1-ilmetil)-benciloxi]-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-piperidin-2,6-diona

A la mezcla agitada de clorhidrato de ciclohexil(piperazin-1-il)metanona (239 mg, 1,03 mmol) en Acetonitrilo (10 ml) se le añadió DIPEA (0,345 ml, 1,97 mmol) seguido de la adición de 3-(4-(4-(bromometil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona (350 mg, 0,79 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó por EtOAc (70 ml) y se lavó con $NaHCO_3$ (ac., sat. 25 ml) y salmuera (15 ml). La capa orgánica se secó por $MgSO_4$ y se filtró. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía ISCO para dar 3-{4-[4-(4-Ciclohexanocarbonil-piperazin-1-ilmetil)-benciloxi]-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-piperidin-2,6-diona en forma de un sólido de color blanco (271 mg, rendimiento del 61 %); HPLC: Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 mm, 5 µm, 1 ml/min, 240 nm, 25/75, ($CH_3CN/H_3PO_4$ al 0,1 %), 3,18 min (98,9 %); p.f.: 215-217 ºC ; $^1$H RMN (DMSO-$d_6$) δ 1,05 - 1,41 (m, 5H, $CH_2$, $CH_2$, CHH), 1,52 - 1,76 (m, 5H, $CH_2$, $CH_2$, CHH), 1,91 - 2,05 (m, 1H, CHH), 2,21 - 2,40 (m, 5H, CHH, $CH_2$, $CH_2$), 2,60 (s a, 2H, CHH, CHH), 2,82 - 3,01 (m, 1H, CHH), 3,37 - 3,54 (m, 6H, $CH_2$, $CH_2$, $CH_2$), 4,26 (d, *J* = 17,4 Hz, 1H, CHH), 4,42 (d, *J* = 17,6 Hz, 1H, CHH), 5,11 (dd, *J* = 5,1, 13,2 Hz, 1H, CHH), 5,23 (s, 2H, $CH_2$), 7,33 (d, *J* = 7,4 Hz, 4H, Ar), 7,38 - 7,55 (m, 3H, Ar), 10,97 (s, 1H, NH); $^{13}$C RMN (DMSO-$d_6$) δ 22,34, 25,10, 25,52, 29,08, 31,18, 44,74, 45,06, 51,55, 52,36, 53,18, 61,50, 69,36, 114,94, 115,20, 127,63, 128,97, 129,78, 129,93, 133,28, 135,31, 137,70, 153,46, 167,97, 170,96, 172,81, 173,22; LCMS MH = 559; Anál. Calc. para $C_{32}H_{38}N_4O_5$+0,2$H_2O$: C, 68,36; H, 6,88; N, 9,96; Observado: C, 68,39; H, 6,75; N, 9,89.

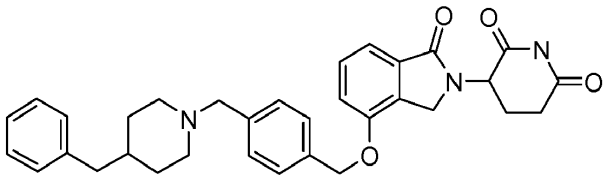
5.234 3-{4-[4-(4-BENZOIL-PIPERAZIN-1-ILMETIL)-BENCILOXI]-1-OXO-1,3-DIHIDRO-ISOINDOL-2-IL}-PIPERIDIN-2,6-DIONA



A una solución agitada de 3-(4-(4-(bromometil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona (0,422 g, 0,952 mmol) en acetonitrilo (10 ml) a temperatura ambiente se le añadieron clorhidrato de fenil(piperazin-1-il)metanona (0,324 g, 1,428 mmol) y N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (0,472 ml, 2,86 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El disolvente se evaporó y el sólido resultante se agitó en agua (30 ml) y cloruro de metileno (50 ml). La fase org. se lavó con bicarbonato sódico saturado (2 x 20 ml) y salmuera (20 ml), se secó, se concentró para dar un sólido espumoso de color amarillo claro (0,55 g) y se agitó en éter dietílico (15 ml) a temperatura ambiente durante una noche. La suspensión de éter se filtró, se agitó en acetonitrilo (8 ml) a 55 ºC durante una hora, después se enfrió y se filtró para dar 3-{4-[4-(4-Benzoil-piperazin-1-ilmetil)-benciloxi]-1-oxo-1,3-

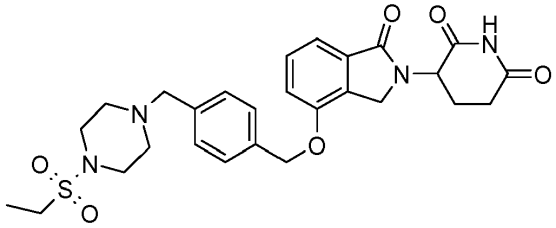
dihidro-isoindol-2-il}-piperidin-2,6-diona en forma de un sólido de color blanco (0,258 g, rendimiento del 49 %); p.f., 194-196 ºC. HPLC: Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 mm, 5 µm, 1 ml/min, 240 nm, gradiente de 10/90 a 95/5 en 5 min, isocrática a 95/5 en 5 min ($CH_3CN/H_3PO_4$ al 0,1 %), 4,67 min (95,3 %). $^1$H RMN (DMSO-$d_6$) δ 1,90 - 2,05 (m, 1H, CHH), 2,23 - 2,48 (m, 5H, $_2CH_2$, CHH), 2,57 (d, *J* = 14,9 Hz, 1H, CHH), 2,81 - 3,01 (m, 1H, CHH), 3,18 - 3,44 (m, 3H, $CH_2$, CH), 3,55 - 3,77 (m, 1H, CH), 4,18 - 4,48 (m, 2H, $CH_2$), 5,11 (dd, *J* = 5,2, 13,3 Hz, 1H, NCH), 5,17 - 5,28 (m, 2H, $CH_2$), 7,25 - 7,54 (m, 12H, Ar), 10,97 (s, 1H, NH). $^{13}$C RMN (DMSO-$d_6$) δ 22,36, 31,20, 45,09, 41,53, 47,14, 51,58, 52,58, 61,51, 69,38, 114,97, 115,23, 126,85, 127,68, 127,90, 128,38, 128,98, 129,44, 129,81, 129,94, 133,31, 135,36, 135,89, 137,68, 153,50, 167,99, 168,87, 170,87, 170,98, 172,73, 172,83. LC/MS $(M+1)^+$ = 553; Anál calc. para $C_{32}H_{32}N_4O_5$ +0,6 $H_2O$: C, 68,22; H, 5,94; N, 9,94, Observado: C, 67,95; H, 5,68; N, 9,84.

5.235 3-{4-[4-(4-BENCIL-PIPERIDIN-1-ILMETIL)-BENCILOXI]-1-OXO-1,3-DIHIDRO-ISOINDOL-2-IL}-PIPERIDIN-2,6-DIONA



A una solución agitada de 3-(4-(4-(bromometil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona (0,44 g, 0,993 mmol) en acetonitrilo (10 ml) a temperatura ambiente se le añadieron 4-bencilpiperidina (0,230 ml, 1,290 mmol) y N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (0,328 ml, 1,985 mmol). La mezcla se volvió turbia en un par de minutos. Se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El disolvente se evaporó para dar un sólido de color blanco, que se agitó en agua (30 ml) y cloruro de metileno (50 ml). La fase org. se lavó con bicarbonato sódico saturado (2 x 20 ml) y salmuera (20 ml), se secó y se concentró para dar un sólido de color amarillo claro (0,5 g). El sólido se agitó en acetonitrilo (8 ml) a 55 ºC durante una hora y después se filtró para dar 3-{4-[4-(4-Bencil-piperidin-1-ilmetil)-benciloxi]-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-piperidin-2,6-diona en forma de un sólido de color blanquecino (0,245 g, rendimiento del 46 %); p.f., 169-171 ºC. HPLC: Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 mm, 5 µm, 1 ml/min, 240 nm, gradiente de 10/90 a 95/5 en 5 min, isocrática a 95/5 en 5 min ($CH_3CN/H_3PO_4$ al 0,1 %), 5,15 min (94,1 %). $^1$H RMN (DMSO-$d_6$) δ 1,08 - 1,29 (m, 2H, $CH_2$), 1,38 - 1,62 (m, 3H, $CH_2$, CH), 1,77 - 1,91 (m, 2H, $CH_2$), 1,92 - 2,05 (m, 1H, CHH), 2,35 - 2,48 (m, 2H, CHH, CH), 2,57 (dd, *J* = 1,3, 11,7 Hz, 1H, CHH), 2,69 - 2,81 (m, 2H, $CH_2$), 2,83 - 3,01 (m, 1H, CHH), 3,41 (s, 2H, $CH_2$), 4,19 - 4,49 (m, 2H, $CH_2$), 5,11 (dd, *J* = 5,1, 13,2 Hz, 1H, NCH), 5,21 (s, 2H, $CH_2$), 7,10 - 7,20 (m, 3H, Ar), 7,21 - 7,37 (m, 7H, Ar), 7,38 - 7,53 (m, 3H, Ar), 10,97 (s, 1H, NH). $^{13}$C RMN (DMSO-$d_6$) δ 22,36, 31,21, 31,72, 37,32, 42,36, 45,09, 51,56, 53,18, 62,09, 69,45, 114,97, 115,21, 125,68, 127,62, 128,07, 128,73, 128,93, 129,81, 129,94, 133,31, 135,03, 138,66, 140,32, 153,51, 168,01, 170,98, 172,83. LC/MS $(M+1)^+$ = 538; Anál calc. para $C_{33}H_{35}N_3O_4$: C, 73,72; H, 6,56; N, 7,82, Observado: C, 72,17; H, 6,08; N, 7,53.

5.236 3-{4-[4-(4-ETANOSULFONIL-PIPERAZIN-1-ILMETIL)-BENCILOXI]-1-OXO-1,3-DIHIDRO-ISOINDOL-2-IL}-PIPERIDIN-2,6-DIONA



Etapa 1: Éster terc-butílico del ácido 4-etanosulfonil-piperazin-1-carboxílico

A la solución agitada de piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (1,0 g, 5,37 mmol) en DCM anhidro (10 ml) a temperatura ambiente se le añadieron cloruro de etanosulfonilo (0,56 ml, 5,91 mmol) y TEA (0,898 ml, 6,44 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 22,5 h antes de diluirse por DCM (40 ml). La mezcla se lavó con agua (20 ml) y salmuera (20 ml). La capa orgánica se concentró al vacío para dar éster terc-butílico del ácido 4-etano sulfonil-piperazin-1-carboxílico en forma de un aceite de color amarillo claro (1,7 g, rendimiento en bruto del 114 %). LCMS MH (sin boc) = 179.

Etapa 2: Clorhidrato de 1-(etilsulfonil)piperazina

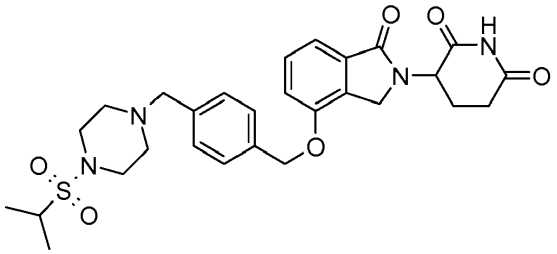
A la solución agitada de 4-(etilsulfonil)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (1,7 g, 6,11 mmol) en DCM (5 ml) se le añadió HCl (2 M en éter dietílico, 30 ml, 60,0 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 22,5 h y se filtró. El sólido de color blanco se lavó con éter dietílico (2 x 15 ml) y se secó por succión para dar clorhidrato de 1-(etilsulfonil)piperazina en forma de un sólido de color blanco (1,03 g , rendimiento del 79 %). El producto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. Datos espectrales de H RMN $^1$H RMN (DMSO-$d_6$) δ 1,21 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H, $CH_3$), 3,04 - 3,25 (m, 6H, $CH_2$, $CH_2$, $CH_2$), 3,33 - 3,54 (m, 4H, $CH_2$, $CH_2$), 9,50 (s a, 2H,

NHHCl); LCMS MH = 179

Etapa 3: 3-{4-[4-(4-Etanosulfonil-piperazin-1-ilmetil)-benciloxi]-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-piperidin-2,6-diona

A la suspensión agitada de clorhidrato de 1-(etilsulfonil)piperazina (203 mg, 0,947 mmol) en Acetonitrilo (10 ml) se le añadió DIPEA (0,414 ml, 2,369 mmol) seguido de la adición de 3-(4-(4-(bromometil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona (350 mg, 0,790 mmol). La solución transparente resultante se agitó a temperatura ambiente durante una reacción adicional. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h antes de diluirse por EtOAc (70 ml) y $NaHCO_3$ (sat., ac., 20 ml). Se formó parte del sólido en la mezcla. La mezcla se filtró y el filtrado se extrajo. La capa orgánica se secó por $MgSO_4$ y se filtró. El filtrado combinado con el sólido se concentró y el residuo se purificó por cromatografía ISCO para dar 3-{4-[4-(4-Etanosulfonil-piperazin-1-ilmetil)-benciloxi]-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-piperidin-2,6-diona en forma de un sólido de color blanco (240 mg, rendimiento del 56 %). HPLC: Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 mm, 5 µm, 1 ml/min, 240 nm, 20/80, ($CH_3CN/H_3PO_4$ al 0,1 %), 3,82 min (99,9 %); p.f.: 135-137 ºC; $^1$H RMN (DMSO-$d_6$) δ 1,20 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H, $CH_3$), 1,90 - 2,06 (m, 1H, CHH), 2,32 - 2,48 (m, 5H, CHH, $CH_2$, $CH_2$), 2,60 (s a, 1H, CHH), 2,82 - 2,99 (m, 1H, CHH), 3,04 (c, *J* = 7,4 Hz, 2H, $CH_2$), 3,11 - 3,21 (m, 4H, $CH_2$, $CH_2$), 3,52 (s, 2H, $CH_2$), 4,25 (d, *J* = 17,4 Hz, 1H, CHH), 4,42 (d, *J* = 17,6 Hz, 1H, CHH), 5,11 (dd, *J* = 5,1, 13,2 Hz, 1H, CHH), 5,23 (s, 2H, $CH_2$), 7,26 - 7,38 (m, 4H, Ar), 7,40 - 7,55 (m, 3H, Ar), 10,97 (s, 1H, NH); $^{13}$C RMN (DMSO-$d_6$) δ 7,40, 22,34, 31,16, 42,16, 45,06, 45,22, 51,55, 52,07, 61,23, 69,35, 114,96, 115,22, 127,66, 128,92, 129,80, 129,93, 133,30, 135,37, 137,64, 153,48, 167,97, 170,96, 172,81; LCMS MH = 541; Anál. Calc. para $C_{27}H_{32}N_4O_6S$: C, 59,98; H, 5,97; N, 10,36; Observado: C, 59,67; H, 5,93; N, 10,21.

5.237 3-(1-OXO-4-{4-[4-(PROPANO-2-SULFONIL)-PIPERAZIN-1-ILMETIL]-BENCILOXI}-1,3-DIHIDRO-ISOINDOL-2-IL)-PIPERIDIN-2,6-DIONA



Etapa 1: Éster terc-butílico del ácido 4-(propano-2-sulfonil)-piperazin-1-carboxílico

A la solución agitada de piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (1,0 g, 5,4 mmol) en DCM anhidro (10 ml) a temperatura ambiente se le añadieron cloruro de propano-2-sulfonilo (0,7 ml, 5,9 mmol) y TEA (0,89 ml, 6,44 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 h antes de diluirse por DCM (40 ml), que se lavó con agua (20 ml) y salmuera (20 ml). La capa orgánica se concentró al vacío para dar éster terc-butílico del ácido 4-(Propano-2-sulfonil)-piperazin-1-carboxílico en forma de un sólido de color pardo claro (1,63 g, rendimiento en bruto del 104 %). El producto en bruto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional; LCMS MH = 293.

Etapa 2: Clorhidrato de 1-(isopropilsulfonil)piperazina

A la solución agitada de 4-(isopropilsulfonil)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (1,63 g, 5,6 mmol) en DCM (5 ml) se le añadió HCl (2 M en éter dietílico, 30 ml, 60,0 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 21 h antes de filtrarse. El sólido de color blanco se lavó con éter dietílico (2 x 15 ml) y se secó por succión para dar clorhidrato de 1-(isopropilsulfonil)piperazina en forma de un sólido de color blanco (0,84 g, rendimiento en bruto del 66 %). El producto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional; $^1$H RMN (DMSO-$d_6$) δ 1,23 (d, *J* = 6,8 Hz, 6H, $CH_3$, $CH_3$), 2,99 - 3,21 (m, 4H, $CH_2$, $CH_2$), 3,28 - 3,57 (m, 5H, CH, $CH_2$, $CH_2$), 9,35 - 9,66 (m, 2H, NHHCl); LCMS MH = 179.

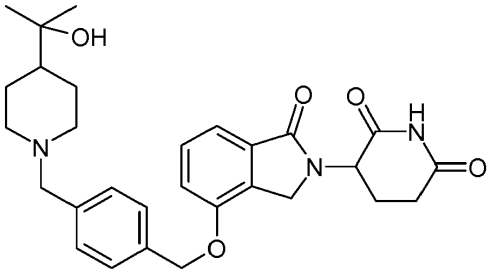
Etapa 3: 3-(1-Oxo-4-{4-[4-(propano-2-sulfonil)-piperazin-1-ilmetil]-benciloxi}-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piperidin-2,6-diona

A la suspensión agitada de clorhidrato de 1-(isopropilsulfonil)piperazina (217 mg, 0,9 mmol) en Acetonitrilo (10 ml) se le añadió DIPEA (0,4 ml, 2,4 mmol) seguido de la adición de 3-(4-(4-(bromometil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona (350 mg, 0,8 mmol). La solución transparente resultante se agitó a temperatura ambiente durante 17 h antes de añadirse EtOAc (70 ml) y $NaHCO_3$ (sat., ac., 20 ml). Se formó parte del sólido en la mezcla. La mezcla se filtró y el filtrado se extrajo. La capa orgánica se secó por $MgSO_4$ y se filtró. El filtrado combinado con el sólido se concentró y el residuo se purificó por ISCO para dar 3-(1-Oxo-4-{4-[4-(propano-2-sulfonil)-piperazin-1-ilmetil]-benciloxi}-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piperidin-2,6-diona en forma de un sólido de color blanco (249 mg, rendimiento del 57 %). HPLC: Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 mm, 5 µm, 1 ml/min, 240 nm, 20/80, ($CH_3CN/H_3PO_4$ al 0,1 %), 5,03 min (99,2 %); p.f.: 233-235 ºC;

$^1$H RMN (DMSO-$d_6$) δ 1,21 (d, *J* = 6,8 Hz, 6H, $CH_3$, $CH_3$), 1,91 - 2,06 (m, 1H, CHH), 2,34 - 2,48 (m, 5H, CHH, $CH_2$, $CH_2$), 2,54 (s a, 1H, CHH), 2,82 - 3,00 (m, 1H, CHH), 3,17 - 3,28 (m, 4H, $CH_2$, $CH_2$), 3,28 - 3,37 (m, 1H, CH), 3,52 (s,

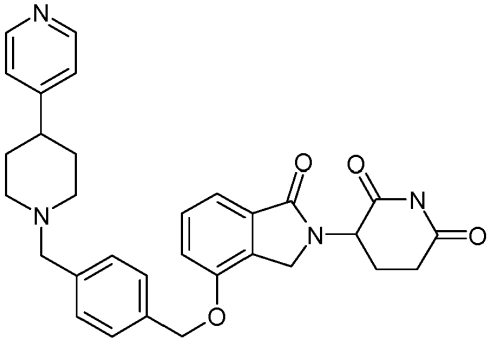
2H, $CH_2$), 4,25 (d, *J* = 17,6 Hz, 1H, CHH), 4,42 (d, *J* = 17,6 Hz, 1H, CHH), 5,11 (dd, *J* = 5,1, 13,2 Hz, 1H, CHH), 5,23 (s, 2H, $CH_2$), 7,33 (d, *J* = 7,6 Hz, 4H, Ar), 7,39 - 7,54 (m, 3H, Ar), 10,97 (s, 1H, NH); $^{13}$C RMN (DMSO-$d_6$) δ 16,41, 22,34, 31,16, 45,06, 45,60, 51,55, 51,62, 52,52, 61,33, 69,35, 114,94, 115,22, 127,64, 128,94, 129,80, 129,93, 133,28, 135,37, 137,60, 153,48, 167,97, 170,96, 172,81; LCMS MH = 555; Anál. Calc. para $C_{28}H_{34}N_4O_6S$: C, 60,63; H, 6,18; N, 10,10; Observado: C, 60,41; H, 6,03; N, 9,94.

5.238 3-(4-{4-{4-(1-HIDROXI-1-METIL-ETIL)-PIPERIDIN-1-ILMETIL]-BENCILOXI}-1-OXO-1,3-DIHIDRO-ISOINDOL-2-IL)-PIPERIDIN-2,6-DIONA



A la solución en $CH_3CN$ de la mezcla 3-(4-(4-(bromometil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona (0,50 g, 1,12 mmol) se le añadió DIPEA (0,394 ml, 2,256 mmol) seguido de 2-(piperidin-4-il)propan-2-ol (0,194 g, 1,354 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se concentró y después se extrajo usando agua (20 ml) y DCM (20 ml). La capa orgánica se concentró y el sólido resultante se cristalizó en 2 ml de $CH_3CN$ para dar 3-(4-{4-[4-(1-Hidroxi-1-metil-etil)-piperidin-1-ilmetil]-benciloxi}-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piperidin-2,6-diona (240 mg ,42 %). p.f.: 160-162 ºC. LC-MS m/e = 506. HPLC Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 mm, 5 micrómetros, 1 ml/min, 240 nm, gradiente de 5/95 a 5/95 de $CH_3CN/H_3PO_4$ al 0,1 % en $H_2O$ durante 5 min y mantenimiento a 95/5 durante 5 min: 4,78 min (95,2 %). $^1$H RMN (DMSO-$d_6$) δ 0,94 - 1,06 (m, 6H, $CH_3$, $CH_3$), 1,07 - 1,33 (m, 3H, CH, $CH_2$), 1,62 (d, *J* = 10,8 Hz, 2H, $CH_2$), 1,82 (t, *J* = 10,9 Hz, 2H, $CH_2$), 1,91 - 2,07 (m, 1H, CHH), 2,35 - 2,47 (m, 1H, CHH), 2,57 (d, *J* = 18,3 Hz, 1H, CHH), 2,84 (d, *J* = 11,7 Hz, 2H, $CH_2$), 2,89 - 2,99 (m, 1H, CHH), 3,42 (s, 2H, $CH_2$), 4,02 (s, 1H, OH), 4,18 - 4,47 (m, 2H, $CH_2$), 5,11 (dd, *J* = 5,0, 13,1 Hz, 1H, NCH), 5,22 (s, 2H, $CH_2$), 7,23 - 7,38 (m, 4H, Ar), 7,39 - 7,58 (m, 3H, Ar), 10,96 (s, 1H, Ar) $^{13}$C RMN (DMSO-$d_6$) δ 22,33, 26,54, 26,86, 31,18, 45,07, 46,94, 51,55, 53,82, 62,10, 69,44, 70,19, 114,96, 115,19, 127,58, 128,75, 129,78, 129,93, 133,28, 135,00, 138,71, 153,51, 167,99, 170,96, 172,81; Anál calc. para $C_{29}H_{35}N_3O_5$+0,2 $H_2O$ % de C: 68,40; % de H: 7,01; % de N: 8,25; Observado: % de C: 68,20; % de H: 7,05; % de N: 8,12.

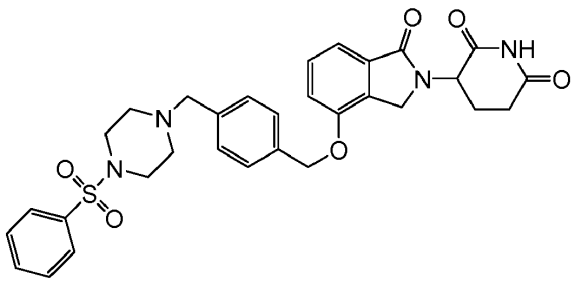
5.239 3-{1-OXO-4-[4-(3,4,5,6-TETRAHIDRO-2H-[4,4']BIPIRIDINIL-1-ILMETIL)-BENCILOXI]-1,3-DIHIDRO-ISOINDOL-2-IL}-PIPERIDIN-2,6-DIONA



A la solución en $CH_3CN$ de mezcla de 3-(4-(4-(bromometil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona (0,36 g, 0,82 mmol) se le añadieron N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (0,284 ml, 1,624 mmol) y 4-(piperidin-4-il)piridina (0,158 g, 0,975 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche y después se concentró en un evaporador rotatorio. El sólido resultante se añadió agua 30 ml y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La suspensión se filtró y después se recristalizó en CH3CN (3 ml) para dar 3-{1-Oxo-4-[4-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[4,4']bipiridinil-1-ilmetil)-benciloxi]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-piperidin-2,6-diona en forma de un sólido de color blanco. p.f.: 198-200 ºC. LC-MS m/e = 525. HPLC Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 mm, 5 micrómetros, 1 ml/min, 240 nm, gradiente de 5/95 a 5/95 de $CH_3CN/H_3PO_4$ al 0,1 % en $H_2O$ durante 5 min y mantenimiento a 95/5 durante 5 min: 4,36 min (96 %). $^1$H RMN (DMSO-$d_6$) δ 1,48 - 1,86 (m, 4H, $CH_2$, $CH_2$), 1,90 - 2,17 (m, 3H, $CH_2$, CHH), 2,32 - 2,44 (m, 0H, CHH), 2,51 - 2,65 (m, 2H, CHH, CH), 2,80 - 3,08 (m, 3H, CHH, $CH_2$), 3,41 - 3,63 (m, 2H, $CH_2$), 4,15 - 4,57 (m, 2H, $CH_2$), 5,11 (dd, *J* = 5,0, 13,1 Hz, 1H, NCH), 5,23 (s, 2H, $CH_2$), 7,12 - 7,70 (m, 9H, Ar), 8,45 (dd, *J* = 1,5, 4,5 Hz, 2H, Ar), 10,97 (s, 1H, NH); $^{13}$C RMN (DMSO-$d_6$) δ 22,36, 31,20, 31,98, 40,86, 45,09, 51,58, 53,21, 69,42, 114,98, 115,23, 122,31, 127,65, 129,01, 129,82, 129,95, 133,32, 135,25, 149,56, 153,51, 168,01, 170,98, 172,83; Anál calc. para $C_{31}H_{32}N_4O_4$+0,3$H_2O$ % de C: 70,25; % de H: 6,20; % de N: 10,57; % observado de C: 70,05; % de H: 5,92; %

de N: 10,25.

5.240 3-{4-[4-(4-BENCENOSULFONIL-PIPERAZIN-1-ILMETIL)-BENCILOXI]-1-OXO-1,3-DIHIDRO-ISOINDOL-2-IL}-PIPERIDIN-2,6-DIONA



Etapa 1: Éster terc-butílico del ácido 4-bencenosulfonil-piperazin-1-carboxílico

A la solución agitada de piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (1,0 g, 5,4 mmol) en DCM anhidro (10 ml) a temperatura ambiente se le añadieron cloruro de bencenosulfonilo (0,75 ml, 5,9 mmol) y TEA (0,90 ml, 6,4 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 h antes de diluirse por EtOAc (40 ml) y $NaHCO_3$ (ac. sat., 15 ml). La mezcla se extrajo y la capa orgánica se lavó con salmuera (20 ml) y se secó por $MgSO_4$. La capa orgánica se concentró al vacío para dar éster terc-butílico del ácido 4-bencenosulfonil-piperazin-1-carboxílico en forma de un sólido de color blanco (2,0 g, rendimiento en bruto del 114 %). Se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional; LCMS MH (226, pérdida del grupo BOC durante el análisis por LCMS).

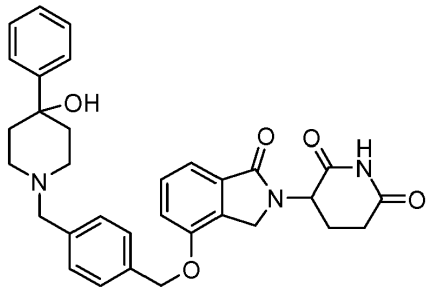
Etapa 2: Clorhidrato de 1-(fenilsulfonil)piperazina

A la solución agitada de 4-(fenilsulfonil)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (en bruto) (1,75 g, 5,4 mmol) en DCM (4 5 ml) se le añadió HCl (2 M en éter dietílico) (20 ml, 40,0 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 días antes de filtrarse y el sólido de color blanco se lavó con éter (2 x 30 ml) y se secó por succión para dar clorhidrato de 1-(fenilsulfonil)piperazina en forma de un sólido de color blanco (1,4 g , rendimiento en bruto del 100 %). El compuesto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. $^1$H RMN (DMSO-$d_6$) δ 3,16 (s, 8H, $CH_2$, $CH_2$, $CH_2$, $CH_2$), 7,61 - 7,84 (m, 5H, Ar), 9,42 (s a, 2H, NHHCl); LCMS MH = 227.

Etapa 3: 3-{4-[4-(4-Bencenosulfonil-piperazin-1-ilmetil)-benciloxi]-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-piperidin-2,6-diona

A la suspensión agitada de 3-(4-(4-(bromometil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona (360 mg, 0,8 mmol) en Acetonitrilo (10 ml) se le añadieron DIPEA (0,43 ml, 2,4 mmol) y clorhidrato de 1-(fenilsulfonil)piperazina (256 mg, 0,98 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 21 h antes de añadirse EtOAc (50 ml) y $NaHCO_3$ (sat., ac., 20 ml). La mezcla se extrajo y la capa orgánica se secó por $MgSO_4$. La capa orgánica se concentró y el residuo se purificó por ISCO. El producto sólido se purificó adicionalmente agitándose en DCM (5 ml) y éter dietílico (30 ml) para dar 3-{4-[4-(4-bencenosulfonil-piperazin-1-ilmetil)-benciloxi]-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-piperidin-2,6-diona en forma de un sólido de color blanco (392 mg, rendimiento del 82 %). HPLC: Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 mm, 5 µm, 1 ml/min, 240 nm, 25/75, ($CH_3CN/H_3PO_4$ al 0,1 %), 3,79 min (99,0 %); p.f.: 220-222 ºC; $^1$H RMN (DMSO-$d_6$) δ 1,90 - 2,04 (m, 1H, CHH), 2,33 - 2,47 (m, 5H, CHH, $CH_2$, $CH_2$), 2,54 - 2,63 (m, 1H, CHH), 2,80 - 2,94 (m, 5H, $CH_2$, $CH_2$, CHH), 3,46 (s, 2H, $CH_2$), 4,23 (d, *J* = 17,6 Hz, 1H, CHH), 4,40 (d, *J* = 17,6 Hz, 1H, CHH), 5,11 (dd, *J* = 5,0, 13,3 Hz, 1H, CHH), 5,20 (s, 2H, $CH_2$), 7,14 - 7,54 (m, 7H, Ar), 7,56 - 7,86 (m, 5H, Ar), 10,97 (s, 1H, NH); $^{13}$C RMN (DMSO-$d_6$) δ 22,33, 31,16, 45,04, 45,92, 51,37, 51,53, 60,98, 69,32, 114,93, 115,20, 127,51, 127,63, 128,78, 129,36, 129,78, 129,90, 133,23, 133,28, 134,68, 135,33, 137,53, 153,45, 167,97, 170,95, 172,81; LCMS MH = 589; Anál. Calc. para $C_{31}H_{32}N_4O_6S$ +0,4$H_2O$: C, 62,49; H, 5,55; N, 9,40; Observado: C, 62,59; H, 5,40; N, 9,33.

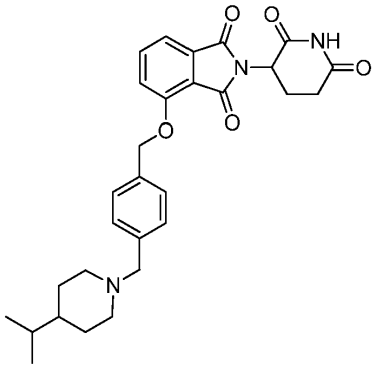
5.241 3-{4-[4-(4-HIDROXI-4-FENIL-PIPERIDIN-1-ILMETIL)-BENCILOXI]-1-OXO-1,3-DIHIDRO-ISOINDOL-2-IL}-PIPERIDIN-2,6-DIONA



A la solución en $CH_3CN$ (10 ml) de 3-(4-(4-(bromometil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona (0,28 g,

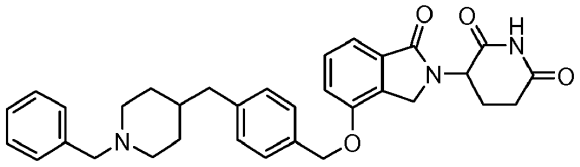
0,62 mmol) se le añadió N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (0,22 ml, 1,24 mmol) seguido de 4-fenilpiperidin-4-ol (0,13 g, 0,76 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se concentró en un evaporador rotatorio y el sólido resultante se extrajo usando $CH_2Cl_2$ y agua. La capa orgánica se concentró para dar un sólido que se recristalizó en CH3CN (3 ml) para dar 3-{4-[4-(4-Hidroxi-4-fenil-piperidin-1-ilmetil)-benciloxi]-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-piperidin-2,6-diona en forma de un sólido de color blanco (154 mg, 44 %). Punto de fusión: 140-142 ºC. LC-MS m/e = 540. HPLC Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 mm, 5 micrómetros, 1 ml/min, 240 nm, gradiente de 5/95 a 5/95 de $CH_3CN/H_3PO_4$ al 0,1 % en $H_2O$ durante 5 min y mantenimiento a 95/5 durante 5 min: 5,02 min (95 %). $^1$H RMN (DMSO-$d_6$) δ 1,58 (d, *J* = 13,0 Hz, 2H, $CH_2$), 1,80 - 2,10 (m, 3H, $CH_2$,CHH), 2,32 - 2,43 (m, 3H, CHH,, $CH_2$), 2,60 (s a, 3H, CHH, $CH_2$), 2,79 - 3,06 (m, 1H, CHH), 3,57 (s a, 2H, $CH_2$), 4,04 - 4,56 (m, 2H, CHH), 4,80 (s a, 1H, OH), 5,11 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H, NCH), 5,24 (s, 2H, $CH_2$), 7,06 - 7,66 (m, 12H, Ar), 10,97 (s, 1H, NH). $^{13}$C RMN (DMSO-$d_6$) δ 22,33, 31,18, 31,25, 45,06, 48,89, 51,55, 69,41, 114,94, 115,20, 124,71, 126,13, 127,63, 127,77, 129,80, 129,93, 133,28, 153,49, 161,07, 167,99, 170,96, 172,81. Anál calc. para $C_{32}H_{33}N_3O_5$+0,6$H_2O$ % de C: 69,64; % de H: 5,70; % de N: 7,27; % observado de C: 69,83; % de H: 6,26; % de N: 7,63.

5.242 2-(2,6-DIOXOPIPERIDIN-3-IL)-4-((4-((4-ISOPROPILPIPERIDIN-1-IL)METIL)BENCIL)OXI)ISOINDOLIN-1,3-DIONA



Se suspendió 4-(4-(bromometil)benciloxi)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolin-1,3-diona (250 mg, 0,547 mmol) en MeCN seco (10 ml). A la suspensión se le añadió 4-isopropilpiperidina (139 mg, 1,093 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente dando como resultado una solución transparente en varios minutos. Después de ~1 h, se formó un precipitado espeso. Los volátiles se retiraron al vacío y el residuo se repartió entre $NaHCO_3$ ac. 1 N (40 ml) y EtOAc (~100 ml). La capa acuosa se saturó con $Na_2CO_3$ sólido y después se extrajo una vez más con EtOAc (~50 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó ($Na_2SO_4$), y se concentró al vacío para dar un sólido de color amarillento. El sólido se trituró con agua, se filtró y se lavó con más cantidad de agua (~200 ml, total). El sólido restante se lavó con hexanos (~1500 l, total), se secó por succión, y después se secó adicionalmente en un horno de vacío a 60 ºC para dar 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-4-((4-((4-isopropilpiperidin-1-il)metil)bencil)-oxi)isoindolin-1,3-diona en forma de un sólido de color amarillo pálido (220 mg, 80 %): HPLC: Waters Symmetry $C_{18}$, 5 µm, 3,9 x 150 mm, 1 ml/min, 240 nm, 25/75 de $CH_3CN/H_3PO_4$ al 0,1 %, 6,86 min (96,4 %). p.f.: 220-222 ºC; $^1$H RMN (DMSO-$d_6$) δ 0,82 (s, 3H, $CH_3$), 0,85 (s, 3H, $CH_3$), 0,89 - 1,06 (m, 1H, CHH), 1,08 - 1,26 (m, 2H, CHH, CHH, CHH), 1,31 - 1,46 (m, 1H, CHH), 1,48 - 1,66 (m, 2H, $CH_2$), 1,85 (t, *J* = 10,7 Hz, 2H, $CH_2$), 1,95 - 2,13 (m, 1H, CHH), 2,52 - 2,66 (m, 2H, CHH, CHH), 2,72 - 3,00 (m, 3H, CHH, CHH, CHH), 3,42 (s, 2H, $CH_2$), 5,09 (dd, *J* = 5,5, 12,8 Hz, 1H, CH), 5,35 (s, 2H, $CH_2$), 7,25 - 7,38 (m, 2H, Ar), 7,40 - 7,52 (m, 3H, Ar), 7,60 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H, Ar), 7,74 - 7,92 (m, 1H, Ar), 11,09 (s a, 1H, NH); $^{13}$C RMN (DMSO-$d_6$) δ 19,64, 21,93, 28,86, 30,90, 31,92, 41,84, 48,73, 53,65, 62,15, 69,98, 115,48, 116,56, 120,21, 127,20, 128,78, 133,26, 134,52, 136,97, 138,65, 155,53, 165,29, 166,75, 169,87, 172,71; LCMS: MH = 504; Anál calc. para $C_{29}H_{33}N_3O_5$ + 0,16 $H_2O$; C, 68,77; H, 6,63; N, 8,30; Observado: C, 68,77; H, 6,88; N, 8,22.

5.243 3-{4-[4-(1-BENCIL-PIPERIDIN-4-ILMETIL)-BENCILOXI]-1-OXO-1,3-DIHIDRO-ISOINDOL-2-IL}-PIPERIDIN-2,6-DIONA



Etapa 1: Preparación de éster terc-butílico del ácido 4-{4-[2-(1-carbamoil-3-metoxicarbonil-propil)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-iloximetil]-bencil}-piperidin-1-carboxílico

Se añadió trifenil fosfeno (soportado con polímero, 1,6 mmol/g, 3,3 g) a una suspensión de color blanco agitada de 5-amino-4-(4-hidroxi-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (2,444 g, 8,36 mmol) en THF (100 ml) a 0 ºC.

Después de diez minutos, se añadió diazen-1,2-dicarboxilato de diisopropilo (2,470 ml, 12,54 mmol) y se agitó durante 40 minutos y después se añadió 4-(4-(hidroximetil)bencil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (3,32 g, 10,87 mmol) en THF (20 ml). La mezcla se agitó a 0 ºC y se calentó hasta la temperatura ambiente durante una noche. La suspensión se filtró, se aclaró con MeOH (2 x 20 ml), $CH_2Cl_2$ (2 x 30 ml), y el filtrado se evaporó para dar un aceite, que se disolvió en $CH_2Cl_2$ (80 ml), se lavó con $NaHCO_3$ sat. (50 ml), se concentró y se purificó por columna de gel de sílice para dar éster terc-butílico del ácido 4-{4-[2-(1-Carbamoil-3-metoxicarbonil-propil)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-iloximetil]-bencil}-piperidin-1-carboxílico en forma de un aceite espumoso (2,2 g, rendimiento del 45 %). Se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 2: Preparación de éster metílico del ácido 4-carbamoil-4-[1-oxo-4-(4-piperidin-4-ilmetil-benciloxi)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-butírico

A una solución agitada de 4-(4-((2-(1-amino-5-metoxi-1,5-dioxopentan-2-il)-1-oxoisoindolin-4-iloxi)metil)bencil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (2,2 g, 3,80 mmol) en $CH_2Cl_2$ (10 ml) a temperatura ambiente se le añadió hidrogenocloruro (2 M en éter) (10 ml, 38,0 mmol). Después de cuatro horas, la suspensión se filtró, se aclaró con éter y el sólido de color amarillo resultante se secó para dar 2,02 g, rendimiento en bruto del 111 % (sal HCl). El producto se usó más tarde en la siguiente etapa sin purificación adicional.

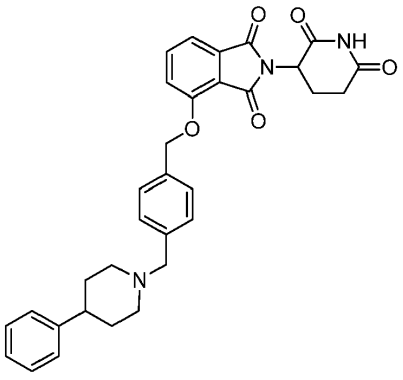
Etapa 3: Preparación de éster metílico del ácido 4-{4-[4-(1-bencil-piperidin-4-ilmetil)-benciloxi]-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-4-carbamoil-butírico

A una mezcla agitada de clorhidrato de 5-amino-5-oxo-4-(1-oxo-4-(4-(piperidin-4-ilmetil)benciloxi)isoindolin-2-il)pentanoato de metilo (0,321 g, 0,622 mmol) y N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (0,411 ml, 2,488 mmol) en acetonitrilo (10 ml) se le añadió (bromometil)benceno (0,074 ml, 0,622 mmol). Después de 15 minutos, el disolvente se evaporó para dar un aceite, que se agitó en agua (20 ml), $NaHCO_3$ sat. (10 ml), y acetato de etilo (30 ml). La fase org. se secó y se evaporó para dar un aceite (0,33 g, rendimiento del 93 %). Se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 4: Preparación de 3-{4-[4-(1-Bencil-piperidin-4-ilmetil)-benciloxi]-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il} -piperidin-2,6-diona

A una solución agitada de 5-amino-4-(4-(4-((1-bencilpiperidin-4-il)metil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (0,33 g, 0,579 mmol) en THF (8 ml) en un baño de hielo-agua se le añadió 2-metilpropan-2-olato potásico (0,065 g, 0,579 mmol). Después de diez minutos, la mezcla se inactivó con HCl 1 N (a pH = 1~2), se neutralizó con $NaHCO_3$ sat. (a pH = 7~8), y se agitó en agua (10 ml) y $CH_2Cl_2$ (30 ml). La fase orgánica se lavó con agua (20 ml) y salmuera (20 ml), se secó sobre $Na_2SO_4$ y se concentró para dar un aceite, que se purificó sobre una columna de gel de sílice para dar 3-{4-[4-(1-Bencil-piperidin-4-ilmetil)-benciloxi]-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-piperidin-2,6-diona en forma de un sólido de color blanquecino (121 mg, rendimiento del 39 %); p.f., 110-112 ºC. HPLC: Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 mm, 5 µm, 1 ml/min, 240 nm, isocrática a 27/73 en 10 min ($CH_3CN/H_3PO_4$ al 0,1 %): 5,48 min (96,8 %). $^1$H RMN (DMSO-$d_6$) δ 1,10 - 1,30 (m, 2H, $CH_2$), 1,39 - 1,60 (m, 3H, $CH_2$, CHH), 1,84 (t, *J* = 11,4 Hz, 2H, $CH_2$), 1,92 - 2,03 (m, 1H, CHH), 2,35 - 2,47 (m, 1H, CHH), 2,57 (d, *J* = 10,8 Hz, 1H, CHH), 2,69 - 2,81 (m, 2H, $CH_2$), 2,82 - 3,00 (m, 1H, CHH), 3,40 (s, 2H, $CH_2$), 4,18 - 4,46 (m, 2H, $CH_2$), 5,11 (dd, *J* = 5,1, 13,2 Hz, 1H, NCH), 5,19 (s, 2H, $CH_2$), 7,13 - 7,35 (m, 9H, Ar), 7,38 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H, Ar), 7,44 - 7,52 (m, 1H, Ar), 10,96 (s, 1H, NH). $^{13}$C RMN (DMSO-$d_6$) δ 22,36, 31,20, 31,72, 37,30, 42,04, 45,09, 51,56, 53,17, 62,39, 69,49, 114,95, 115,19, 126,72, 127,68, 128,06, 128,61, 129,06, 129,81, 129,94, 133,29, 133,95, 138,72, 140,26, 153,54, 168,01, 170,96, 172,82. LC/MS m/e = 538. Anál calc. para $C_{33}H_{35}N_3O_4$ (+0,6 $H_2O$): C, 72,27; H, 6,65; N, 7,66, Observado: C, 72,10; H, 6,38; N, 7,49.

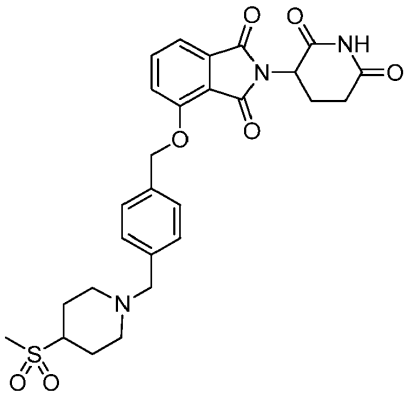
5.244 2-(2,6-DIOXOPIPERIDIN-3-IL)-4-((4-((4-FENILPIPERIDIN-1-IL)METIL)BENCIL)OXI)ISOINDOLIN-1,3-DIONA



A una mezcla de 4-(4-(bromometil)benciloxi)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolin-1,3-diona (250 mg, 0,547 mmol) y 4-fenilpiperidina (93 mg, 0,574 mmol) en MeCN seco (10 ml), se le añadió DIEA (0,143 ml, 0,820 mmol) y la suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente. Después de ~20 h más se añadió 4-fenilpiperidina (10 mg,

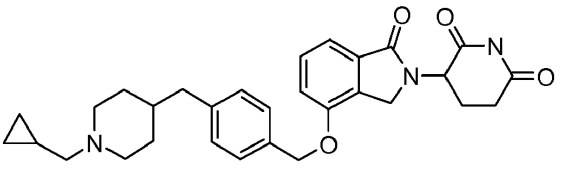
0,06 mmol) y la agitación continuó durante 1 día. Para empujar a la reacción a finalizar, se añadió más cantidad de DIEA (100 µl) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción en bruto se trató con más cantidad de DIEA (0,143 ml) y después se calentó a 80 ºC durante ~1 h. La mezcla se dejó enfriar lentamente con agitación suave. Después de 2 h, la suspensión se filtró en un embudo sinterizado medio con succión. El sólido residual el vial de reacción se aclaró en un embudo con MeCN mínimo (~1 ml). La torta sólida en el embudo se lavó con agua (3 x 10 ml). El sólido restante se secó por succión, después se secó adicionalmente en un horno de vacío a 60 ºC durante 4 h para dar 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-4-((4-((4-fenilpiperidin-1-il)metil)bencil)-oxi)isoindolin-1,3-diona en forma de un sólido de color blanco (254 mg, 86 %): HPLC: Waters Symmetry $C_{18}$, 5 µm, 3,9 x 150 mm, 1 ml/min, 240 nm, 30/70 de $CH_3CN/H_3PO_4$ al 0,1 %, 3,34 min (99,6 %); p.f.: 142-144 ºC; $^1$H RMN (DMSO-$d_6$) δ 1,52 - 1,83 (m, 4H, CHH, CHH, CHH, CHH), 1,93 - 2,17 (m, 3H, CHH, CHH, CHH), 2,39 - 2,68 (m, 3H, CHH, CHH, CHH), 2,77 - 3,02 (m, 3H, CHH, CHH, CHH), 3,51 (s, 2H, $CH_2N$), 5,09 (dd, *J* = 5,4, 12,7 Hz, 1H, CH), 5,36 (s, 2H, $CH_2$), 7,08 - 7,33 (m, 5H, Ar), 7,33 - 7,42 (m, 2H, Ar), 7,47 (d, *J* = 7,9 Hz, 3H, Ar), 7,61 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H, Ar), 7, 83 (dd, *J* = 7,4, 8,5 Hz, 1H, Ar), 11,11 (s, 1H, NH); $^{13}$C RMN (DMSO-$d_6$) δ 21,95, 30,90, 33,06, 41,81, 48,73, 53,60, 62,10, 69,98, 115,48, 116,56, 120,21, 125,92, 126,66, 127,23, 128,25, 128,92, 133,26, 134,63, 136,99, 138,45, 146,23, 155,55, 165,29, 166,75, 169,87, 172,72; LCMS: MH = 538; Anál calc. para $C_{32}H_{31}N_3O_5$ + 0,5 $H_2O$: C, 70,31; H, 5,90; N, 7,69; Observado: C, 70,39; H, 5,71; N, 7,65.

5.245 2-(2,6-DIOXOPIPERIDIN-3-IL)-4-((4-((4-(METILSULFONIL)PIPERIDIN-1-IL)METIL)BENCIL)OXI)ISOINDOLIN-1,3-DIONA



A una mezcla de 4-(4-(bromometil)benciloxi)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolin-1,3-diona (250 mg, 0,547 mmol) y 4-(metilsulfonil)piperidina (98 mg, 0,601 mmol) en MeCN (10 ml, 191 mmol) se le añadió DIEA (0,143 ml, 0,820 mmol) y la mezcla resultante (suspensión de color blanco) se agitó a temperatura ambiente. A la mezcla de reacción se le añadió DIEA (0,143 ml, 0,820 mmol) y la suspensión se calentó a 80 ºC, se mantuvo a esa temperatura durante ~1 h, y después se dejo enfriar a temperatura ambiente lentamente con agitación suave. Después de 2 h, la suspensión se filtró. La torta sólida en el embudo se lavó con agua (3 x 10 ml). El sólido restante se secó por succión, después se secó adicionalmente en un horno de vacío a 60 ºC durante 4 h para dar 2-(2,6-Dioxopiperidin-3-il)-4-((4-((4-(metilsulfonil)piperidin-1-il)metil)bencil)oxi)isoindolin-1,3-diona en forma de un sólido de color blanco (270 mg, rendimiento del 92 %): HPLC: Waters Symmetry $C_{18}$, 5 µm, 3,9 x 150 mm, 1 ml/min, 240 nm, 18/82 de $CH_3CN/H_3PO_4$ al 0,1 %, 4,85 min (98,9 %); p.f.: 204-206; ºC $^1$H RMN (DMSO-$d_6$) δ 1,60 (cd, *J* = 4,0, 12,6 Hz, 2H, CHH, CHH), 1,88 - 2,12 (m, 4H, CHH, CHH, CHH, CHH), 2,41 - 2,66 (m, 3H, CHH, CHH, CHH), 2,81 - 2,97 (m, 6H, $CH_3$, CHH, CHH, CHH), 2,98 - 3,13 (m, 1H, CH), 3,49 (s, 2H, $CH_2$), 5,09 (dd, *J* = 5,4, 12,7 Hz, 1H, CH), 5,35 (s, 2H, $CH_2$), 7,34 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H, Ar), 7,47 (dd, *J* = 2,0, 7,6 Hz, 3H, Ar), 7,60 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H, Ar), 7,83 (dd, *J* = 7,4, 8,3 Hz, 1H, Ar), 11,11 (s, 1H, NH). $^{13}$C RMN (DMSO-$d_6$) δ 21,95, 24,43, 30,90, 37,30, 48,73, 51,43, 58,73, 61,36, 69,95, 115,50, 116,56, 120,19, 127,29, 128,82, 133,26, 134,76, 136,97, 138,07, 155,53, 165,29, 166,75, 169,87, 172,72; LCMS: MH = 540; Anál calc. para $C_{27}H_{29}N_3O_7S$ + 0,6 $H_2O$ + 0,3 MeCN: C, 58,91; H, 5,57; N, 8,21; S, 5,70; Observado: C, 58,93; H, 5,41; N, 8,11; S,5,61.

5.246 3-{4-[4-(1-CICLOPROPILMETIL-PIPERIDIN-4-ILMETIL)-BENCILOXI]-1-OXO-1,3-DIHIDRO-ISOINDOL-2-IL}-PIPERIDIN-2,6-DIONA



Etapa 1: Preparación de éster terc-butílico del ácido 4-{4-[2-(1-carbamoil-3-metoxicarbonil-propil)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-iloximetil]-bencil}-piperidin-1-carboxílico

Se añadió trifenilfosfeno (soportado con polímero, 1,6 mmol/g, 3,3 g) a una suspensión de color blanco agitada de 5-

amino-4-(4-hidroxi-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (2,444 g, 8,36 mmol) en THF (100 ml) a 0 ºC. Después de diez minutos, se añadió diazen-1,2-dicarboxilato de diisopropilo (2,470 ml, 12,54 mmol) y se agitó durante 40 minutos y después se añadió 4-(4-(hidroximetil)bencil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (3,32 g, 10,87 mmol) en THF (20 ml). La mezcla se agitó a 0 ºC y se calentó hasta la temperatura ambiente durante una noche. La suspensión se filtró, se aclaró con MeOH (2 x 20 ml), $CH_2Cl_2$ (2 x 30 ml), y el filtrado se evaporó para dar un aceite, que se disolvió en $CH_2Cl_2$ (80 ml), se lavó con $NaHCO_3$ sat. (50 ml), se concentró y después se purificó por columna de gel de sílice para dar éster terc-butílico del ácido 4-{4-[2-(1-Carbamoil-3-metoxicarbonil-propil)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-iloximetil]-bencil}-piperidin-1-carboxílico en forma de un aceite espumoso (2,2 g, rendimiento del 45 %). Se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 2: Preparación de éster metílico del ácido 4-carbamoil-4-[1-oxo-4-(4-piperidin-4-ilmetil-benciloxi)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-butírico

A una solución agitada de 4-(4-((2-(1-amino-5-metoxi-1,5-dioxopentan-2-il)-1-oxoisoindolin-4-iloxi)metil)bencil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (2,2 g, 3,80 mmol) en $CH_2Cl_2$ (10 ml) a temperatura ambiente se le añadió hidrogenocloruro (2 M en éter) (10 ml, 38,0 mmol). Después de cuatro horas, la suspensión se filtró, se aclaró con éter y el sólido de color amarillo resultante se secó para dar 2,02 g, rendimiento en bruto del 111 % (sal HCl). El producto se usó más tarde en la siguiente etapa sin purificación adicional.

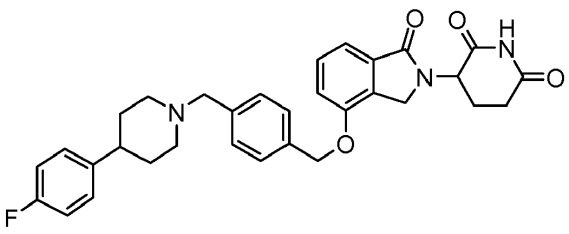
Etapa 3: Preparación de éster metílico del ácido 4-carbamoil-4-{4-[4-(1-ciclopropilmetil-piperidin-4-ilmetil)-benciloxi]-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butírico

A una mezcla agitada de clorhidrato de metil 5-amino-5-oxo-4-(1-oxo-4-(4-(piperidin-4-ilmetil)benciloxi)isoindolin-2-il)pentanoato de metilo (0,325 g, 0,630 mmol)) y N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (0,416 ml, 2,52 mmol) en acetonitrilo (10 ml) se le añadió (bromometil)ciclopropano (0,061 ml, 0,630 mmol)). La mezcla se calentó a 55 ºC durante 5 horas y después a temperatura ambiente durante una noche. El disolvente se evaporó para dar un aceite, que se agitó en agua (20 ml), $NaHCO_3$ sat. (10 ml), y acetato de etilo (40 ml). La fase orgánica se lavó con agua (20 ml) y salmuera (20 ml), se secó y se evaporó para dar éster metílico del ácido 4-carbamoil-4-{4-[4-(1-ciclopropilmetil-piperidin-4-ilmetil)-benciloxi]-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butírico en forma de un aceite (0,28 g, rendimiento del 83 %). Se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 4: Preparación de 3-{4-[4-(1-Ciclopropilmetil-piperidin-4-ilmetil)-benciloxi]-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-piperidin-2,6-diona

A una solución agitada de 5-amino-4-(4-(4-((1-(ciclopropilmetil)piperidin-4-il)metil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (0,28 g, 0,525 mmol) en THF (10 ml) en un baño de hielo-agua se le añadió 2-metilpropan-2-olato potásico (0,059 g, 0,525 mmol) y se agitó durante 10 minutos. A la mezcla se le añadió HCl 1 N (a pH = 1) y después se neutralizó con $NaHCO_3$ sat. (a pH = 7). Se añadió agua (10 ml) y $CH_2Cl_2$ (20 ml) y la mezcla se lavó con agua (15 ml) y salmuera (10 ml), se secó sobre $Na_2SO_4$ y se concentró para dar un aceite de color pardo, que se purificó por columna de gel de sílice para dar 3-{4-[4-(1-Ciclopropilmetil-piperidin-4-ilmetil)-benciloxi]-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-piperidin-2,6-diona en forma de un sólido espumoso (20 mg, rendimiento del 8 %); p.f., N/A. HPLC: Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 mm, 5 µm, 1 ml/min, 240 nm, gradiente de 10/90 a 95/5 en 5 min, isocrática a 95/5 en 5 min ($CH_3CN/H_3PO_4$ al 0,1 %), 4,62 min (98,7 %). HPLC: Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 mm, 5 µm, 1 ml/min, 240 nm, isocrática a 27/73 en 10 min ($CH_3CN/H_3PO_4$ al 0,1 %): 4,58 min (95,4 %). $^1$H RMN (DMSO-$d_6$) δ 0,05 - 0,14 (m, 2H, $CH_2$), 0,44 - 0,57 (m, 2H, $CH_2$), 0,78 - 0,96 (m, 1H, CH), 1,28 - 1,46 (m, 2H, $CH_2$), 1,47 - 1,58 (m, 1H, CH), 1,59 - 1,72 (m, 2H, $CH_2$), 1,86 - 2,01 (m, 2H, $CH_2$), 2,12 - 2,43 (m, 4H, $CH_2CH_2$), 2,57 (d, *J* = 6,6 Hz, 2H, $CH_2$), 2,73 - 2,96 (m, 2H, $CH_2$), 3,09 (dt, *J* = 3,1, 11,8 Hz, 2H, $CH_2$), 4,21 - 4,55 (m, 2H, $CH_2$), 5,10 (s, 2H, $CH_2$), 5,21 (dd, *J* = 5,3, 13,2 Hz, 1H, NCH), 7,06 - 7,21 (m, 3H, Ar), 7,31 (d, *J* = 7,9 Hz, 2H, Ar), 7,38 - 7,56 (m, 2H, Ar). (El protón NH apenas se vio). $^{13}$C RMN (CLOROFORMO-d) δ 0,03, 4,05, 8,18, 23,49, 31,64, 31,72, 37,75, 42,79, 45,15, 51,86, 53,75, 63,90, 70,30, 114,61, 116,40, 127,58, 129,55, 129,90, 130,12, 133,17, 133,68, 140,88, 153,91, 169,39, 169,74, 171,41. LC/MS m/e = 502.

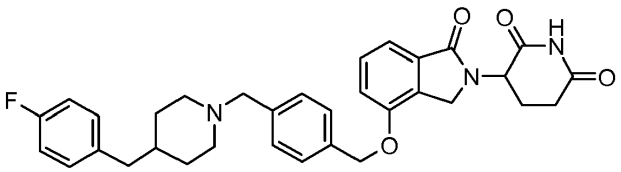
5.247 3-(4-{4-[4-(4-FLUORO-FENIL)-PIPERIDIN-1-ILMETIL]-BENCILOXI}-1-OXO-1,3-DIHIDRO-ISOINDOL-2-IL)-PIPERIDIN-2,6-DIONA



A la solución en $CH_3CN$ (10 ml) de 3-(4-(4-(bromometil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona (0,513 g, 1,157 mmol) se le añadieron clorhidrato de 4-(4-fluorofenil)piperidina (0,311 g, 1,736 mmol) y N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (0,574 ml, 3,47 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla turbia se agitó a temperatura

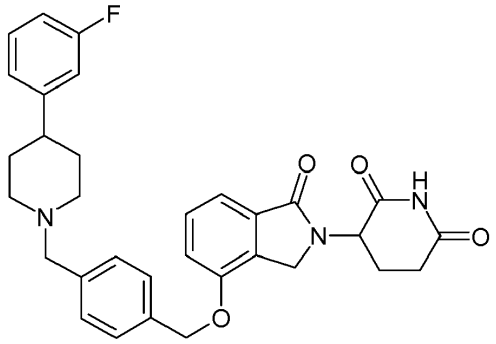
ambiente empezando durante dos horas. El disolvente de $CH_3CN$ se evaporó, y al residuo se le añadieron agua (20 ml) y cloruro de metileno (40 ml). Se lavó con bicarbonato sódico saturado (2 x 15 ml), agua (20 ml) y salmuera (20 ml), se secó sobre $Na_2SO_4$ y se concentró para dar un aceite, que se purificó por columna de gel de sílice (MeOH/EtOAc) para dar 3-(4-{4-[4-(4-Fluoro-fenil)-piperidin-1-ilmetil]-benciloxi}-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piperidin-2,6-diona en forma de un sólido de color blanco (0,315 g, rendimiento del 50 %); p.f., 180-182 ºC. HPLC: Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 mm, 5 µm, 1 ml/min, 240 nm, gradiente de 10/90 a 95/5 en 5 min, isocrática a 95/5 en 5 min ($CH_3CN/H_3PO_4$ al 0,1 %), 4,79 min (95,7 %). $^1$H RMN (DMSO-$d_6$) δ 1,51 - 1,80 (m, 4H, $CH_2CH_2$), 1,89 - 2,12 (m, 3H, CH, $CH_2$), 2,35 - 2,47 (m, 1H, CHH), 2,53 - 2,63 (m, 2H, CH, CHH), 2,83 - 2,99 (m, 3H, CHH, $CH_2$), 3,50 (s, 2H, $CH_2$), 4,19 - 4,48 (m, 2H, $CH_2$), 5,11 (dd, *J* = 5,2, 13,3 Hz, 1H, NCH), 5,23 (s, 2H, $CH_2$), 7,04 - 7,15 (m, 2H, Ar), 7,22 - 7,39 (m, 6H, Ar), 7,41 - 7,53 (m, 3H, Ar), 10,97 (s, 1H, NH). $^{13}$C RMN (DMSO-$d_6$) δ 22,36, 31,21, 33,16, 41,02, 45,09, 51,58, 53,55, 62,10, 69,45, 114,75, 115,03, 115,23, 127,62, 128,35, 128,45, 128,92, 129,82, 129,95, 133,31, 135,14, 138,44, 142,35, 153,51, 159,00, 162,19, 168,01, 170,98, 172,83. LC/MS m/e$^+$ = 542. Anál calc. para $C_{32}H_{32}N_3O_4F$: C, 70,96; H, 5,96; N, 7,76; F, 3,51, Observado: C, 70,68; H, 5,90; N, 7,64; F, 3,54.

5.248 3-(4-{4-[4-(4-FLUORO-BENCIL)-PIPERIDIN-1-ILMETIL]-BENCILOXI}-1-OXO-1,3-DIHIDRO-ISOINDOL-2-IL)-PIPERIDIN-2,6-DIONA



A la solución en $CH_3CN$ (10 ml) de 3-(4-(4-(bromometil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona (0,528 g, 1,191 mmol) se le añadieron 4-(4-fluorobencil)piperidina (0,345 g, 1,787 mmol) y N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (0,394 ml, 2,382 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla turbia se agitó a temperatura ambiente comenzando durante dos horas. El disolvente de $CH_3CN$ se evaporó, y el residuo se agitó en una mezcla de agua (20 ml), bicarbonato sódico saturado (10 ml) y cloruro de metileno (50 ml). La mezcla se lavó con agua (2 x 20 ml) y salmuera (10 ml), se secó sobre sulfato sódico y se concentró para dar un sólido de color blanco, que se purificó por columna de gel de sílice (MeOH/$CH_2Cl_2$) para dar 3-(4-{4-[4-(4-Fluoro-bencil)-piperidin-1-ilmetil]-benciloxi}-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piperidin-2,6-diona en forma de un sólido espumoso de color blanco (0,224 g, rendimiento del 34 %); p.f., 148-150 ºC. HPLC: Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 mm, 5 µm, 1 ml/min, 240 nm, gradiente de 10/90 a 90/10 en 5 min, isocrática a 90/10 en 5 min ($CH_3CN/H_3PO_4$ al 0,1 %), 4,86 min (95,8 %). $^1$H RMN (DMSO-$d_6$) δ 1,08 - 1,27 (m, 2H, $CH_2$), 1,36 - 1,59 (m, 3H, CHH, $CH_2$), 1,77 - 1,91 (m, 2H, $CH_2$), 1,93 - 2,04 (m, 1H, CHH), 2,35 - 2,48 (m, 2H, CHH, CHH), 2,53 - 2,63 (m, 1H, CHH), 2,70 - 2,81 (m, 2H, $CH_2$), 2,83 - 3,00 (m, 1H, CHH), 3,41 (s, 2H, $CH_2$), 4,18 - 4,47 (m, 2H, $CH_2$), 5,11 (dd, *J* = 5,1, 13,2 Hz, 1H, NCH), 5,21 (s, 2H, $CH_2$), 7,02 - 7,12 (m, 2H, Ar), 7,13 - 7,22 (m, 2H, Ar), 7,25 - 7,36 (m, 4H, Ar), 7,38 - 7,53 (m, 3H, Ar), 10,97 (s, 1H, NH). $^{13}$C RMN (DMSO-$d_6$) δ 22,36, 31,21, 31,60, 37,32, 41,37, 45,09, 51,58, 53,15, 62,07, 69,45, 114,57, 114,85, 114,97, 115,21, 127,61, 128,73, 129,81, 129,94, 130,55, 130,65, 133,31, 135,04, 136,46, 138,66, 153,51, 158,98, 162,17, 168,01, 170,98, 172,83. LC/MS m/e$^+$ = 556. Anál calc. para $C_{33}H_{34}N_3O_4F$: C, 71,33; H, 6,17; N, 7,56, Observado: C, 71,02; H, 5,84; N, 7,47.

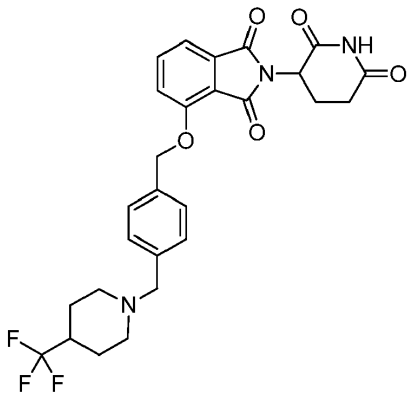
5.249 3-(4-{4-[4-(3-FLUORO-FENIL)-PIPERIDIN-1-ILMETIL]-BENCILOXI}-1-OXO-1,3-DIHIDRO-ISOINDOL-2-IL)-PIPERIDIN-2,6-DIONA



A la solución en $CH_2Cl_2$ de 3-(4-(4-(bromometil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona (0,5 g, 1,128 mmol) se le añadieron 4-(3-fluorofenil)piperidina (0,101 g, 0,564 mmol) y DIPEA (0,146 g, 1,13 mmol). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. A la mezcla se le añadió agua (15 ml) y se extrajo. La capa orgánica se concentró y se purificó sobre una columna de gel de sílice eluida con $CH_2Cl_2$ y MeOH. El sólido resultante se recristalizó en $CH_3CN$ (5 ml) para dar 3-(4-{4-[4-(3-fluoro-fenil)-piperidin-1-ilmetil]-benciloxi}-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piperidin-2,6-diona (430 mg, 70 %). Punto de fusión: 200-202 ºC. LC-MS m/e = 542. HPLC Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 mm, 5 micrómetros,1 ml/min, 240 nm, gradiente de 5/95 a 5/95 de $CH_3CN/H_3PO_4$ al 0,1 % en $H_2O$ durante 5 min y mantenimiento a 95/5 durante 5 min:6,95 min (94,75 %). $^1$H RMN (DMSO-$d_6$) δ 1,38 - 1,80 (m, 4H, $CH_2$, $CH_2$), 1,86 - 2,15 (m, 3H, CHH, $CH_2$), 2,30 - 2,45 (m, J = 4,2 Hz, 1H, CHH), 2,55 - 2,68 (m, 1H,

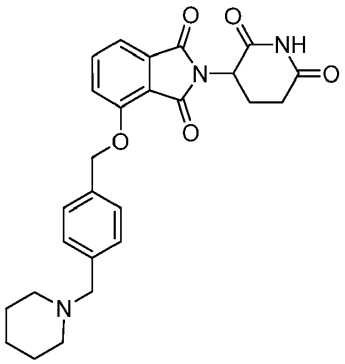
CHH), 2,76 - 3,05 (m, 3H, CHH, $CH_2$), 3,50 (s, 2H, $CH_2$), 4,09 - 4,53 (m, 2H, $CH_2$), 5,11 (dd, J = 5,1, 13,2 Hz, 1H, NCH), 5,23 (s, 2H, $CH_2$), 6,79 - 7,19 (m, 3H, Ar), 7,24 - 7,60 (m, 8H, Ar), 10,97 (s, 1H, NH); $^{13}$C RMN (DMSO-$d_6$) δ 22,38, 31,21, 32,80, 41,50, 45,09, 51,58, 53,46, 62,07, 69,45, 112,53, 112,81, 113,30, 113,58, 114,97, 115,23, 122,84, 127,62, 128,93, 129,82, 129,95, 130,06, 130,16, 133,32, 135,16, 138,41, 149,26, 149,34, 153,51, 160,69, 163,89, 168,01, 170,98, 172,83. Anál calc. para $C_{32}H_{32}FN_3O_4$, C, 70,96 %; H, 5,96 %; N, 7,76 %.Observado: C, 70,57 %; H, 6,01 %; N, 7,67 %.

5.250 2-(2,6-DIOXOPIPERIDIN-3-IL)-4-((4-((4-(TRIFLUOROMETIL)PIPERIDIN-1-IL)METIL)BENCIL)-OXI)ISOINDOLIN-1,3-DIONA



A una mezcla de 4-(4-(bromometil)benciloxi)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolin-1,3-diona (250 mg, 0,547 mmol) y clorhidrato de 4-(trifluorometil)piperidina (114 mg, 0,601 mmol) en MeCN (10 ml), se le añadió DIEA (0,334 ml, 1,914 mmol) y la suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante ~ 15 h. El tapón del vial de reacción se retiró y la mezcla se calentó a 80 ºC durante ~ 4,5 h. La mezcla de reacción concentrada (~5 ml) se repartió entre EtOAc (~150 ml) y agua (~30 ml). La capa orgánica se lavó con $NaHCO_3$ 1 N (2 x 30 ml). y salmuera, se secó ($Na_2SO_4$), y se concentró al vacío para dar un residuo sólido. Se añadieron MeCN (~3 ml) y agua ((~25 ml) y el sólido se sonicó a temperatura ambiente con agitación hasta que se obtuvo una suspensión finamente dispersa. El sólido se recogió en un embudo sinterizado medio y se secó en un horno de vacío a 60 ºC para dar 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-4-((4-((4-(trifluorometil)piperidin-1-il)metil)bencil)-oxi)isoindolin-1,3-diona en forma de un sólido de color blanquecino (243 mg, rendimiento del 84 %): HPLC: Waters Symmetry $C_{18}$, 5 µm, 3,9 x 150 mm, 1 ml/min, 240 nm, 25/75 de $CH_3CN/H_3PO_4$ al 0,1 %, 3,53 min (99,2 %); p.f.: 190-192 ºC; $^1$H RMN (DMSO-$d_6$) δ 1,36 - 1,55 (m, 2H, CHH, CHH), 1,66 - 1,83 (m, 2H, CHH, CHH), 1,87 - 2,14 (m, 3H, CHH, CHH, CHH), 2,15 - 2,38 (m, 1H, CH), 2,40 - 2,68 (m, 2H, CHH, CHH), 2,77 - 3,00 (m, 3H, CHH, CHH, CHH), 3,48 (s, 2H, $CH_2N$), 5,09 (dd, J = 5,5, 12,8 Hz, 1H, CH), 5,35 (s, 2H, $CH_2O$), 7,25 - 7,40 (m, 2H, Ar), 7,44 - 7,53 (m, 3H, Ar), 7,60 (d, J = 8,5 Hz, 1H, Ar), 7,83 (dd, J = 7,4, 8,5 Hz, 1H, Ar), 11,11 (s, 1H, NH); EtOAc residual (~ 0,07 equiv.); $^{13}$C RMN (DMSO-$d_6$) δ 21,95, 24,19, 30,90, 39,07, 48,73, 51,39, 61,61, 69,95, 115,50, 116,56, 120,19, 127,29, 128,84, 133,26, 134,73, 136,99, 138,12, 155,53, 165,29, 166,75, 169,87, 172,72; señal para CF3 y CCF3 se enmascara parcialmente por DMSO-$d_6$; $^{19}$F RMN (DMSO-$d_6$) δ -72,35; LCMS: MH = 530; Anál calc. para $C_{27}H_{26}F_3N_3O_5$ + 0,1 $H_2O$ + 0,07 EtOAc: C, 60,96; H, 5,02; N, 7,82; F, 10,60: Observado: C, 61,17; H, 4,98; N, 7,46; F, 10,24.

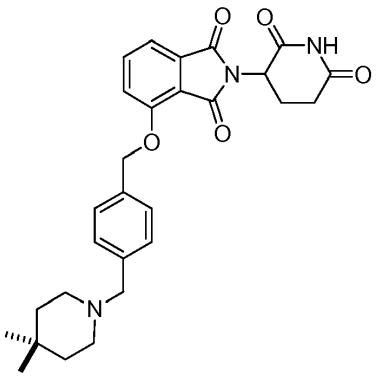
5.251 2-(2,6-DIOXOPIPERIDIN-3-IL)-4-((4-(PIPERIDIN-1-ILMETIL)BENCIL)OXI)ISOINDOLIN-1,3-DIONA



A una suspensión de 4-(4-(bromometil)benciloxi)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolin-1,3-diona (230 mg, 0,503 mmol) y piperidina (0,055 ml, 0,553 mmol) en MeCN seco (15 ml, 287 mmol), se le añadió DIEA (0,307 ml, 1,760 mmol) y la suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío para dar un sólido vítreo. La trituración del sólido con una solución de ~ 1:1 de MeCN/$Et_2O$ (~10 ml) produjo una suspensión bien dispersa. El sólido se filtró y se lavó con más cantidad de $Et_2O$ (40 ml). El producto resultante se repartió entre EtOAc (~150 ml) y $Na_2CO_3$ 1 N (~30 ml). La capa orgánica se lavó con más cantidad de $Na_2CO_3$ 1 N

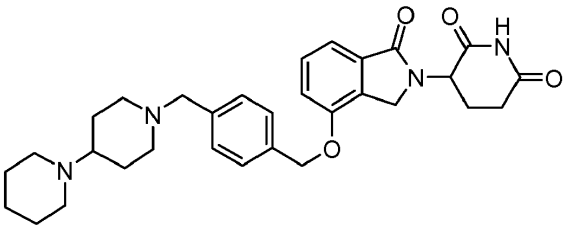
(~30 ml) y salmuera, después se secó ($Na_2SO_4$) y se concentró al vacío para dar un sólido vítreo. El sólido se trituró con sonicación extensa en una solución de MeCN (~2 ml) y $Et_2O$ (~20 ml) hasta que se formó un sólido finamente disperso. El sólido se recogió en un embudo sinterizado medio con succión, y después se lavó con más cantidad de $Et_2O$ (~20 ml). La torta se secó en un horno de vacío durante una noche a 50 ºC para dar 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-4-((4-(piperidin-1-ilmetil)bencil)oxi)isoindolin-1,3-diona en forma de un sólido de color castaño (110 mg, 47 %): HPLC: Waters Symmetry $C_{18}$, 5 µm, 3,9 x 150 mm, 1 ml/min, 240 nm, 20/80 de $CH_3CN/H_3PO_4$ al 0,1 %, 4,47 min (98,9 %); p.f.: 153-155 ºC; $^1$H RMN (DMSO-$d_6$) δ 1,38 *(d, J* = 4,7 Hz, 2H, $CH_2$), 1,43 - 1,59 (m, 4H, $CH_2$, $CH_2$), 1,94 - 2,13 (m, 1H, CHH), 2,19 - 2,40 (m, 4H, $CH_2$, $CH_2$), 2,42 - 2,67 (m, 2H, CHH, CHH), 2,77 - 2,99 (m, 1H, CHH), 3,42 (s, 2H, $CH_2N$), 5,09 (dd, J = 5,4, 12,9 Hz, 1H, CH), 5,35 (s, 2H, $CH_2O$), 7,26 - 7,37 (m, 2H, Ar), 7,40 - 7,53 (m, 3H, Ar), 7,60 (d, J = 8,5 Hz, 1H, Ar), 7,82 (dd, J = 7,4, 8,3 Hz, 1H, Ar), 11,11 (s, 1H, NH); $^{13}$C RMN (DMSO-$d_6$) δ 21,95, 23,96, 25,51, 30,90, 48,73, 53,85, 62,50, 69,98, 115,47, 116,56, 120,19, 127,19, 128,82, 133,24, 134,54, 136,97, 138,52, 155,53, 165,27, 166,75, 169,87, 172,71; LCMS: MH = 462; Anál calc. para $C_{26}H_{27}N_3O_5$ + 0,18 $H_2O$: C, 67,19; H, 5,93; N, 9,04; Observado: C, 67,18; H, 5,78; N, 8,84.

5.252 4-((4-((4,4-DIMETILPIPERIDIN-1-IL)METIL)BENCIL)OXI)-2-(2,6-DIOXOPIPERIDIN-3-IL)ISOINDOLIN-1,3-DIONA



A una mezcla de 4-(4-(bromometil)benciloxi)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolin-1,3-diona (250 mg, 0,547 mmol) y clorhidrato de 4,4-dimetilpiperidina (90 mg, 0,601 mmol) en MeCN seco (10 ml), se le añadió DIEA (0,334 ml, 1,914 mmol). La suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante 17 h después el tapón del vial se retiró y la mezcla se calentó hasta 75 ºC. Después de ~2,5 h, quedó ~1/2 del volumen en forma de una suspensión espesa. La mezcla se enfrió con agitación suave y después se maduró a 4 ºC durante una noche. A la mezcla se le añadió DIEA (250 µl) con agitación durante 30 min. La suspensión se filtró en un embudo sinterizado medio con succión y la torta se lavó con agua (~30 ml). El sólido recogido se secó por succión y después se secó adicionalmente en un horno de vacío a 50 ºC durante 6 h para dar 4-((4-((4,4-dimetilpiperidin-1-il)metil)bencil)oxi)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolin-1,3-diona en forma de un sólido de color blanquecino (230 mg, 86 %): HPLC: Waters Symmetry $C_{18}$, 5 µm, 3,9 x 150 mm, 1 ml/min, 240 nm, 25/75 de $CH_3CN/H_3PO_4$ al 0,1 %, 3,88 min (97,8 %); p.f.: 208-210 ºC: $^1$H RMN (DMSO-$d_6$) δ 0,89 (s, 6H, $CH_3$, $CH_3$), 1,19 - 1,41 (m, 4H, $CH_2$, $CH_2$), 1,95 - 2,15 (m, 1H, CHH), 2,20 - 2,42 (m, 4H, $CH_2$, $CH_2$), 2,42 - 2,66 (m, 2H, CHH, CHH), 2,79 - 2,98 (m, 1H, CHH), 3,46 (s, 2H, $CH_2$), 5,09 (dd, J = 5,5, 12,8 Hz, 1H, CH), 5,34 (s, 2H, $CH_2O$), 7,28 - 7,39 (m, 2H, Ar), 7,39 - 7,52 (m, 3H, Ar), 7,60 (d, J = 8,5 Hz, 1H, Ar), 7,82 (dd, J = 7,4, 8,5 Hz, 1H, Ar), 11,11 (s, 1H, NH); $^{13}$C RMN (DMSO-$d_6$) δ 21,95, 28,04, 28,14, 30,90, 38,25, 48,73, 49,32, 62,03, 69,98, 115,48, 116,56, 120,19, 127,20, 128,81, 133,24, 134,57, 136,97, 138,68, 155,53, 165,27, 166,75, 169,87, 172,72; LCMS: MH = 490; Anál calc. para $C_{28}H_{31}N_3O_5$ + 0,3 $H_2O$: C, 67,94; H, 6,43; N, 8,49; Observado: C, 67,91; H, 6,42; N, 8,60.

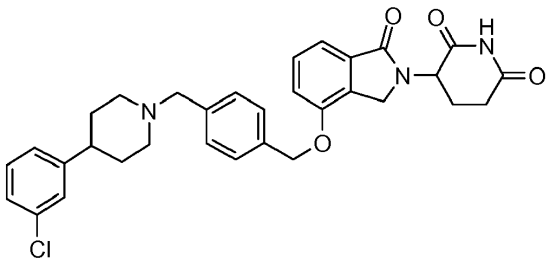
5.253 3-[4-(4-BROMOMETIL-BENCILOXI)-1-OXO-1,3-DIHIDRO-ISOINDOL-2-IL]-PIPERIDIN-2,6-DIONA



A la solución en $CH_3CN$ (10 ml) de 3-(4-(4-(bromometil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona (0,486 g, 1,096 mmol) se le añadieron diclorhidrato de 1,4'-bipiperidina (0,397 g, 1,645 mmol) y N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (0,725 ml, 4,39 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla turbia se agitó a temperatura ambiente durante dos horas. El disolvente se evaporó para dar un sólido de color blanco, que se agitó en agua (20 ml) y cloruro de metileno (40 ml). Se lavó con bicarbonato sódico saturado (2 x 80 ml) y salmuera (50 ml), se secó sobre sulfato sódico y se concentró para dar un sólido espumoso de color blanco (0,5 g), que se purificó por HPLC preparativa

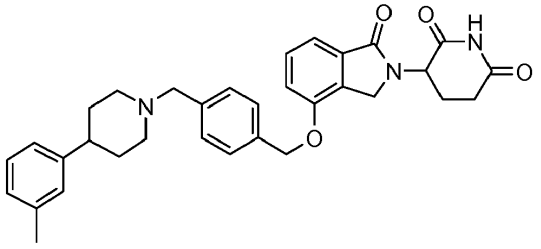
(acetonitrilo/agua en ácido fórmico al 0,1 %) para dar 3-[4-(4-Bromometil-benciloxi)-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-piperidin-2,6-diona en forma de un sólido de color blanquecino (0,25 g, rendimiento del 43 %); p.f., 202-204 ºC. HPLC: Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 mm, 5 µm, 1 ml/min, 240 nm, gradiente de 10/90 a 70/30 en 5 min, isocrática a 70/30 en 5 min ($CH_3CN/H_3PO_4$ al 0,1 %), 3,64 min (98,5 %). $^1$H RMN (DMSO-$d_6$) δ 1,29 - 1,40 (m, 3H, $CH_2$, CH), 1,41 - 1,51 (m, 5H, $CH_2$, $CH_2$, CH), 1,63 (dd, J = 3,3, 12,0 Hz, 2H, $CH_2$), 1,81 - 1,93 (m, 2H, $CH_2$), 1,94 - 2,04 (m, 1H, CHH), 2,08 - 2,21 (m, 1H, CH), 2,35 - 2,48 (m, 5H, CHH, $CH_2$, $CH_2$), 2,53 - 2,63 (m, 1H, CHH), 2,75 - 2,99 (m, 3H, CHH, $CH_2$), 3,42 (s, 2H, $CH_2$), 4,19 - 4,48 (m, 2H, $CH_2$), 5,11 (dd, J = 5,1, 13,2 Hz, 1H, NCH), 5,22 (s, 2H, $CH_2$), 7,26 - 7,36 (m, 3H, Ar), 7,39 - 7,53 (m, 3H, Ar), 10,97 (s, 1H, NH). $^{13}$C RMN (DMSO-$d_6$) δ 22,36, 24,58, 26,08, 27,54, 31,21, 45,09, 49,70, 51,56, 52,85, 61,84, 61,99, 69,44, 114,95, 115,21, 127,61, 128,82, 129,81, 129,94, 133,31, 135,09, 138,56, 153,51, 168,01, 170,98, 172,83. LC/MS m/e = 531. Anál calc. para $C_{31}H_{38}N_4O_4$ (+0,7 $H_2O$): C, 68,54; H, 7,31; N, 10,31, Observado: C, 68,29; H, 7,49; N, 10,16.

5.254 3-(4-{4-[4-(3-CLORO-FENIL)-PIPERIDIN-1-ILMETIL]-BENCILOXI}-1-OXO-1,3-DIHIDRO-ISOINDOL-2-IL)-PIPERIDIN-2,6-DIONA



A la solución en $CH_3CN$ (10 ml) de 3-(4-(4-(bromometil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona (0,354 g, 0,799 mmol) se le añadieron clorhidrato de 4-(3-clorofenil)piperidina (0,278 g, 1,198 mmol) y N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (0,396 ml, 2,396 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla turbia se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El disolvente se evaporó y el residuo se agitó en cloruro de metileno (120 ml), se lavó con bicarbonato sódico saturado (2 x 50 ml) y salmuera (50 ml), se secó sobre sulfato sódico, se concentró y se purificó por columna sobre gel de sílice ($MeOH/CH_2Cl_2$) para dar 3-(4-{4-[4-(3-Cloro-fenil)-piperidin-1-ilmetil]-benciloxi}-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piperidin-2,6-diona en forma de un sólido de color blanco (0,246 g, rendimiento del 55 %); p.f., 218-220 ºC. HPLC: Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 mm, 5 µm, 1 ml/min, 240 nm, gradiente de 10/90 a 70/30 en 5 min, isocrática a 70/30 en 5 min ($CH_3CN/H_3PO_4$ al 0,1 %), 5,63 min (95,9 %). $^1$H RMN (DMSO-$d_6$) δ 1,54 - 1,80 (m, 4H, $CH_2$, $CH_2$), 1,92 - 2,11 (m, 3H, CHH, $CH_2$), 2,36 - 2,48 (m, 1H, CHH), 2,53 - 2,64 (m, 1H, CHH), 2,83 - 2,99 (m, 3H, CHH, $CH_2$), 3,50 (s, 2H, $CH_2$), 4,21 - 4,49 (m, 2H, $CH_2$), 5,11 (dd, J = 5,1, 13,2 Hz, 1H, NCH), 5,23 (s, 2H, $CH_2$), 7,18 - 7,26 (m, 2H, Ar), 7,27 - 7,39 (m, 6H, Ar), 7,42 - 7,54 (m, 3H, Ar), 10,96 (s, 1H, NH). $^{13}$C RMN (DMSO-$d_6$) δ 22,38, 31,21, 32,78, 41,44, 45,10, 51,59, 53,43, 62,03, 69,45, 114,98, 115,23, 125,43, 125,96, 126,70, 127,62, 128,93, 129,82, 129,95, 130,16, 132,97, 133,32, 135,16, 138,41, 148,83, 153,53, 168,01, 170,96, 172,82. LC/MS m/e = 558, 560. Anál calc. para $C_{32}H_{32}N_3O_4Cl$ (+0,3 $H_2O$): C, 68,21; H, 5,83; N, 7,46, Observado: C, 67,93; H, 5,64; N, 7,29.

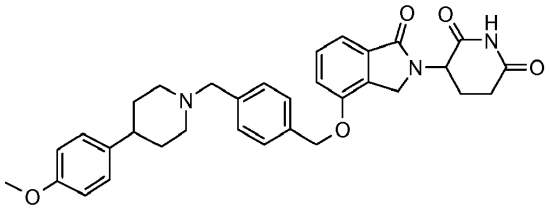
5.255 3-{1-OXO-4-[4-(4-M-TOLIL-PIPERIDIN-1-ILMETIL)-BENCILOXI]-1,3-DIHIDRO-ISOINDOL-2-IL}-PIPERIDIN-2,6-DIONA



A la solución en $CH_3CN$ (10 ml) de 3-(4-(4-(bromometil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona (0,352 g, 0,794 mmol) se le añadieron 4-m-tolilpiperidina (0,209 g, 1,191 mmol) y N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (0,394 ml, 2,382 mmol) a temperatura ambiente. La solución se volvió turbia en ~5 minutos y se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El disolvente se evaporó para dar un sólido de color blanquecino, que se agitó en cloruro de metileno (120 ml), se lavó con bicarbonato sódico saturado (2 x 50 ml) y salmuera (50 ml), se secó y se concentró para dar un sólido de color blanquecino. Se purificó por columna de gel de sílice ($MeOH/CH_2Cl_2$) para dar 3-{1-Oxo-4-[4-(4-m-tolil-piperidin-1-ilmetil)-benciloxi]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-piperidin-2,6-diona en forma de un sólido de color blanco (0,272 g, rendimiento del 63 %); p.f., 227-229 ºC. HPLC: Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 mm, 5 µm, 1 ml/min, 240 nm, gradiente de 10/90 a 70/30 en 5 min, isocrática a 70/30 durante 5 min ($CH_3CN/H_3PO_4$ al 0,1 %), 5,45 min (98,6 %). $^1$H RMN (DMSO-$d_6$) δ 1,54 - 1,78 (m, 4H, $CH_2$, $CH_2$), 1,92 - 2,11 (m, 3H, CHH, $CH_2$), 2,27 (s, 3H, $CH_3$), 2,36 - 2,48 (m, 2H, CHH, CH), 2,53 - 2,63 (m, 1H, CHH), 2,83 - 2,99 (m, 3H, CHH, $CH_2$), 3,50 (s, 2H, $CH_2$), 4,20 - 4,47 (m, 2H, $CH_2$), 5,11 (dd, J = 5,1, 13,2 Hz, 1H, NCH), 5,23 (s, 2H, $CH_2$), 6,95 - 7,07 (m, 3H, Ar), 7,12 - 7,20

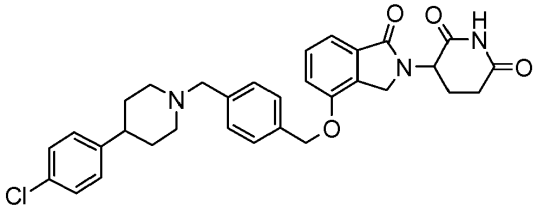
(m, 1H, Ar), 7,29 - 7,39 (m, 4H, Ar), 7,41 - 7,54 (m, 3H, Ar), 10,96 (s, 1H, NH). $^{13}$C RMN (DMSO-$d_6$) δ 21,06, 22,36, 31,21, 33,12, 41,79, 45,10, 51,59, 53,65, 62,12, 69,47, 114,98, 115,23, 123,69, 126,59, 127,40, 127,64, 128,18, 128,90, 129,82, 129,95, 133,32, 135,13, 137,23, 138,53, 146,17, 153,53, 168,01, 170,96, 172,82. LC/MS m/e = 538. Anál calc. para $C_{33}H_{35}N_3O_4$: C, 73,72; H, 6,56; N, 7,82, Observado: C, 73,37; H, 5,53; N, 7,52.

5.256 3-{1-OXO-4-[4-(4-M-TOLIL-PIPERIDIN-1-ILMETIL)-BENCILOXI]-1,3-DIHIDRO-ISOINDOL-2-IL}-PIPERIDIN-2,6-DIONA



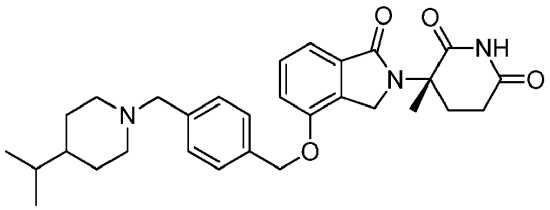
A la solución en $CH_3CN$ (10 ml) de 3-(4-(4-(bromometil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona (0,354 g, 0,799 mmol) se le añadieron 4-(4-metoxifenil)piperidina (0,229 g, 1,198 mmol) y N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (0,396 ml, 2,396 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El disolvente se evaporó y el sólido de color blanquecino resultante se agitó en cloruro de metileno (100 ml), se lavó con bicarbonato sódico saturado (2 x 80 ml) y salmuera (50 ml), se secó y se concentró para dar un sólido de color blanquecino, que se purificó por columna de gel de sílice ($MeOH/CH_2Cl_2$) para dar 3-{1-Oxo-4-[4-(4-m-tolil-piperidin-1-ilmetil)-benciloxi]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-piperidin-2,6-diona en forma de un sólido de color blanco (0,34 g, rendimiento del 77 %); p.f., 189-191 ºC. HPLC: Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 mm, 5 µm, 1 ml/min, 240 nm, gradiente de 10/90 a 70/30 en 5 min, isocrática a 70/30 durante 5 min ($CH_3CN/H_3PO_4$ al 0,1 %), 5,42 min (98,2 %). $^1$H RMN (DMSO-$d_6$) δ 1,51 - 1,77 (m, 4H, $CH_2$, $CH_2$), 1,92 - 2,11 (m, 3H, CHH, $CH_2$), 2,34 - 2,48 (m, 2H, CHH, CH), 2,53 - 2,64 (m, 1H, CHH), 2,82 - 3,01 (m, 3H, CHH, $CH_2$), 3,44 - 3,55 (m, 2H, $CH_2$), 3,71 (s, 3H, $CH_3$), 4,20 - 4,49 (m, 2H, $CH_2$), 5,11 (dd, J = 5,1, 13,2 Hz, 1H, NCH), 5,23 (s, 2H, $CH_2$), 6,78 - 6,90 (m, 2H, Ar), 7,09 - 7,19 (m, 2H, Ar), 7,28 - 7,39 (m, 4H, Ar), 7,41 - 7,55 (m, 3H, Ar), 10,97 (s, 1H, NH). $^{13}$C RMN (DMSO-$d_6$) δ 22,36, 31,21, 33,34, 40,93, 45,10, 51,59, 53,68, 54,96, 62,15, 69,47, 113,68, 114,97, 115,23, 127,52, 127,62, 128,90, 129,82, 129,95, 133,32, 135,13, 138,24, 138,51, 153,53, 157,49, 168,01, 170,96, 172,82. LC/MS m/e = 554. Anál calc. para $C_{33}H_{35}N_3O_5$: C, 71,59; H, 6,37; N, 7,59, Observado: C, 71,29; H, 6,30; N, 7,57.

5.257 3-(4-{4-[4-(4-CLORO-FENIL)-PIPERIDIN-1-ILMETIL]-BENCILOXI}-1-OXO-1,3-DIHIDRO-ISOINDOL-2-IL)-PIPERIDIN-2,6-DIONA



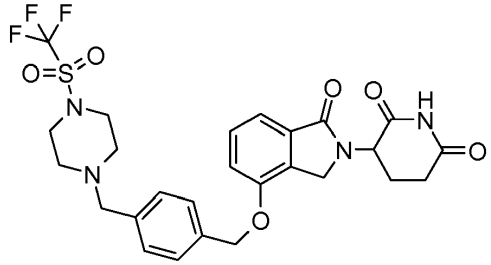
A la solución en $CH_3CN$ (10 ml) de 3-(4-(4-(bromometil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona (0,354 g, 0,799 mmol) se le añadieron clorhidrato de 4-(4-clorofenil)piperidina (0,278 g, 1,198 mmol) y N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (0,396 ml, 2,396 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El disolvente se evaporó para dar un sólido de color blanquecino, que se agitó en cloruro de metileno (100 ml), se lavó con bicarbonato sódico saturado (2 x 80 ml) y salmuera (80 ml), se secó y se concentró para dar un sólido de color blanquecino, que se purificó por columna de gel de sílice ($MeOH/CH_2Cl_2$) para dar 3-(4-{4-[4-(4-Cloro-fenil)-piperidin-1-ilmetil]-benciloxi}-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piperidin-2,6-diona en forma de un sólido de color blanco (0,286 g, rendimiento del 52 %); p.f., 198-200 ºC. HPLC: Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 mm, 5 µm, 1 ml/min, 240 nm, gradiente de 10/90 a 70/30 en 5 min, isocrática a 70/30 durante 5 min ($CH_3CN/H_3PO_4$ al 0,1 %), 5,63 min (98,9 %). $^1$H RMN (DMSO-$d_6$) δ 1,52 - 1,78 (m, 4H, $CH_2$, $CH_2$), 1,92 - 2,11 (m, 3H, CHH, $CH_2$), 2,36 - 2,48 (m, 1H, CHH), 2,53 - 2,64 (m, 1H, CHH), 2,82 - 3,00 (m, 3H, CHH, $CH_2$), 3,50 (s, 2H, $CH_2$), 4,20 - 4,49 (m, 2H, $CH_2$), 5,11 (dd, J = 5,1, 13,2 Hz, 1H, NCH), 5,23 (s, 2H, $CH_2$), 7,22 - 7,39 (m, 8H, Ar), 7,41 - 7,54 (m, 3H, Ar), 10,97 (s, 1H, NH). $^{13}$C RMN (DMSO-$d_6$) δ 22,38, 31,21, 32,93, 41,12, 45,10, 51,58, 53,47, 62,07, 69,45, 114,98, 115,23, 127,62, 128,19, 128,60, 128,90, 129,82, 129,95, 130,45, 133,32, 135,14, 138,44, 145,20, 153,53, 168,01, 170,96, 172,82. LC/MS m/e = 558, 560. Anál calc. para $C_{32}H_{32}N_3O_4Cl$ (+0,1 $H_2O$): C, 68,65; H, 5,80; N, 7,51, Observado: C, 68,44; H, 5,73; N, 7,41.

5.258 (S)-3-(4-((4-((4-ISOPROPILPIPERIDIN-1-IL)METIL)BENCIL)OXI)-1-OXOISOINDOLIN-2-IL)-3-METILPIPERIDIN-2,6-DIONA



Se disolvió (S)-3-(4-(4-(bromometil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-3-metilpiperidin-2,6-diona (500 mg, 0,765 mmol) en acetonitrilo (5 ml), y se añadieron 4-isopropilpiperidina (107 mg, 0,842 mmol) y DIEA (0,160 ml, 0,918 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Después, la mezcla se repartió entre agua (75 ml) y EtOAc (75 ml), y la fase orgánica se lavó con agua (75 ml) y se extrajo con HCl 1 N (2 x 75 ml). Los extractos acuosos combinados se lavaron con EtOAc (2 x 75 ml), se hicieron básicos ($Na_2CO_3$ sólido) y después se extrajeron en EtOAc (2 x 75 ml). Los extractos combinados se lavaron con agua (75 ml), se secaron ($MgSO_4$), proporcionando el producto en forma de un sólido de color blanco, 230 mg rendimiento del (60 %); p.f. 160-162 ºC. HPLC: Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 mm, 5 µm, 1 ml/min, 240 nm, gradiente de 10/90 a 90/10 de $CH_3CN/H_3PO_4$ al 0,1 % en 10 min: 6,05 (96,32 %). $^1$H RMN (DMSO-$d_6$) δ 0,84 (d, J = 6,6 Hz, 6H), 0,91 - 1,07 (m, 1H), 1,13 - 1,26 (m, 2H), 1,31 - 1,46 (m, 1H), 1,49 - 1,63 (m, 2H), 1,68 (s, 3H), 1,76 - 1,97 (m, 3H), 2,52 - 2,91 (m, 5H), 3,43 (s, 2H), 4,55 *(d, J* = 17,6 Hz, 1H), 4,67 (d, J = 17,6 Hz, 1H), 5,24 (s, 2H), 7,22 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,26 - 7,37 (m, 3H), 7,39 - 7,52 (m, 3H), 10,84 (s, 1H). $^{13}$C RMN (DMSO-$d_6$) δ 19,66, 20,70, 27,77, 28,86, 29,01, 31,94, 41,82, 45,59, 53,65, 57,18, 62,13, 69,45, 114,79, 127,67, 128,82, 129,74, 129,97, 133,91, 135,06, 138,6, 138,7, 153,38, 167,00, 172,41, 173,49, Anál. Calc. para $C_{30}H_{37}N_3O_4$: C, 71,54 %; H, 7,40 %; N, 8,34 %; Observado: C, 71,23 %; H, 7,61 %; N, 8,12 %.

5.259 3-{1-OXO-4-[4-(4-TRIFLUOROMETANOSULFONIL-PIPERAZIN-1-ILMETIL)-BENCILOXI]-1,3-DIHIDRO-ISOINDOL-2-IL}-PIPERIDIN-2,6-DIONA



Etapa 1: Éster terc-butílico del ácido 4-trifluorometanosulfonil-piperazin-1-carboxílico

A la solución agitada de piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (4,6 g, 24,7 mmol) y trietilamina (4,1 ml, 29,6 mmol) en THF (50 ml) se le añadió cloruro de trifluorometanosulfonilo (3,1 ml, 29,6 mmol) a 0 ºC a través de una jeringa. La suspensión resultante se agitó a 0 ºC durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó por EtOAc (100 ml) y se lavó con agua (50 ml), HCl (1 N, ac., 50 ml), $NaHCO_3$ (ac. sat., 50 ml) y salmuera (50 ml). La capa orgánica se secó por $MgSO_4$ y se concentró al vacío para dar éster terc-butílico del ácido 4-trifluorometanosulfonil-piperazin-1-carboxílico en forma de un aceite transparente (5,9 g, rendimiento en bruto del 87 %). El compuesto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional; LCMS MH = 319.

Etapa 2: 1-Trifluorometanosulfonil-piperazina

A la solución agitada de 4-(trifluorometilsulfonil)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (5,9 g, 18,54 mmol) en DCM (20 ml) se le añadió TFA (10,00 ml, 130 mmol) a temperatura ambiente. Las burbujas se desprendieron inmediatamente y la mezcla de reacción se enfrió en baño de hielo/agua. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 17 h y la mezcla de reacción se añadió mediante éter dietílico (100 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La suspensión se filtró y el sólido de color blanco se lavó con éter dietílico (2 x 25 ml). Al sólido (5,5 g) se le añadieron $NaHCO_3$ (ac. sat., 35 ml) y EtOAC (80 ml). La mezcla se extrajo y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (80 ml). Las capas orgánicas se combinaron y se secaron por $MgSO_4$. La capa orgánica se concentró al vacío para dar 1-Trifluoro metanosulfonil-piperazina en forma de un aceite de color pardo claro (1,9 g, rendimiento del 47 %). $^1$H RMN (DMSO-$d_6$) δ 2,76 (t, J = 5,0 Hz, 4H, $CH_2$, $CH_2$), 3,36 (s a, 4H, $CH_2$, $CH_2$); LCMS MH = 219.

Etapa 3: 3-{1-Oxo-4-[4-(4-trifluorometanosulfonil-piperazin-1-ilmetil)-benciloxi]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-piperidin-2,6-diona

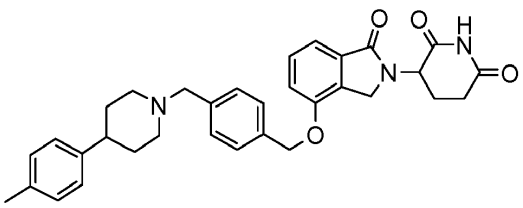
A la solución agitada de 3-(4-(4-(bromometil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona (1 g, 2,2 mmol) en DCM (10 ml) a baño de hielo/agua se le añadió una solución de 1-(trifluorometilsulfonil)piperazina (0,640 g, 2,9 mmol) en DCM (10 ml) seguido de la adición de DIPEA (0,79 ml, 4,5 mmol). La solución resultante se mantuvo en el frigorífico durante dos días y a la mezcla de reacción se le añadieron DCM (80 ml) y agua (30 ml). La mezcla se extrajo y la capa orgánica se secó por $MgSO_4$ y se concentró al vacío. El residuo se purificó por ISCO para dar un sólido de color blanco. El sólido se purificó agitándose en éter dietílico (20 ml) para dar 3-{1-Oxo-4-[4-(4-

trifluorometano sulfonil-piperazin-1-ilmetil)-benciloxi]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-piperidin-2,6-diona en forma de un sólido de color blanco (700 mg, rendimiento del 53 %). p.f.: 135-137 ºC; $^1$H RMN (DMSO-$d_6$) δ 1,91 - 2,04 (m, 1H, CHH), 2,34 - 2,48 (m, 5H, $CH_2$, $CH_2$, CHH), 2,54 - 2,64 (m, 1H, CHH), 2,82 - 3,01 (m, 1H, CHH), 3,40 - 3,52 (m, 4H, $CH_2$, $CH_2$), 3,55 (s, 2H, $CH_2$), 4,25 (d, J = 17,6 Hz, 1H, CHH), 4,42 (d, J = 17,4 Hz, 1H, CHH), 5,11 (dd, J = 5,1, 13,2 Hz, 1H, CHH), 5,23 (s, 2H, $CH_2$), 7,27 - 7,41 (m, 4H, Ar), 7,41 - 7,56 (m, 3H, Ar), 10,97 (s, 1H, NH); $^{13}$C RMN (DMSO-$d_6$) δ 22,29, 31,11, 45,00, 46,33, 51,51, 51,80, 60,95, 69,28, 118,06 (c, J = 324,6 Hz, $CF_3$), 114,90, 115,22, 127,62, 128,90, 129,73, 129,88, 133,24, 135,45, 137,25, 153,41, 167,92, 170,89, 172,74; LCMS MH = 581.

Etapa 4: Clorhidrato de 3-(1-oxo-4-((4-((4-((trifluorometil)sulfonil)piperazin-1-il)metil)bencil)oxi) isoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona

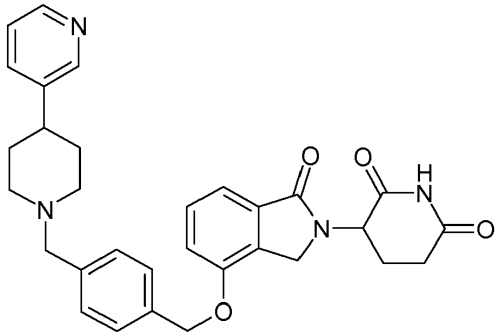
A la mezcla agitada de 3-(1-oxo-4-(4-((4-(trifluorometilsulfonil)piperazin-1-il) metil)benciloxi)isoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona (680 mg, 1,17 mmol) en Acetonitrilo (10 ml) se le añadió HCl en éter dietílico (2 M, 1,7 ml, 3,5 mmol). La suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante 7 h y la mezcla se filtró. El sólido de color blanco se lavó con acetonitrilo (2 x 10 ml) y se secó en un horno de vacío para dar clorhidrato de 3-(1-oxo-4-((4-((4-((trifluorometil)sulfonil)piperazin-1-il)metil)bencil)oxi)isoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona en forma de un sólido de color blanco (650 mg, rendimiento del 90 %); HPLC: Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 mm, 5 µm, 1 ml/min, 240 nm, 25/75, ($CH_3CN/H_3PO_4$ al 0,1 %), 6,53 min (99,9 %); p.f.: 228-230 ºC; $^1$H RMN (DMSO-$d_6$) δ 1,93 - 2,05 (m, 1H, CHH), 2,41 - 2,47 (m, 1H, CHH), 2,54 - 2,65 (m, 1H, CHH), 2,82 - 3,02 (m, 1H, CHH), 3,12 - 3,42 (m, 4H, $CH_2$, $CH_2$), 3,67 - 4,09 (m, 4H, $CH_2$, $CH_2$), 4,22 - 4,50 (m, 4H, CHH, CHH, $CH_2$), 5,12 (dd, J = 5,1, 13,2 Hz, 1H, CHH), 5,29 (s, 2H, $CH_2$), 7,34 (d, J = 7,6 Hz, 2H, Ar), 7,50 (t, J = 7,9 Hz, 1H, Ar), 7,58 *(d, J* = 7,9 Hz, 2H, Ar), 7,66 *(d, J* = 8,1 Hz, 2H, Ar), 10,98 (s, 1H, CHH), 11,83 (s, a, 1H, HCl); $^{13}$C RMN (DMSO-$d_6$) δ 22,30, 31,11, 43,11, 45,00, 49,90, 51,52, 58,21, 68,90, 114,86, 115,29, 119,34 (c, J = 321 Hz, $CF_3$), 127,82, 128,95, 129,77, 129,89, 131,43, 133,27, 138,00, 153,28, 167,90, 170,90, 172,77; LCMS MH = 581; Anál. Calc. para $C_{26}H_{27}F_3N_4O_6S$ + HCl +2$H_2O$:C, 47,82; H, 4,94; N, 8,58; Cl, 5,43; Observado: C, 47,51; H, 5,01; N, 8,37; Cl, 5,24.

5.260 3-{1-OXO-4-[4-(4-P-TOLIL-PIPERIDIN-1-ILMETIL)-BENCILOXI]-1,3-DIHIDRO-ISOINDOL-2-IL}-PIPERIDIN-2,6-DIONA



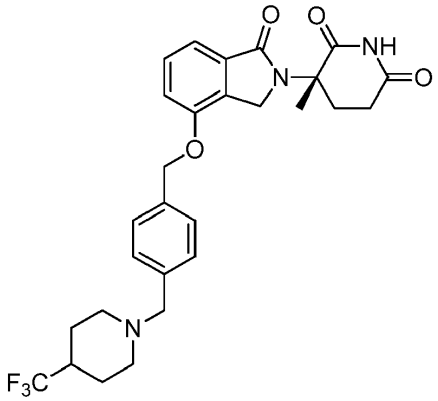
A la solución en $CH_3CN$ (10 ml) de 3-(4-(4-(bromometil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona (0,352 g, 0,794 mmol) se le añadieron 4-p-tolilpiperidina (0,209 g, 1,191 mmol) y N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (0,394 ml, 2,382 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El disolvente se evaporó y el sólido de color blanquecino resultante se agitó en cloruro de metileno (100 ml), se lavó con bicarbonato sódico saturado (2 x 80 ml) y salmuera (50 ml), se secó y se concentró para dar un sólido de color blanquecino, que se purificó por columna de gel de sílice ($MeOH/CH_2Cl_2$) para dar 3-{1-Oxo-4-[4-(4-p-tolil-piperidin-1-ilmetil)-benciloxi]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-piperidin-2,6-diona en forma de un sólido de color blanco (0,144 g, rendimiento del 33 %); p.f., 208-210 ºC. HPLC: Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 mm, 5 µm, 1 ml/min, 240 nm, gradiente de 10/90 a 70/30 en 5 min, isocrática a 70/30 durante 5 min ($CH_3CN/H_3PO_4$ al 0,1 %), 5,60 min (96,6 %). $^1$H RMN (DMSO-$d_6$) δ 1,52 - 1,77 (m, 4H, $CH_2CH_2$), 1,91 - 2,10 (m, 3H, CHH, $CH_2$), 2,25 (s, 3H, $CH_3$), 2,36 - 2,48 (m, 2H, CHH, CH), 2,53 - 2,63 (m, 1H, CHH), 2,82 - 3,00 (m, 3H, CHH, $CH_2$), 3,49 (s, 2H, $CH_2$), 4,20 - 4,48 (m, 2H, $CH_2$), 5,11 (dd, J = 5,1, 13,2 Hz, 1H, NCH), 5,23 (s, 2H, $CH_2$), 7,04 - 7,15 (m, 4H, Ar), 7,30 - 7,39 (m, 4H, Ar), 7,41 - 7,54 (m, 3H, Ar), 10,97 (s, 1H, NH). $^{13}$C RMN (DMSO-$d_6$) δ 20,57, 22,36, 31,21, 33,18, 41,39, 45,10, 51,58, 53,65, 62,13, 69,47, 114,98, 115,23, 126,50, 127,64, 128,83, 128,90, 129,82, 129,95, 133,32, 134,81, 135,13, 138,51, 143,19, 153,53, 168,01, 170,98, 172,82. LC/MS m/e = 538. Anál calc. para $C_{33}H_{35}N_3O_4$ (+0,2 $H_2O$): C, 73,23; H, 6,59; N, 7,76, Observado: C, 73,01; H, 6,38; N, 7,54.

5.261 3-{1-OXO-4-[4-(3',4',5',6'-TETRAHIDRO-2'H-[3,4']BIPIRIDINIL-1'-ILMETIL)-BENCILOXI]-1,3-DIHIDRO-ISOINDOL-2-IL}-PIPERIDIN-2,6-DIONA



A la solución en $CH_2Cl_2$ de 3-(4-(4-(bromometil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona (0,5 g, 1,128 mmol) se le añadió 3-(piperidin-4-il)piridina (0,192 g, 1,184 mmol) seguido de DIPEA (0,591 ml, 3,38 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas y después se añadió agua (15 ml). Después de la extracción, la capa orgánica se concentró para dar un sólido de color amarillo. El sólido se recristalizó en $CH_3CN$ (5 ml) para dar 3-{1-Oxo-4-[4-(3',4',5',6'-tetrahidro-2'H-[3,4']bipiridinil-1'-ilmetil)-benciloxi]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-piperidin-2,6-diona en forma de un sólido (200 mg, 34 %). p.f.: 161-163 ºC. LC-MS m/e = 525. HPLC Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 mm, 5 micrómetros, 1 ml/min, 240 nm, gradiente de 5/95 a 5/95 de $CH_3CN/H_3PO_4$ al 0,1 % en $H_2O$ durante 5 min y mantenimiento a 95/5 durante 5 min: 5,11 min (94 %). $^1$H RMN (DMSO-$d_6$) δ 1,57 - 1,80 (m, 5H, $CH_2$, $CH_2$, CH), 1,89 - 2,15 (m, 3H, $CH_2$, CHH), 2,43-2,50 (m., 1H, CHH), 2,55 - 2,65 (m, 1H, CHH), 2,80 - 3,04 (m, 3H, CHH, $CH_2$), 3,51 (s, 2H, $CH_2$), 4,12 - 4,48 (m, 2H, $CH_2$), 5,11 (dd, J = 5,1, 13,2 Hz, 1H, NCH), 5,23 (s, 2H, $CH_2$), 7,23 - 7,39 (m, 5H, Ar), 7,40 - 7,54 (m, 3H, Ar), 7,67 (dt, J = 1,9, 7,7 Hz, 1H, Ar), 8,40 (dd, J = 1,5, 4,7 Hz, 1H, Ar), 8,47 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H, Ar), 10,97 (s, 1H, NH).$^{13}$C RMN (DMSO-$d_6$) δ 14,09, 21,30, 30,15, 31,60, 44,03, 50,52, 52,38, 61,01, 68,38, 113,93, 114,17, 122,41, 126,58, 127,89, 128,77, 128,90, 132,27, 133,06, 134,12, 137,34, 140,29, 146,32, 147,48, 152,46, 166,96, 169,93, 171,78. Anál calc. para $C_{31}H_{32}N_4O_4$:% de C 70,97 % de H 6,15 % de N 10,68, Observado, % de C 68,36 % de H 5,89 % de N 10,08.

5.262 (S)-3-METIL-3-(1-OXO-4-((4-((4-(TRIFLUOROMETIL)PIPERIDIN-1-IL)METIL)BENCIL)OXI)ISOINDOLIN-2-IL)PIPERIDIN-2,6-DIONA



Etapa 1: (S)-3-(4-((4-(hidroximetil)bencil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-3-metilpiperidin-2,6-diona

Una mezcla de (S)-3-(4-hidroxi-1-oxoisoindolin-2-il)-3-metilpiperidin-2,6-diona (1,9 g, 6,93 mmol), (4-(clorometil)fenil)metanol (1,085 g, 6,93 mmol), yoduro potásico (0,115 g, 0,693 mmol) y carbonato potásico (1,053 g, 7,62 mmol) en DMF (50 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 9 días. La mezcla se evaporó al vacío. Al residuo se le añadieron agua (150 ml) y EtOAc (150 ml), y la suspensión resultante se agitó durante 16 h. La suspensión se filtró, y el filtro se aclaró con agua (50 ml) y EtOAc (2 x 50 ml). La fase orgánica se lavó con una solución acuosa al 10 % de carbonato sódico (2 x 75 ml), HCl 1 N (100 ml), y salmuera (100 ml), se secó ($MgSO_4$) y se evaporó. El residuo se combinó con el precipitado sólido que se había retirado por filtración, para proporcionar un total de 2,09 g de un producto en bruto.

Etapa 2: metanosulfonato de (S)-4-(((2-(3-metil-2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-4-il)oxi)metil)bencilo

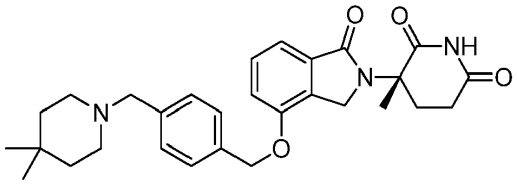
El residuo se suspendió en 50 ml de acetonitrilo y la mezcla se enfrió a 0 ºC. Se añadieron cloruro de metanosulfonilo (0,538 ml, 6,93 mmol) y DIEA (1,448 ml, 8,31 mmol), y la mezcla se agitó a 0 ºC durante 30 min. Después, la mezcla se inactivó mediante la adición de AcOH (0,5 ml) y después agua (5 ml), y se evaporó. El residuo se repartió entre EtOAc (125 ml) y salmuera (125 ml). Un sólido que no se disolvió en ninguna fase se retiró por filtración, y las fases se separaron. El sólido se combinó con la capa orgánica y se evaporó. El residuo se sometió a cromatografía usando un gradiente de cloruro de metileno-acetonitrilo. El producto eluyó en ACN ~40 %. El rendimiento después del secado fue de 1,3 g (40 % durante las dos etapas); $^1$H RMN (DMSO-$d_6$) δ 1,69 (s, 3H),

1,82 - 1,95 (m, 1H), 2,52 - 2,83 (m, 3H), 3,24 (s, 3H), 5,27 (s, 2H), 5,30 (s, 2H), 7,17 - 7,35 (m, 2H), 7,39 - 7,62 (m, 5H), 10,85 (s, 1H).

Etapa 3: (S)-3-metil-3-(1-oxo-4-((4-((4-(trifluorometil)piperidin-1-il)metil)bencil)oxi)isoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona

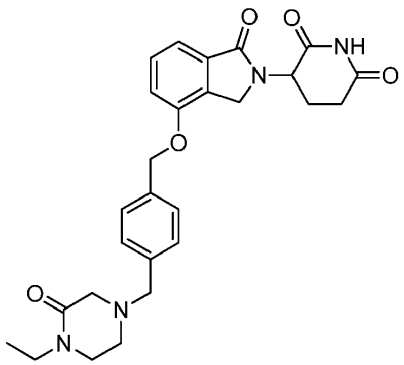
Una mezcla de metanosulfonato de (S)-4-((2-(3-metil-2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-4-iloxi)metil)bencilo (0,40 g, 0,847 mmol) y clorhidrato de 4-(trifluorometil)piperidina (0,161 g, 0,847 mmol) se enfrió a 0 ºC, y después se añadió DIEA (0,310 ml, 1,778 mmol). Después de 6 h, la reacción se evaporó al vacío, y el residuo se disolvió se repartió entre EtOAc (50 ml) y agua (50 ml), y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (50 ml). Las fracciones orgánicas combinadas se extrajeron con HCl 1 N (2 x 50 ml). Los extractos acuosos combinados se lavaron con EtOAc (50 ml), y después se hicieron básicos usando carbonato sódico acuoso al 10 %. Después, esta mezcla se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml), y los extractos combinados se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron ($MgSO_4$), y se evaporaron al vacío, proporcionando 0,39 g en forma de un sólido de color blanco, con un rendimiento del 87 %; p.f. 168-170 ºC. HPLC: Waters X-Terra, 3,9 x 150 mm, 5 µm, 1 ml/min, 240 nm, 5/95 a 95/5 de $CH_3CN$-$NH_4(HCO_2)$ al 0,1 % durante 5 min y después durante 10 min 95/5 de $CH_3CN$-$NH_4(HCO_2)$ al 0,1 %: 5,73 (100 %). $^1$H RMN (DMSO-$d_6$) δ 1,33 - 1,54 (m, 2H), 1,68 (s, 3H), 1,73 - 1,81 (m, 2H), 1,83 - 2,04 (m, 3H), 2,16 - 2,35 (m, 1H), 2,51 - 2,80 (m, 3H), 2,81 - 2,95 (m, 2H), 3,48 (s, 2H), 4,56 (d, J = 17,6 Hz, 1H), 4,68 (d, J = 17,6 Hz, 1H), 5,24 (s, 2H), 7,23 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,27 - 7,37 (m, 3H), 7,40 - 7,52 (m, 3H), 10,85 (s, 1H). $^{13}$C RMN (DMSO-$d_6$) δ 20,68, 24,24, 27,77, 28,99, 38,93, (c, J = 38,9 Hz), 45,59, 51,43, 57,18, 61,62, 69,41, 114,79, 114,81, 127,71, 127,87 (c, J = 278 Hz), 128,82, 129,74, 129,97, 133,91, 135,22, 138,18, 153,38, 167,00, 172,39, 173,47, Anál. Calc. para $C_{28}H_{30}F_3N_3O_4$ + 0,3 $H_2O$: C, 62,87 %; H, 5,77 %; N, 7,85 %; Observado: C, 62,87 %; H, 5,67 %; N, 7,86 %.

5.263 (S)-3-(4-((4-((4,4-DIMETILPIPERIDIN-1-IL)METIL)BENCILOXI)-1-OXOISOINDOLIN-2-IL)-3-METILPIPERIDIN-2,6-DIONA



Una mezcla de metanosulfonato de (S)-4-((2-(3-metil-2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-4-iloxi)metil)bencilo (0,33 g, 0,698 mmol) y clorhidrato de 4,4-dimetilpiperidina (0,105 g, 0,698 mmol) se enfrió a 0 ºC, y después se añadió DIEA (0,255 ml, 1,467 mmol). Después de 16 h, la mezcla se evaporó al vacío. El residuo se repartió entre EtOAc (100 ml) y agua (100 ml), y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (100 ml). Las fases orgánicas combinadas se extrajeron con HCl 1 N (2 x 75 ml), y los extractos combinados se lavaron con EtOAc (100 ml) y después se hicieron básicos usando carbonato sódico sólido. Después, la mezcla acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 75 ml), y los extractos combinados se lavaron con agua (100 ml), se secaron ($MgSO_4$), y se evaporaron, proporcionando el producto en forma de un sólido de color blanco, 250 mg, con un rendimiento del 73 %; p.f. 158-160 ºC. HPLC: Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 mm, 5 µm, 1 ml/min, 240 nm, gradiente de 10/90 a 90/10 de $CH_3CN$/$H_3PO_4$ al 0,1 % en 10 min y después 90/10 de $CH_3CN$/$H_3PO_4$ al 0,1 % durante 5 min: 5,79 (95,52 %). $^1$H RMN (DMSO-$d_6$) δ 0,89 (s, 6H), 1,20 - 1,38 (m, 4H), 1,68 (s, 3H), 1,81 - 1,94 (m, 1H), 2,22 - 2,41 (m, 4H), 2,53 - 2,83 (m, 3H), 3,46 (s, 2H), 4,56 (d, J = 17,6 Hz, 1H), 4,61 - 4,75 (m, J = 17,8 Hz, 1H), 5,23 (s, 2H), 7,22 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,26 - 7,37 (m, 3H), 7,38 - 7,50 (m, 3H), 10,85 (s, 1H). $^{13}$C RMN (DMSO-$d_6$) δ 20,68, 27,77, 28,04, 28,18, 28,99, 38,32, 45,59, 49,38, 57,18, 62,09, 69,45, 114,78, 114,79, 127,67, 128,79, 129,72, 129,97, 133,89, 135,03, 138,76, 153,38, 167,00, 172,39, 173,47, Anál. Calc. para $C_{29}H_{35}N_3O_4$ + 0,3 $H_2O$: C, 70,36 %; H, 7,25 %; N, 8,49 %; Observado: C, 70,41 %; H, 7,18 %; N, 8,41 %.

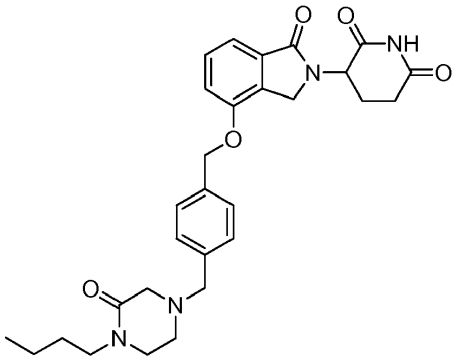
5.264 3-(4-((4-((4-ETIL-3-OXOPIPERAZIN-1-IL)METIL)BENCIL)OXI)-1-OXOISOINDOLIN-2-IL)PIPERIDIN-2,6-DIONA



Una solución de clorhidrato de 1-etilpiperazin-2-ona (83 mg, 0,496 mmol) y DIEA (0,276 ml, 1,579 mmol) en MeCN

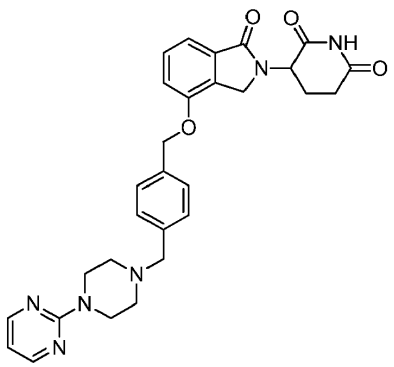
seco (5 ml, 96 mmol) se añadió a 3-(4-(4-(bromometil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona (200 mg, 0,451 mmol). La solución resultante (de color ámbar pálido) se agitó a 40 ºC durante 1 h. La mezcla se extrajo con acetato de etilo y $NaHCO_3$ 1 N. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó ($Na_2SO_4$), se filtró y se concentró al vacío para dar 3-(4-((4-((4-etil-3-oxopiperazin-1-il)metil)bencil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona en forma de un sólido de color blanco (169 mg, rendimiento del 76 %): HPLC: Waters Symmetry $C_{18}$, 5 µm, 3,9 x 150 mm, 1 ml/min, 240 nm, 15/85 de $CH_3CN/H_3PO_4$ al 0,1 %, 7,41 min (99,5 %); p.f.: 163-165 ºC; $^1$H RMN (DMSO-$d_6$) δ 1,01 (t, J = 7,2 Hz, 3H, $CH_3$), 1,87 - 2,08 (m, 1H, CHH), 2,34 - 2,48 (m, 1H, CHH), 2,52 - 2,68 (m, 3H, $CH_2$, CHH), 2,81 - 3,02 (m, 1H, CHH), 2,94 (s, 2H, $CH_2$), 3,17 - 3,31 (m, 4H, $CH_2$, $CH_2$), 3,53 (s, 2H, $CH_2$), 4,25 *(d, J* = 17,4 Hz, 1H, CHH), 4,42 *(d, J* = 17,6 Hz, 1H, CHH), 5,11 (dd, J = 5,1, 13,2 Hz, 1H, CH), 5,24 (s, 2H, $CH_2$), 7,24 - 7,40 (m, 4H, Ar), 7,41 - 7,61 (m, 3H, Ar), 10,96 (s, 1H, NH). $^{13}$C RMN (DMSO-$d_6$) δ 11,89, 22,33, 31,16, 45,07, 45,17, 48,86, 51,56, 56,81, 60,27, 69,36, 114,97, 115,22, 127,70, 128,95, 129,78, 129,93, 133,28, 135,52, 137,15, 153,48, 165,23, 167,97, 170,93, 172,78; Una señal de carbono se solapa con DMSO; LCMS: MH = 491; Anál calc. para $C_{27}H_{30}N_4O_5$ + 0,35 $H_2O$: C, 65,27; H, 6,23; N, 11,28; Observado: C, 65,27; H, 6,25; N, 11,06.

5.265 3-(4-((4-((4-BUTIL-3-OXOPIPERAZIN-1-IL)METIL)BENCIL)OXI)-1-OXOISOINDOLIN-2-IL)PIPERIDIN-2,6-DIONA



A una solución de 3-(4-(4-(bromometil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona (200 mg, 0,451 mmol) en MeCN seco (5 ml, 96 mmol), se le añadieron 1-butilpiperazin-2-ona (82 mg, 0,496 mmol) y DIEA (0,158 ml, 0,902 mmol). La solución transparente de color amarillento se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla en bruto en acetato de etilo se extrajo con $NaHCO_3$ 1 N y después con salmuera. La capa orgánica se secó ($Na_2SO_4$), se filtró y se concentró al vacío para dar 3-(4-((4-((4-butil-3-oxopiperazin-1-il)metil)bencil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona en forma de un sólido de color blanco (160 mg, rendimiento del 68 %): HPLC: Waters Symmetry $C_{18}$, 5 µm, 3,9 x 150 mm, 1 ml/min, 240 nm, 20/80 de $CH_3CN/H_3PO_4$ al 0,1 %, 6,52 min (99,5 %); p.f.: 138-140 ºC; $^1$H RMN (DMSO-$d_6$) δ 0,88 (t, J = 7,2 Hz, 3H, $CH_3$), 1,14 - 1,33 (m, 2H, $CH_2$), 1,36 - 1,55 (m, 2H, $CH_2$), 1,88 - 2,05 (m, 1H, CHH), 2,34 - 2,47 (m, 1H, CHH), 2,52 - 2,68 (m, 3H, $CH_2$, CHH), 2,80 - 3,01 (m, 3H, $CH_2$, CHH), 3,17 - 3,29 (m, 4H, $CH_2$, $CH_2$), 3,53 (s, 2H, $CH_2$), 4,25 *(d, J* = 17,6 Hz, 1H, CHH), 4,42 *(d, J* = 17,6 Hz, 1H, CHH), 5,11 (dd, J = 5,1, 13,2 Hz, 1H, CH), 5,24 (s, 2H, $CH_2$), 7,25 - 7,41 (m, 4H, Ar), 7,42 - 7,57 (m, 3H, Ar), 10,96 (s, 1H, NH); $^{13}$C RMN (DMSO-$d_6$) δ 13,64, 19,44, 22,33, 28,41, 31,16, 44,85, 45,07, 45,73, 48,88, 51,56, 56,81, 60,27, 69,36, 114,97, 115,22, 127,70, 128,95, 129,78, 129,95, 133,30, 135,53, 137,13, 153,48, 165,48, 167,97, 170,95, 172,80; LCMS: MH = 519; Anál calc. para $C_{27}H_{30}N_4O_5$ + 0,6 $H_2O$: C, 65,79; H, 6,70; N, 10,58; Observado: C, 65,76; H, 6,59; N, 10,56.

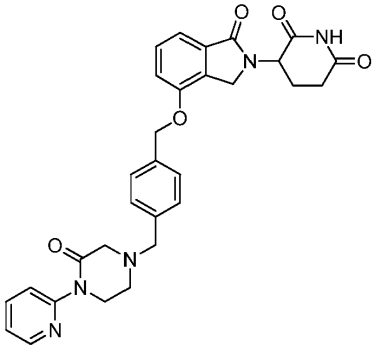
5.266 3-(1-OXO-4-((4-((4-(PIRIMIDIN-2-IL)PIPERAZIN-1-IL)METIL)BENCIL)OXI)ISOINDOLIN-2-IL)PIPERIDIN-2,6-DIONA



Una mezcla de 3-(4-(4-(bromometil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona (205 mg, 0,462 mmol) en MeCN (8 ml) se agitó a temperatura ambiente. A la solución se le añadió 2-(piperazin-1-il)pirimidina (81 mg, 0,495 mmol), seguido de DIEA (0,145 ml, 0,832 mmol). La mezcla se mantuvo a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla de reacción en bruto se diluyó con EtOAc. La capa orgánica se lavó con $NaHCO_3$ 1 N (2 x 25 ml) y salmuera y se secó

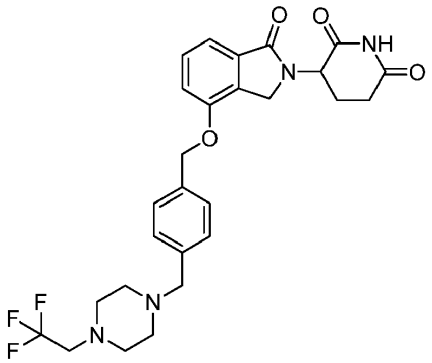
sobre $Na_2SO_4$. El disolvente se retiró al vacío para dar 3-(1-oxo-4-((4-((4-(pirimidin-2-il)piperazin-1-il)metil)bencil)oxi)isoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona en forma de un sólido de color blanco (244 mg, rendimiento del 100 %): HPLC: Waters Symmetry $C_{18}$, 5 µm, 3,9 x 150 mm, 1 ml/min, 240 nm, 20/80 de $CH_3CN/H_3PO_4$ al 0,1 %, 4,26 min (97,3 %), p.f.: 142-144 ºC; $^1$H RMN (DMSO-$d_6$) δ 1,89 - 2,06 (m, 1H, CHH), 2,41 (t, J = 4,9 Hz, 4H, $CH_2$, $CH_2$), 2,47 (s a, 1H, CHH), 2,53 - 2,63 (m, 1H, CHH), 2,83 - 2,99 (m, 1H, CHH), 3,52 (s, 2H, $CH_2$), 3,72 (t, J = 4,7 Hz, 4H, $CH_2$, $CH_2$), 4,26 (d, J = 17,6 Hz, 1H, CHH), 4,43 (d, J = 17,6 Hz, 1H, CHH), 5,11 (dd, J = 5,2, 13,1 Hz, 1H, CH), 5,24 (s, 2H, $CH_2$), 6,61 (t, J = 4,7 Hz, 1H, Pir), 7,27 - 7,39 (m, 4H, Ar), 7,42 - 7,55 (m, 3H, Ar), 8,34 (d, J = 4,7 Hz, 2H, Pir), 10,97 (s, 1H, NH). Véase ~0,15 equiv. de EtOAc en H RMN. $^{13}$C RMN (DMSO-$d_6$) δ 22,33, 31,16, 43,26, 45,07, 51,56, 52,35, 61,72, 69,39, 110,01, 114,96, 115,20, 127,64, 128,94, 129,78, 129,93, 133,30, 135,30, 137,89, 153,49, 157,82, 161,16, 167,97, 170,95, 172,80; LCMS: MH = 527; Anál calc. para $C_{29}H_{30}N_6O_4$ + 0,49 $H_2O$ + 0,15 EtOAc: C, 64,80; H, 5,91; N, 15,32; Observado: C, 64,80; H, 5,75; N, 15,32.

5.267 3-(1-OXO-4-((4-((3-OXO-4-(PIRIDIN-2-IL)PIPERAZIN-1-IL)METIL)BENCIL)OXI)ISOINDOLIN-2-IL)PIPERIDIN-2,6-DIONA



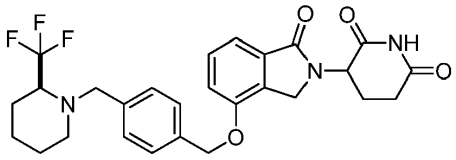
A una suspensión de (S)-(4-(4-(bromometil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona (200 mg, 0,451 mmol) y diclorhidrato de 1-(piridin-2-il)piperazin-2-ona (124 mg, 0,496 mmol) en MeCN seco (5 ml), se le añadió DIEA (0,276 ml, 1,579 mmol). Los sólidos se disolvieron con agitación para dar una solución de color amarillo que se calentó hasta 40 ºC durante 3 días. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (~150 ml) y se lavó con $NaHCO_3$ 1 N (2 x 30 ml) y salmuera. La capa orgánica transparente se secó sobre $Na_2SO_4$, se filtró y se concentró al vacío para dar un residuo vítreo. El residuo se trató con agua (30 ml) y la mezcla se sonicó extensamente para dar un sólido bien disperso que se recogió por filtración y se lavó con más cantidad de agua (~45 ml). La torta se suspendió en $Et_2O$, se trituró con la ayuda de una espátula, y después se filtró. Este proceso se repitió 4 veces (volumen de filtrado total de $Et_2O$ ~125 ml). La torta se secó por succión y después se secó en un horno de vacío para dar un sólido de color blanquecino (143 mg). El sólido se disolvió en DMF (10 ml) y se purificó usando HPLC preparativa de fase inversa. El producto se eluyó con un gradiente de acetonitrilo/agua (ácido fórmico al 0,1 % en ambas fases móviles, MeCN del 5 % al 80 % durante 20 minutos) y las fracciones se recogieron por activación de masas. Las fracciones deseadas se combinaron y se concentraron al vacío y el residuo se trató con agua y se sonicó para dar una suspensión de color blanco. El sólido se filtró y después se secó en un horno de vacío a 50 ºC durante una noche para dar 3-(1-oxo-4-((4-((3-oxo-4-(piridin-2-il)piperazin-1-il)metil)bencil)oxi)isoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona en forma de un sólido de color blanco (72 mg, rendimiento del 30 %): HPLC: Waters Symmetry $C_{18}$, 5 µm, 3,9 x 150 mm, 1 ml/min, 240 nm, 20/80 de $CH_3CN/H_3PO_4$ al 0,1 %, 4,98 min (97,9 %); p.f.: 224-226 ºC; $^1$H RMN (DMSO-$d_6$) δ 1,85 - 2,05 (m, 1H, CHH), 2,35 - 2,48 (m, 1H, CHH), 2,57 (d, J = 18,3 Hz, 1H, CHH), 2,80 (t, J = 5,0 Hz, 2H, $CH_2$), 2,84 - 3,00 (m, 1H, CHH), 3,23 (s, 2H, $CH_2$), 3,64 (s, 2H, $CH_2$), 3,87 (t, J = 5,4 Hz, 2H, $CH_2$), 4,26 (d, J = 17,6 Hz, 1H, CHH), 4,43 (d, *J* = 17,6 Hz, 1H, CHH), 5,11 (dd, *J* = 5,2, 13,1 Hz, 1H, CH), 5,25 (s, 2H, $CH_2$), 7,22 (ddd, J = 2,3, 4,9, 6,0 Hz, 1H, Ar), 7,33 (dd, J = 1,6, 7,8 Hz, 2H, Ar), 7,37 - 7,44 (m, 2H, Ar), 7,44 - 7,55 (m, 3H, Ar), 7,74 - 7,88 (m, 2H, Ar), 8,44 (dt, J = 1,4, 4,7 Hz, 1H, Ar), 10,96 (s, 1H, NH); $^{13}$C RMN (DMSO-$d_6$) δ 22,33, 31,16, 45,07, 46,11, 48,89, 51,56, 57,64, 60,09, 69,38, 114,99, 115,23, 119,62, 120,83, 127,74, 129,01, 129,80, 129,95, 133,30, 135,62, 136,99, 137,31, 147,70, 153,07, 153,48, 166,92, 167,97, 170,95, 172,80,; LCMS: MH = 540; Anál calc. para $C_{30}H_{29}N_5O$ + 0,49 $H_2O$ + 0,15 EtOAc: C, 64,80; H, 5,91; N, 15,31; Observado: C, 64,80; H, 5,75; N, 15,32.

5.268 3-(1-OXO-4-((4-((4-(2,2,2-TRIFLUOROETIL)PIPERAZIN-1-IL)METIL)BENCIL)OXI)ISOINDOLIN-2-IL)PIPERIDIN-2,6-DIONA



Un vial de reacción de 20 ml se cargó con (S)-3-(4-(4-(bromometil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona (307 mg, 0,693 mmol), 1-(2,2,2-trifluoroetil)piperazina (170 mg, 0,706 mmol), y bromuro de tetrabutilamonio catalítico (22,33 mg, 0,069 mmol). A la mezcla se le añadió MeCN seco (5 ml) seguido de DIEA (0,423 ml, 2,424 mmol). La agitación dio como resultado una solución de color amarillo transparente que se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla en bruto se repartió entre EtOAc (~150 ml) y $NaHCO_3$ 1 N (~50 ml). La capa orgánica se lavó dos veces más con $NaHCO_3$ 1 N (2 x 35 ml) y salmuera, se secó ($Na_2SO_4$), y se concentró al vacío para dar un sólido vítreo. Se añadió $Et_2O$ (~30 ml) y la mezcla se sonicó extensamente hasta que se obtuvo una suspensión bien dispersa. A la mezcla se le añadieron n-hexanos (~30 ml) con sonicación intermitente para descomponer adicionalmente los agregados sólidos restantes. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche y después se filtró en un embudo sinterizado medio con succión. El sólido residual en el matraz se transfirió a un embudo con más n-hexanos (~30 ml). El sólido se secó por succión y después se trituró con $H_2O$ (20 ml). El sólido restante se recogió en un embudo de filtro y la torta se lavó con agua (~250 ml), se secó por succión, y después se secó adicionalmente en un horno de vacío a 50 ºC para dar 3-(1-oxo-4-((4-((4-(2,2,2-trifluoroetil)piperazin-1-il)metil)bencil)oxi)isoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona en forma de un sólido de color amarillo pálido (262 mg, rendimiento del 71 %): HPLC: Waters Symmetry $C_{18}$, 5 µm, 3,9 x 150 mm, 1 ml/min, 240 nm, 22/78 de $CH_3CN/H_3PO_4$ al 0,1 %, 4,49 min (94,7 %); p.f.: 133-135 ºC; $^1$H RMN (DMSO-$d_6$) δ 1,88 - 2,05 (m, 1H, CHH), 2,22 - 2,48 (m, 5H, $CH_2$, $CH_2$, CHH), 2,52 - 2,71 (m, 5H, $CH_2$, $CH_2$, CHH), 2,82 - 3,02 (m, 1H, CHH), 3,13 (c, *J* = 10,3 Hz, 2H, $CH_2CF_3$), 3,46 (s, 2H, $CH_2N$), 4,25 (d, *J* = 17,4 Hz, 1H, lactama CHH), 4,42 (d, *J* = 17,6 Hz, 1H, lactama CHH), 5,11 (dd, *J* = 4,9, 13,2 Hz, 1H, alfa-CH), 5,22 (s, 2H, $CH_2O$), 7,26 - 7,39 (m, 4H, Ar), 7,40 - 7,56 (m, 3H, Ar), 10,97 (s, 1H, NH); $^{13}$C RMN (DMSO-$d_6$) δ 22,33, 31,16, 45,06, 51,55, 52,42, 53,06, 56,81 (c, J = 29,7 Hz, $CCF_3$), 61,56, 69,39, 114,96, 115,20, 125,90 (c, J = 280,6 Hz, $CF_3$), 127,58, 128,85, 129,78, 129,93, 133,28, 135,21, 137,95, 153,49, 167,97, 170,95, 172,80. Las señales exteriores del cuadruplete a 125,90 son demasiado débiles para observarse. LCMS: MH = 531; Anál calc. para $C_{27}H_{29}F_3N_4O_4 \cdot$+ 0,24 $H_2O$: C, 60,63; H, 5,56; N, 10,47; F, 10,66; Observado: C, 60,64; H, 5,49; N, 10,20; F, 9,56.

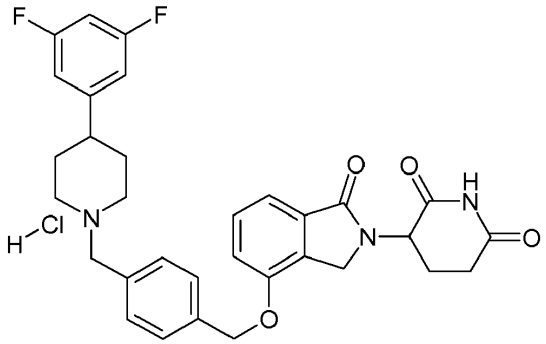
5.269 3-(1-OXO-4-((4-(((S)-2-(TRIFLUOROMETIL)PIPERIDIN-1-IL)METIL)BENCIL)OXI)ISOINDOLIN-2-IL)PIPERIDIN-2,6-DIONA



En un vial de reacción de 20 ml se disolvió (S)-3-(4-(4-(bromometil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona (350 mg, 0,790 mmol) en MeCN seco (5 m). A la solución se le añadió (S)-2-(trifluorometil)piperidina (140 mg, 0,916 mmol) seguido de DIEA (0,345 ml, 1,974 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 h y después a 70 ºC durante 8 h durante una noche. La mezcla de reacción se repartió entre EtOAc (~100 ml) y agua (~25 ml). La capa orgánica se lavó con $NaHCO_3$ 1 N (~75 ml) y salmuera, se secó ($Na_2SO_4$), y se concentró al vacío para dar un sólido de color blanco. El sólido se disolvió en DMF (8 ml), se pasó a través de un filtro de jeringa, y el filtrado se inyectó sobre HPLC preparativa de fase inversa. El producto se eluyó con un gradiente de acetonitrilo/agua (ácido fórmico al 0,1 % en ambas fases móviles, MeCN del 5 % al 95 % durante 20 minutos) y las fracciones se recogieron por activación de masas. Las fracciones deseadas se combinaron y se concentraron al vacío para retirar todo el MeCN y la mayor parte del agua, produciendo una suspensión de color blanco (~20 ml). El sólido se recogió por filtración, la torta se secó por succión, y después se secó en un horno de vacío a 50 ºC durante 5 h para dar 3-(1-oxo-4-((4-(((S)-2-(trifluorometil)piperidin-1-il)metil)bencil)oxi)isoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona en forma de un sólido de color blanco (506 mg, rendimiento del 51 %): HPLC: Waters Symmetry $C_{18}$, 5 µm, 3,9 x 150 mm, 1 ml/min, 240 nm, 45/55 de $CH_3CN/H_3PO_4$ al 0,1 %, 3,46 min (97,6 %); p.f.: 120-122; $^1$H RMN (DMSO-$d_6$) δ 1,38 - 1,63 (m, 4H, $CH_2$, $CH_2$), 1,67 - 1,90 (m, 2H, $CH_2$), 1,91 - 2,05 (m, 1H, CHH), 2,36 - 2,48 (m, 2H, CHH, CHH), 2,53 - 2,62 (m, 1H, CHH), 2,64 - 2,78 (m, 1H, CHH), 2,82 - 2,99 (m, 1H, CHH), 3,46 (ct, J = 4,9, 9,5 Hz, 1H, $CHCF_3$), 3,84 (s, 2H, $CH_2$), 4,25 (d, J = 17,4 Hz, 1H, CHH), 4,42 (d, *J* = 17,4 Hz, 1H, CHH), 5,11 (dd, *J* = 5,2, 13,1 Hz, 1H, CH), 5,23 (s, 2H, $CH_2$), 7,29 - 7,39 (m, 4H, Ar), 7,41 - 7,54 (m, 3H, Ar), 10,97 (s, 1H, NH); $^{13}$C RMN (DMSO-$d_6$) δ 19,64, 22,31, 22,94,

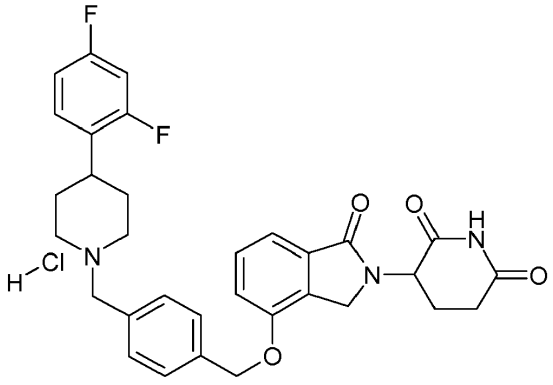
31,16, 45,06, 46,15, 51,55, 58,03 (c, J = 24,2 Hz, $CCF_3$), 57,84, 69,39, 114,94, 115,20, 126,02, 127,70, 128,14, 129,78, 129,87, 129,95, 133,28, 135,25, 139,12, 153,49, 167,97, 170,95, 172,80. El cuadruplete de $CF_3$ no está asignado. No se observa una señal de carbono en la región alifática; posiblemente solapada con otra señal; LCMS: MH = 516; Anál calc. para $C_{27}H_{28}F_3N_3O_4 \cdot$+ 0,5 $H_2O$: C, 61,83; H, 5,57; N, 8,01; F, 10,87; Observado: C, 61,92; H, 5,48; N, 7,94; F, 10,08.

5.270 3-(4-{4-[4-(3,5-DIFLUORO-FENIL)-PIPERIDIN-1-ILMETIL]-BENCILOXI}-1-OXO-1,3-DIHIDRO-ISOINDOL-2-IL)-PIPERIDIN-2,6-DIONA, CLORHIDRATO



A la solución en $CH_2Cl_2$ de 3-(4-(4-(bromometil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona (350 mg, 0,790 mmol) se le añadieron DIPEA (0,414 ml, 2,369 mmol) y 4-(3,5-difluorofenil)piperidina (156 mg, 0,790 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche, se añadió agua (20 ml) y se extrajo. La capa orgánica se concentró y el sólido resultante se purificó sobre una columna de gel de sílice eluida con $CH_2Cl_2$/MeOH para dar un sólido de color blanco. El sólido se disolvió en $CH_2Cl_2$ (20 ml) y a éste se le añadieron 3 ml de HCl (2,0 M en éter). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La suspensión resultante se filtró para dar 3-(4-{4-[4-(3,5-difluoro-fenil)-piperidin-1-ilmetil]-benciloxi}-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piperidin-2,6-diona, clorhidrato en forma de un sólido de color blanco (0,27 g, 61 %). Punto de fusión: 281-283 ºC. LC-MS m/e = 560. HPLC Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 mm, 5 micrómetros, 1 ml/min, 240 nm, gradiente de 5/95 a 5/95 de $CH_3CN/H_3PO_4$ al 0,1 % en $H_2O$ durante 5 min y mantenimiento a 95/5 durante 5 min: 7,05 min (98,6 %). $^1$H RMN (DMSO-$d_6$) δ 1,89 - 2,14 (m, 5H, $CH_2$, $CH_2$, CHH), 2,36 - 2,45 (m, 1H, CHH), 2,55 - 2,64 (m, 1H, CHH), 2,79 - 2,95 (m, 2H, CHH), 2,95 - 3,10 (m, J = 18,5 Hz, 2H, $CH_2$), 3,42 (d, J = 11,9 Hz, 2H, $CH_2$), 4,22 - 4,50 (m, 4H, $CH_2$, $CH_2$), 5,12 (dd, J = 5,1, 13,2 Hz, 1H, NCH), 5,31 (s, 2H, $CH_2$), 6,96 (dd, J = 2,1, 8,9 Hz, 2H, Ar), 7,04 - 7,16 (m, 1H, Ar), 7,29 - 7,38 (m, 2H, Ar), 7,43 - 7,54 (m, 1H, Ar), 7,55 - 7,69 (m, 4H, Ar), 10,66 (s a, 1H, HCl), 10,97 (s, 1H, NH). $^{13}$C RMN (DMSO-$d_6$) δ 22,40, 29,02, 31,21, 38,24, 45,09, 51,30, 51,61, 58,65, 69,03, 101,73, 102,06, 102,40, 109,69, 109,79, 109,91, 110,01, 115,00, 115,39, 127,85, 128,03, 129,36, 129,85, 129,98, 131,09, 131,63, 133,38, 138,07, 148,79, 148,91, 153,37, 160,92, 164,00, 164,17, 167,96, 170,98, 172,83; Anál calc. para $C_{32}H_{31}F_2N_3O_4HCl$+1,3 $H_2O$, C: 62,04; H: 5,63 %; N: 6,78 %; Observado: C: 61,73; H: 5,56 %; N: 6,72 %.

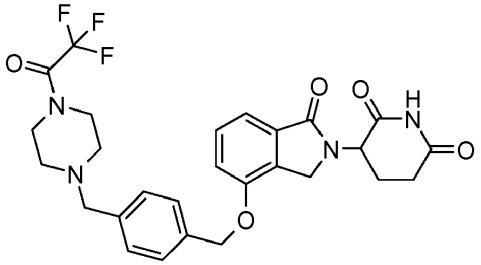
5.271 CLORHIDRATO DE 3-(4-{4-[4-(2,4-DIFLUORO-FENIL)-PIPERIDIN-1-ILMETIL]-BENCILOXI}-1-OXO-1,3-DIHIDRO-ISOINDOL-2-IL)-PIPERIDIN-2,6-DIONA



A la solución en $CH_2Cl_2$ de 3-(4-(4-(bromometil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona (350 mg, 0,790 mmol) y 4-(2,4-difluorofenil)piperidina (171 mg, 0,869 mmol) se añadió N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (0,422 ml, 2,369 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Se añadió agua (15 ml) a la mezcla de reacción y se extrajo. La capa orgánica se concentró y el sólido se disolvió en $CH_2Cl_2$. A la solución se le añadió HCl (2 ml, 2,0 M en éter) y se agitó durante 1 horas. La suspensión se filtró para dar clorhidrato de 3-(4-{4-[4-(2,4-Difluoro-fenil)-piperidin-1-ilmetil]-benciloxi}-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piperidin-2,6-diona en forma de un sólido de color blanco (0,18 g, 40 %). Punto de fusión: 274-276 ºC. LC-MS m/e = 560. HPLC Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 mm, 5 micrómetros, 1 ml/min, 240 nm, gradiente de 5/95 a 5/95 de $CH_3CN/H_3PO_4$ al 0,1 % en $H_2O$ durante 5

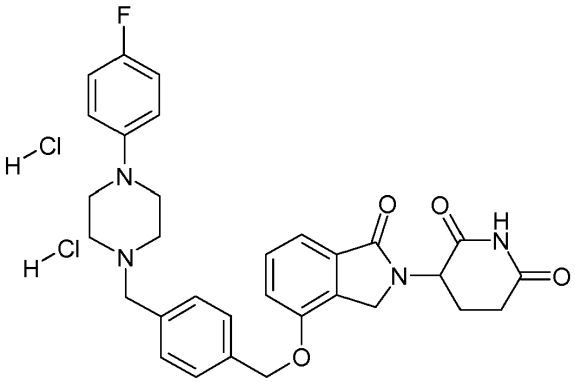
min y mantenimiento a 95/5 durante 5 min:7,03 min (94 %). $^1$H RMN (DMSO-$d_6$) δ 1,81 - 2,21 (m, 5H, $CH_2$, $CH_2$, CH), 2,35 - 2,48 (m, 1H, CHH), 2,53 - 2,66 (m, 1H, CHH), 2,82 - 2,99 (m, 1H, CHH), 3,09 (d, J = 10,0 Hz, 3H, $CH_2$, CHH), 3,42 (d, J = 11,7 Hz, 2H, $CH_2$), 4,22 - 4,50 (m, 4H, $CH_2$,$CH_2$), 5,12 (dd, J = 4,9, 13,2 Hz, 1H, CHN), 5,31 (s, 2H, $CH_2$), 7,04 - 7,15 (m, 1H, Ar), 7,16 - 7,27 (m, 1H, Ar), 7,27 - 7,37 (m, 2H, Ar), 7,44 - 7,54 (m, 1H, Ar), 7,56 - 7,67 (m, 3H, Ar), 10,52 (s a, 1H, HCl), 10,97 (s, 1H, NH); $^{13}$C RMN (DMSO-$d_6$) δ 22,40, 28,37, 31,21, 32,04, 45,09, 51,48, 51,61, 58,84, 69,03, 103,60, 103,95, 104,30, 111,58, 111,83, 115,00, 115,39, 127,85, 128,73, 128,85, 128,93, 129,36, 129,85, 129,98, 131,62, 133,38, 138,09, 153,37, 161,62, 167,96, 170,98, 172,83; Anál calc. para $C_{32}H_{31}F_2N_3O_4$ HCl+0,8 $H_2O$; C: 62,96 %; H: 5,55 %; N: 6,88 %; Observado: C: 62,83 %, H: 5,38 %; N: 6,87 %.

5.272 3-(1-OXO-4-{4-[4-(2,2,2-TRIFLUORO-ACETIL)-PIPERAZIN-1-ILMETIL]-BENCILOXI}-1,3-DIHIDRO-ISOINDOL-2-IL)-PIPERIDIN-2,6-DIONA



A la solución agitada de 3-(4-(4-(bromometil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona (300 mg, 0,68 mmol) en DCM (7 ml) a temperatura ambiente se le añadió la solución de 2,2,2-trifluoro-1-(piperazin-1-il)etanona (185 mg, 1,0 mmol) en DCM (1 ml) seguido de la adición de DIPEA (0,236 ml, 1,4 mmol). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 7,5 h y la reacción se completó en su mayor parte. A la mezcla de reacción se le añadieron DCM (30 ml) y agua (20 ml). La mezcla se extrajo. La capa orgánica se secó por $MgSO_4$ y se concentró al vacío. El residuo se purificó por ISCO para dar un sólido de color blanco que se purificó adicionalmente agitándose en EtOAc (3 ml) para dar 3-(1-Oxo-4-{4-[4-(2,2,2-trifluoro-acetil)-piperazin-1-ilmetil]-benciloxi}-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piperidin-2,6-diona en forma de un sólido de color blanco (180 mg, rendimiento del 49 %). HPLC: Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 mm, 5 µm, 1 ml/min, 240 nm, 20/80, ($CH_3CN$/$H_3PO_4$ al 0,1 %), 5,21 min (99,9 %); p.f.: 125-127 ºC; $^1$H RMN (DMSO-$d_6$) δ 1,91 - 2,05 (m, 1H, CHH), 2,38 - 2,48 (m, 5H, CHH, $CH_2$, $CH_2$), 2,53 - 2,65 (m, 1H, CHH), 2,85 - 3,01 (m, 1H, CHH), 3,47 - 3,70 (m, 6H, $CH_2$, $CH_2$, $CH_2$), 4,17 - 4,55 (m, 2H, CHH, CHH), 5,11 (dd, *J* = 5,1, 13,2 Hz, 1H, CHH), 5,23 (s, 2H, $CH_2$), 7,33 (dd, *J* = 4,1, 7,8 Hz, 4H, Ar), 7,40 - 7,56 (m, 3H, Ar), 10,97 (s, 1H, NH); $^{13}$C RMN (DMSO-$d_6$) δ 21,82, 30,65, 42,42, 44,54, 44,81, 51,02, 51,14, 51,81, 60,57, 68,81, 114,43, 114,70, 127,15, 128,45, 129,28, 129,41, 132,78, 134,93, 136,90, 152,96, 167,46, 170,44, 172,29; LCMS MH = 545; Anál. Calc. para $C_{27}H_{27}F_3N_4O_5$+0,3$H_2O$: C, 58,97; H, 5,06; N, 10,19; Observado: C, 58,85; H, 4,82; N, 10,03.

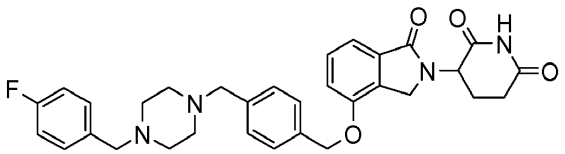
5.273 3-(4-{4-[4-(4-FLUORO-FENIL)-PIPERAZIN-1-ILMETIL]-BENCILOXI}-1-OXO-1,3-DIHIDRO-ISOINDOL-2-IL)-PIPERIDIN-2,6-DIONA, DICLORHIDRATO



A la solución en $CH_2Cl_2$ de 3-(4-(4-((4-(4-fluorofenil)piperazin-1-il)metil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona (0,23 g, 0,424 mmol) y 1-(4-fluorofenil)piperazina (142 mg, 0,790 mmol) se le añadió N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (422 µl, 2,369 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. A la mezcla de reacción se le añadió agua (15 ml) y se extrajo. La capa orgánica se concentró y el sólido resultante se disolvió en $CH_2Cl_2$ (35 ml) y se añadió gota a gota HCl 2 M en éter. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La suspensión se filtró para dar 3-(4-{4-[4-(4-fluoro-fenil)-piperazin-1-ilmetil]-benciloxi}-1-oxo-1, 3-dihidro-isoindol-2-il)-piperidin-2,6-diona, diclorhidrato en forma de un sólido de color blanco (230 mg, 54 %). Punto de fusión: 191-193 ºC. LC-MS m/e = 543. HPLC Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 mm, 5 micrómetros,1 ml/min, 240 nm, gradiente de 5/95 a 5/95 de $CH_3CN$/$H_3PO_4$ al 0,1 % en $H_2O$ durante 5 min y mantenimiento a 95/5 durante 5 min: 6,67 min (96 %). $^1$H RMN (DMSO-$d_6$) δ 1,80 - 2,09 (m, 1H, CHH), 2,36 - 2,45 (m, *J* = 4,3 Hz, 1H, CHH), 2,58 (d, *J* = 18,5 Hz, 1H, CHH), 2,81 - 3,00 (m, 1H, CHH), 3,16 (d, *J* = 8,9 Hz, 4H, $CH_2$,$CH_2$), 3,34 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H, $CH_2$), 3,63 - 3,80 (m, 2H,

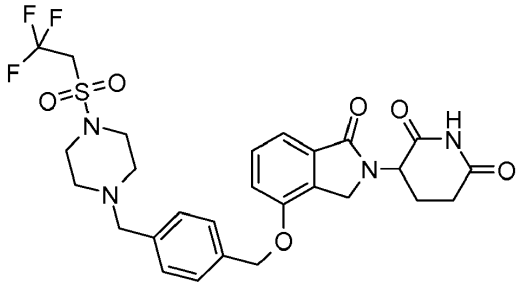
$CH_2$), 4,15 - 4,62 (m, 4H, $CH_2$, $CH_2$), 5,12 (dd, J = 5,1, 13,2 Hz, 1H, CHN), 5,30 (s, 2H, $CH_2$), 6,89 - 7,06 (m, 2H, Ar), 7,04 - 7,16 (m, 2H, Ar), 7,26 - 7,42 (m, 2H, Ar), 7,42 - 7,55 (m, 1H, Ar), 7,54 - 7,64 (m, 2H, Ar), 7,64 - 7,79 (m, 2H, Ar), 10,97 (s, 1H, nh), 11,46 (s a, 1H, HCl); $^{13}$C RMN (DMSO-$d_6$) δ 22,39, 31,21, 45,10, 45,91, 50,16, 51,61, 58,05, 69,03, 114,98, 115,36, 115,65, 117,78, 117,88, 127,85, 129,24, 129,85, 130,00, 131,69, 133,37, 138,06, 146,34, 153,37, 154,99, 158,12, 167,98, 170,96, 172,83; Anál calc. para $C_{31}H_{31}FN_4O_4$ +1,8 HCl + 2$H_2O$: C: 57,79 %; H: 5,76 %; N: 8,70 %; Cl: 9,90 %; Observado: C: 57,61 %, H: 5,64 %; N: 8,60 %, Cl: 9,54 %.

5.274 3-(4-{4-[4-(4-FLUORO-BENCIL)-PIPERAZIN-1-ILMETIL]-BENCILOXI}-1-OXO-1,3-DIHIDRO-ISOINDOL-2-IL)-PIPERIDIN-2,6-DIONA



A la solución en $CH_3CN$ (10 ml) de 3-(4-(4-(bromometil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona (0,40 g, 0,902 mmol) se le añadieron 1-(4-fluorobencil)piperazina (0,193 g, 0,993 mmol) y N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (0,298 ml, 1,805 mmol). La solución se agitó a temperatura ambiente durante dos horas. Se añadió agua (20 ml) a la solución de reacción y se extrajo con cloruro de metileno (2 x 30 ml), se lavó con salmuera, se evaporó y el sólido blanquecino se purificó por columna de gel de sílice (MeOH/$CH_2Cl_2$) para dar 3-(4-{4-[4-(4-Fluoro-bencil)-piperazin-1-ilmetil]-benciloxi}-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piperidin-2,6-diona en forma de un sólido de color blanco (0,336 g, rendimiento del 66,9 %); p.f., 222-224 ºC. HPLC: Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 mm, 5 µm, 1 ml/min, 240 nm, gradiente de 10/90 a 95/05 en 5 min, isocrática a 95/05 durante 5 min ($CH_3CN$/$H_3PO_4$ al 0,1 %), 4,67 min (97,01 %). $^1$H RMN (DMSO-$d_6$) δ 1,92 - 2,04 (m, 1H, CHH), 2,20 - 2,47 (m, 8H, 2CHH, 3$CH_2$), 2,55 - 2,66 (m, 1H, CHH), 2,82 - 3,01 (m, 1H, CHH), 3,30 - 3,35 (m, 2H, $CH_2$), 3,45 (s, 2H, $CH_2$), 4,19 - 4,47 (m, 2H, $CH_2$), 5,11 (dd, *J* = 5,1, 13,2 Hz, 1H, NCH), 5,22 (s, 2H, $CH_2$), 7,07 - 7,17 (m, 2H, Ar), 7,26 - 7,37 (m, 6H, Ar), 7,40 - 7,53 (m, 3H, Ar), 10,97 (s, 1H, NH). $^{13}$C RMN (DMSO-$d_6$) δ 22,36, 31,21, 45,10, 51,59, 52,48, 52,58, 61,08, 61,71, 69,44, 114,68, 114,95, 115,23, 127,62, 128,86, 129,81, 129,95, 130,55 (d, $J_{C-F}$=10), 133,31, 134,37, 135,19, 138,12, 153,51, 161,17(d, $J_{C-F}$ = 250), 168,01, 170,96, 172,82. LC/MS m/e = 557. Anál calc. para $C_{32}H_{33}N_4O_4F$: C, 69,05; H, 5,98; N, 10,07, Observado: C, 68,93; H, 5,99; N, 10,01.

5.275 3-(1-OXO-4-{4-[4-(2,2,2-TRIFLUORO-ETANOSULFONIL)-PIPERAZIN-1-ILMETIL]-BENCILOXI}-1,3-DIHIDRO-ISOINDOL-2-IL)-PIPERIDIN-2,6-DIONA



Etapa 1: Éster terc-butílico del ácido 4-(2,2,2-trifluoro-etanosulfonil)-piperazin-1-carboxílico

A la solución agitada de piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (0,850 g, 4,56 mmol) y TEA (0,76 ml, 5,48 mmol) en THF (10 ml) a 0 ºC se le añadió cloruro de 2,2,2-trifluoroetano sulfonilo (1,0 g, 5,48 mmol) en THF (0,5 ml). La suspensión resultante se agitó a 0 ºC durante 1,5 h y la mezcla de reacción se diluyó por EtOAC (30 ml). La mezcla se lavó con agua (15 ml), HCl (1 N, ac., 15 ml) y $NaHCO_3$ (15 ml) y salmuera (20 ml). La capa orgánica se secó por $MgSO_4$ y se concentró al vacío para dar éster terc-butílico del ácido 4-(2,2,2-Trifluoro-etanosulfonil)-piperazin-1-carboxílico en forma de un sólido de color blanco (1,3 g, rendimiento del 86 %). El compuesto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. $^1$H RMN (DMSO-$d_6$) δ 1,41 (s, 9H, tButilo), 3,12 - 3,26 (m, 4H, $CH_2$, $CH_2$), 3,36 - 3,48 (m, 4H, $CH_2$, $CH_2$), 4,52 (c, *J* = 10,1 Hz, 2H, $CH_2$); LCMS MH (sin boc) = 233.

Etapa 2: 1-(2,2,2-Trifluoro-etanosulfonil)-piperazina

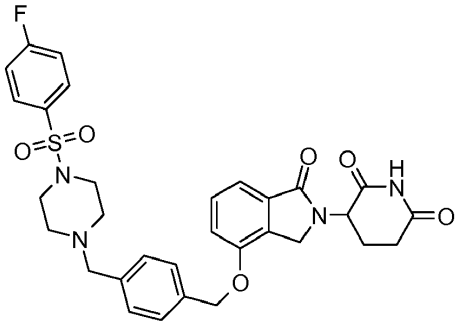
A la solución agitada de 4-(2,2,2-trifluoroetilsulfonil)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (1,3 g, 3,9 mmol) en DCM (20 ml) a temperatura ambiente se le añadió TFA (3,0 ml, 39,1 mmol). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente 15 h y la mezcla de reacción se diluyó por DCM (30 ml) y se añadió lentamente $NaHCO_3$ (sat., ac., 15 ml) para controlar la emisión de gas. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 10 min y se repartió. La capa orgánica se lavó con $NaHCO_3$ (sat., ac., 5 ml) y salmuera (20 ml). La capa acuosa combinada se extrajo con DCM (4 x 40 ml). Las capas combinadas se secaron por $MgSO_4$ y se concentraron al vacío para dar 1-(2,2,2-Trifluoroetanosulfonil)-piperazina en forma de un sólido de color blanco (930 mg, rendimiento en bruto del 102 %). $^1$H RMN (DMSO-$d_6$) δ 2,41 (s a, 1H, NH), 2,64 - 2,85 (m, 4H, $CH_2$, $CH_2$), 3,02 - 3,20 (m, 4H, $CH_2$, $CH_2$), 4,46 (c, J = 10,2

Hz, 2H, $CH_2$); LCMS MH = 233.

Etapa 3: 3-(1-Oxo-4-{4-[4-(2,2,2-trifluoro-etanosulfonil)-piperazin-1-ilmetil]-benciloxi}-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piperidin-2,6-diona

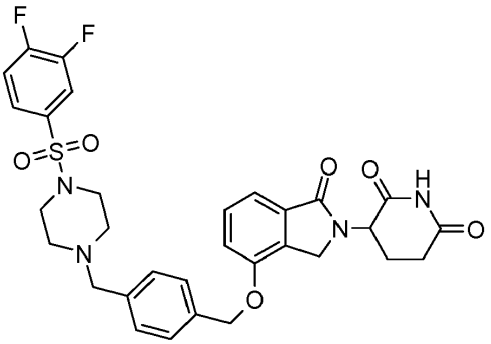
A la mezcla agitada de 3-(4-(4-(bromometil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona (350 mg, 0,79 mmol) y 1-(2,2,2-trifluoroetilsulfonil) piperazina (183 mg, 0,79 mmol) en DCM (10 ml) se le añadió DIPEA (0,28 ml, 1,56 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. La mezcla de reacción se diluyó por DCM (30 ml) y la solución se lavó con agua (20 ml) y salmuera (20 ml). La capa orgánica se secó por $MgSO_4$ y se concentró al vacío. El residuo se purificó por ISCO para dar un sólido tipo vidrio. El sólido se purificó adicionalmente agitándose en acetonitrilo (2 ml) y éter dietílico (30 ml) para dar 3-(1-Oxo-4-{4-[4-(2,2,2-trifluoro-etanosulfonil)-piperazin-1-ilmetil]-benciloxi}-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piperidin-2,6-diona en forma de un sólido de color blanco (277 mg, rendimiento del 59 %). HPLC: Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 mm, 5 µm, 1 ml/min, 240 nm, 25/75, ($CH_3CN/H_3PO_4$ al 0,1 %), 3,10 min (99,2 %); 213-215 ºC (en el laboratorio); $^1$H RMN (DMSO-$d_6$) δ 1,91 - 2,05 (m, 1H, CHH), 2,45 (d, *J* = 8,7 Hz, 5H, $CH_2$, $CH_2$, CHH), 2,53 - 2,63 (m, 1H, CHH), 2,83 - 2,99 (m, 1H, CHH), 3,17 - 3,27 (m, 4H, $CH_2$, $CH_2$), 3,53 (s, 2H, $CH_2$), 4,25 (d, *J* = 17,4 Hz, 1H, CHH), 4,36 - 4,58 (m, 3H, $CH_2$, CHH), 5,11 (dd, *J* = 5,0, 13,1 Hz, 1H, CHH), 5,23 (s, 2H, $CH_2$), 7,33 (d, *J* = 7,6 Hz, 4H, Ar), 7,39 - 7,53 (m, 3H, Ar), 10,97 (s, 1H, NH); $^{13}$C RMN (DMSO-$d_6$) δ 22,34, 31,18, 45,06, 45,15, 50,02 (c, J = 29,2 Hz, $CF_3$), 51,56, 51,81, 61,10, 69,36, 114,97, 115,22, 123,22 (c, J = 275,2 Hz, $CF_3$), 127,67, 128,91, 129,80, 129,93, 133,30, 135,43, 137,57, 153,48, 167,97, 170,96, 172,81; LCMS MH = 595; Anál. Calc. para $C_{27}H_{29}F_3N_4O_6S$ +0,5$H_2O$: C, 53,73; H, 5,01; N, 9,28; Observado: C, 53,67; H, 5,03; N, 9,17.

5.276 3-(4-{4-[4-(4-FLUORO-BENCENOSULFONIL)-PIPERAZIN-1-ILMETIL]-BENCILOXI}-1-OXO-1,3-DIHIDRO-ISOINDOL-2-IL)-PIPERIDIN-2,6-DIONA



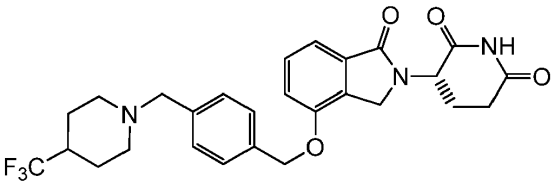
A la solución agitada de 3-(4-(4-(bromometil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona (330 mg, 0,7 mmol) en DCM (10 ml) se le añadieron 1-(4-fluoro fenilsulfonil)piperazina (236 mg, 0,97 mmol) y DIPEA (0,26 ml, 1,5 mmol). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 20 h y después se añadieron DCM (20 ml) y agua (20 ml). La mezcla se extrajo y la capa orgánica se lavó con salmuera (20 ml). La capa orgánica se secó por $MgSO_4$ y se concentró al vacío. El residuo se purificó por ISCO para dar un sólido de color blanco. El sólido se purificó adicionalmente agitándose en acetonitrilo y éter dietílico para dar 3-(4-{4-[4-(4-Fluoro-benceno sulfonil)-piperazin-1-ilmetil]-benciloxi}-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piperidin-2,6-diona en forma de un sólido de color blanco (245 mg, rendimiento del 54 %). HPLC: Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 mm, 5 µm, 1 ml/min, 240 nm, 25/75, ($CH_3CN/H_3PO_4$ al 0,1 %), 4,70 min (98,9 %); p.f.:192-194 ºC; $^1$H RMN (DMSO-$d_6$) δ 1,91 - 2,04 (m, 1H, CHH), 2,34 - 2,47 (m, 5H, $CH_2$, $CH_2$, CHH), 2,53 - 2,63 (m, 1H, CHH), 2,82 - 3,01 (m, 5H, CHH, $CH_2$, $CH_2$), 3,47 (s, 2H, $CH_2$), 4,24 (d, *J* = 17,6 Hz, 1H, CHH), 4,40 (d, *J* = 17,6 Hz, 1H, CHH), 5,08 (dd, *J* = 4,9, 8,1 Hz, 1H, CHH), 5,21 (s, 2H, $CH_2$), 7,25 (d, 2H, Ar), 7,29 - 7,34 (m, 2H, Ar), 7,40 (d, *J* = 7,9 Hz, 2H, Ar), 7,44 - 7,56 (m, 3H, Ar), 7,73 - 7,87 (m, 2H, Ar), 10,96 (s, 1H, NH); $^{13}$C RMN (DMSO-$d_6$) δ 22,33, 31,16, 45,04, 45,90, 51,33, 51,53, 60,95, 69,31, 114,93, 115,20, 116,60 (d, J = 23,25 Hz, Ar), 127,63, 128,79, 129,78, 129,90, 130,60 (d, J = 9,75 Hz, Ar), 131,17, 133,27, 135,34, 137,51, 153,45, 162,62 (d, J = 249,75 Hz, Ar), 167,97, 170,96, 172,81; LCMS MH = 607; Anál. Calc. para $C_{31}H_{31}FN_4O_6S$ +0,6$H_2O$:C, 60,30; H, 5,26; N, 9,07; Observado: C, 60,18; H, 5,18; N, 9,09.

5.277 3-(4-{4-[4-(3,4-DIFLUORO-BENCENOSULFONIL)-PIPERAZIN-1-ILMETIL]-BENCILOXI}-1-OXO-1,3-DIHIDRO-ISOINDOL-2-IL)-PIPERIDIN-2,6-DIONA



A la mezcla agitada de 3-(4-(4-(bromometil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona (350 mg, 0,79 mmol) y 1-(3,4-difluorofenilsulfonil) piperazina (269 mg, 1,0 mmol) en DCM (10 ml) se le añadió DIPEA (0,25 ml, 1,6 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. La mezcla de reacción se diluyó por DCM (30 ml) y la solución se lavó con agua (20 ml) y salmuera (2 x 20 ml). La capa orgánica se secó por $MgSO_4$ y se filtró. El filtrado se concentró al vacío. Y el residuo se purificó por ISCO para dar un sólido de color blanco. El sólido se purificó adicionalmente agitándose en acetonitrilo y éter dietílico para dar 3-(4-{4-[4-(3,4-Difluoro-bencenosulfonil)-piperazin-1-ilmetil]-benciloxi}-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piperidin-2,6-diona en forma de un sólido de color blanco (296 mg, rendimiento del 60 %). HPLC: Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 mm, 5 µm, 1 ml/min, 240 nm, 25/75, ($CH_3CN/H_3PO_4$ al 0,1 %), 6,70 min (99,9 %); p.f.: 225-227 ºC; $^1$H RMN (DMSO-$d_6$) δ 1,91 - 2,04 (m, 1H, CHH), 2,35 - 2,47 (m, 5H, CHH, $CH_2$, $CH_2$), 2,53 - 2,63 (m, 1H, CHH), 2,82 - 3,02 (m, 5H, CHH, $CH_2$, $CH_2$), 3,48 (s, 2H, $CH_2$), 4,24 (d, *J* = 17,4 Hz, 1H, CHH), 4,40 (d, *J* = 17,6 Hz, 1H, CHH), 5,11 (dd, *J* = 5,1, 13,2 Hz, 1H, CHH), 5,21 (s, 2H, $CH_2$), 7,26 (d, *J* = 7,9 Hz, 2H, Ar), 7,30 (d, *J* = 3,0 Hz, 1H, Ar), 7,33 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H, Ar), 7,41 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H, Ar), 7,48 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H, Ar), 7,62 (dd, *J* = 2,0, 4,1 Hz, 1H, Ar), 7,73 (dd, *J* = 7,7, 10,2 Hz, 1H, Ar), 7,84 (ddd, *J* = 2,1, 7,5, 9,7 Hz, 1H, Ar), 10,97 (s, 1H, NH); $^{13}$C RMN (DMSO-$d_6$) δ 22,34, 31,16, 45,03, 45,90, 51,30, 51,53, 60,92, 69,31, 114,93, 115,20, 17,45 (d, J = 19,5, CF), 118,84(d, J = 17,2, CF), 125,43, 127,63, 128,81, 129,78, 129,90, 132,11, 133,28, 135,35, 137,50, 149,25 (dd, J = 228,0 Hz, J = 12,0 Hz), 152,60 (dd, J = 230,2 Hz, J = 13,5 Hz), 153,43, 167,97, 170,96, 172,83; LCMS MH = 625; Anál. Calc. para $C_{31}H_{30}F_2N_4O_6S$: C, 59,61; H, 4,84; N, 8,97; Observado: C, 59,34; H, 4,72; N, 8,88.

5.278 (S)-3-(1-OXO-4-((4-((4-(TRIFLUOROMETIL)PIPERIDIN-1-IL)METIL)BENCIL)OXI)ISOINDOLIN-2-IL)PIPERIDIN-2,6-DIONA

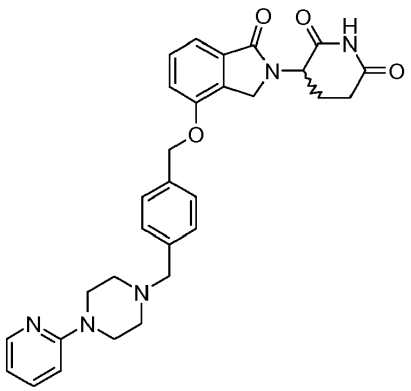


A una suspensión de (S)-3-(4-(4-(bromometil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona (1 g, 2,256 mmol) en MeCN (20 ml) a 0 ºC, se le añadió clorhidrato de 4-(trifluorometil)piperidina (0,470 g, 2,481 mmol). Se añadió inmediatamente DIEA (0,788 ml, 4,51 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 0 ºC durante 3 h. Se añadió bromuro de tetrabutilamonio (0,036 g, 0,113 mmol) a la mezcla de reacción y la agitación continuó durante 1 h a 0 ºC después a temperatura ambiente durante ~18 h. La suspensión de reacción se concentró a sequedad al vacío para dar ~1,2 g de un sólido de color amarillo. Este sólido se repartió entre EtOAc (~250 ml) y $NaHCO_3$ ac. 1 N (~100 ml). La capa orgánica se lavó con 100 ml más de $NaHCO_3$ 1 N, agua (~25 ml), y salmuera (~50 ml). La solución se secó sobre $Na_2SO_4$, se filtró y se concentró en un evaporador rotatorio para dar un volumen mínimo de EtOAc (~5-7 ml) a 40 ºC al primer signo de turbidez. El matraz se retiró del evaporador rotatorio y se dejó en reposo a temperatura ambiente. Se formaron más sólidos después de un periodo de reposo.

Se añadió un volumen igual de MTBE (5-7 ml) a la suspensión. La mezcla se agitó y después se filtró en un embudo sinterizado fino de 30 ml con succión. Se usó más cantidad de MTBE para lavar la torta y transferir el sólido residual del matraz (~25 ml). La torta se secó por succión y después se puso en un horno de vacío durante una noche a 50 ºC para dar 850 mg (rendimiento del 73 %) de un sólido de color blanco a crema claro. Para eliminar los disolventes residuales no deseados (EtOAc y MTBE), se realizó una segunda recristalización en MeCN caliente/agua. El sólido se recogió en un embudo sinterizado fino, se lavó con agua (~25 ml), y la torta se secó en un horno de vacío a 60 ºC durante una noche para dar (S)-3-(1-oxo-4-((4-((4-(trifluorometil)piperidin-1-il)metil)bencil)oxi)isoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona en forma de un sólido de color blanco (485 mg, recuperación al 61 %): HPLC: Waters Symmetry $C_{18}$, 5 µm, 3,9 x 150 mm, 1 ml/min, 240 nm, 20/80 de $CH_3CN/H_3PO_4$ al 0,1 %, 6,33 min (99,0 %); HPLC quiral: Chiral Technologies, columna analítica AGP, 99 % de e.e. por comparación con una muestra racémica sintetizada previamente; p.f.: 158-160 ºC; $^1$H RMN (DMSO-$d_6$) δ 1,33 - 1,56 (m, 2H, CHH, CHH), 1,67 - 1,84 (m, 2H, CHH, CHH), 1,86 - 2,09 (m, 3H, CHH, $CH_2$), 2,14 - 2,34 (m, 1H, CH), 2,35 - 2,48 (m, 1H, CHH), 2,53 - 2,64 (m, 1H, CHH), 2,78 - 3,00 (m, 3H, $CH_2$, CHH), 3,48 (s a, 2H, $CH_2$), 4,25 (d, *J* = 17,4 Hz, 1H, CHH), 4,42 *(d, J* = 17,6 Hz, 1H, CHH),

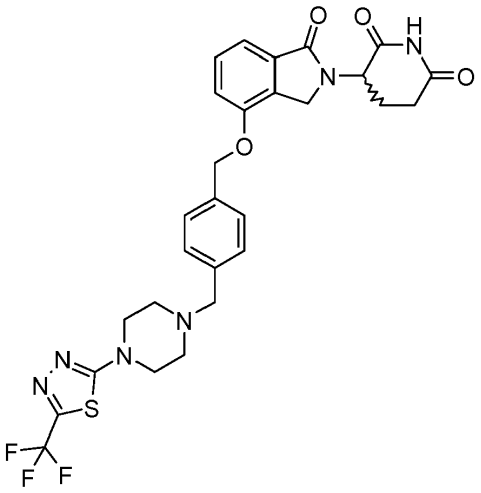
5,11 (dd, J = 5,0, 13,3 Hz, 1H, CH), 5,23 (s, 2H, $CH_2$), 7,25 - 7,39 (m, 4H, Ar), 7,40 - 7,55 (m, 3H, Ar), 10,97 (s, 1H, NH); $^{13}$C RMN (DMSO-$d_6$) δ 22,34, 24,21, 31,18, 45,06, 51,37, 51,56, 61,59, 69,38, 114,96, 115,22, 127,72 (c, *J* = 280,6 Hz, $CF_3$), 127,64, 128,81, 129,78, 129,93, 133,30, 135,22, 138,12, 153,48, 167,97, 170,95, 172,80. $CF_3C$ se solapa con DMSO y no se observa; LCMS: MH = 516; Anál calc. para $C_{27}H_{28}F_3N_3O_4$ + 0,5 $H_2O$: C, 61,83; H, 5,57; N, 8,01; F, 10,87; Observado: C, 61,81; H, 5,40; N, 8,06; F, 10,51.

5.279 3-{1-OXO-4-[4-(4-PIRIDIN-2-IL-PIPERAZIN-1-ILMETIL)-BENCILOXI]-1,3-DIHIDRO-ISOINDOL-2-IL}-PIPERIDIN-2,6-DIONA



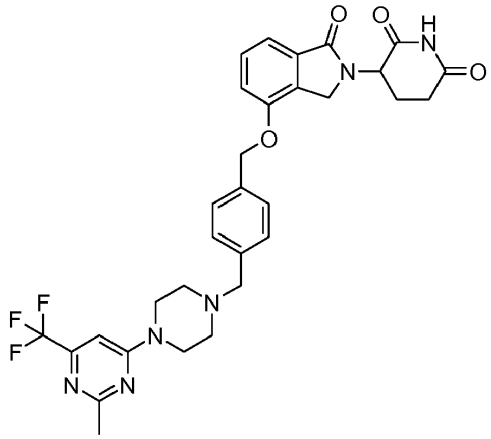
A una suspensión de 3-(4-(4-(bromometil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona (300 mg, 0,677 mmol) en MeCN seco (10 ml), se le añadió 1-(piridin-2-il)piperazina (116 mg, 0,711 mmol) seguido de DIEA (0,236 ml, 1,354 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Después, la suspensión espesa se calentó a 50 ºC, dando como resultado una solución de color amarillo transparente. Después de ~7 h a 50 ºC, el calor se retiró y la solución se agitó suavemente durante aproximadamente 1 h y después se dejó en reposo a temperatura ambiente durante una noche. La suspensión resultante se agitó suavemente y después se filtró en un embudo sinterizado medio de 30 ml con succión. El sólido residual que quedaba en el vial de reacción se transfirió a un embudo con más cantidad de MeCN (~2 ml). La torta se lavó con varias porciones de $Et_2O$ (volumen total ~70 ml), después se suspendió en agua y después se secó por succión. El sólido se lavó con pequeñas porciones de agua (volumen total ~50 ml). El sólido de color blanco restante se suspendió de nuevo en agua en un embudo y después se secó por succión. El sólido se lavó con más cantidad de agua (volumen total ~50 ml) y después se puso en un horno de vacío a 60 ºC durante una noche para dar 3-{1-oxo-4-[4-(4-piridin-2-il-piperazin-1-ilmetil)-benciloxi]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-piperidin-2,6-diona en forma de un sólido de color blanco (260 mg, rendimiento del 73 %): HPLC: Waters Symmetry $C_{18}$, 5 µm, 3,9 x 150 mm, 1 ml/min, 240 nm, 13/87 de $CH_3CN/H_3PO_4$ al 0,1 %, 5,11 min (99,2 %); p.f.: 165-167 ºC; $^1$H RMN (DMSO-$d_6$) δ 1,89 - 2,07 (m, 1H, CHH), 2,34 - 2,49 (m, 5H, CHH, $CH_2$, $CH_2$), 2,57 (d, *J* = 18,7 Hz, 1H, CHH), 2,81 - 3,03 (m, 1H, CHH), 3,38 - 3,51 (m, 4H, $CH_2$, $CH_2$), 3,53 (s a, 2H, $CH_2$), 4,26 (d, *J* = 17,4 Hz, 1H, CHH), 4,43 (d, *J* = 17,6 Hz, 1H, CHH), 5,11 (dd, *J* = 5,0, 13,1 Hz, 1H, CH), 5,24 (s, 2H, $CH_2$), 6,63 (dd, *J* = 5,1, 6,8 Hz, 1H, Ar), 6,79 (d, J = 8,7 Hz, 1H, Ar), 7,25 - 7,42 (m, 4H, Ar), 7,42 - 7,66 (m, 4H, Ar), 8,09 (dd, *J* = 1,4, 4,8 Hz, 1H, Pir), 10,97 (s, 1H, NH); $^{13}$C RMN (DMSO-$d_6$) δ 22,34, 31,18, 44,53, 45,07, 51,55, 52,29, 61,69, 69,36, 107,01, 112,94, 114,96, 115,22, 127,66, 129,03, 129,80, 129,93, 133,30, 135,33, 137,44, 137,86, 147,49, 153,48, 158,95, 167,99, 170,96, 172,83; LCMS: MH = 526; Anál calc. para $C_{30}H_{31}N_5O_4$ + 1,2 $H_2O$: C, 65,87; H, 6,15; N, 12,80; Observado: C, 65,87; H, 5,93; N, 12,68.

5.280 3-(1-OXO-4-{4-[4-(5-TRIFLUOROMETIL-[1,3,4]TIADIAZOL-2-IL)-PIPERAZIN-1-ILMETIL]-BENCILOXI}-1,3-DIHIDRO-ISOINDOL-2-IL)-PIPERIDIN-2,6-DIONA



A una suspensión de 3-(4-(4-(bromometil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona (300 mg, 0,677 mmol) en MeCN seco (10 ml), se le añadió 2-(piperazin-1-il)-5-(trifluorometil)-1,3,4-tiadiazol (169 mg, 0,711 mmol) seguido de DIEA (0,236 ml, 1,354 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla se calentó a 50 ºC durante 8 h y después a 80 ºC durante 1 h. La mezcla de reacción se dejó en reposo durante una noche a temperatura ambiente y después se agitó suavemente para suspender de nuevo los sólidos en el fondo del vial. El sólido se recogió en un embudo sinterizado medio de 30 ml con succión. El sólido residual en el vial se transfirió en un embudo con más cantidad de MeCN (~1 ml). La torta de color blanco se lavó con varias porciones de $Et_2O$ (volumen total ~30 ml). El sólido de color blanco restante se suspendió de nuevo en agua en un embudo y después se secó por succión. El sólido se lavó con más cantidad de agua (volumen total ~50 ml) y después se puso en un horno de vacío a 60 ºC durante una noche para dar 3-(1-oxo-4-{4-[4-(5-trifluorometil-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-piperazin-1-ilmetil]-benciloxi}-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piperidin-2,6-diona en forma de un sólido de color blanco (332 mg, rendimiento del 82 %): HPLC: Waters Symmetry $C_{18}$, 5 µm, 3,9 x 150 mm, 1 ml/min, 240 nm, 22/78 de $CH_3CN/H_3PO_4$ al 0,1 %, 7,89 min (99,9 %); p.f.: 160-162 ºC; $^1$H RMN (DMSO-$d_6$) δ 1,90 - 2,08 (m, 1H, CHH), 2,36 - 2,47 (m, 1H, CHH), 2,50 - 2,63 (m, 5H, CHH, pip $CH_2$, $CH_2$), 2,82 - 3,04 (m, 1H, CHH), 3,44 - 3,70 (m, 6H, $CH_2$, pip $CH_2$, $CH_2$), 4,26 (d, J = 17,6 Hz, 1H, CHH), 4,42 (d, *J* = 17,4 Hz, 1H, CHH), 5,11 (dd, *J* = 5,0, 13,1 Hz, 1H, CH), 5,24 (s, 2H, $CH_2$), 7,35 (t, *J* = 8,3 Hz, 4H, Ar), 7,43 - 7,54 (m, 3H, Ar), 10,97 (s, 1H, NH); $^{13}$C RMN (DMSO-$d_6$) δ 22,34, 31,18, 45,06, 49,58, 51,27, 51,55, 61,29, 69,35, 114,97, 115,23, 121,36, 127,69, 129,00, 129,80, 129,95, 133,30, 135,47, 137,48, 153,48, 167,99, 170,96, 172,81, 173,95. Falta una señal de carbono, posiblemente debido a la separación de $CF_3$; LCMS: MH = 601; Anál calc. para $C_{28}H_{27}F_3N_6O_4S$ + 0,9 $H_2O$: C, 54,52; H, 4,71; N, 13,62; F, 9,24; Observado: C, 54,50; H, 4,57; N, 13,52; F, 9,24.

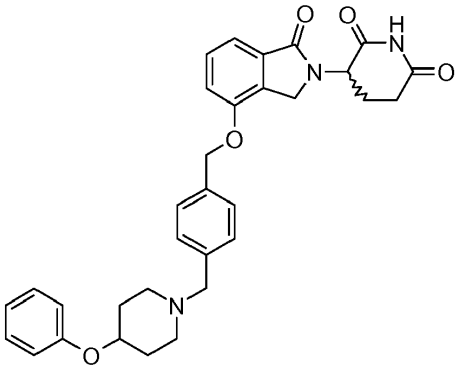
5.281 3-(4-((4-((4-(2-METIL-6-(TRIFLUOROMETIL)PIRIMIDIN-4-IL)PIPERAZIN-1-IL)METIL)BENCIL)OXI)-1-OXOISOINDOLIN-2-IL)PIPERIDIN-2,6-DIONA



A una suspensión de 3-(4-(4-(bromometil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona (300 mg, 0,677 mmol) en MeCN seco (10 ml), se le añadió 2-metil-4-(piperazin-1-il)-6-(trifluorometil)pirimidina (175 mg, 0,711 mmol) seguido de DIEA (0,236 ml, 1,354 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla se calentó a 50 ºC hasta que se convirtió en una solución transparente y después se dejó enfriar a temperatura ambiente con agitación suave durante una noche. Se formó un sólido de color blanco después de un periodo de reposo. La mezcla se agitó y el sólido se recogió en un embudo sinterizado fino de 15 ml con succión. El sólido se lavó con MeCN mínimo (~1 ml) y varias porciones de $Et_2O$ (volumen total ~35 ml). El sólido de color blanco se secó

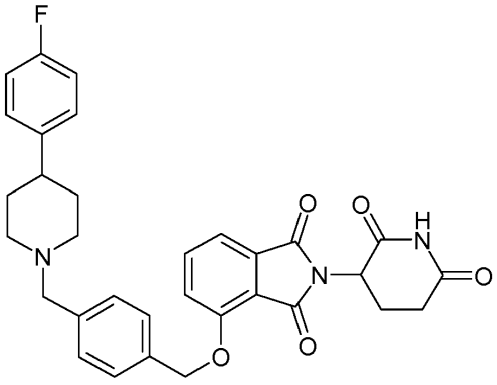
por succión y después se puso en un horno de vacío a 60 ºC durante una noche para dar 3-(4-((4-((4-(2-metil-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il)piperazin-1-il)metil)bencil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona en forma de un sólido de color blanco (276 mg, rendimiento del 67 %): HPLC: Waters Symmetry $C_{18}$, 5 µm, 3,9 x 150 mm, 1 ml/min, 240 nm, 22/78 de $CH_3CN/H_3PO_4$ al 0,1 %, 7,59 min (99,7 %); p.f.: 165-167 ºC; $^1$H RMN (DMSO-$d_6$) δ 1,89 - 2,07 (m, 1H, CHH), 2,38 - 2,48 (m, 8H, $CH_2$, $CH_2$, CHH. $CH_3$), 2,53 - 2,65 (m, 1H, CHH), 2,79 - 2,99 (m, 1H, CHH), 3,53 (s, 2H, $CH_2$), 3,59 - 3,91 (m, 4H, $CH_2$, $CH_2$), 4,26 (d, *J* = 17,4 Hz, 1H, CHH), 4,43 (d, *J* = 17,6 Hz, 1H, CHH), 5,11 (dd, *J* = 5,1, 13,2 Hz, 1H, CH), 5,24 (s, 2H, $CH_2$), 7,05 (s, 1H, Pir), 7,28 - 7,40 (m, 4H, Ar), 7,42 - 7,55 (m, 3H, Ar), 10,97 (s, 1H, NH); $^{13}$C RMN (DMSO-$d_6$) δ 22,34, 25,65, 31,18, 43,53, 45,07, 51,56, 52,06, 61,43, 69,38, 96,73 (c, *J* = 3,3 Hz, $CCCF_3$), 114,97, 115,22, 121,18 (c, *J* = 275,1 Hz, $CF_3$), 127,66, 128,97, 129,78, 129,95, 133,30, 135,38, 137,66, 153,26 (c, *J* = 34,1 Hz, $CCF_3$), 153,49, 161,75, 167,64, 167,99, 170,96, 172,81. Se observa un cuadruplete de $CF_3$ a 121,18 ppm como un doblete (faltan las señales exteriores); LCMS: MH = 609; Anál calc. para $C_{31}H_{31}F_3N_6O_4$ + 0,4 $H_2O$: C, 60,46; H, 5,20; N, 13,65; F, 9,25; Observado: C, 60,51; H, 5,13; N, 13,61; F, 8,97.

5.282 3-{1-OXO-4-[4-(4-FENOXI-PIPERIDIN-1-ILMETIL)-BENCILOXI]-1,3-DIHIDRO-ISOINDOL-2-IL}-PIPERIDIN-2,6-DIONA



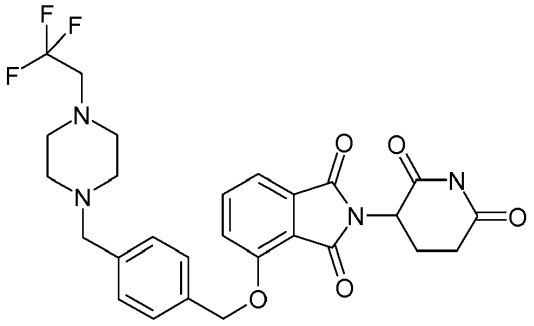
En un vial de reacción de 20 ml cargado con 3-(4-((4-(bromometil)bencil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona (300 mg, 0,677 mmol) y 4-fenoxipiperidina (126 mg, 0,711 mmol), se le añadió MeCN seco (10 ml) seguido de DIEA (0,236 ml, 1,35 mmol). La suspensión resultante se calentó a 50 ºC para dar una solución transparente. Después de ~30 min, la temperatura se elevó adicionalmente a 70 ºC y la mezcla de reacción se agitó durante ~16 h a 70 ºC. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y después se puso a 4 ºC durante una noche formando un sólido de color blanco. La suspensión se agitó suavemente y el sólido se recogió en un embudo sinterizado medio de 15 ml con succión. La torta se lavó con $Et_2O$ (~50 ml) y se secó por succión para dar un sólido de color castaño. El sólido se trituró y se lavó con agua (~50 ml), se secó por succión, y después se secó adicionalmente en un horno de vacío a 50 ºC para dar 3-{1-oxo-4-[4-(4-fenoxi-piperidin-1-ilmetil)-benciloxi]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-piperidin-2,6-diona en forma de un sólido de color castaño claro (254 mg, rendimiento del 70 %): HPLC: Waters Symmetry $C_{18}$, 5 µm, 3,9 x 150 mm, 1 ml/min, 240 nm, 27/73 de $CH_3CN/H_3PO_4$ al 0,1 %, 4,54 min (99,0 %); p.f.: 180-182 ºC; $^1$H RMN (DMSO-$d_6$) δ 1,49 - 1,71 (m, 2H, $CH_2$), 1,82 - 2,07 (m, 3H, CHH, $CH_2$), 2,15 - 2,31 (m, 2H, $CH_2$), 2,36 - 2,49 (m, 1H, CHH), 2,52 - 2,62 (m, 1H, CHH), 2,63 - 2,75 (m, 2H, $CH_2$), 2,81 - 3,00 (m, 1H, CHH), 3,49 (s, 2H, $CH_2$), 4,25 (d, *J* = 17,4 Hz, 1H, CHH), 4,32 - 4,49 (m, 2H, CHH, CHO), 5,11 (dd, *J* = 5,1, 13,2 Hz, 1H, CH), 5,23 (s, 2H, $CH_2$), 6,78 - 7,04 (m, 3H, Ar), 7,19 - 7,30 (m, 2H, Ar), 7,33 (dd, *J* = 1,7, 7,7 Hz, 4H, Ar), 7,42 - 7,62 (m, 3H, Ar), 10,97 (s, 1H, NH); $^{13}$C RMN (DMSO-$d_6$) δ 22,33, 30,62, 31,16, 45,07, 50,10, 51,55, 61,64, 69,41, 72,13, 114,96, 115,20, 115,76, 120,42, 127,61, 128,81, 129,46, 129,78, 129,93, 133,28, 135,15, 138,40, 153,49, 157,04, 167,97, 170,95, 172,80; LCMS: MH = 540; Anál calc. para $C_{32}H_{33}N_3O_5$ + 0,5 $H_2O$: C, 70,06; H, 6,25; N, 7,66; Observado: C, 70,11; H, 5,97; N, 7,62.

5.283 2-(2,6-DIOXO-PIPERIDIN-3-IL)-4-{4-[4-(4-FLUORO-FENIL)-PIPERIDIN-1-ILMETIL]-BENCILOXI}-ISOINDOL-1,3-DIONA



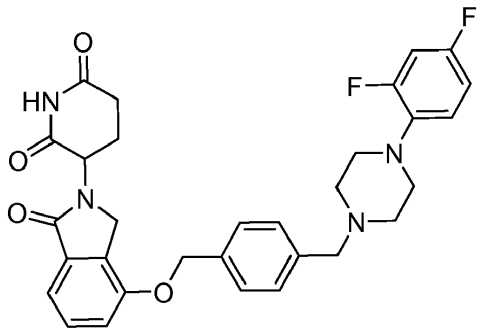
A la suspensión en $CH_2Cl_2$ de 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-4-(4-((4-(4-fluorofenil)piperidin-1-il)metil)benciloxi)isoindolin-1,3-diona (170 mg, 0,306 mmol, rendimiento del 56,0 %) se le añadieron clorhidrato de 4-(4-fluorofenil)piperidina (130 mg, 0,601 mmol) y N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (0,292 ml, 1,640 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. A la mezcla se le añadieron $CH_2Cl_2$ y agua y se extrajo. La capa orgánica se concentró. El sólido resultante se agitó en $CH_2Cl_2$ (5 ml) y la suspensión se filtró para dar un sólido de color blanco (170 mg, 56 %). Punto de fusión: 155-157 ºC. LC-MS m/e = 556. HPLC Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 mm, 5 micrómetros, 1 ml/min, 240 nm, isocrático 25/75 de $CH_3CN/H_3PO_4$ al 0,1 % en $H_2O$: $t_R$ = 4,06 min (98,5 %); $^1$H RMN (DMSO-$d_6$) δ 1,53 - 1,76 (m, 4H, $CH_2$, $CH_2$), 2,03 (t, *J* = 11,3 Hz, 3H, CHH, $CH_2$), 2,41 - 2,46 (m, 1H, CHH), 2,54 - 2,65 (m, 2H, CHH. CH), 2,80 - 2,99 (m, 4H, CHH, $CH_2$), 3,50 (s, 2H, $CH_2$), 5,09 (dd, *J* = 4,2, 13,4 Hz, 1H, CNH), 5,35 (s, 2H, $CH_2$), 7,03 - 7,16 (m, 2H, Ar), 7,22 - 7,31 (m, 2H, Ar), 7,32 - 7,40 (m, 2H, Ar), 7,43 - 7,50 (m, 3H, Ar), 7,54 - 7,68 (m, 1H, Ar), 7,81 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H, Ar), 11,10 (s a, 1H, NH). $^{13}$C RMN (DMSO-$d_6$) δ 21,95, 30,90, 33,13, 38,66, 41,00, 48,73, 53,51, 62,06, 69,99, 114,71, 114,99, 115,48, 116,58, 120,19, 127,23, 128,33, 128,43, 128,92, 133,26, 134,63, 136,97, 138,42, 142,34, 155,53, 158,96, 162,17, 165,27, 166,75, 169,85, 172,71; Anál calc. para $C_{32}H_{30}FN_3O_5$ + 0,6 $CH_2Cl_2$: C: 64,55 %; H: 5,10 %; N: 6,93 %. Observado: C: 64,49 %; H: 4,89 %; N: 7,03 %.

5.284 2-(2,6-DIOXO-PIPERIDIN-3-IL)-4-{4-[4-(2,2,2-TRIFLUORO-ETIL)-PIPERAZIN-1-ILMETIL]-BENCILOXI}-ISOINDOL-1,3-DIONA



A la solución en $CH_2Cl_2$ de 4-(4-(bromometil)benciloxi)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolin-1,3-diona (250 mg, 0,547 mmol) se le añadieron clorhidrato de 1-(2,2,2-trifluoroetil)piperazina (123 mg, 0,601 mmol) y N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (292 µl, 1,640 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. A la mezcla de reacción se le añadieron $CH_2Cl_2$ (15 ml) y agua (10 ml) y se extrajo. La capa orgánica se concentró y se purificó sobre una columna de gel de sílice eluida con MeOH y $CH_2Cl_2$ para dar 2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-4-{4-[4-(2,2,2-trifluoro-etil)-piperazin-1-ilmetil]-benciloxi}-isoindolo-1,3-diona en forma de un sólido de color blanco (170 mg, 57 %). Punto de fusión: 163-165 ºC. LC-MS m/e = 545. HPLC Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 mm, 5 micrómetros, 1 ml/min, 240 nm, isocrático 25/75 de $CH_3CN/H_3PO_4$ al 0,1 % en $H_2O$:$t_R$ = 5,40 min (99 %); $^1$H RMN (DMSO-$d_6$) δ 1,96 - 2,10 (m, 1H, CHH), 2,37 (s a, 4H, $CH_2$,$CH_2$), 2,43 - 2,47 (m, 0H, CHH), 2,52 - 2,66 (m, *J* = 4,5 Hz, 6H, $CH_2$,$CH_2$,$CH_2$,CH), 2,79 - 2,97 (m, 1H, CHH), 3,14 (d, *J* = 10,2 Hz, 2H, $CH_2$), 3,46 (s, 2H, $CH_2$), 5,09 (dd, *J* = 5,4, 12,7 Hz, 1H, NCH), 5,35 (s, 2H, $CH_2$), 7,33 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H, Ar), 7,46 (dd, *J* = 4,1, 7,6 Hz, 3H, Ar), 7,60 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H, Ar), 7,83 (dd, *J* = 7,4, 8,5 Hz, 1H, Ar), 11,11 (s, 1H, NH). $^{13}$C RMN (DMSO-$d_6$) δ 21,93, 30,90, 48,73, 52,45, 53,06, 56,23, 56,62, 57,39, 57,01, 61,58, 69,95, 115,48, 116,58, 120,19, 127,23, 127,80, 128,87, 133,26, 134,71, 136,96, 137,98, 155,52, 165,27, 166,75, 169,85, 172,71. Anál calc. para $C_{27}H_{27}F_3N_4O_5$, C: 59,56 %; H: 5,00 %; N: 10,29 %. Observado: C: 59,44 %; H: 4,87 %; N: 10,23 %.

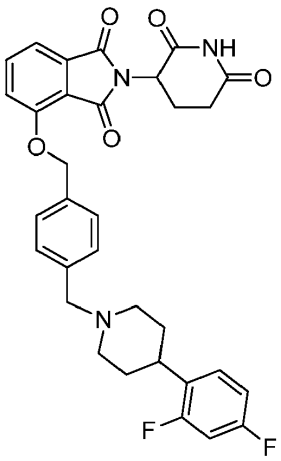
5.285 3-(4-((4-((4-(2,4-DIFLUOROFENIL)PIPERAZIN-1-IL)METIL)BENCIL)OXI)-1-OXOISOINDOLIN-2-IL)PIPERIDIN-2,6-DIONA



A la solución en $CH_2Cl_2$ de 3-(4-(4-(bromometil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona (0,5 g, 1,128 mmol) se le añadieron 1-(2,4-difluorofenil)piperazina (0,235 g, 1,184 mmol) y N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (0,602 ml, 3,38 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. A la mezcla de reacción se le añadió agua (15 ml), se extrajo y se concentró para dar un sólido de color amarillento. El sólido se recristalizó en $CH_3CN$ (10 ml) para dar 3-(4-((4-((4-(2,4-difluorofenil)piperazin-1-il)metil)bencil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona en

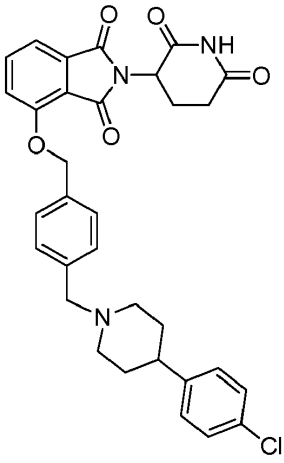
forma de un sólido de color blanco (330 mg, 52 %). Punto de fusión (determinado en el laboratorio): 207-209 ºC. LC-MS m/e = 561. HPLC Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 mm, 5 micrómetros, 1 ml/min, 240 nm, isocrático 25/75 de $CH_3CN/H_3PO_4$ al 0,1 % en $H_2O$: 6,80 min (98,8 %). $^1$H RMN (DMSO-$d_6$) δ 1,90 - 2,06 (m, 1H, CHH), 2,36 - 2,45 (m, *J* = 4,2 Hz, 1H, CHH), 2,53-2,59 (m, 5H, CHH, $CH_2$, $CH_2$), 2,83 - 3,01 (m, 5H, $CH_2$, $CH_2$, CHH), 3,54 (s, 2H, $CH_2$), 4,05 - 4,58 (m, 2H, $CH_2$), 5,11 (dd, *J* = 5,0, 13,1 Hz, 1H, NCH), 5,24 (s, 2H, $CH_2$), 6,89 - 7,12 (m, 2H, Ar), 7,17 (ddd, *J* = 2,8, 9,2, 12,4 Hz, 1H, Ar), 7,27 - 7,41 (m, 4H, Ar), 7,41 - 7,51 (m, 3H, Ar), 10,97 (s, 1H, Ar). $^{13}$C RMN (DMSO-$d_6$) δ 22,33, 31,16, 45,07, 50,44, 51,55, 52,52, 61,64, 69,39, 104,18, 104,52, 104,87, 110,80, 111,03, 114,96, 115,22, 119,86, 119,91, 127,63, 128,98, 129,80, 129,95, 133,30, 135,28, 137,88, 153,49, 167,99, 170,95, 172,80. Anál calc. para $C_{31}H_{30}F_2N_4O_4$: % de C: 66,42, % de H: 5,39, % de N: 9,99, Observado: % de C:65,08, % de H:5,02, % de N:9,66.

5.286 4-((4-((4-(2,4-DIFLUOROFENIL)PIPERIDIN-1-IL)METIL)BENCIL)OXI)-2-(2,6-DIOXOPIPERIDIN-3-IL)ISOINDOLIN-1,3-DIONA



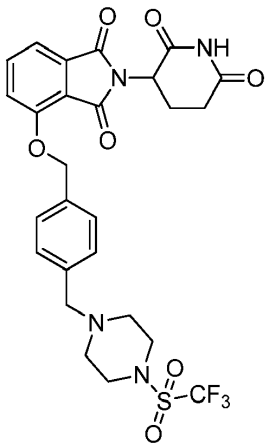
A la suspensión en $CH_2Cl_2$ de 4-(4-(bromometil)benciloxi)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolin-1,3-diona (0,5 g, 1,093 mmol) se le añadieron 4-(2,4-difluorofenil)piperidina (0,216 g, 1,093 mmol) y N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (0,584 ml, 3,28 mmol). La suspensión se agitó a temperatura ambiente durante una noche. A la mezcla se le añadieron agua (10 ml), $CH_2Cl_2$ (10 ml), se extrajeron y se concentraron. El aceite resultante se purificó sobre una columna de gel de sílice eluida con MeOH y $CH_2Cl_2$ para dar un sólido que se agitó con $CH_2Cl_2$ (3 ml) y se filtró para dar 4-((4-((4-(2,4-difluorofenil)piperidin-1-il)metil)bencil)oxi)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolin-1,3-diona en forma de un sólido de color blanco (50 mg, 8 %). Punto de fusión: 153-155 ºC. LC-MS m/e = 574. HPLC Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 mm, 5 micrómetros, 1 ml/min, 240 nm, isocrático 30/70 de $CH_3CN/H_3PO_4$ al 0,1 % en $H_2O$: 4,69 min (97,6 %). $^1$H RMN (DMSO-$d_6$) δ 1,55 - 1,75 (m, 4H, $CH_2$,$CH_2$), 2,05 (d, *J* = 2,1 Hz, 3H, $CH_2$, CHH), 2,43 - 2,48 (m, 1H, CHH), 2,55 - 2,67 (m, 2H, CHH), 2,68 - 2,86 (m, 2H, CHH, CH), 2,82 - 2,82 (m, 0H, $M_{01}$), 2,86 - 2,99 (m, 3H, CHH,$CH_2$), 3,51 (s, 2H, $CH_2$), 4,89 - 5,18 (m, 1H, NCH), 5,36 (s, 2H, $CH_2$), 6,91 - 7,08 (m, 1H, Ar), 7,09 - 7,23 (m, 1H, Ar), 7,27 - 7,54 (m, 7H, Ar), 7,61 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H, Ar), 7,74 - 7,95 (m, 1H, Ar), 11,10 (s, 1H, NH). $^{13}$C RMN (DMSO-$d_6$) δ 21,93, 30,90, 31,63, 34,63, 48,73, 53,47, 62,01, 69,98, 103,20, 103,57, 103,90, 115,48, 116,58, 120,21, 127,25, 128,91, 129,09, 133,26, 134,65, 136,97, 138,40, 138,53, 155,53, 165,29, 166,75, 169,87, 172,71.

5.287 4-((4-((4-(4-CLOROFENIL)PIPERIDIN-1-IL)METIL)BENCIL)OXI)-2-(2,6-DIOXOPIPERIDIN-3-IL)ISOINDOLIN-1,3-DIONA



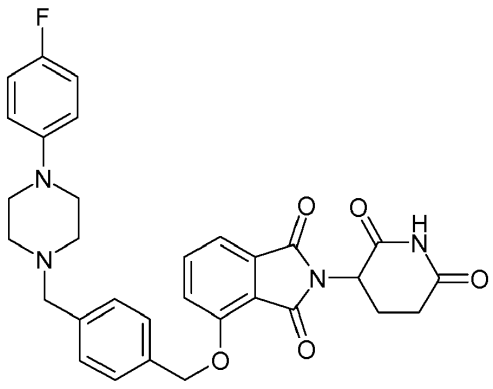
A la suspensión en $CH_2Cl_2$ de 4-(4-(bromometil)benciloxi)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolin-1,3-diona (0,35 g, 0,765 mmol) se le añadieron 4-(4-clorofenil)piperidina (0,157 g, 0,804 mmol) y N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (0,409 ml, 2,296 mmol). La suspensión se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se cargó en la columna de gel de sílice y se eluyó con MeOH y $CH_2Cl_2$ para dar 4-((4-((4-(4-clorofenil)piperidin-1-il)metil)bencil)oxi)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolin-1,3-diona en forma de un sólido de color blanco (320 mg, 73 %). Punto de fusión: 236-238 ºC. LC-MS m/e = 572, 574. HPLC Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 mm, 5 micrómetros, 1 ml/min, 240 nm, isocrático 30/70 de $CH_3CN/H_3PO_4$ al 0,1 % en $H_2O$: 6,17 min (98,4 %). $^1$H RMN (DMSO-$d_6$) δ 1,50 - 1,79 (m, 4H, $CH_2$, $CH_2$), 1,96 - 2,11 (m, 3H, CHH, $CH_2$), 2,46 - 2,66 (m, 3H, CH, CHH, CHH), 2,79 - 2,99 (m, 3H, $CH_2$, CHH), 3,50 (s, 2H, $CH_2$), 5,09 (dd, *J* = 5,4, 12,7 Hz, 1H, NCH), 5,36 (s, 2H, $CH_2$), 7,19 - 7,40 (m, 6H, Ar), 7,42 - 7,52 (m, 3H, Ar), 7,61 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H, Ar), 7,74 - 7,96 (m, 1H, Ar), 11,11 (s, 1H, NH). $^{13}$C RMN (DMSO-$d_6$) δ 21,95, 30,90, 32,88, 41,11, 48,73, 53,44, 62,03, 69,98, 115,48, 116,58, 120,19, 127,23, 128,15, 128,57, 128,91, 130,40, 133,26, 134,63, 136,97, 138,40, 145,21, 155,53, 165,27, 166,75, 169,85, 172,70. Anál calc. para $C_{32}H_{30}ClN_3O_5$: % de C:67,19; % de H:5,29; % de N:7,35, Observado: % de C:66,83; % de H:5,31; % de N:7,13.

5.288 2-(2,6-DIOXOPIPERIDIN-3-IL)-4-((4-((4-((TRIFLUOROMETIL)SULFONIL)PIPERAZIN-1-IL)METIL)BENCIL)OXI) ISOINDOLIN-1,3-DIONA



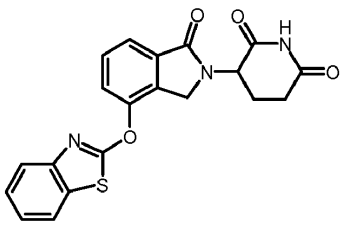
A la solución en $CH_2Cl_2$ de 4-(4-(bromometil)benciloxi)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolin-1,3-diona (0,25 g, 0,547 mmol) se le añadieron 1-(trifluorometilsulfonil)piperazina (0,143 g, 0,656 mmol) y N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (0,212 g, 1,640 mmol). La suspensión se agitó a temperatura ambiente durante una noche. A la mezcla se le añadieron agua (15 ml), $CH_2Cl_2$ (20 ml), se extrajo y se concentró y el aceite resultante se purificó sobre una columna de gel de sílice para dar un sólido. El sólido se purificó en HPLC prep. para dar 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-4-((4-((4-((trifluorometil)sulfonil)piperazin-1-il)metil)bencil)oxi)isoindolin-1,3-diona sólida (80 mg, 25 %). Punto de fusión: 229-231 ºC. LC-MS m/e = 595. HPLC Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 mm, 5 micrómetros, 1 ml/min, 240 nm, isocrático 30/70 de $CH_3CN/H_3PO_4$ al 0,1 % en $H_2O$: 3,79 (97 %). $^1$H RMN (DMSO-$d_6$) δ 1,94 - 2,12 (m, 1H, CHH), 2,35 - 2,45 (m, 1H, CHH), 2,53 - 2,67 (m, 5H, CHH, $CH_2$, $CH_2$), 2,80 - 2,98 (m, 1H, CHH), 3,48 (s a, 4H, $CH_2$, $CH_2$), 3,56 (s, 2H, $CH_2$), 5,09 (dd, *J* = 5,4, 12,7 Hz, 1H, NCH), 5,35 (s, 2H, $CH_2$), 7,27 - 7,42 (m, 2H, Ar), 7,48 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H, Ar), 7,60 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H, Ar), 7,83 (dd, *J* = 7,4, 8,3 Hz, 1H, Ar), 11,11 (s, 1H, NH). $^{13}$C RMN (DMSO-$d_6$) δ 21,95, 30,89, 46,38, 48,73, 51,87, 61,01, 69,90, 115,50, 120,18, 127,35, 128,97, 133,26, 133,75, 134,99, 136,97, 137,34, 155,50, 165,29, 166,79, 169,85, 172,71. Anál calc. para $C_{26}H_{25}F_3N_4O_7S$ + 1,1 $H_2O$: % de C:51,17; % de H:4,30; % de N:9,12, Observado: % de C:50,83; % de H:4,46; % de N:8,74.

5.289 2-(2,6-DIOXO-PIPERIDIN-3-IL)-4-{4-[4-(4-FLUORO-FENIL)-PIPERAZIN-1-ILMETIL]-BENCILOXI}-ISOINDOL-1,3-DIONA



A la suspensión en $CH_2Cl_2$ de 4-(4-(bromometil)benciloxi)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolin-1,3-diona (0,25 g, 0,547 mmol) se le añadieron 1-(4-fluorofenil)piperazina (0,108 g, 0,601 mmol) y N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (0,212 g, 1,640 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. A la mezcla de reacción se le añadieron agua (10 ml) y $CH_2Cl_2$ (15 ml) y se extrajeron. La capa orgánica se concentró y después se purificó sobre una columna de gel de sílice eluida con $CHCl_2$ y MeOH para dar 2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-4-{4-[4-(4-fluoro-fenil)-piperazin-1-ilmetil]-benciloxi}-isoindolo-1,3-diona en forma de un sólido de color amarillento (0,24 g, 79 %). Punto de fusión: 135-137 ºC. LC-MS m/e = 557. HPLC Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 mm, 5 micrómetros, 1 ml/min, 240 nm, isocrático 25/75 de $CH_3CN/H_3PO_4$ al 0,1 % en $H_2O$:$t_R$ = 7,07 min (99 %); $^1$H RMN (DMSO-$d_6$) δ 1,92 - 2,13 (m, 1H, CHH), 2,41 - 2,47 (m, 1H, CHH), 2,54 - 2,67 (m, 5H, CHH,$CH_2$,$CH_2$), 2,79 - 2,97 (m, 1H, CHH), 2,98 - 3,19 (m, 4H, $CH_2$, $CH_2$), 3,53 (s, 2H, $CH_2$), 5,09 (dd, *J* = 5,4, 12,7 Hz, 1H, NCH), 5,36 (s, 2H, $CH_2$), 6,80 - 6,97 (m, 2H, Ar), 6,97 - 7,15 (m, 2H, Ar), 7,29 - 7,41 (m, 2H, Ar), 7,42 - 7,55 (m, 3H, Ar), 7,61 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H, Ar), 7,83 (dd, *J* = 7,4, 8,5 Hz, 1H, Ar), 11,11 (s, 1H, NH). $^{13}$C RMN (DMSO-$d_6$) δ 21,95, 30,90, 48,75, 48,97, 52,51, 61,65, 69,96, 115,03, 115,31, 115,50, 116,98, 117,09, 120,21, 127,28, 129,00, 133,26, 134,79, 136,97, 137,94, 147,92, 154,35, 155,53, 157,47, 165,29, 166,75, 169,87, 172,71; Anál calc. para $C_{31}H_{29}FN_4O_5$ + 0,2 $H_2O$: C: 66,47 %; H: 5,29 %; N: 10,00 %; Observado: C: 66,16 %; H: 5,17 %; N: 9,93 %.

5.290 3-(4-BENZO[D]TIAZOL-2-ILOXI-1-OXOISOINDOLIN-2-IL)PIPERIDIN-2,6-DIONA

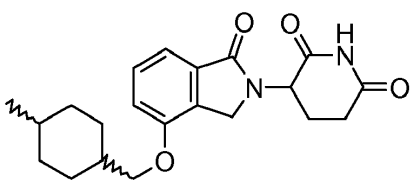


Etapa 1: Se añadió carbonato de cesio (4,6 g, 14,1 mmol) a una solución agitada de 3- hidroxi-2-metilbenzoato de metilo (2,0 g, 12,0 mmol) y 2-clorobenzotiazol (3,1 g, 18,1 mmol) en acetonitrilo (50 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se filtró y se lavó con acetonitrilo (25 ml), el filtrado se concentró, y el residuo se purificó por cromatografía ($SiO_2$, EtOAc:Hexano, 1:9) para dar 3-(benzo[d]tiazol-2-iloxi)-2-metilbenzoato de metilo (3,4 g, rendimiento del 93 %): $^1$H RMN ($CDCl_3$) δ 2,52 (s, 3H, $CH_3$), 3,92 (s, 3H, $OCH_3$), 7,23-7,43 (m, 4H, Ar), 7,63-7,75 (m, 2H, Ar), 7,86 (dd, J = 1,2 y 7,8 Hz, 1H, Ar).

Etapa 2: Se añadió N-bromosuccinimida (2,2 g, 12,1 mmol) a una solución agitada de 3-(benzo[d]tiazol-2-iloxi)-2-metilbenzoato de metilo (3,3 g, 11,0 mmol) en $CCl_4$ (70 ml). La mezcla resultante se calentó en un baño de aceite a 70 ºC con una bombilla de 300 W que brilló en la mezcla de reacción durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió y se filtró. El filtrado se lavó con agua (2 x 40 ml) y salmuera (40 ml), y se secó. El disolvente se retiró y el residuo se purificó por cromatografía ($SiO_2$, EtOAc:Hexano, 1:9) para dar 3-(benzo[d]tiazol-2-iloxi)-2-(bromometil)benzoato de metilo (3,4 g, rendimiento del 8 1 %): $^1$H RMN (DMSO-d6) δ 3,92 (s, 3H, $CH_3$), 4,98 (s, 2H, $CH_2$), 7,21-7,50 (m, 2H, Ar), 7,56-7,76 (m, 2H), 7,79-7,93 (m, 2H,Ar), 7,99 (d, J = 7,2 Hz, 1H,Ar).

Etapa 3: Se añadió trietilamina (2,0 g, 19,8 mmol) a una suspensión agitada de 3-(benzo[d]tiazol-2-iloxi)-2-(bromometil)benzoato de metilo (3,0 g, 7,9 mmol) y clorhidrato de α-aminoglutarimida (1,3 g, 7,9 mmol) en acetonitrilo (100 ml). Después de la adición, la mezcla se calentó a 45 ºC durante 3 horas y después se calentó a 85 ºC durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió y se concentró. El residuo se agitó con agua (50 ml) para dar un sólido, que se suspendió de nuevo con acetona (20 ml) para dar un sólido de color azul claro (1,5 g, 46 %) de 3-(4- benzo[d] tiazol-2-iloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona. El color se retiró por disolución en acetona, mediante tratamiento con carbono decolorante, y filtración a través de Millpole (0,45 pM): p.f. 258-260 ºC; $^1$H RMN (DMSO-$d_6$) δ 1,90-2,04 (m, 1H), 2,31-2,45 (m, 1H), 2,57 (a, 1H), 2,78-2,99 (m, lH), 4,33 (d, J = 17,7 Hz, 1H), 4,48 (d, J = 17,4 Hz, 1H), 5,12 (dd, Jz5,1 y 13,2 Hz, 1H), 7,30-7,49 (m, 2H), 7,64-7,84 (m, 4H), 7,99 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 10,96 (s, 1H); $^{13}$C RMN (DMSO-$d_6$) δ 22,15, 31,07, 45,10, 51,66, 121,29, 121,43, 122,33, 124,42, 124,44, 126,56, 130,40, 131,94, 133,22, 134,39, 148,20, 148,92, 167,03, 170,52, 170,75, 172,73; Calc. para $C_{20}H_{15}N_3O_4S$: C, 61,06: H, 3,84; N, 10,68; S, 8,15, Observado: C, 61,00; H, 3,72; N, 10,59; S, 8,20.

5.291 3-[4-(4-METIL-CICLOHEXILMETOXI)-1-OXO-1,3-DIHIDRO-ISOINDOL-2-IL]-PIPERIDIN-2,6-DIONA



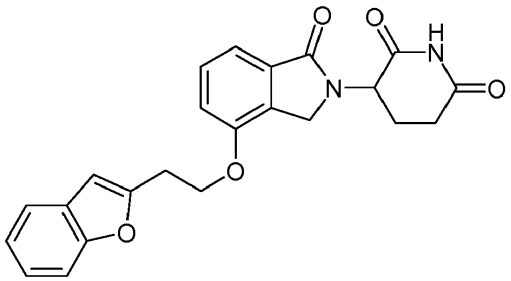
relación isomérica ~ 62 % al 38 % por H RMN

Etapa 1: Se añadió trifenilfosfeno soportado con polímero (1,6 mmol/g, 1,90 g, 2,36 mmol) a una solución agitada de

éster metílico del ácido 4-carbamoil-4-(4-hidroxi-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-butírico (0,31 g, 1,07 mmol) en THF (20 ml) a 0 ºC, seguido de la adición de diazen-1,2-dicarboxilato de diisopropilo (0,27 ml, 2,14 mmol). Después de agitar durante 30 minutos, se añadió (4-metil-ciclohexil)-metanol (mezcla cis y trans, 0,41 g, 1,85 mmol). La mezcla se agitó durante una noche a temperatura ambiente, después se filtró, se lavó con metanol (3 x 10 ml), y después con cloruro de metileno (3 x 10 ml). El filtrado combinado se evaporó al vacío para dar un aceite, que se purificó sobre una columna de gel de sílice ($MeOH/CH_2Cl_2$, gradiente del 0 % al 9 % en 60 min) para dar éster metílico del ácido 4-carbamoil-4-[4-(4-metil-ciclohexilmetoxi)-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-butírico en forma de un aceite transparente (0,35 g, rendimiento del 81 %). El análisis $^1H$ RMN mostró una relación del 61 % al 39 %. Se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 2: Se añadió terc-butóxido potásico (0,10 g, 0,87 mmol) a una solución agitada de éster metílico del ácido 4-carbamoil-4-[4-(4-metil-ciclohexilmetoxi)-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-butírico (0,35 g, 0,87 mmol) en THF (10 ml) a 0 ºC. La mezcla se agitó durante diez minutos y se inactivó con HCl 1 N (3 ml), se neutralizó con bicarbonato sódico saturado (4 ml a pH = 7), y se extrajo rápidamente por acetato de etilo (2 x 30 ml). Las fases de acetato de etilo combinadas se evaporaron para dar un sólido de color blanquecino, que se purificó por HPLC preparativa (ácido fórmico al 0,1 %/agua, y ácido fórmico al 0,1 %/acetonitrilo) para dar 3-[4-(4-metil-ciclohexilmetoxi)-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-piperidin-2,6-diona en forma de un sólido de color blanquecino (0,03 g, rendimiento del 10 %); HPLC: Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 mm, 5 µm, 1 ml/min, 240 nm, isocrática a 40/60 en 10 min (acetonitrilo/$H_3PO_4$ al 0,1 %), 4,68 min (60,2 %), 5,07 min (37,3 %); p.f.: N/A debido a una disponibilidad de muestras limitada; $^1H$ RMN (DMSO-$d_6$) δ 0,78 - 2,08 (m, 15H, $CH_3$, $5CH_2$, CH, CHH), 2,38 - 2,46 (m, 1H, CHH), 2,54 - 2,65 (m, 1H, CHH), 2,80 - 3,01 (m, 1H, CHH), 3,87 - 4,08 (m, 2H, $CH_2$(62 % al 38 %)), 4,15 - 4,46 (m, 2H, $ArCH_2$), 5,11 (dd, 1H, NCH), 7,16 - 7,34 (m, 2H, Ar), 7,41 - 7,54 (m, 1H, Ar), 10,97 (s, 1H, NH); $^{13}C$ RMN (DMSO-$d_6$) δ 19,94, 22,35, 22,57, 24,87, 29,04, 29,39, 30,10, 31,20, 32,23, 34,10, 34,51, 36,82, 44,99, 51,58, 70,85, 73,02, 114,43, 114,54, 114,84, 129,71, 129,84, 133,18, 153,91, 168,08, 171,02, 172,85; LCMS MH = 371.

5.292 3-[4-(2-BENZOFURAN-2-IL-ETOXI)-1-OXO-1,3-DIHIDRO-ISOINDOL-2-IL]-PIPERIDIN-2,6-DIONA

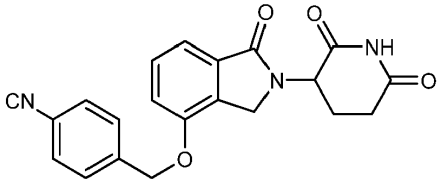


Etapa 1: A la suspensión de 2-yodo fenilo (0,22 g, 1 mmol) en agua (3 ml), se le añadió s-prolinol (0,29 ml, 3 mmol) seguido de Pd sobre carbono (70 mg, 0,03 mmol), trifenilfosfina (35 mg, 0,13 mmol), y yoduro de cobre (13 mg, 0,07 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió 3-butin-1-ol (0,23 ml, 3 mmol) y la mezcla se agitó a 80 ºC durante 3 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se concentró en un evaporador rotatorio. La mezcla resultante se purificó sobre una columna de gel de sílice eluida con acetato de etilo y hexano (gradiente, el producto se situó en metanol al 6 %) para dar 2-benzofuran-2-il-etanol (0,1 g, 62 %).

Etapa 2: A la solución en THF (10 ml) de éster metílico del ácido 4-carbamoil-4-(4-hidroxi-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-butírico (0,54 g, 1,85 mmol), se le añadieron resina de trifenil fosfina (2,4 g, 1,5 mmol/g de carga, 3,7 mmol) y DIAD (0,72 ml, 3,7 mmol) a 0 ºC. Después de agitarse a 0 ºC durante 10 minutos, a la mezcla se le añadió 2-benzofuran-2-il-etanol (0,36 g, 2,2 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se filtró, y el filtrado se concentró y se extrajo con EtOAc (30 ml) y $Na_2CO_3$ (20 ml). La capa orgánica se lavó con agua (20 ml) y salmuera (20 ml), y se concentró. El aceite resultante se purificó sobre una columna de gel de sílice para dar éster metílico del ácido 4-[4-(2-benzofuran-2-il-etoxi)-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-4-carbamoil-butírico (0,20 g, 21 %).

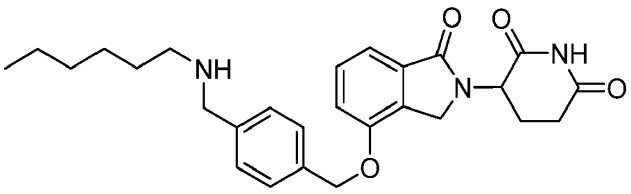
Etapa 3: A la solución en THF (10 ml) de éster metílico del ácido 4-[4-(2-benzofuran-2-il-etoxi)-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-4-carbamoil-butírico (0,7 g, 1,5 mmol), se le añadió terc-butóxido potásico (0,45 ml, 0,45 mmol) a 0 ºC. La mezcla se agitó a 0 ºC durante 10 minutos y se inactivó con HCl 1 N (5 ml, 5 mmol), seguido de $NaHCO_3$ saturado (25 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (50 ml x 2). La capa orgánica se lavó con agua (30 ml) y salmuera (30 ml), se secó sobre $MgSO_4$, y se concentró. El sólido resultante se purificó sobre una columna de gel de sílice eluida con $CH_2Cl_2$/MeOH para dar 3-[4-(2-benzofuran-2-il-etoxi)-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-piperidin-2,6-diona en forma de un sólido de color blanco (0,15 g, 83 %). p.f.: 160-162 ºC; HPLC: Waters Symmetry $C_{18}$, 5 µm, 3,9 x 150 mm, 1 ml/min, 240 nm, gradiente de 95/5 de acetonitrilo/$H_3PO_4$ al 0,1 % en 5 min,: $t_R$ = 5,01 min (99 %); $^1H$ RMN (DMSO-$d_6$) δ 1,87 - 1,98 (m, 1H, CHH), 2,37 (cd, J = 4,5, 13,2 Hz, 1H, CHH), 2,59 (d, J = 1,9 Hz, 1H, CHH), 2,80 - 2,97 (m, 1H, CHH), 3,29 (t, J = 6,2 Hz, 2H, $CH_2$), 4,10 - 4,36 (m, 2H, $CH_2$), 4,49 (t, J = 6,3 Hz, 2H, $CH_2$), 5,09 (dd, J = 5,1, 13,4 Hz, 1H, NCH), 6,74 (s, 1H, Ar), 7,11 - 7,29 (m, 2H, Ar), 7,29 - 7,40 (m, 2H, Ar), 7,44 - 7,62 (m, 3H, Ar), 10,96 (s, 1H, NH). $^{13}C$ RMN (DMSO-$d_6$) δ 22,33, 28,11, 31,18, 44,97, 51,56, 65,86, 103,43, 110,70, 115,01, 115,36, 120,52, 122,66, 123,52, 128,42, 129,84, 129,91, 133,31, 153,44, 153,99, 155,72, 167,95, 170,96, 172,80; LCMS: 405; Anál calc. para $C_{23}H_{20}N_2O_5$ + 0,06 EtOAc: C, 68,13; H, 5,04; N, 6,84; Observado: C, 67,73; H, 5,16; N, 6,75.

5.293 4-((2-(2,6-DIOXOPIPERIDIN-3-IL)-1-OXOISOINDOLIN-4-ILOXI)METIL)BENZONITRILO



A una mezcla de 5-amino-4-(4-hidroxi-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (0,25 g, 0,86 mmol) y $K_2CO_3$ (0,38 g, 2,74 mmol) en DMF (40 ml), se le añadió lentamente 4-(bromometil)benzonitrilo (0,48 ml, 2,46 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se añadió más cantidad de $K_2CO_3$ (0,38 g, 2,74 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 80 ºC durante una noche. Se añadió ácido acético (5 gotas) a la mezcla de reacción. El disolvente se evaporó y el residuo se repartió entre acetato de etilo (100 ml) y una solución saturada de bicarbonato sódico (100 ml). El sólido que no se usó en la solución se filtró y se agitó en metanol (400 ml). Después el sólido se filtró, se lavó con metanol (100 ml) y se secó para dar 4-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-4-iloxi)metil)benzonitrilo en forma de un sólido de color blanco (0,31 g, rendimiento del 66 %): HPLC: Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 mm, 5 µm, 1 ml/min, 240 nm, acetonitrilo/$H_3PO_4$ al 0,1 %: gradiente 10/90 a 90/10 en 15 min; 5 min a 90/10: 10,45 min (98,49 %); p.f.: 290-292 ºC; 1H RMN (DMSO-d6) δ 1,85 - 2,12 (m, 1H, CHH), 2,34 - 2,47 (m, 1H, CHH), 2,54 - 2,70 (m, 1H, CHH), 2,78 - 3,07 (m, 1H, CHH), 4,13 - 4,39 (d, J = 17,6 Hz, 1H, CHH), 4,47 (d, J = 17,6 Hz, 1H, CHH), 5,12 (dd, J = 5,1, 13,2 Hz, 1H, CH), 5,37 (s, 2H, CH2), 7,32 (dd, J = 7,6, 16,7 Hz, 2H, Ar), 7,41 - 7,57 (m, 1H, Ar), 7,69 (d, J = 8,1 Hz, 2H, Ar), 7,88 (d, J = 8,3 Hz, 2H, Ar), 10,98 (s, 1H, NH); 13C RMN (DMSO-d6) δ 22,37, 31,16, 45,03, 51,58, 68,49, 110,60, 114,93, 115,53, 118,67, 128,01, 129,83, 129,97, 132,41, 133,40, 142,41, 153,07, 167,90, 170,95, 172,81; LCMS MH = 376; Anál calc. para $C_{21}H_{17}N_3O_4$ + 0,1 $H_2O$: C, 66,87, H, 4,60, N, 11,14; Observado: C, 66,43, H, 4,47, N, 11,05.

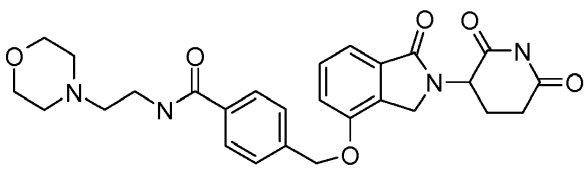
5.294 3-[4-(4-HEXILAMINOMETIL-BENCILOXI)-1-OXO-1,3-DIHIDRO-ISOINDOL-2-IL]-PIPERIDIN-2,6-DIONA



Etapa 1: A la solución en acetonitrilo (20 ml) de éster metílico del ácido 4-carbamoil-4-[4-(4-clorometil-benciloxi)-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-butírico (0,7 g, 1,62 mmol), se le añadió hexil amina (1,07 ml, 8,1 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se concentró y el aceite resultante se usó en la siguiente etapa sin purificación.

Etapa 2: A la solución en DMF (10 ml) de éster metílico del ácido 4-carbamoil-4-[4-(4-hexilaminometil-benciloxi)-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-butírico (0,8 g, 1,62 mmol), se le añadió carbonato potásico (0,22 g, 1,62 mmol). La mezcla se agitó a 70 ºC durante 9 horas. La mezcla se filtró. El filtrado se concentró en un evaporador rotatorio. La mezcla resultante se purificó sobre una columna de gel de sílice y se eluyó con $CH_2Cl_2$/MeOH para dar 3-[4-(4-hexilaminometil-benciloxi)-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-piperidin-2,6-diona en forma de un sólido de color blanco (84 mg, 12 %). p.f.: 155-157 ºC. HPLC: Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 mm, 5 micrómetros, 1 ml/min, 240 nm, gradiente de acetonitrilo/$H_3PO_4$ al 0,1 % en $H_2O$ de 5/95 a 100/0 en 5 min y mantenido a 100/0 durante 5 min: $t_R$ = 5,09 min (96 %). $^1$H RMN (DMSO-$d_6$) δ 0,65 - 0,98 (m, 3H, $CH_3$), 1,11 - 1,33 (m, 6H, $CH_2$,$CH_2$,$CH_2$), 1,41 (d, J = 6,8 Hz, 2H, $CH_2$), 1,86 - 2,07 (m, 1H, CHH), 2,35 - 2,47 (m, 1H, CHH), 2,54 - 2,66 (m, 1H, CHH), 2,78 - 3,09 (m, 1H, CHH), 3,71 (s, 2H, $CH_2$), 4,17 - 4,53 (m, 2H, CH2), 5,10 (dd, J = 5,1, 13,2 Hz, 1H, NCH), 5,22 (s, 2H, $CH_2$), 7,12 - 7,63 (m, 7H, Ar). $^{13}$C RMN (DMSO-$d_6$) δ 13,84, 21,99, 22,30, 26,35, 28,87, 31,13, 45,04, 48,35, 51,53, 52,28, 69,36, 114,94, 115,15, 127,56, 128,15, 129,73, 129,90, 133,24, 134,95, 139,89, 153,40, 167,94, 170,91, 172,7; LCMS MH = 464. Anál calc. para $C_{27}H_{33}N_3O_{4:}$ C, 69,96; H, 7,18; N, 9,06; Observado: C, 61,67; H, 6,22; N, 7,96.

5.295 4-[2-(2,6-DIOXO-PIPERIDIN-3-IL)-1-OXO-2,3-DIHIDRO-1H-ISOINDOL-4-ILOXIMETIL]-N-(2-MORFOLIN-4-IL-ETIL)-BENZAMIDA

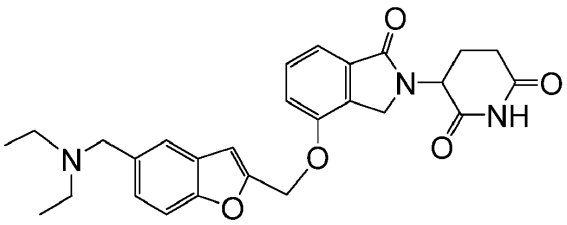


Etapa 1: Se añadió cloruro de 4-(clorometil)benzoílo (1,452 g, 7,68 mmol) a una solución agitada de 2-morfolinoetanamina (1 g, 7,68 mmol) en acetonitrilo (25 ml). La solución resultante se agitó durante 2 horas y la reacción se completó. La mezcla de reacción se concentró y se purificó con ISCO para dar 4-clorometil-N-(2-

morfolin-4-il-etil)-benzamida en forma de un sólido de color blanco (1,7 g, rendimiento del 78 %); LCMS MH = 283, 285, $^1$H RMN (DMSO-$d_6$) d 2,43 (d, J = 14,5 Hz, 6H, $CH_2$, $CH_2$, $CH_2$), 3,35 - 3,44 (m, 2H, $CH_2$), 3,50 - 3,63 (m, 4H, $CH_2$, $CH_2$), 4,81 (s, 2H, $CH_2$), 7,52 (d, J = 8,1 Hz, 2H, Ar), 7,83 (d, J = 8,3 Hz, 2H, Ar), 8,34 - 8,49 (m, 1H, NH).

Etapa 2: A una solución agitada de 5-amino-4-(4-hidroxi-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (400 mg, 1,36 mmol), 4-(clorometil)-N-(2-morfolinoetil)benzamida (387 mg, 1,36 mmol) y $K_2CO_3$ (189 mg, 1,36 mmol) en DMF (10 ml), se le añadió DIPEA (0,24 ml, 1,36 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 21 horas y se calentó a 50 ºC durante 4 días. Después, la mezcla se calentó a 80 ºC durante una noche y se concentró para purificación con ISCO para dar un sólido de color blanco, que se trituró en acetonitrilo (3 ml) para dar 4-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-iloximetil]-N-(2-morfolin-4-il-etil)-benzamida en forma de un sólido de color blanco (123 mg, rendimiento del 17,7 %). HPLC: Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 mm, 5 µm, 1 ml/min, 240 nm, gradiente al 5-50 % en 10 min (acetonitrilo/$H_3PO_4$ al 0,1 %), 7,28 min (97,4 %); p.f.: 193-195 ºC. $^1$H RMN (DMSO-$d_6$) δ 1,91 - 2,10 (m, 1H, CHH), 2,36 - 2,48 (m, 7H, CHH, $CH_2$, $CH_2$, $CH_2$), 2,54 - 2,65 (m, 1H, CHH), 2,83 - 3,02 (m, 1H, CHH), 3,34 - 3,44 (m, 2H, $CH_2$), 3,51 - 3,62 (m, 4H, $CH_2$, $CH_2$), 4,22 - 4,53 (m, 2H, CHH, CHH), 5,05 - 5,18 (m, 1H, CHN), 5,32 (s, 2H, $CH_2$), 7,27 - 7,37 (m, 2H, Ar), 7,44 - 7,52 (m, 1H, Ar), 7,57 (d, J = 8,3 Hz, 2H, Ar), 7,85 (d, J = 8,3 Hz, 2H, Ar), 8,40 (s, 1H, NH), 10,98 (s, 1H, NH). $^{13}$C RMN (DMSO-$d_6$) δ 22,34, 31,18, 36,51, 45,07, 51,58, 53,25, 57,29, 66,16, 68,97, 115,01, 115,35, 127,23, 127,29, 129,78, 129,97, 133,34, 134,16, 139,67, 153,27, 165,78, 167,94, 170,96, 172,81, LCMS MH = 507, Anál. Calc. para $C_{27}H_{30}N_4O_6$ + 1,2 $H_2O$: C, 61,40; H, 6,18; N, 10,61; Observado: C, 61,10; H, 6,11; N, 10,26.

5.296 3-(4-((6-((DIETILAMINO)METIL)BENZOFURAN-2-IL)METOXI)-1-OXOISOINDOLIN-2-IL)PIPERIDIN-2,6-DIONA



Etapa 1: Una mezcla de 5-formilbenzofuran-2-carboxilato de etilo (1,1 g, 4,8 mmol), dietilamina (0,4 g, 5,3 mmol) y ácido acético (0,3 g, 5,5 mmol) en THF (45 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió triacetoxiborohidruro sódico (2,0 g, 9,6 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (70 ml) y agua (40 ml) y se basificó con $NH_4OH$ a pH~11. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (40 ml). La solución de EtOAc combinada se secó y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ($SiO_2$, $CH_3OH$:$CH_2Cl_2$, 3:97) para dar 5-(dietilaminometil)benzofuran-2-carboxilato de etilo (0,9 g, rendimiento del 70 %): $^1$H RMN ($CDCl_3$) δ 1,05 (t, J = 6,9 Hz, 6H), 1,42 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 2,50-2,75 (c, J = 7,2 Hz, 4H), 3,64 (s, 2H), 4,40-4,47 (c, J = 7,2 Hz, 2H), 7,42-7,53 (m, 3H), 7,62 (d, J = 0,9 Hz, 1H).

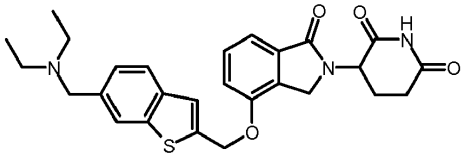
Etapa 2: Una solución de 5-(dietilaminometil)-benzofuran-2-carboxilato de etilo (0,9 g, 3,3 mmol) en THF (15 ml) se añadió lentamente a una solución agitada de $LiAlH_4$/THF (1 M, 4,3 ml, 4,3 mmol) en THF (10 ml) a 5 ºC. La mezcla de reacción se agitó a 5 ºC durante 30 minutos y después se inactivó con $Na_2CO_3$ sat. (30 ml). La mezcla se agitó con $CH_2Cl_2$ (50 ml) y la capa acuosa se extrajo con $CH_2Cl_2$ (3 x 40 ml). La solución combinada de $CH_2Cl_2$ se lavó con salmuera (40 ml) y se secó. El disolvente se retiró y el residuo se purificó por cromatografía ($SiO_2$, $CH_3OH$:$CH_2Cl_2$, 3:97) para dar [5-(dietilaminometil)benzofuran-2-il]metanol (0,6 g, 87 %); $^1$H RMN ($CDCl_3$) δ 1,05 (t, J = 7,2 Hz, 6H), 2,50-2,57 (c, J = 7,2 Hz, 4H), 2,93 (a, 1H), 3,62 (s, 2H), 4,71 (s, 2H), 6,56 (d, J = 0,3 Hz, 1H), 7,21-7,24 (dd, J = 1,8 y 8,4 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 1,2 Hz, 1H).

Etapa 3: Se añadió azodicarboxilato de diisopropilo (0,8 g, 4,2 mmol) a una suspensión agitada de trifenilfosfina unida a polímero (3,5 g, 4,4 mmol) en THF (40 ml) a 3-5 ºC. Después de agitarse a 3 ºC durante 10 minutos, se añadió una solución de 5-amino-4-(4-hidroxi-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (0,8 g, 2,8 mmol) y [5-(dietilaminometil)benzofuran-2-il]metanol (0,7 g, 2,8 mmol) en THF (60 ml) a 3-6 ºC. Después de agitarse a 3 ºC durante 5 minutos, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se filtró y el sólido se lavó con $CH_2Cl_2$ (40 ml). El filtrado se concentró y el residuo se disolvió en $CH_2Cl_2$ (100 ml) y se lavó con $NaHCO_3$ sat. (40 ml), agua (40 ml),y salmuera (40 ml), y se secó. El disolvente se retiró y el residuo se purificó por cromatografía ($SiO_2$, $CH_3OH$:$CH_2Cl_2$, 3:97) para dar 5-amino-4-(4-((5-((dietilamino)metil)benzofuran-2-il)metoxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (0,7, rendimiento del 47 %): $^1$H RMN ($CDCl_3$) δ 1,05 (t, J = 7,2 Hz, 6H), 2,12-2,44 (m, 4H), 2,50-2,57 (c, J = 7,2 Hz, 4H), 3,62-3,64 (m, 5H), 4,40 (d, J = 17,4 Hz, 1H), 4,45 (d, J = 17,4 Hz, 1H), 4,87-4,92 (dd, J = 5,7 y 8,7 Hz, 1H), 5,23 (s, 2H), 5,49 (s, 1H), 6,40 (s, 1H), 6,77 (s, 1H), 7,15-7,18 (dd, J = 2,4 y 6,6 Hz, 1H), 7,22-7,29 (m, 1H), 7,39-7,46 (m, 3H), 7,53 (d, J = 0,9 Hz, 1H).

Etapa 4: Una mezcla de 5-amino-4-(4-((5-((dietilamino)metil) benzofuran-2-il)metoxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (0,7 g, 1,3 mmol) y $K_2CO_3$ (0,2 g, 1,3 mmol) en DMF (10 ml) se calentó en un baño de aceite a 80 ºC durante 6 horas. La mezcla de reacción se enfrió y se concentró. El residuo se agitó con EtOAc (10 ml) y agua (20 ml). El sólido se recogió y se purificó por cromatografía ($SiO_2$, $CH_3OH$: $CH_2Cl_2$, 3:97 a 5:95) para dar

3-(4-((6-dietilamino)metil)benzofuran-2-il)metoxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona (0,3 g, rendimiento del 51 %): p.f. 193-195 ºC; $^1$H RMN (DMSO-$d_6$) δ 0,97 (t, J = 6,9 Hz, 6H), 1,94-1,98 (m, 1H), 2,39-2,58 (m, 6H), 2,84-2,94 (m, 1H), 3,59 (s, 2H), 4,25 (d, J = 17,7 Hz, 1H), 4,35 (d, J = 17,7 Hz, 1H), 5,07-5,13 (dd, J = 5,1 y 13,2 Hz, 1H), 5,41 (s, 2H), 7,07 (s, 1H), 7,26-7,29 (dd, J = 1,2 y 8,4 Hz, 1H), 7,34-7,37 (dd, J = 0,9 y 6,9 Hz, 1H), 7,46-7,56 (m, 4H), 10,96 (s, 1H); $^{13}$C RMN (DMSO-$d_6$) δ 11,59, 22,28, 31,16, 45,03, 45,96, 51,55, 56,73, 62,55, 107,05, 110,68, 115,11, 115,64, 121,08, 125,66, 127,40, 129,81, 129,94, 133,42, 134,69, 152,67, 152,98, 153,68, 167,88, 170,93, 172,79; Calc. para $C_{27}H_{29}N_3O_5$ + 0,2 $H_2O$: C, 67,68; H, 6,18; N, 8,77, Observado: C, 67,70; H, 5,94; N, 8,63.

5.297 3-(4-((6-((DIETILAMINO)METIL)BENZO[B]TIOFEN-2-IL)METOXI)-1-OXOISOINDOLIN-2-IL)PIPERIDIN-2,6-DIONA



Etapa 1: Una mezcla en suspensión de rodanina (6,0 g, 45 mmol) y acetato sódico (11,3 g, 137 mmol) en ácido acético glacial (60 ml) se calentó en un baño de aceite a 75 ºC. Se añadió lentamente p-tolualdehído (5,8 g, 47,9 mmol) y la mezcla se calentó a 120 ºC durante 1 hora. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en hielo agua (400 ml). Después de agitarse durante 30 minutos, la mezcla se filtró para dar 14 g de un sólido de color naranja. El sólido se disolvió en NaOH al 5 % (200 ml), se calentó en un baño de aceite a 80 ºC durante 1 hora y después se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se acidificó con HCl concentrado y el sólido se recogió para dar ácido 2-mercapto-3-p-tolilacrílico (6,4 g, rendimiento del 73 %): $^1$H RMN (DMSO-$d_6$) δ 2,34 (s, 3H), 7,28-7,31 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,57-7,60 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,71 (s, 1H).

Etapa 2: Una mezcla de ácido 2-mercapto-3-p-tolilacrílico (1,5 g, 7,7 mmol) e $I_2$ (2,9 g, 11,6 mmol) en 1,4-dioxano (12 ml) se irradió en microondas a 160 ºC durante 12 minutos. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en bisulfito sódico sat. (300 ml). El sólido se recogió y se secó para dar ácido 6-metilbenzo[b]tiofeno-2-carboxílico (1,8 g, 100 %). El compuesto se usó en la siguiente reacción sin purificación adicional.

Etapa 3: Se añadió $H_2SO_4$ concentrado (5 ml) a una mezcla agitada de ácido 6-metilbenzo[b]tiofeno-2-carboxílico (4,4 g, 23,2 mmol) en metanol (100 ml). La mezcla resultante se calentó a reflujo durante 3 horas. La mezcla se enfrió y se concentró. El residuo se disolvió en $CH_2Cl_2$ (150 ml) y se lavó con NaOH 2 N (40 ml), agua (2 x 40 ml), y salmuera (40 ml), y se secó. El disolvente se retiró y el residuo se purificó por cromatografía ($SiO_2$, EtOAc:Hexano, 1:9) para dar 6-metilbenzo[b]tiofeno-2.carboxilato de metilo (2,9 g, rendimiento del 60 %): $^1$H RMN ($CDCl_3$) δ 2,49 (s, 3H), 3,93 (s, 3H), 7,20-7,26 (m, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,74 (d, J = 6 Hz, 1H), 8,01 (s, 1H).

Etapa 4: Se añadió N-bromosuccinimida (4,0 g, 22,5 mmol) a una solución agitada de 6-metilbenzo[b]tiofen-2-carboxilato de metilo (3,6 g, 17,4 mmol) en $CCl_4$ (55 ml). La mezcla de reacción se calentó en un baño de aceite a 75 ºC con una bombilla de 300 W que brilló durante 17 horas. La mezcla de reacción se enfrió, se filtró y el filtrado se lavó con agua (2 x 40 ml) y salmuera (40 ml), y se secó. El disolvente se retiró y el residuo se purificó por cromatografía ($SiO_2$, EtOAc:Hexano, 1:9) para dar 6-(bromometil)benzo[b]tiofeno-2-carboxilato de metilo (2,2 g, rendimiento del 44 %): $^1$H RMN ($CDCl_3$) δ 3,90 (s, 3H), 4,40 (s, 2H), 7,39-7,44 (m, 4H).

Etapa 5: Una mezcla de dietilamina (1,0 g, 13,7 mmol), $K_2CO_3$ (3,5 g, 25,3 mmol) y 18-corona-6 (cantidad catalítica) en acetona (15 ml) se calentó en un baño de aceite a 35 ºC. Se añadió una solución de 6-(bromometil)benzo[b]tiofeno-2-carboxilato de metilo (1,6 g, 5,6 mmol) en acetona (15 ml). La mezcla de reacción se agitó en un baño de aceite a 45 ºC durante 3 horas y después se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se disolvió en EtOAc (70 ml), se lavó con agua (2 x 30 ml) y salmuera (30 ml), y se secó. El disolvente se retiró y el residuo se purificó por cromatografía ($SiO_2$, $CH_3OH$:$CH_2Cl_2$, 3:97) para dar 6-[(dietilamino)metil]benzo[b]tiofeno-2-carboxilato de metilo (1,3 g, rendimiento del 84 %): $^1$H RMN ($CDCl_3$) δ 1,06 (t, J = 6,9 Hz, 6H), 2,52-2,59 (c, J = 7,2 Hz, 4H), 3,68 (s, 2H), 3,93 (s, 3H), 7,38-7,41 (dd, J = 1,2 y 8,4 Hz, 1H), 7,78-7,84 (m, 2H), 8,03 (s, 1H).

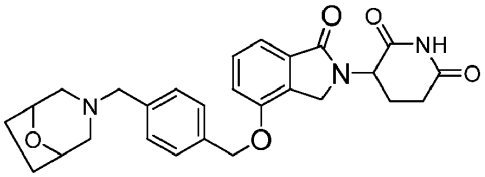
Etapa 6: Se añadió lentamente una solución de 6-[(dietilamino)metil]benzo[b]tiofeno-2-carboxilato de metilo (1,3 g, 4,7 mmol) en THF (20 ml) a una solución agitada de $LiAlH_4$/THF (1 M, 6 ml, 6 mmol) en THF (10 ml) a 3-6 ºC. La solución resultante se agitó a 3 ºC durante 30 minutos y después se inactivó con agua (5 ml). La mezcla se agitó con $CH_2Cl_2$ (40 ml) y $NaHCO_3$ sat. (20 ml). La capa acuosa se extrajo con $CH_2Cl_2$ (2 x 30 ml) y la solución combinada de $CH_2Cl_2$ se lavó con agua (30 ml) y salmuera (30 ml), y se secó. El disolvente se retiró y el residuo se purificó por cromatografía ($SiO_2$, $CH_3OH$:$CH_2Cl_2$, 3:97) para dar [6-[(dietilamino)metil]benzo[b]tiofen-2-il]metanol (1,0 g, rendimiento del 84 %): $^1$H RMN ($CDCl_3$) δ 1,05 (t, J = 6 Hz, 6H), 2,51-2,58 (c, J = 6 Hz, 4H), 2,72 (a, 1H), 3,65 (s, 2H), 4,87 (s, 2H), 7,13 (d, J = 3 Hz, 1H), 7,29-7,32 (d, J = 9 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 9 Hz, 1H), 7,77 (s, 1H).

Etapa 7: Se añadió azodicarboxilato de diisopropilo (0,9 g, 4,3 mmol) a una suspensión agitada de trifenilfosfina unida a polímero (3,4 g, 5,4 mmol) en THF (40 ml) a 3-5 ºC. Después de agitarse a 3 ºC durante 10 minutos, se añadió lentamente una solución de 5-amino-4-(4-hidroxi-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (1,1 g, 3,6

mmol) y [6-[(dietilamino)metil] benzo[b]tiofen-2-il]metanol (0,9 g, 3,6 mmol) en THF (80 ml) a 3-6 ºC. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se filtró y el sólido se lavó con $CH_2Cl_2$ (40 ml). El filtrado se concentró y el residuo se disolvió en $CH_2Cl_2$ (100 ml) y se lavó con $NaHCO_3$ sat. (30 ml), agua (30 ml), y salmuera (30 ml), y se secó. El disolvente se retiró y el residuo se purificó por cromatografía ($SiO_2$, $CH_3OH$:$CH_2Cl_2$, 3:97) para dar 5-amino-4-(4-((6-((dietilamino)metil)benzo[b]tiofen-2-il)metoxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (0,7 g, rendimiento del 35 %).

Etapa 8: Una mezcla de 5-amino-4-(4-((6-((dietilamino)metil) benzo[b]tiofen-2-il)metoxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (0,7 g, 1,2 mmol) y $K_2CO_3$ (0,2 g, 1,2 mmol) en DMF (10 ml) se calentó en un baño de aceite a 80 ºC durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió y se diluyó con EtOAc (80 ml) y se lavó con agua (3 x 35 ml) y salmuera (35 ml), y se secó. El disolvente se retiró y el residuo se cristalizó en EtOAc caliente (10 ml) para dar 3-(4-((6-((dietilamino)metil) benzo[b]tiofen-2-il)metoxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona (0,3 g, rendimiento del 44 %): p.f. 190-192 ºC; $^1$H RMN (DMSO-$d_6$) δ 0,98 (t, J = 6 Hz, 6H), 1,96-2,02 (m, 1H), 2,43-2,60 (m, 6H), 2,90-2,93 (m, 1H), 3,32 (s, 2H), 4,29 (d, J = 18 Hz, 1H), 4,38 (d, J = 18 Hz, 1H), 5,08-5,14 (dd, J = 3 y 12 Hz, 1H), 5,57 (s, 2H), 7,73-7,53 (m, 5H), 7,75-7,85 (m, 2H), 10,97 (s, 1H); $^{13}$C RMN (DMSO-$d_6$) δ 11,60, 22,31, 31,18, 45,04, 46,11, 51,59, 56,82, 65,28, 115,26, 115,62, 121,94, 123,35, 123,52, 125,56, 129,79, 130,05, 133,40, 137,83, 139,42, 152,87, 167,89, 170,95, 172,80; Calc. para $C_{27}H_{29}N_3O_4S$ + 0,2 $H_2O$: C, 65,49; H, 5,98; N, 8,49; S, 6,48, Observado: C, 65,25; H, 5,82; N, 8,38; S, 6,63.

5.298 3-(4-(4-(8-OXA-3-AZABICICLO[3.2.1]OCTAN-3-ILMETIL)BENCILOXI)-1-OXOISOINDOLIN-2-IL)PIPERIDIN-2,6-DIONA



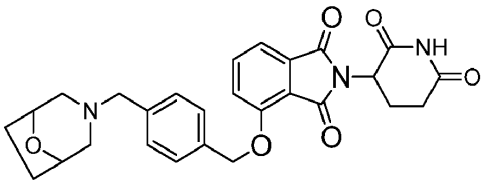
Etapa 1: Se añadió trifenilfosfina soportada por polímero (1,6 mmol/g, 14,2 g, 22,73 mmol) a una suspensión agitada de 5-amino-2-(4-hidroxi-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de terc-butilo (3,8 g, 11,36 mmol) en THF (140 ml) a 0 ºC, seguido de azodicarboxilato de diisopropilo (4,6 g, 22,73 mmol). Después de agitar durante 10 minutos, se añadió (4-(clorometil)fenil)metanol (2,67 g, 17,05 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche y se filtró. La resina se lavó con diclorometano (2 x 70 ml). Los filtrados combinados se concentraron al vacío para dar un jarabe que se repartió entre EtOAc (300 ml) y agua (100 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó ($Na_2SO_4$) y se concentró al vacío para dar un producto en bruto en forma de un aceite de color amarillo. El producto en bruto se purificó por ISCO (columna de 330 g, gradiente de MeOH/$CH_2Cl_2$ del 0 % al 5 % en 50 min) para dar 5-amino-2-(4-(4-(clorometil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de terc-butilo (4 g, rendimiento del 74 %); $^1$H RMN (DMSO-$d_6$) δ 1,39 (s, 9H, $CH_3$, $CH_3$, $CH_3$), 2,07 (d, J = 1,1 Hz, 4H, $CH_2$,$CH_2$), 4,43 (s, 2H, $CH_2$), 4,64 - 4,75 (m, 1H, CH), 4,78 (s, 2H, $CH_2$), 5,27 (s, 2H, $CH_2$), 6,67 - 6,86 (m, 1H, NH*H*), 7,17 - 7,27 (m, 1H, NH*H*), 7,32 (d, J = 2,6 Hz, 2H, Ar), 7,49 (d, J = 5,1 Hz, 5H, Ar).

Etapa 2: A una solución de 5-amino-2-(4-(4-(clorometil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de terc-butilo (500 mg, 1,06 mmol) en acetonitrilo (10 ml), se le añadieron clorhidrato de 8-oxa-3-azabiciclo[3.2.1]octano (190 mg, 1,27 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (410 mg, 3,17 mmol). La mezcla formada se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El disolvente se evaporó al vacío. El residuo se recogió en acetato de etilo (100 ml), se lavó con agua (10 ml) y salmuera, y se secó sobre $MgSO_4$. El disolvente se evaporó para dar 2-(4-(4-(8-oxa-3-azabiciclo[3.2.1]octan-3-ilmetil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-amino-5-oxopentanoato de terc-butilo (560 mg, rendimiento del 96 %). $^1$H RMN (DMSO-$d_6$) δ 1,39 (s, 9H, $CH_3$, $CH_3$, $CH_3$), 1,66 - 1,78 (m, 2H, $CH_2$), 1,82 - 1,92 (m, 2H, $CH_2$), 1,97 - 2,30 (m, 6H, $CH_2$, $CH_2$, $CH_2$), 3,44 (s, 2H, $CH_2$), 4,13 - 4,28 (m, 2H, CH, CH), 4,42 (s, 2H, $CH_2$), 4,63 - 4,80 (m, 1H, CH), 5,23 (s, 2H, $CH_2$), 6,65 - 6,87 (m, 1H, NH*H*), 7,15 - 7,27 (m, 1H, NH*H*), 7,33 (d, J = 9,3 Hz, 4H, Ar), 7,41 - 7,54 (m, 3H, Ar).

Etapa 3: A una suspensión de 2-(4-(4-(8-oxa-3-azabiciclo[3.2.1]octan-3-ilmetil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-amino-5-oxopentanoato de terc-butilo (560 mg, 1,019 mmol) en THF (20 ml), se le añadió terc-butóxido potásico (137 mg, 1,223 mmol) a 0 ºC. La mezcla se agitó a 0 ºC durante 10 minutos, se calentó hasta la temperatura ambiente y se agitó durante una noche. La reacción se interrumpió con ácido acético (3 ml), se retiró THF al vacío, y el residuo se repartió entre acetato de etilo (70 ml) y bicarbonato sódico saturado (10 ml). El precipitado formado se filtró y el filtrado se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio. El disolvente se evaporó y el producto en bruto se purificó por HPLC prep. para dar 3-(4-(4-(8-oxa-3-azabiciclo[3.2.1]octan-3-ilmetil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona en forma de un sólido de color blanco (80 mg, rendimiento del 17 %); p.f.: 228-230 ºC; $^1$H RMN (DMSO-$d_6$) δ 1,58 - 2,31 (m, 6H, 6 x CH*H*), 2,31 - 2,50 (m, 2H, CH*H*, CH*H*), 2,58 (d, J = 18,3 Hz, 2H, CH*H*, CH*H*), 2,82 - 3,03 (m, 1H, CH*H*), 3,12 (s a, 1H, CH*H*), 3,39 - 3,60 (m, 2H, $CH_2$), 3,92 - 4,76 (m, 4H, $CH_2$, CH, CH), 5,11 (dd, J = 5,0, 13,1 Hz, 1H, CH), 5,25 (s a, 2H, $CH_2$), 7,12 - 7,84 (m, 7H, Ar), 10,97 (s, 1H, NH); $^{13}$C RMN (DMSO-$d_6$) δ 22,34, 27,94, 31,16, 45,06, 51,56, 58,19, 60,95, 69,25, 73,58, 114,94, 115,26, 127,64, 129,80, 129,93, 133,30, 137,72, 153,43, 157,78, 158,20, 162,96, 167,97, 170,96, 172,81; LCMS MH = 476; HPLC: Waters Xterra C-18, 3,9 x 150 mm, 5 µm, 1 ml/min, 240 nm, Gradiente (acetonitrilo/$HCOONH_4$ al 0,1 %) 5/95 a 95/5 en 5 min, 95/5 10 min: $t_R$ =

5,26 (100 %).

5.299 3-(4-(4-(8-OXA-3-AZABICICLO[3.2.1]OCTAN-3-ILMETIL)BENCILOXI)-1-OXOISOINDOLIN-2-IL)PIPERIDIN-2,6-DIONA

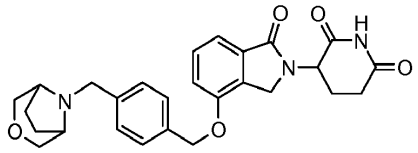


Etapa 1: A una solución de 5-amino-2-(4-(4-(clorometil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de terc-butilo (500 mg, 1,06 mmol) en acetonitrilo (10 ml) se le añadieron clorhidrato de 8-oxa-3-azabiciclo[3.2.1]octano (190 mg, 1,27 mmol) y N,N-Diisopropiletil-amina (410 mg, 3,17 mmol). La mezcla formada se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El disolvente se evaporó al vacío. El residuo se recogió en acetato de etilo (100 ml), se lavó con agua (10 ml) y salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, el disolvente se evaporó para dar 2-(4-(4-(8-oxa-3-azabiciclo[3.2.1]octan-3-ilmetil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-amino-5-oxopentanoato de terc-butilo (560 mg, rendimiento del 96 %). $^1$H RMN (DMSO-$d_6$) δ 1,39 (s, 9H, $CH_3$, $CH_3$, $CH_3$), 1,66 - 1,78 (m, 2H, $CH_2$), 1,82 - 1,92 (m, 2H, $CH_2$), 1,97 - 2,30 (m, 6H, $CH_2$, $CH_2$, $CH_2$), 3,44 (s, 2H, $CH_2$), 4,13 - 4,28 (m, 2H, CH, CH), 4,42 (s, 2H, $CH_2$), 4,63 - 4,80 (m, 1H, CH), 5,23 (s, 2H, $CH_2$), 6,65 - 6,87 (m, 1H, NH*H*), 7,15 - 7,27 (m, 1H, NH*H*), 7,33 (d, J = 9,3 Hz, 4H, Ar), 7,41 - 7,54 (m, 3H, Ar).

Etapa 2: A una suspensión de 2-(4-(4-(8-oxa-3-azabiciclo[3.2.1]octan-3-ilmetil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-amino-5-oxopentanoato de terc-butilo (560 mg, 1,019 mmol) en THF (20 ml) se le añadió terc-butóxido potásico (137 mg, 1,223 mmol) a 0 ºC. La mezcla se agitó a 0 ºC durante 10 minutos, se calentó hasta la temperatura ambiente y se agitó durante una noche. La reacción se interrumpió con ácido acético (3 ml), se retiró THF al vacío, el residuo se repartió entre acetato de etilo (70 ml) y bicarbonato sódico saturado (10 ml), el precipitado formado se filtró para dar ácido 2-((4-(8-oxa-3-azabiciclo[3.2.1]octan-3-ilmetil)bencil)oxi)-6-((2,6-dioxopiperidin-3-il)carbamoil)benzoico (210 mg, rendimiento del 38 %). $^1$H RMN (DMSO-$d_6$) δ 1,65 - 1,79 (m, 2H, CH*H*, CH*H*), 1,81 - 1,90 (m, 2H, CH*H*, CH*H*), 1,97 *(d, J* = 3,4 Hz, 1H, CH*H*), 2,04 (s a, 1H, CH*H*), 2,16 (d, J = 1,7 Hz, 1H, CH*H*), 2,20 *(d, J* = 1,7 Hz, 1H, CH*H*), 2,41 - 2,50 (m, 2H, CH*H*, CH*H*), 2,57 (s a, 1H, CH*H*), 2,77 (s, 1H, CH*H*), 3,42 (s, 2H, $CH_2$), 4,19 (dd, J = 2,0, 4,2 Hz, 2H, CH, CH), 4,70 (s, 1H, CH), 5,16 (s, 2H, $CH_2$), 7,17 - 7,35 (m, 4H, Ar), 7,35 - 7,53 (m, 3H, Ar), 8,72 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H, NH), 10,85 (s, 1H, NH).

Etapa 3: La mezcla de ácido 2-(4-(8-oxa-3-azabiciclo[3.2.1]octan-3-ilmetil)benciloxi)-6-(2,6-dioxopiperidin-3-ilcarbamoil)benzoico (210 mg, 0,41 mmol) y trietil amina (83 mg, 0,82 mmol) en ácido acético (5 ml) se calentó a reflujo durante una noche. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, ácido acético se retiró al vacío, el residuo se repartió entre EtOAc (50 ml) y $NaHCO_3$ saturado, la capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó ($MgSO_4$) y se concentró al vacío para dar un producto en bruto. El producto en bruto se suspendió de nuevo en éter (2 x 5 ml) y se filtró para dar 4-(4-(8-oxa-3-azabiciclo[3.2.1]octan-3-ilmetil)benciloxi)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolin-1,3-diona (120 mg, rendimiento del 78 %); p.f.: 196-198 ºC; $^1$H RMN (DMSO-$d_6$) δ 1,56 - 1,76 (m, 2H, CH*H*, CH*H*), 1,76 - 1,87 (m, 2H, CH*H*, CH*H*), 1,88 - 2,05 (m, 1H, CH*H*), 2,12 *(d, J* = 10,6 Hz, 2H, CH*H*, CH*H*), 2,41 (s a, 2H, CH*H*, CH*H*), 2,45 - 2,63 (m, 2H, CH*H*, CH*H*), 2,79 (d, J = 11,7 Hz, 1H, CH*H*), 3,37 (s, 2H, $CH_2$), 4,12 (d, *J* = 1,7 Hz, 2H, CH, CH), 5,02 (dd, *J* = 5,4, 12,7 Hz, 1H, CH), 5,28 (s, 2H, $CH_2$), 7,27 (d, *J* = 7,9 Hz, 2H, Ar), 7,40 (dd, *J* = 3,1, 7,6 Hz, 3H, Ar), 7,53 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H, Ar), 7,69 - 7,85 (m, 1H, Ar), 11,04 (s, 1H, NH); $^{13}$C RMN (DMSO-$d_6$) δ 21,95, 28,29, 30,90, 48,73, 58,06, 61,11, 69,95, 73,69, 115,48, 16,56, 120,19, 127,28, 128,56, 133,24, 134,68, 136,97, 155,53, 165,29, 166,75, 169,87, 172,71; HPLC: Waters Xterra C-18, 3,9 x 150 mm, 5 µm, 1 ml/min, 240 nm, 25/75 de $CH_3CN$/$HCOONH_4$ al 0,1 % $t_R$ = 3,97 (100 %); Anál. Calc. para $C_{27}H_{27}N_3O_7$ + 0,1 $H_2O$; C, 66,00; H, 5,58; N, 8,55; Observado: C, 65,96; H, 5,68; N, 8,27.

5.300 3-(4-(4-(3-OXA-8-AZABICICLO[3.2.1]OCTAN-8-ILMETIL)BENCILOXI)-1-OXOISOINDOLIN-2-IL)PIPERIDIN-2,6-DIONA



Etapa 1: 2-(4-(4-(3-oxa-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-ilmetil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-amino-5-oxopentanoato de *terc*-butilo

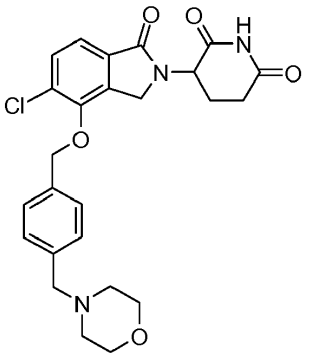
A una suspensión de 5-amino-2-(4-(4-(clorometil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de terc-butilo (500 mg, 1,06 mmol) en MeCN (10 ml), se le añadieron clorhidrato de (1R,5S)-3-oxa-8-azabiciclo[3.2.1]octano (316 mg, 2,114 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,41 ml, 2,33 mmol). La mezcla se calentó hasta 60 ºC y se agitó durante una noche. Después de ~15 h, la mezcla de reacción se concentró a sequedad y el residuo sólido se repartió entre

EtOAc (150 ml) y $NaHCO_3$ 1 N (30 ml). La capa acuosa se lavó con más cantidad de EtOAc (150 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron ($Na_2SO_4$), se concentraron al vacío y después se secaron en un horno de vacío a 60 ºC para proporcionar 2-(4-(4-(3-oxa-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-ilmetil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-amino-5-oxopentanoato de terc-butilo en forma de un sólido de color blanco (580 mg, rendimiento del 100 %); LC/MS M+H = 550. El sólido se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 2: 2-(4-(4-(3-oxa-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-ilmetil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-amino-5-oxopentanoato de *terc*-butilo

A una solución enfriada de 2-(4-(4-(3-oxa-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-ilmetil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-amino-5-oxopentanoato de terc-butilo (580 mg, 1,06 mmol) en THF (10 ml) en un baño de hielo, se añadió en una porción KO*t*Bu (154 mg, 1,38 mmol) en forma de un sólido. El baño de hielo se eliminó inmediatamente y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 90 min. La mezcla de reacción se enfrió en un baño de hielo y se inactivó mediante la adición de ácido acético (0,162 ml, 2,82 mmol). Los volátiles se retiraron al vacío para dar un sólido de color blanco que se repartió entre EtOAc (125 ml) y $NaHCO_3$ 1 N (30 ml). La capa acuosa se extrajo con más cantidad de EtOAc (~75 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó ($Na_2SO_4$), y se concentró al vacío para dar un sólido de color blanquecino (400 mg, rendimiento en bruto). El sólido se trituró con $Et_2O$ (40 ml) con la ayuda de sonicación, se recogió en un embudo de filtro y se lavó con más cantidad de $Et_2O$. Una trituración similar se realizó con agua (35 ml) y el sólido se recogió en un embudo de filtro, se secó por succión, después se puso en un horno de vacío a 60 ºC durante varias horas para dar 2-(4-(4-(3-oxa-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-ilmetil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-amino-5-oxopentanoato de terc-butilo en forma de un sólido de color blanco (305 mg, rendimiento del 61 %): HPLC: Waters Symmetry $C_{18}$, 5 µm, 3,9 x 150 mm, 1 ml/min, 240 nm, 15/85 de $CH_3CN/H_3PO_4$ al 0,1 %, 6,81 min (95,0 %); p.f.: 243-245 ºC; $^1$H RMN (DMSO-$d_6$) δ 1,69 - 1,81 (m, 2H, $CH_2$), 1,86 - 2,06 (m, 3H, 3 x CHH), 2,33 - 2,48 (m, 1H, CHH), 2,52 - 2,64 (m, 1H, CHH), 2,81 - 3,02 (m, 3H, 3 x CHH), 3,35 - 3,46 (m, 4H, $CH_2$, CHH, CHH), 3,48 - 3,59 (m, 2H, CHH, CHH), 4,25 (d, *J* = 17,4 Hz, 1H, CHH), 4,42 (d, *J* = 17,6 Hz, 1H, CHH), 5,11 (dd, *J* = 5,1, 13,2 Hz, 1H, CH), 5,22 (s, 2H, $CH_2$), 7,27 - 7,55 (m, 7H, Ar), 10,97 (s, 1H, Ar); $^{13}$C RMN (DMSO-$d_6$) δ 22,33, 24,56, 31,18, 45,06, 51,55, 56,42, 59,89, 69,41, 72,51, 114,94, 115,19, 127,61, 128,60, 129,78, 129,93, 133,28, 134,99, 139,32, 153,49, 167,99, 170,96, 172,81; LC/MS M+H = 476; Anál calc. para $C_{27}H_{29}N_3O_5$ + 0,17 $H_2O$ + 0,26 EtOAc: C, 67,15; H, 6,31; N, 8,38, Observado: C, 67,15; H, 6,23; N, 8,49.

5.301 3-[5-CLORO-4-(4-MORFOLIN-4-ILMETIL-BENCILOXI)-1-OXO-1,3-DIHIDRO-ISOINDOL-2-IL]-PIPERIDIN-2,6-DIONA



Etapa 1: Preparación de éster metílico del ácido 4-cloro-3-hidroxi-2-metil-benzoico

A la solución agitada de ácido 4-cloro-3-hidroxi-2-metilbenzoico (2,5 g, 13,40 mmol) en MeOH (20 ml) se le añadió ácido sulfúrico (0,263 g, 2,68 mmol). La solución resultante se hizo reaccionar a 62 ºC durante dos días. La mezcla de reacción se concentró para dar una solución de color pardo (30 ml), a la que se le añadió agua (80 ml). La mezcla se agitó y el sólido de color pardo claro se eliminó por precipitación. La mezcla se extrajo con EtOAc (100 ml). La capa orgánica se concentró y se purificó por columna de gel de sílice (120 g de EtOAc/Hexanos) para dar éster metílico del ácido 4-Cloro-3-hidroxi-2-metil-benzoico en forma de un sólido de color blanco (6,9 g, rendimiento del 74 %). Se usó en la siguiente etapa sin trabajo o purificación adicional.

Etapa 2: Preparación de éster metílico del ácido 3-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-4-cloro-2-metilbenzoico

A una solución agitada de 4-cloro-3-hidroxi-2-metilbenzoato de metilo (6,34 g, 31,6 mmol) y 1H-imidazol (5,38 g, 79 mmol) en DMF (60 ml) en un MFR de 250 ml en un baño de hielo se añadió terc-butilclorodimetilsilano (5,24 g, 34,8 mmol). Después de 20 minutos, el baño de hielo se retiró y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. A la mezcla se le añadió hielo-agua (50 ml), el precipitado resultante se extrajo con acetato de etilo (2 x 40 ml). Las fases de EtOAc combinadas se lavaron con agua (40 ml) y salmuera (40 ml), y se concentró para dar un aceite (14,08 g), que se purificó por columna de gel de sílice para dar éster metílico del ácido 3-(terc-Butil-dimetil-silaniloxi)-4-cloro-2-metil-benzoico en forma de un aceite, 8,38 g, rendimiento del 84 %. El producto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 3: Preparación de éster metílico del ácido 2-bromometil-3-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-4-cloro-benzoico

A una solución de 3-(terc-butildimetilsililoxi)-4-cloro-2-metilbenzoato de metilo (8,38 g, 26,6 mmol) en acetato de metilo (50 ml, 26,6 mmol) se le añadió 1-bromopirrolidina-2,5-diona (4,74 g, 26,6 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se calentó a 50 ºC durante una hora. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se lavó con sulfito sódico al 50 % ($Na_2SO_3$, 50 ml), agua (50 ml) y salmuera (50 ml). La fase orgánica se secó en $MgSO_4$ y se concentró para dar un aceite, que se purificó por columna de gel de sílice (120 g, EtOAc al 1 % en gradiente de Hex al 5 % en 18 minutos) para dar éster metílico del ácido 2-bromometil-3-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-4-cloro-benzoico en forma de un aceite (9,53 g, rendimiento del 91 %). El producto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 4: Preparación de éster metílico del ácido 4-[4-(terc-Butil-dimetil-silaniloxi)-5-cloro-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-4-carbamoil-butírico

A una solución agitada de 2-(bromometil)-3-(terc-butildimetilsililoxi)-4-clorobenzoato de metilo (9,5 g, 24,13 mmol) en acetonitrilo (90 ml) a temperatura ambiente se le añadió clorhidrato de 4,5-diamino-5-oxopentanoato de (S)-metilo (5,22 g, 26,5 mmol). A la suspensión se le añadió lentamente N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (8,37 ml, 50,7 mmol). La suspensión se calentó a 40 ºC durante 24 horas. El disolvente se evaporó para dar un aceite de color amarillo, que se agitó en éter (150 ml) durante una noche. La suspensión se filtró y se aclaró con extra éter dietílico (50 ml) para dar un sólido de color amarillo claro y el filtrado. El filtrado se lavó con HCl 1 N (50 ml), bicarbonato sódico saturado (80 ml) y salmuera (50 ml). La fase de éter se evaporó para dar éster metílico del ácido 4-[4-(terc-Butil-dimetil-silaniloxi)-5-cloro-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-4-carbamoil-butírico en forma de un aceite, 8,18 g, rendimiento en bruto del 76 %. Se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 5: Preparación de éster metílico del ácido 4-carbamoil-4-(5-cloro-4-hidroxi-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-butírico

A una solución agitada de 5-amino-4-(4-(terc-butildimetilsililoxi)-5-cloro-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de (S)-metilo (8,16 g, 18,50 mmol) en DMF (25 ml) y agua (10 ml) en un baño de hielo se le añadió carbonato potásico (1,279 g, 9,25 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una hora. A la mezcla de color pardo se le añadió acetonitrilo (15 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. El disolvente se evaporó. El aceite resultante se purificó por columna de gel de sílice ($MeOH/CH_2Cl_2$, gradiente del 0,5 % al 8 % en 60 min) para dar éster metílico del ácido 4-carbamoil-4-(5-cloro-4-hidroxi-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-butírico en forma de un sólido de color blanquecino (4,62 g, rendimiento del 76 %). Se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 6: Preparación de éster metílico del ácido 4-[4-(4-bromometil-benciloxi)-5-cloro-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-4-carbamoil-butírico

Una mezcla de 5-amino-4-(5-cloro-4-hidroxi-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (4,6 g, 14,08 mmol), 1,4-bis(bromometil)benceno (11,15 g, 42,2 mmol) y carbonato potásico (1,946 g, 14,08 mmol) en acetonitrilo (70 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 10 min y después calentó a 50 ºC durante 5 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró y se aclaró con acetonitrilo para dar un sólido de color blanco tipo gel. El filtrado se purificó por columna de gel de sílice ($MeOH/CH_2Cl_2$) para dar un sólido de color blanco (1,17 g, rendimiento del 16 %). Se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 7: Preparación de éster metílico del ácido 4-carbamoil-4-[5-cloro-4-(4-morfolin-4-ilmetil-benciloxi)-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-butírico

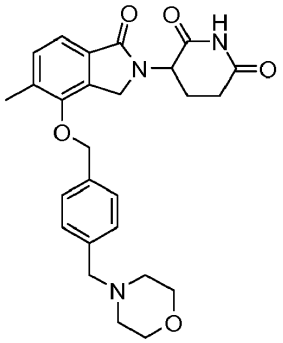
A una suspensión agitada de 5-amino-4-(4-(4-(bromometil)benciloxi)-5-cloro-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (0,436 g, 0,855 mmol) en acetonitrilo (10 ml) a temperatura ambiente se le añadió morfolina (0,745 ml, 8,55 mmol) y se agitó durante una hora. El disolvente se evaporó para dar un aceite, que se agitó en agua (15 ml) y EtOAc (20 ml). La mezcla se lavó con agua (2 x 30 ml) y salmuera (15 ml), se secó y se concentró para dar un aceite transparente (0,46 g, rendimiento en bruto del 104 %). Se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 8: Preparación de 3-[5-Cloro-4-(4-morfolin-4-ilmetil-benciloxi)-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-piperidin-2,6-diona

A una solución agitada de 5-amino-4-(5-cloro-4-(4-(morfolinometil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (0,44 g, 0,853 mmol) en THF (10 ml) en un baño de hielo a 0 ºC se le añadió 2-metilpropan-2-olato potásico (0,192 g, 1,706 mmol) y se agitó durante 10 minutos. La reacción se inactivó rápidamente con HCl 1 N a pH ~4, y se neutralizó con $NaHCO_3$ saturado a pH ~7 La mezcla se extrajo con EtOAc (2 x 30 ml), se secó y se evaporó para dar un sólido de color blanco, que se purificó por columna de gel de sílice para dar 3-[5-Cloro-4-(4-morfolin-4-ilmetil-benciloxi)-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-piperidin-2,6-diona en forma de un sólido de color blanco (72 mg, rendimiento del 17 %); p.f., 224-226 ºC. HPLC: Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 mm, 5 µm, 1 ml/min, 240 nm, gradiente de 10/90 a 95/5 en 5 min, isocrática a 95/5 en 5 min ($CH_3CN/H_3PO_4$ al 0,1 %), 4,62 min (98,7 %). $^1$H RMN (DMSO-$d_6$) δ 1,92 - 2,05 (m, 1H, CHH), 2,26 - 2,46 (m, 5H, CHH, $CH_2$, $CH_2$), 2,55 - 2,67 (m, 1H, CHH), 2,83 - 3,01 (m, 1H, CHH), 3,47 (s, 2H, $CH_2$), 3,52 - 3,62 (m, 4H, $CH_2$, $CH_2$), 4,39 - 4,66 (m, 2H, $CH_2$), 5,11 (dd, *J* = 5,1, 13,2 Hz, 1H, NCH), 5,21 (s, 2H, $CH_2$), 7,29 - 7,39 (m, 2H, Ar), 7,41 - 7,53 (m, 3H, Ar), 7,66 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H, Ar), 11,02 (s,

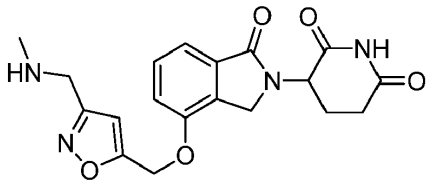
1H, NH). $^1$H RMN (DMSO-$d_6$) $^{13}$C RMN (DMSO-$d_6$) δ 22,30, 31,11, 45,79, 51,68, 53,14, 62,07, 66,17, 73,52, 118,96, 128,10, 128,95, 130,65, 132,74, 133,96, 135,16, 138,06, 149,42, 166,80, 170,69, 172,80. LC/MS $(M+1)^+$ = 484; Anál calc. para $C_{25}H_{26}N_3O_5Cl$: C, 62,05; H, 5,42; N, 8,68; Cl, 7,33, Observado: C, 61,93; H, 5,42; N, 8,61; Cl, 7,22.

5.302 3-[5-METIL-4-(4-MORFOLIN-4-ILMETIL-BENCILOXI)-1-OXO-1,3-DIHIDRO-ISOINDOL-2-IL]-PIPERIDIN-2,6-DIONA



Una mezcla de 3-(5-cloro-4-(4-(morfolinometil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona (0,2 g, 0,413 mmol), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,096 g, 0,083 mmol) se lavó abundantemente con nitrógeno, y se añadió tetrametilestannano (0,114 ml, 0,827 mmol) en Tolueno (3 ml) y DMF (1 ml). Se calentó en un vial para microondas de 2-5 ml a 130 ºC desde 12:20 pm durante 2 horas. La mezcla se purificó por HPLC preparativa (Agua/MeCN, todo con HCOOH al 0,1 %) para dar 3-[5-Metil-4-(4-morfolin-4-ilmetil-benciloxi)-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-piperidin-2,6-diona en forma de un sólido de color blanco (66 mg, rendimiento del 20 %); p.f., 232-234 ºC. HPLC: Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 mm, 5 µm, 1 ml/min, 240 nm, gradiente de 10/90 a 70/30 en 5 min, isocrática a 70/30 en 5 min ($CH_3CN/H_3PO_4$ al 0,1 %), 4,78 min (96,3 %). $^1$H RMN (DMSO-$d_6$) δ 1,90 - 2,07 (m, 1H, CHH), 2,23 - 2,48 (m, 8H, CHH, $CH_2CH_2$, $CH_3$), 2,55 - 2,67 (m, 1H, CHH), 2,83 - 3,02 (m, 1H, CHH), 3,42 - 3,50 (m, 2H, $CH_2$), 3,52 - 3,66 (m, 4H, $CH_2CH_2$), 4,35 - 4,64 (m, 2H, $CH_2$), 5,01 - 5,19 (m, 3H, NCH, $CH_2$), 7,26 - 7,52 (m, 6H, Ar), 11,00 (s, 1H, NH). $^{13}$C RMN (DMSO-$d_6$) δ 16,47, 22,42, 31,18, 45,77, 51,55, 53,15, 62,13, 66,20, 72,82, 117,80, 127,97, 128,98, 131,30, 131,89, 133,74, 135,93, 137,80, 151,86, 167,74, 170,95, 172,90. LC/MS m/e = 464. Anál calc. para $C_{26}H_{29}N_3O_5$: C, 67,37; H, 6,31; N, 9,07, Observado: C, 67,07; H, 6,24; N, 9,04.

5.303 3-(4-((3-((METILAMINO)METIL)ISOXAZOL-5-IL) METOXI)-1-OXOISOINDOLIN-2-IL)PIPERIDIN-2,6-DIONA



Etapa 1: (5-(((terc-Butildimetilsilil)oxi)metil)isoxazol-3-il)metanol

Se añadió borohidruro sódico (0,596 g, 15,77 mmol) a una mezcla agitada de 5-((terc-butildimetilsililoxi)metil)isoxazol-3-carboxilato de etilo (4,5 g, 15,77 mmol) en etanol (25 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Se añadió agua (50 ml) y la mezcla se evaporó para retirar el etanol. El producto acuoso restante se extrajo con EtOAc (2 x 75 ml), y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron ($MgSO_4$), y se evaporaron, proporcionando 3,67 g en forma de un aceite incoloro; $^1$H RMN ($CDCl_3$) δ 0,12 (s, 6H), 0,92 (s, 9H), 4,70 - 4,82 (m, 4H), 6,25 (s, 1H).

Etapa 2: 3-(Bromometil)-5-(((terc-butildimetilsilil)oxi)metil)isoxazol

Una solución de (5-((terc-butildimetilsililoxi)metil)isoxazol-3-il)metanol (3,47 g, 14,26 mmol) en diclorometano (25 ml) se enfrió a 0 ºC, y se añadieron trifenilfosfina (4,11 g, 15,68 mmol) y tetrabromuro de carbono (4,49 g, 13,54 mmol). Después de 2 h, la mezcla se evaporó al vacío y el residuo se cargó directamente sobre una columna de gel de sílice, realizándose con un gradiente de hexanos-acetato de etilo, y eluyendo el producto en EtOAc al 5 %. El producto se obtuvo en forma de un aceite incoloro, 3,7 g, con un rendimiento del 85 %; $^1$H RMN ($CDCl_3$) δ 0,13 (s, 6H), 0,93 (s, 9H), 4,41 (s, 2H), 4,77 (s, 2H), 6,29 (s, 1H).

Etapa 3: ((5-(Hidroximetil)isoxazol-3-il)metil)metil) carbamato de terc-butilo

Se disolvió 3-(bromometil)-5-((terc-butildimetilsililoxi)metil)isoxazol (3,7 g, 12,08 mmol) en Metilamina, solución al 33 % en peso en etanol absoluto (100 ml, 12,08 mmol) (100 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, y después se evaporó a sequedad. El residuo se disolvió en THF, y se añadieron dicarbonato de di-terc butilo (5,80 g, 26,6 mmol) y DIEA (6,94 ml, 39,9 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Después,

se añadieron 5 ml de solución de tampón a pH 7, y se añadieron TBAF 1 M en THF (20 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Después, la mezcla se evaporó al vacío. El residuo se repartió entre EtOAc (75 ml) y agua (100 ml). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (75 ml), y las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 x 100 ml) y salmuera (100 ml), se secaron ($MgSO_4$), y se evaporaron. Este producto en bruto se usó directamente tal cual en la siguiente etapa, sin caracterización o purificación adicional.

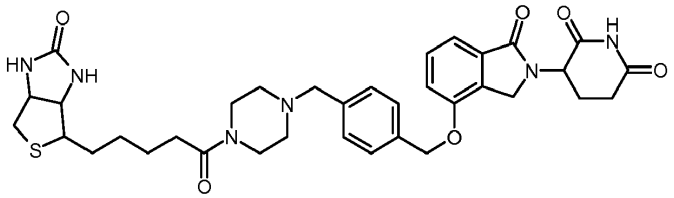
Etapa 4: 5-Amino-4-(4-((3-(((terc-butoxicarbonil)metilamino) metil)isoxazol-5-il)metoxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo

Una mezcla de 5-amino-4-(4-hidroxi-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (1,206 g, 4,13 mmol) y (5-(hidroximetil)isoxazol-3-il)metil(metil)carbamato de terc-butilo (1 g, 4,13 mmol) se enfrió a 0 ºC. Se añadió trifenilfosfina, unida a polímero, 3 mmol/g (2,75 g, 8,26 mmol) seguido de DIAD (1,625 ml, 8,26 mmol). El baño de hielo se dejó fundirse, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla se filtró y el filtrado se evaporó. El residuo se disolvió en EtOAc (100 ml) y se lavó con $Na_2CO_3$ acuoso al 10 % (2 x 100 ml) y agua (2 x 100 ml), y se evaporó. El residuo se sometió a cromatografía usando un gradiente de cloruro de metileno-acetonitrilo, eluyendo el producto en acetonitrilo al 70-80 %, y se obtuvieron 0,50 g en forma de un aceite, con un rendimiento del 24 %.

Etapa 5: 3-(4-((3-((Metilamino)metil)isoxazol-5-il)metoxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona

Una solución de 5-amino-4-(4-((3-((terc-butoxicarbonil(metil)amino) metil)isoxazol-5-il)metoxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (0,5 g, 0,968 mmol) en THF (100 ml) se enfrió a 0 ºC, y se añadió terc-butóxido potásico (0,109 g, 0,968 mmol). La reacción avanzó a esta temperatura, comenzando en t = 2:00 PM. Después de 30 min, la mezcla se inactivó con AcOH (5 ml) y después se repartió entre $NaHCO_3$ acuoso saturado (100 ml) y EtOAc (100 ml), y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (100 ml). La fases orgánicas combinadas se lavaron con $NaHCO_3$ acuoso saturado (100 ml), agua (100 ml), y salmuera (100 ml), se secaron ($MgSO_4$) y se evaporaron, proporcionando 0,39 g en forma de un aceite. El residuo se disolvió en $CH_2Cl_2$ (20 ml) con agitación a ta, y se añadió HCl 2 M en $Et_2O$ (4 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente, durante 16 h. Después, la mezcla se repartió entre agua (50 ml) y $CH_2Cl_2$ (50 ml), y la fase acuosa se hizo básica usando una solución acuosa al 10 % de carbonato sódico. La mezcla se extrajo en EtOAc (3 x 50 ml), y los extractos combinados se secaron ($MgSO_4$) y se evaporaron. Después del secado, se obtuvieron 160 mg en forma de un sólido de color blanco, con un rendimiento del 43 %; p.f. 220-222 ºC. HPLC: Waters X-Terra, 3,9 x 150 mm, 5 µm, 1 ml/min, 240 nm, 5/95 a 95/5 de $CH_3CN$-$NH_4(HCO_2)$ al 0,1 % durante 5 min y después durante 10 min 95/5 de $CH_3CN$-$NH_4(HCO_2)$ al 0,1 %: 3,70 (100 %). $^1$H RMN (DMSO-$d_6$) δ 1,94 - 2,04 (m, 1H), 2,26 (s, 3H), 2,35 - 2,47 (m, 1H), 2,58 (d, *J* = 17,8 Hz, 1H), 2,82 - 3,00 (m, 1H), 3,70 (s, 2H), 4,24 (d, *J* = 17,6 Hz, 1H), 4,34 - 4,47 (m, *J* = 17,6 Hz, 1H), 5,11 (dd, *J* = 5,0, 13,1 Hz, 1H), 5,44 (s, 2H), 6,64 (s, 1H), 7,30 - 7,44 (m, 2H), 7,46 - 7,58 (m, 1H), 10,98 (s, 1H). $^{13}$C RMN (DMSO-$d_6$) δ 22,33, 31,20, 35,23, 45,02, 45,54, 51,62, 60,72, 103,86, 115,07, 115,96, 129,87, 129,94, 133,50, 152,68, 162,90, 166,98, 167,82, 170,94, 172,80, Anál. Calc. para $C_{19}H_{20}N_4O_5$ + 0,5 H2O: C, 58,01 %; H, 5,38 %; N, 14,24 %; Observado: C, 58,00 %; H, 5,20 %; N, 13,90 %.

5.304 3-(1-OXO-4-((4-((4-(5-(2-OXOHEXAHIDRO-1H-TIENO[3,4-D]IMIDAZOL-4-IL)PENTANOIL)PIPERAZIN-1-IL)METIL)BENCIL)OXI)ISOINDOLIN-2-IL)PIPERIDIN-2,6-DIONA



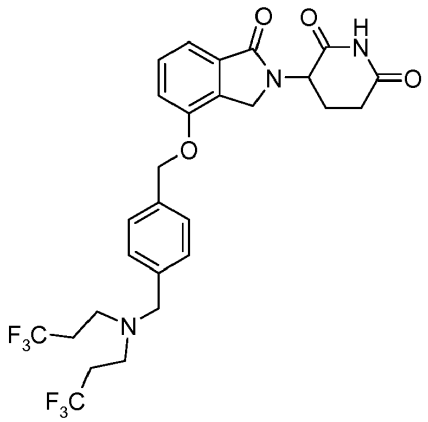
Etapa 1: Se añadieron piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (0,6 g, 3,2 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (9,6 ml, 3,2 mmol) a una solución agitada de 3-(4-(4-(bromometil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona (0,7 g, 1,6 mmol) en $CH_2Cl_2$ (60 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se lavó con agua (2 x 35 ml) y salmuera (35 ml) y se secó. El disolvente se retiró y el residuo se purificó por cromatografía ($SiO_2$, $CH_3OH$ al 3 %/$CH_2Cl_2$ durante 15 min después al 5 % durante 5 min y mantenimiento durante 15 min después al 10 % durante 5 min y mantenimiento durante 15 min) para dar 4-(4-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-4-iloxi)metil)bencil)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (0,7 g, 83 %): $^1$H RMN (DMSO-$d_6$) δ 1,38 (s, 9H), 1,96-2,00 (m, 1H), 2,28-2,32 (m, 4H), 2,54-2,60 (m, 2H), 2,87-2,93 (m, 1H), 3,29-3,32 (m, 4H), 3,48 (s, 2H), 4,22-4,28 (d, J = 18 Hz, 1H), 4,39-4,45 (d, J = 18 Hz, 1H), 5,08-5,14 (dd, J = 6 y 12 Hz, 1H), 5,23 (s, 2H), 7,31-7,51 (m, 7H), 10,97 (s, 1H); $^{13}$C RMN (DMSO-$d_6$) δ 22,33, 28,00, 31,16, 45,06, 51,55, 52,30, 61,59, 69,36, 78,68, 114,94, 115,20, 127,63, 128,94, 129,78, 129,92, 133,27, 135,28, 137,72, 153,46, 153,74, 167,99, 170,95, 172,81.

Etapa 2: Se añadió HCl 4 M/dioxano (1,7 ml, 6,8 mmol) a una solución agitada de 4-(4-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-4-iloxi)metil)bencil) piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (0,7 g, 1,3 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) y $CH_2Cl_2$ (10 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se añadió HCl 4 M/dioxano (1 ml) y la mezcla se agitó durante una noche. Se añadió éter (20 ml) y el sólido se recogió por filtración y se secó para dar 3-(1-oxo-4-(4-(piperazin-1-ilmetil)benciloxi)isoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona (0,7 g, 100 %): $^1$H RMN

(DMSO-$d_6$) δ 1,97-2,01 (m, 1H), 2,42-2,62 (m, 2H), 2,86-2,98 (m, 1H), 3,35-3,37 (m, 8H), 4,25-4,48 (m, 4H), 5,09-5,15 (dd, J = 6 y 12 Hz, 1H), 5,29 (s, 2H), 7,35-7,68 (m, 7H), 9,62 (a, 2H), 10,98 (s, 1H); $^{13}$C RMN (DMSO-$d_6$) δ 22,36, 31,16, 45,06, 47,35, 51,58, 59,00, 66,30, 69,00, 114,96, 115,35, 127,83, 129,83, 129,95, 131,50, 133,34, 139,00, 153,35, 167,94, 170,96, 172,81.

Etapa 3: Se disolvió 3-(1-Oxo-4-(4-(piperazin-1-ilmetil)benciloxi)isoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona (0,7 g, 1,3 mmol) en DMF (10 ml). A esta solución se le añadieron trietilamina (0,4 g, 4,0 mmol) y biotina N-hidroxisuccinimida éster (0,4 g, 1,3 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se disolvió en $CH_2Cl_2$ (120 ml). Se lavó una solución de $CH_2Cl_2$ con agua (2 x 40 ml) y salmuera (40 ml) y se secó. El disolvente se retiró y el residuo se purificó por cromatografía ($SiO_2$, $CH_3OH$ al 3 %/$CH_2Cl_2$ durante 10 min después al 10 % durante 10 min y mantenimiento durante 10 min y después al 15 % durante 5 min y mantenimiento durante 15 min) para dar 3-(1-oxo-4-((4-((4-(5-(2-oxohexahidro-1H-tieno[3,4-d]imidazol-4-il)pentanoil)piperazin-1-il)metil)bencil)oxi)isoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona (0,5 g, 55 %): p.f. 168-170 ºC; $^1$H RMN (DMSO-$d_6$) δ 1,35-1,63 (m, 5H), 1,98-2,09 (m, 1H), 2,25-2,60 (m, 9H), 2,82-2,85 (m, 2H), 3,05-3,15 (m, 1H), 3,37-3,49 (m, 7H), 4,11-4,45 (m, 4H), 5,08-5,14 (dd, J = 6 y 15 Hz, 1H), 5,23 (s, 2H), 6,35 (s, 1H), 6,42 (s, 1H), 7,32-7,51 (m, 7H), 10,97 (s, 1H); $^{13}$C RMN (DMSO-$d_6$) δ 22,33, 24,82, 28,06, 28,23, 31,16, 32,04, 40,93, 45,07, 51,56, 52,50, 52,90, 55,41, 59,13, 60,98, 61,52, 69,36, 114,97, 115,22, 127,64, 128,95, 129,93, 133,28, 135,33, 137,72, 153,48, 162,63, 167,99, 170,44, 170,96, 172,83; Calc. para $C_{35}H_{42}N_6O_6S$+1,0$H_2O$; C, 60,68; H, 6,40; N, 12,13, S, 4,68, Observado: C, 60,32; H, 6,16; N, 11,68; S, 5,28.

5.305 3-(4-((4-((BIS(3,3,3-TRIFLUOROPROPIL)AMINO)METIL)BENCIL)OXI)-1-OXOISOINDOLIN-2-IL)PIPERIDIN-2,6-DIONA



Etapa 1: 5-amino-4-(4-((4-((bis(3,3,3-trifluoropropil)amino)metil) bencil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo

A una solución de 5-amino-4-(4-(4-(bromometil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (182 mg, 0,383 mmol) en MeCN (5 ml), se le añadieron bis(3,3,3-trifluoropropil)amina (80 mg, 0,383 mmol) y DIEA (0,100 ml, 0,574 mmol). La solución transparente se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y después a 70 ºC durante una noche. Después de 24 h, la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío para dar 5-amino-4-(4-((4-((bis(3,3,3-trifluoropropil)amino)metil)bencil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo

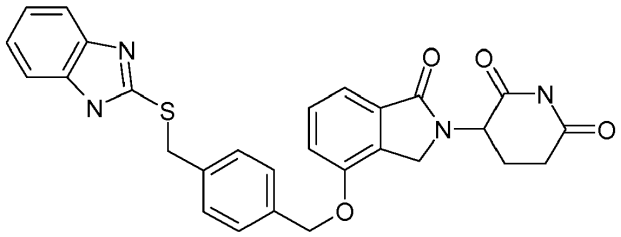
5-amino-4-(4-((4-((bis(3,3,3-trifluoropropil)amino)metil)bencil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo en forma de un aceite. El producto en bruto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional, suponiendo una conversión cuantitativa. LCMS: MH = 604, ~95 % de área a 240 nm.

Etapa 2: 3-(4-((4-((Bis(3,3,3-trifluoropropil)amino)metil)bencil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona

El producto en bruto obtenido en la etapa 1, 5-amino-4-(4-(4-((bis(3,3,3-trifluoropropil)amino)metil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (231 mg, 0,383 mmol), se disolvió en DMF (5 ml). A la solución se le añadió $K_2CO_3$ anhidro (159 mg, 1,148 mmol). La mezcla se agitó durante 20 h a 85 ºC y después se dejó en reposo a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (~150 ml) y se lavó con $NaHCO_3$ ac. 1 N (30 ml). La capa orgánica se lavó con agua (30 ml) y salmuera, se secó sobre $Na_2SO_4$, y se concentró al vacío para dar un aceite de color castaño. El aceite se disolvió en DMF (7 ml) y se purificó usando HPLC preparativa de fase inversa. El producto se eluyó con un gradiente de acetonitrilo/agua (ácido fórmico al 0,1 % en ambas fases móviles, MeCN del 30 al 95 % durante 20 minutos) y las fracciones se recogieron por activación de masas. Las fracciones deseadas se combinaron y se concentraron al vacío hasta que se obtuvo una suspensión espesa. El sólido se recogió en un embudo sinterizado, se lavó con más cantidad de agua, y se secó por succión. El secado adicional del sólido en un horno de vacío a 60 ºC proporcionó 3-(4-((4-((bis(3,3,3-trifluoropropil)amino)metil)bencil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona en forma de un sólido de color blanco (57 mg, rendimiento del 26 %): HPLC: Waters Symmetry $C_{18}$, 5 µm, 3,9 x 150 mm, 1 ml/min, 240 nm, 50/50 de

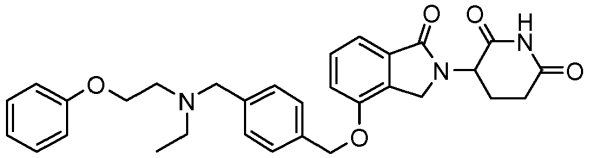
$CH_3CN/H_3PO_4$ al 0,1 %, 3,77 min (99,9 %); p.f.: 107-109 ºC; $^1$H RMN (DMSO-$d_6$) δ 1,88 - 2,06 (m, 1H, CHH), 2,34 - 2,49 (m, 5H, $CH_2$, $CH_2$, CHH), 2,53 - 2,76 (m, 5H, $CH_2$, $CH_2$, CHH), 2,82 - 3,03 (m, 1H, CHH), 3,63 (s a, 2H, $CH_2$), 4,26 (d, *J* = 17,6 Hz, 1H, CHH), 4,43 (d, *J* =17,4 Hz, 1H, CHH), 5,11 (dd, *J* = 5,1, 13,2 Hz, 1H, CH), 5,24 (s, 2H, $CH_2$), 7,26 - 7,41 (m, 4H, Ar), 7,41 - 7,60 (m, 3H, Ar), 10,96 (s, 1H, NH); $^{13}$C RMN (DMSO-$d_6$) δ 22,33, 30,17 (c, *J* = 20,9 Hz, $M_{02}$), 31,16, 45,07, 45,39, 51,58, 56,40, 69,35, 115,01, 115,22, 127,58, 128,62, 128,68, 128,92, 129,76, 129,96, 133,30, 153,46, 167,97, 170,93, 172,80. $CCF_3$ a 30,17 ppm aparece como doblete. $CF_3$ no se detecta, posiblemente debido a la separación; LCMS: MH = 572; Anál calc. para $C_{27}H_{27}F_6N_3O_4$ + 0,6 $H_2O$: C, 55,69; H, 4,88; N, 7,22; Observado: C, 55,72; H, 4,83; N, 7,16.

5.306 3-{4-[4-(1H-BENZOIMIDAZOL-2-ILSULFANILMETIL)-BENCILOXI]-1-OXO-1,3-DIHIDRO-ISOINDOL-2-IL}-PIPERIDIN-2,6-DIONA



A la solución en $CH_2Cl_2$ de 3-(4-(4-(bromometil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona (0,35 g, 0,790 mmol) se le añadieron 1H-benzo[d]imidazol-2-tiol (0,119 g, 0,790 mmol) y DIPEA (0,276 ml, 1,579 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción 7545-071-B mostró producto y MP. A la mezcla se le añadieron agua y $CH_2Cl_2$ y después se extrajo. La capa orgánica se purificó sobre una columna de gel de sílice eluida con $CH_2Cl_2$ y MeOH para dar 3-{4-[4-(1H-benzoimidazol-2-ilsulfanilmetil)-benciloxi]-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-piperidin-2,6-diona en forma de un sólido de color blanco (0,2 g, 49 %). Punto de fusión: 160-162 ºC. LC-MS m/e = 513. HPLC Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 mm, 5 micrómetros, 1 ml/min, 240 nm, gradiente de 5/95 a 5/95 de $CH_3CN/H_3PO_4$ al 0,1 % en $H_2O$ durante 5 min y mantenimiento a 95/5 durante 5 min:7,02 min (97 %). $^1$H RMN (DMSO-$d_6$) δ 1,81 - 2,03 (m, 1H, CHH), 2,26 - 2,47 (m, 1H, CHH), 2,53 - 2,63 (m, 1H, CHH), 2,82 - 3,00 (m, 1H, CHH), 4,13 - 4,47 (m, 2H, $CH_2$), 4,58 (s, 2H, $CH_2$), 5,09 (dd, *J* = 5,1, 13,2 Hz, 1H, NCH), 5,20 (s, 2H, $CH_2$), 7,04 - 7,18 (m, 2H, Ar), 7,26 - 7,34 (m, 2H, AR), 7,37 - 7,63 (m, 7H, Ar), 10,95 (s, 1H, NH), 12,56 (s a, 1H, NH); $^{13}$C RMN (DMSO-$d_6$) δ 22,30, 31,16, 34,75, 45,06, 51,55, 69,22, 114,88, 115,22, 127,86, 128,92, 129,77, 129,95, 133,28, 135,66, 137,57, 149,59, 153,41, 167,97, 170,92, 172,80. Anál calc. para $C_{28}H_{24}N_4O_4S$, C: 63,27 %; H: 4,55 %; N:10,54 %; Observado, C: 62,94 %; H: 4,59 %; N:10,40 %.

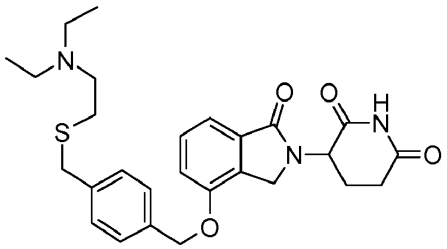
5.307 3-[4-(4-{[ETIL-(2-FENOXI-ETIL)-AMINO]-METIL}-BENCILOXI)-1-OXO-1,3-DIHIDRO-ISOINDOL-2-IL]-PIPERIDIN-2,6-DIONA



A la solución en $CH_3CN$ (10 ml) de 3-(4-(4-(bromometil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona (0,358 g, 0,808 mmol) a temperatura ambiente se le añadieron N-etil-2-fenoxietanamina (0,160 g, 0,969 mmol) y N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (0,267 ml, 1,615 mmol). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante cuatro horas. El disolvente se evaporó y al residuo se le añadió cloruro de metileno (80 ml). La mezcla se lavó con agua (2 x 50 ml) y salmuera (50 ml), se secó y se concentró para dar un aceite, que se purificó por columna de gel de sílice ($MeOH/CH_2Cl_2$) para dar 3-[4-(4-{[Etil-(2-fenoxi-etil)-amino]-metil}-benciloxi)-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-piperidin-2,6-diona en forma de un sólido de color blanco (0,334 g, rendimiento del 78 %); p.f., 94-96 ºC. HPLC: Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 mm, 5 µm, 1 ml/min, 240 nm, gradiente de 10/90 a 90/10 en 5 min, isocrática a 90/10 durante 5 min ($CH_3CN/H_3PO_4$ al 0,1 %), 4,72 min (96,2 %).

$^1$H RMN (DMSO-$d_6$) δ 1,01 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H, $CH_3$), 1,91 - 2,05 (m, 1H, CHH), 2,35 - 2,48 (m, 1H, CHH), 2,52 - 2,64 (m, 3H, CHH, $CH_2$), 2,80 (t, *J* = 6,1 Hz, 2H, $CH_2$), 2,84 - 2,99 (m, 1H, CHH), 3,66 (s, 2H, $CH_2$), 4,03 (t, *J* = 6,1 Hz, 2H, $CH_2$), 4,19 - 4,47 (m, 2H, $CH_2$), 5,11 (dd, *J* = 5,1, 13,2 Hz, 1H, NCH), 5,22 (s, 2H, $CH_2$), 6,84 - 6,95 (m, 3H, Ar), 7,21 - 7,29 (m, 2H, Ar), 7,30 - 7,53 (m, 7H, Ar), 10,97 (s, 1H, NH). $^{13}$C RMN (DMSO-$d_6$) δ 11,81, 22,36, 31,20, 45,09, 47,42, 51,37, 51,58, 57,50, 65,95, 69,47, 114,38, 114,97, 115,20, 120,39, 127,59, 128,61, 129,40, 129,79, 129,94, 133,29, 135,00, 139,65, 153,51, 158,40, 168,01, 170,95, 172,82. LC/MS MH = 528. Anál calc. para $C_{31}H_{33}N_3O_5$ (+0,1 $H_2O$): C, 70,33; H, 6,32; N, 7,94, Observado: C, 70,10; H, 6,22; N, 7,83.

5.308 3-{4-[4-(2-DIETILAMINO-ETILSULFANILMETIL)-BENCILOXI]-1-OXO-1,3-DIHIDRO-ISOINDOL-2-IL}-PIPERIDIN-2,6-DIONA



En un vial de centelleo de 20 ml se añadió clorhidrato de 2-(dietilamino)etanotiol (100 mg, 0,590 mmol) a una solución de 3-(4-(4-(bromometil)benciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona (200 mg, 0,451 mmol) en acetonitrilo (5 ml, 96 mmol). Todos los sólidos se disolvieron con agitación. A la mezcla se le añadió N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (0,197 ml, 1,128 mmol), bromuro de tetrabutilamonio (29 mg, 0,09 mmol) y la solución de color amarillento se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla en bruto se evaporó para dar un aceite, que se purificó por HPLC preparativa para dar 3-{4-[4-(2-Dietilamino-etilsulfanilmetil)-benciloxi]-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-piperidin-2,6-diona en forma de un sólido de color blanquecino (69 mg, rendimiento del 30 %); p.f., 135-137 ºC. HPLC (Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 mm, 5 µm, 1 ml/min, 240 nm, isocrática a 23 %/MeCN al 77 %/$H_3PO_4$ al 0,1 %): 3,99 min (96,4 %). HPLC (LC5 grad):4,69 min(95,5 %). $^1$H RMN (DMSO-$d_6$) δ 0,92 (t, *J* = 7,2 Hz, 6H, $_2CH_3$), 1,91 - 2,06 (m, 1H, CHH), 2,40 - 2,48 (m, 5H, $CH_2$, $CH_2$, CHH), 2,52 - 2,64 (m, 3H, CHH, $CH_2$), 2,83 - 3,01 (m, 1H, CHH), 3,76 (s, 2H, $CH_2$), 4,21 - 4,47 (m, 3H, $CH_2$), 5,11 (dd, *J* = 5,2, 13,3 Hz, 1H, NCH), 5,23 (s, 2H, $CH_2$), 7,29 - 7,38 (m, 4H, Ar), 7,41 - 7,53 (m, 3H, Ar), 8,21 (s, 1H, NH). $^{13}$C RMN (DMSO-d6) δ 11,53, 22,38, 28,21, 31,20, 34,96, 45,09, 46,17, 51,58, 52,12, 69,33, 115,00, 115,23, 127,77, 128,90, 129,78, 129,95, 133,31, 135,10, 138,67, 153,46, 163,65 (de HCOOH), 167,99, 170,95, 172,82. LC/MS m/e = 496. Anál calc. para $C_{27}H_{33}N_3O_4S$: C, 65,43; H, 6,71; N, 8,48.

5.309 ENSAYOS

5.309.1 Ensayo de inhibición de TNFα en hPMBC

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

Las PBMC (2 x $10^5$ células) se cultivan en placas en placas de cultivo tisular Costar de fondo plano de 96 pocillos (Corning, NY, Estados Unidos) por triplicado. Las células se estimulan con LPS (procedente de Salmonella abortus equi, Sigma cat. N.º L-1887, St. Louis, MO, Estados Unidos) a 1 ng/ml final en ausencia o presencia de compuestos. Los compuestos proporcionados en el presente documento se disuelven en DMSO (Sigma) y se realizan diluciones adicionales en medio de cultivo inmediatamente antes del uso. La concentración final de DMSO en todos los ensayos puede ser aproximadamente el 0,25 %. Los compuestos se añaden a las células 1 hora antes de la estimulación con LPS. Después, las células se incuban durante 18-20 horas a 37 ºC en $CO_2$ al 5 %, y los sobrenadantes se recogen después, se diluyen con medio de cultivo y se someten a ensayo con respecto a los niveles de TNFα mediante ELISA (Endogen, Boston, MA, Estados Unidos). Las $CI_{50}$ se calcularon usando respuesta a la dosis sigmoidal de regresión no lineal, que restringe el máximo a 100 % y el mínimo al 0 %, permitiendo una pendiente variable (GraphPad Prism v 3.02).

5.309.2 Producción de IL-2 y MIP-3α por linfocitos T

Las PBMC se privan de monocitos adherentes colocando 1 x $10^8$ de PBMC en 10 ml de medio completo (RPMI 1640 complementado con suero bovino fetal al 10 % inactivado térmicamente, L-glutamina 2 mM, 100 U/ml de penicilina y 100 µg/ml de estreptomicina) por placa de cultivo tisular de 10 cm, en una incubadora a 37 ºC, $CO_2$ al 5 %, durante 30-60 minutos. La placa se aclara con medio para eliminar todas las PBMC no adherentes. Los linfocitos T se purifican por selección negativa usando la siguiente mezcla de anticuerpos (Pharmingen) y Dynabead (Dynal) para cada 1 x $10^8$ de PBMC no adherentes: 0,3 ml de perlas de IgG anti-ratón de oveja, 15 µl de anti-CD16, 15 µl de anti-CD33, 15 µl de anti-CD56, 0,23 ml de perlas anti-CD 19, 0,23 ml de perlas anti-HLA de clase II, y 56 µl de perlas anti-CD14. Las células y la mezcla de perlas/anticuerpos se hacen girar por completo verticalmente durante 30-60 minutos a 4 ºC. Los linfocitos T purificados se retiran de las perlas usando un imán Dynal. El rendimiento típico es de aproximadamente el 50 % de linfocitos T, 87-95 % de $CD3^+$ por citometría de flujo.

Las placas de cultivo tisular de fondo plano de 96 pocillos se recubren con anticuerpo anti-CD3 OKT3 a 5 µg/ml en PBS, 100 µl por pocillo, se incuban a 37 ºC durante 3-6 horas y después se lavan cuatro veces con medio completo, 100 µl/pocillo, justo antes de añadir los linfocitos T. Los compuestos se diluyen hasta 20 veces del final en una placa de cultivo tisular de fondo redondo de 96 pocillos. Las concentraciones finales son de aproximadamente de 10 µM a aproximadamente 0,00064 µM. Una reserva 10 mM de compuestos proporcionados en el presente documento se diluye 1:50 al completo para la primera dilución de 20 veces de 200 µM en DMSO al 2 % y se diluye en serie 1:5 en DMSO al 2 %. El compuesto se añade en 10 µl por 200 µl de cultivo, para dar una concentración final de DMSO del

0,1 %. Los cultivos se incuban a 37 ºC, $CO_2$ al 5%, durante 2-3 días y los sobrenadantes se analizan con respecto a IL-2 y MIP-3α por ELISA (R&D Systems). Los niveles de IL-2 y MIP-3α se normalizan hasta la cantidad producida en presencia de una cantidad de un compuesto proporcionado en el presente documento, y los valores de $CE_{50}$ se calculan usando respuesta a la dosis sigmoidal de regresión no lineal, que restringe el máximo al 100 % y el mínimo al 0 %, permitiendo una pendiente variable (GraphPad Prism v 3.02).

5.309.3 Ensayo de proliferación celular

Se obtienen líneas celulares (por ejemplo, Namalwa, MUTZ-5, UT-7 y diversas líneas celulares NHL) del Deutsche Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen GmbH (Braunschweig, Alemania). La línea celular KG-1 se obtiene de la colección americana de cultivos tipo (Manassas, VA, Estados Unidos). La proliferación celular, indicada por la incorporación de $^3$H-timidina, se mide en todas las líneas celulares de la siguiente manera.

Las células se ponen en placas de 96 pocillos a 6000 células por pocillo de medio. Las células se trataron previamente con compuestos a aproximadamente 100, 10, 1, 0,1, 0,01, 0,001, 0,0001 y 0 μM en una concentración final de aproximadamente el 0,25 % de DMSO por triplicado a 37 ºC en una incubadora humidificada, con $CO_2$ al 5 % durante 72 horas. Después, a cada pocillo, se le añade un microcurio de $^3$H-timidina (Amersham) y las células se incuban de nuevo a 37 ºC en una incubadora humidificada, con $CO_2$ al 5 % durante 6 horas. Las células se recogen sobre placas de filtro UniFilter GF/C (Perkin Elmer) usando un recogedor de células (Tomtec) y las placas se dejan secar durante la noche. Se añade Microscint 20 (Packard) (25 μl/pocillo), y las placas se analizan en TopCount NXT (Packard). Cada pocillo se cuenta durante un minuto. El porcentaje de inhibición de la proliferación celular se calcula promediando todos los triplicados y normalizando hasta el control de DMSO (0 % de inhibición). Cada compuesto se sometió a ensayo en cada línea celular en tres experimentos separados. Las $CI_{50}$ se calcularon usando respuesta a la dosis sigmoidal de regresión no lineal, que restringe el máximo a 100 % y el mínimo al 0 %, permitiendo una pendiente variable. (GraphPad Prism v 3.02).

5.309.4 Inmunoprecipitación e inmunotransferencia

Las células (por ejemplo, diversas líneas celulares NHL) se tratan con DMSO a una cantidad de un compuesto proporcionado en el presente documento durante 1 hora y después se estimulan con 10 U/ml de Epo (R&D Systems) durante 30 minutos. Se preparan lisados celulares y se inmunoprecipitan con Ab receptor de Epo o se separan inmediatamente por SDS-PAGE. Las inmunotransferencias se sondan con Abs Akt, fosfo-Akt (Ser473 o Thr308), fosfo-Gab1 (Y627), Gab1, IRS2, actina e IRF-1 y se analizaron en un Storm 860 Imager usando un programa informático ImageQuant (Molecular Dynamics).

5.309.5 Análisis del ciclo celular

Las células se tratan con DMSO o una cantidad de un compuesto proporcionado en el presente documento durante la noche. Se realiza tinción con yoduro de propidio para el ciclo celular usando CycleTEST PLUS (Becton Dickinson) de acuerdo con el protocolo del fabricante. Después de la tinción, las células se analizan por citometría de flujo mediante un FACSCalibur usando el programa informático ModFit LT (Becton Dickinson).

5.309.6 Análisis de apoptosis

Las células se tratan con DMSO a una cantidad de un compuesto proporcionado en el presente documento en diversos puntos temporales y después se lavan con tampón de lavado de anexina-V (BD Biosciences). Las células se incuban con proteína de unión a anexina-V y yoduro de propidio (BD Biosciences) durante 10 minutos. Las muestran se analizaron usando citometría de flujo.

5.309.7 Ensayo de luciferasa

Las células Namalwa se transfectan con 4 μg de AP1-luciferasa (Stratagene) por 1 x $10^6$ células y 3 μl de reactivo Lipofectamine 2000 (Invitrogen) de acuerdo con las instrucciones del fabricante. Seis horas después de la transfección, las células se tratan con DMSO o una cantidad de un compuesto proporcionado en el presente documento. La actividad de luciferasa se somete a ensayo usando tampón de lisis de luciferasa y sustrato (Promega) y se mide usando un luminómetro (Turner Designs).

5.309.8 Inhibición de TNFα

Usando procedimientos sustancialmente similares a los proporcionados en la Sección 5.309.1 anterior, se determinaron los valores de $CI_{50}$ para algunos de los compuestos proporcionados en el presente documento para la inhibición de TNFα. Los compuestos ensayados incluyen los compuestos de los Ejemplos 5.2, 5.6-5.24, 5.29-5.46, 5.48-5.69, 5.71-5.133, 5.136-5.143, 5.151-5.155, 5.158-5.188, 5.193-5.201, 5.207, 5.224-5.289, 5.293-5.296 y 5.299-5.308, donde los compuestos de los ejemplos 5.132, 5.133, 5.138 a 5.141 son compuestos de la invención.

Los valores de $CI_{50}$ determinados variaron de aproximadamente 0,02 nM a aproximadamente 2 μM. Estos resultados muestran que los compuestos proporcionados en el presente documento son útiles como inhibidores de TNFα.

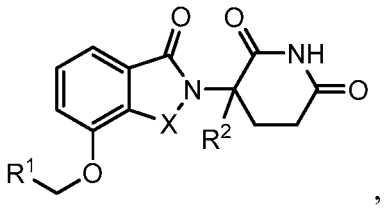
5.309.9 Producción de IL-2

Usando procedimientos sustancialmente similares a los descritos en la Sección 5.309.2. anterior, se determinaron también los valores de $CE_{50}$ de ciertos compuestos proporcionados en el presente documento para la producción de IL-2. Los compuestos ensayados incluyen los compuestos de los Ejemplos 5.2, 5.6-5.24, 5.30-5.46, 5.48-5.57, 5.59-5.69, 5.71-5.133, 5.136-5.137, 5.139-5.143, 5.151-5.188, 5.194-5.201, 5.207, 5.216-5.289, 5.293-5.296, 5.300 y 5.303-5.308, donde los compuestos de los ejemplos 5.132, 5.133, 5.139 a 5.141 son compuestos de la invención.

Los valores de $CE_{50}$ determinados variaron de aproximadamente 0,01 nM a aproximadamente 1,4 µM. Estos resultados muestran que los compuestos proporcionados en el presente documento son útiles como estimuladores de la producción de IL-2.

También se describen en la presente memoria los siguientes puntos

1. Un compuesto de fórmula (I):



(I)

o una sal, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde

X es C=O o $CH_2$;

$R^1$ es -Y-$R^3$;

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

Y es: arilo de 6 a 10 miembros, heteroarilo o heterociclo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más halógeno; o un enlace;

$R^3$ es: -$(CH_2)_n$-arilo, -O-$(CH_2)_n$-arilo o -$(CH_2)_n$-O-arilo, en donde el arilo está opcionalmente

sustituido con uno o más: alquilo ($C_1$-$C_6$), opcionalmente sustituido por sí con uno o más halógeno; alcoxi ($C_1$-$C_6$), sustituido por sí mismo con uno o más halógeno; oxo; amino; carboxilo; ciano; hidroxilo; halógeno; deuterio; arilo o heteroarilo de 6 a 10 miembros, opcionalmente sustituidos con uno o más alquilo ($C_1$-$C_6$), alcoxi ($C_1$-$C_6$) o halógeno; -$CONH_2$; o -COO-alquilo ($C_1$-$C_6$), en donde el alquilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más halógeno;

-$(CH_2)_n$-heterociclo, -O-$(CH_2)_n$-heterociclo o -$(CH_2)_n$-O-heterociclo, en donde el heterociclo está opcionalmente sustituido con uno o más: alquilo ($C_1$-$C_6$), opcionalmente sustituido por sí con uno o más halógeno; alcoxi ($C_1$-$C_6$), sustituido por sí mismo con uno o más halógeno; oxo; amino; carboxilo; ciano; hidroxilo; halógeno; deuterio; arilo o heteroarilo de 6 a 10 miembros, opcionalmente sustituidos con uno o más alquilo ($C_1$-$C_6$), alcoxi ($C_1$-$C_6$) o halógeno; -$CONH_2$; o -COO-alquilo ($C_1$-$C_6$), en donde el alquilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más halógeno; o

-$(CH_2)_n$-heteroarilo, -O-$(CH_2)_n$-heteroarilo o -$(CH_2)_n$-O-heteroarilo, en donde el

heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más: alquilo ($C_1$-$C_6$), opcionalmente sustituido por sí con uno o más halógeno; alcoxi ($C_1$-$C_6$), sustituido por sí mismo con uno o más halógeno; oxo; amino; carboxilo; ciano;

hidroxilo; halógeno; deuterio; arilo o heteroarilo de 6 a 10 miembros, opcionalmente sustituidos con uno o más alquilo ($C_1$-$C_6$), alcoxi ($C_1$-$C_6$) o halógeno; -$CONH_2$; o -COO-alquilo ($C_1$-$C_6$), en donde el alquilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más halógeno; y

n es 0, 1, 2 o 3.

2. El compuesto del punto 1, en donde X es $CH_2$.

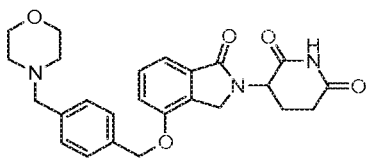
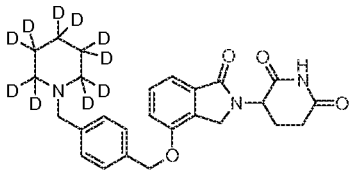
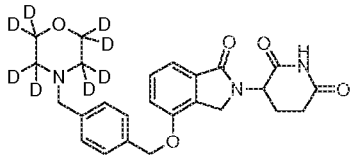
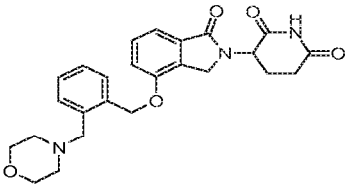
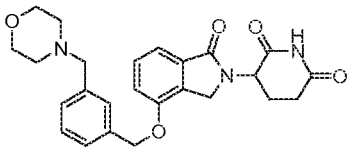
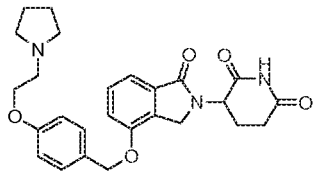
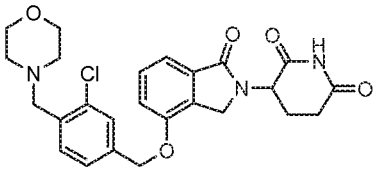
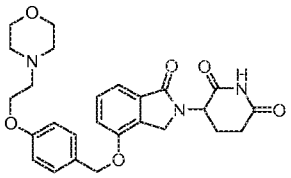
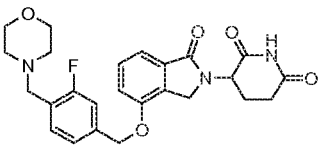
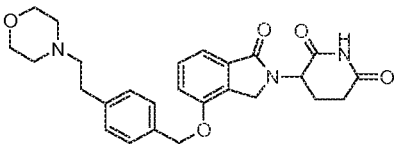
3. El compuesto del punto 1, en donde Y es fenilo, y $R^3$ es -$(CH_2)_n$-heterociclo.

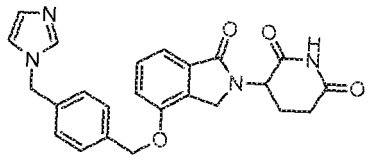
4. El compuesto del punto 1, en donde Y es heteroarilo, y $R^3$ es -$(CH_2)_n$-heterociclo.

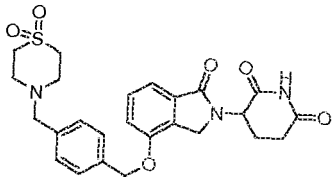
5. El compuesto del punto 1, en donde Y es un enlace.

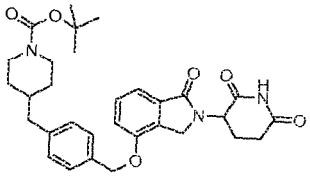
6. El compuesto del punto 1, en donde Y es un enlace, y $R^3$ es -$(CH_2)_n$- heterociclo o -$(CH_2)_n$-heteroarilo.

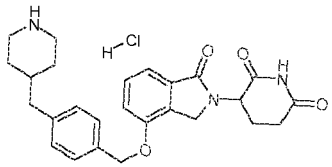
7. El compuesto del punto 1, que es:

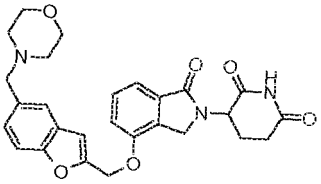











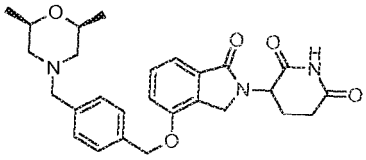


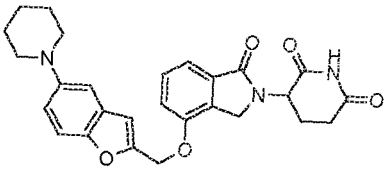


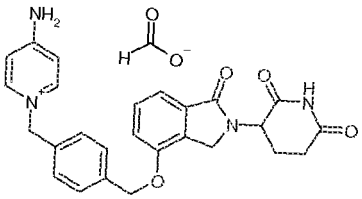


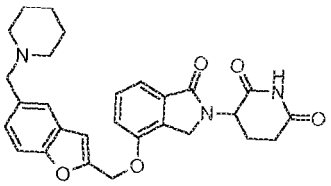


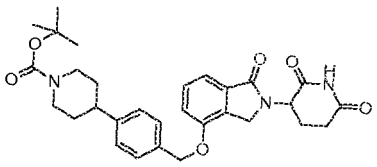


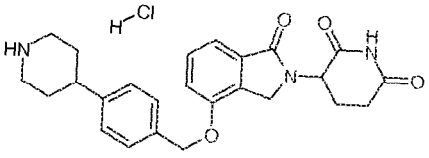


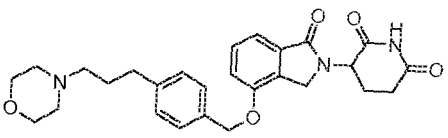


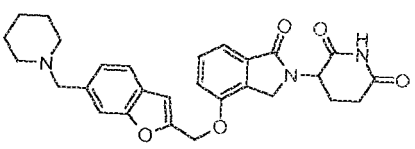


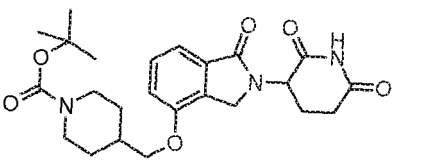


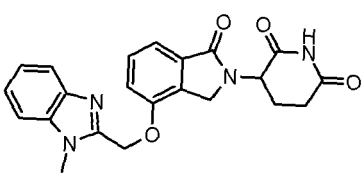




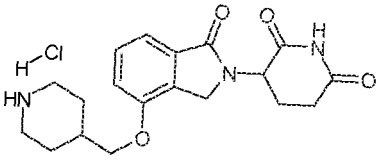


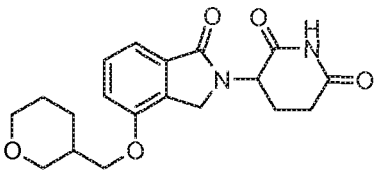


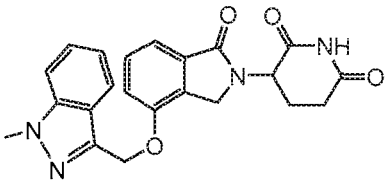


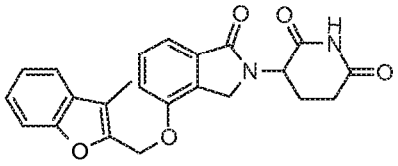


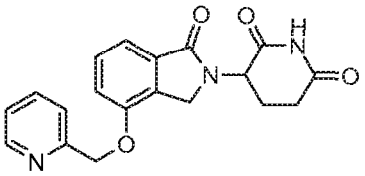


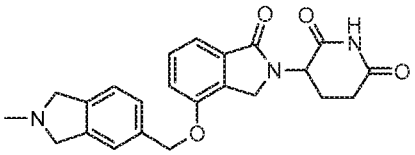


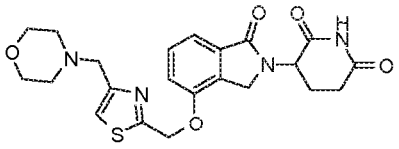


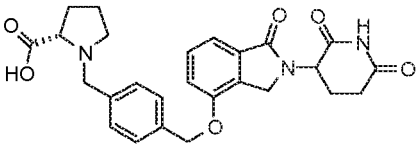


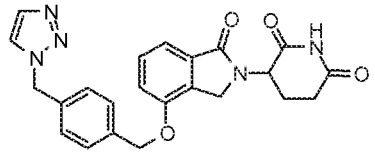


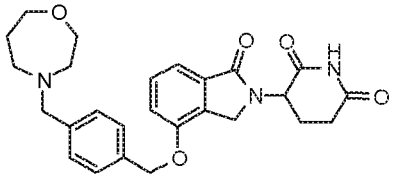


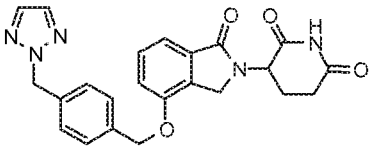


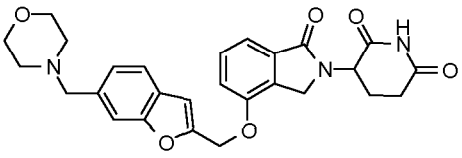


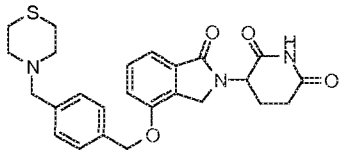


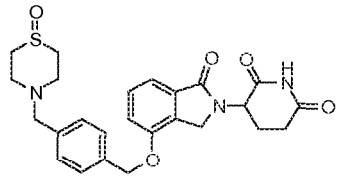


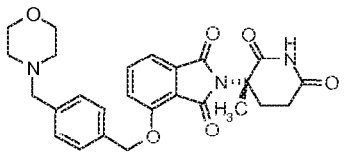


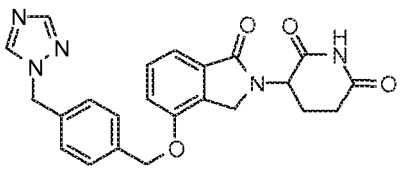


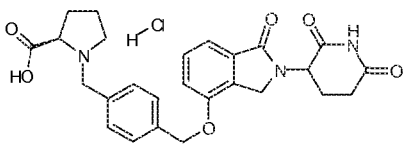


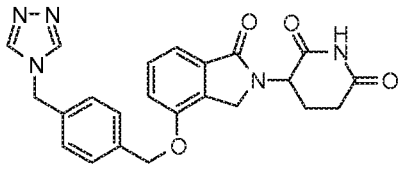


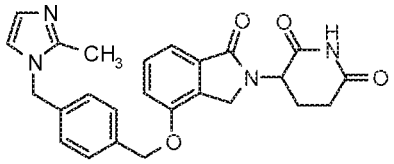


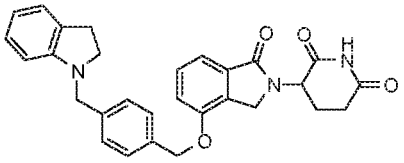


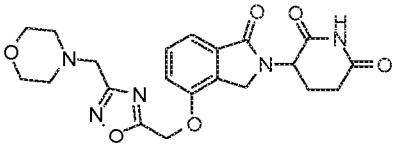


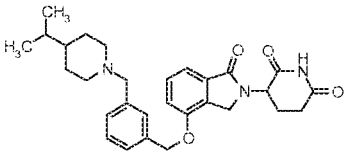


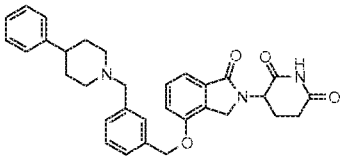


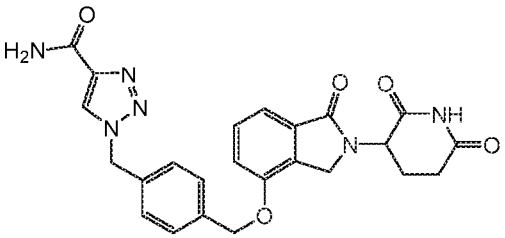


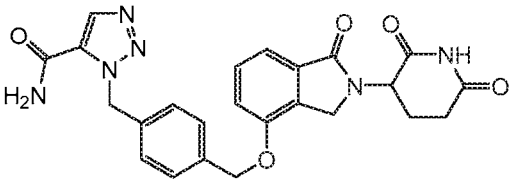


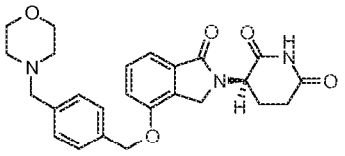


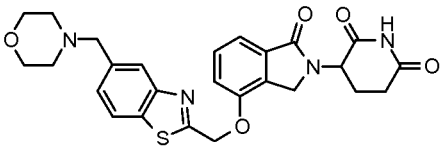


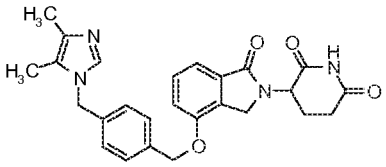


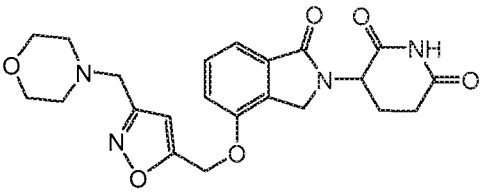


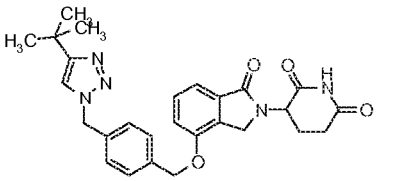




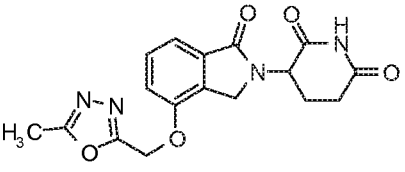


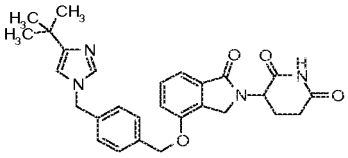


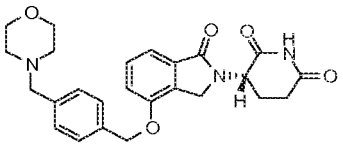


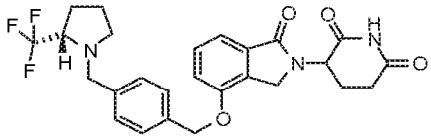


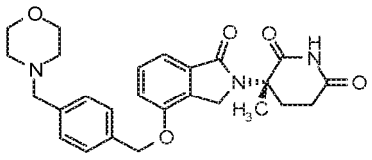


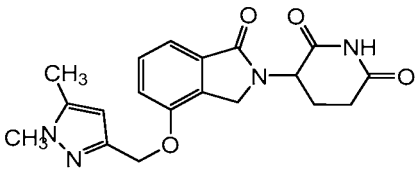


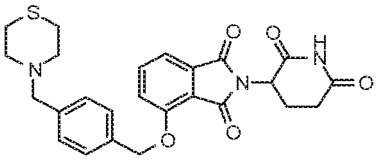


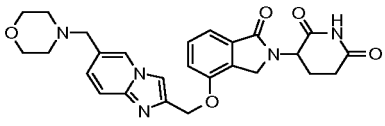


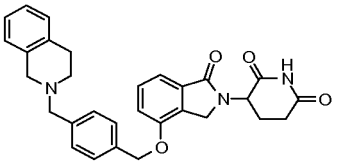


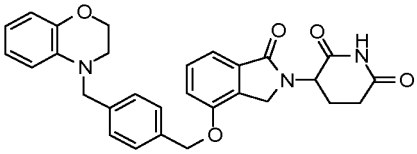


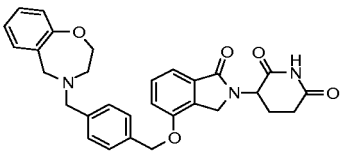


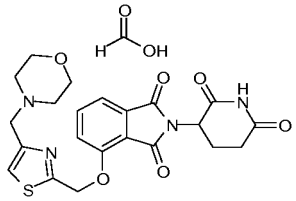


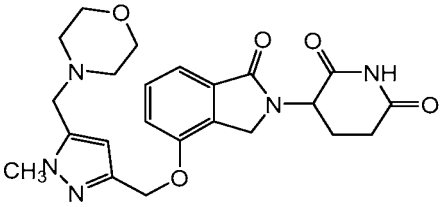


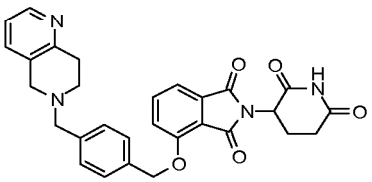


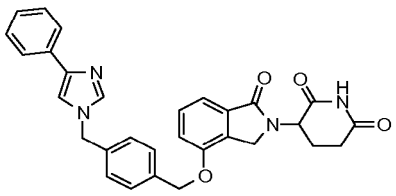


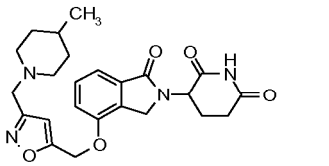


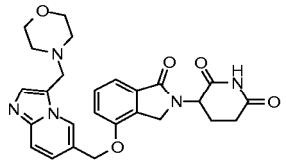


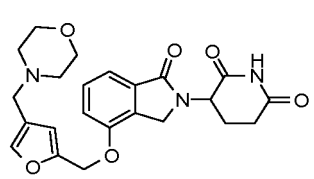


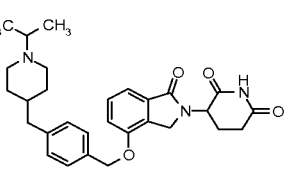


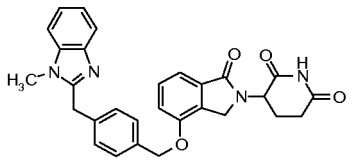


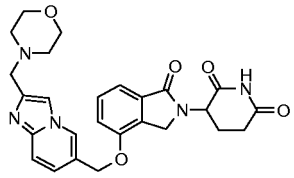


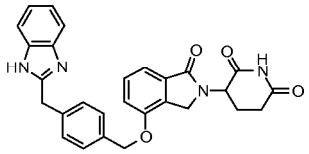


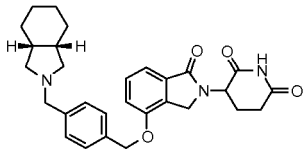


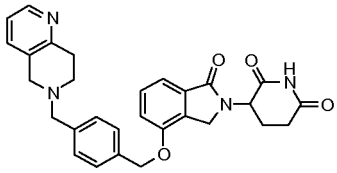


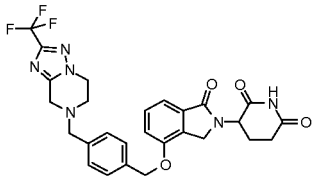


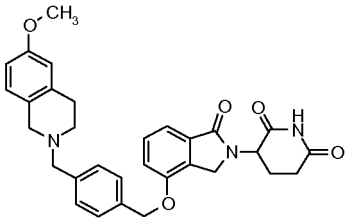


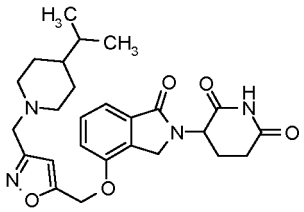


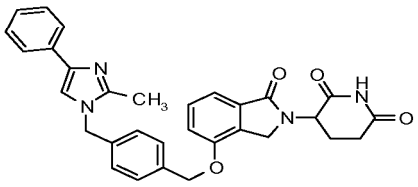


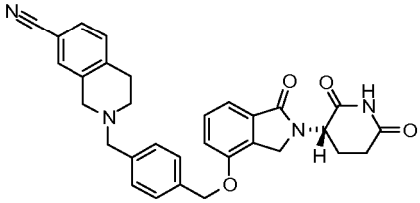


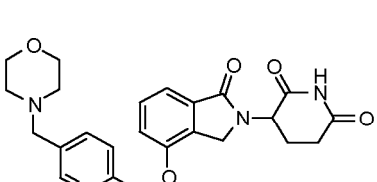


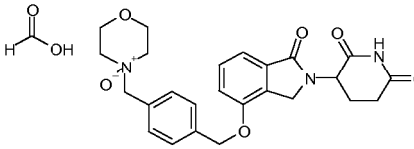


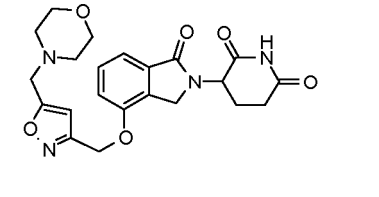


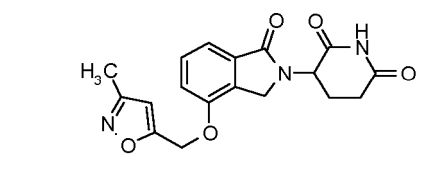


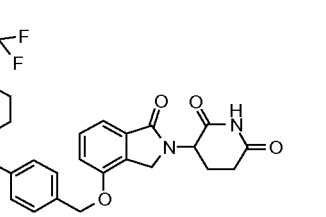


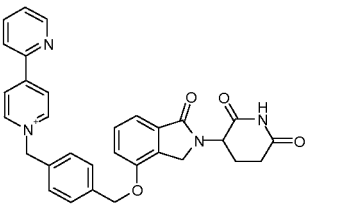


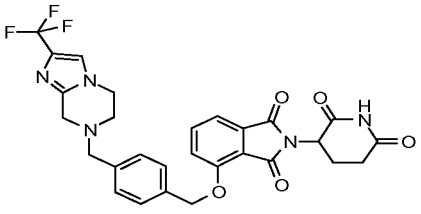


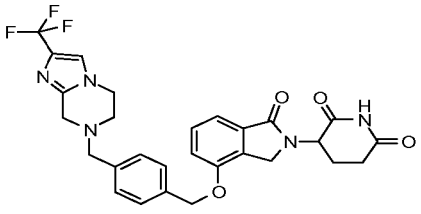


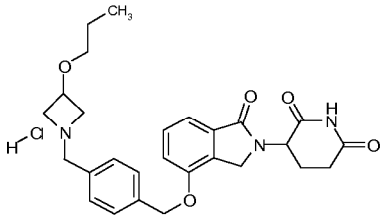


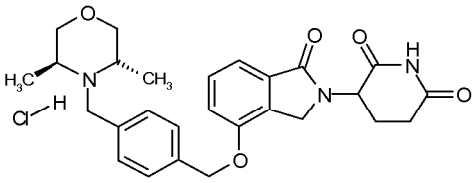


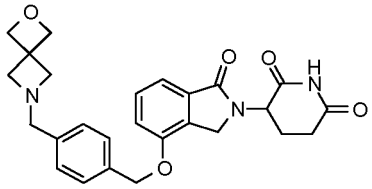


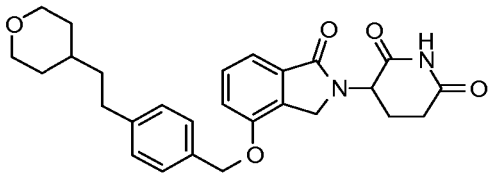


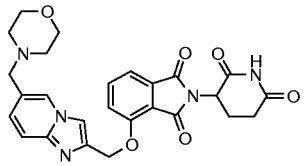


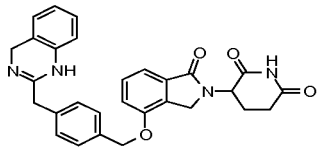


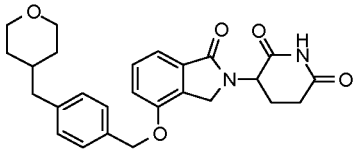


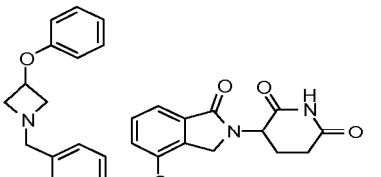


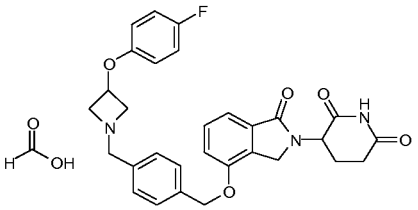


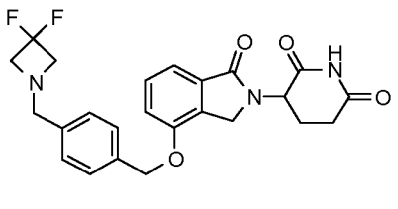






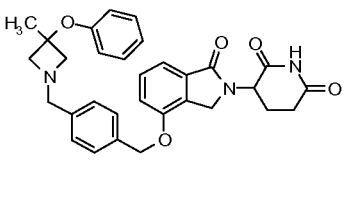


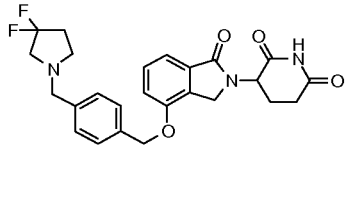


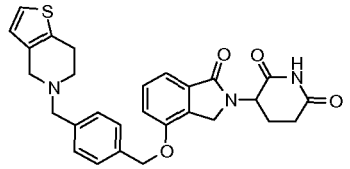


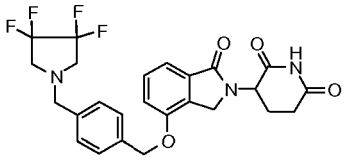


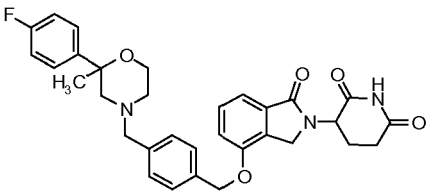


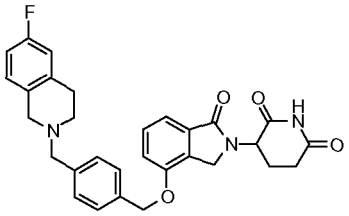


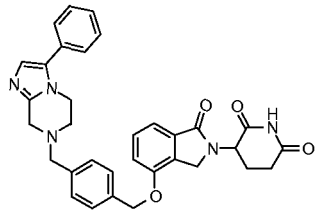


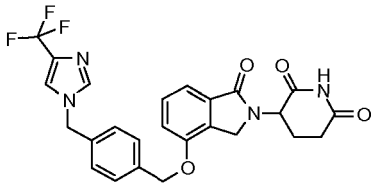


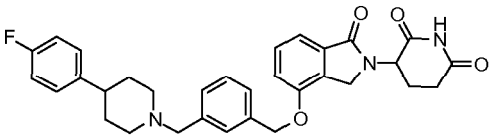


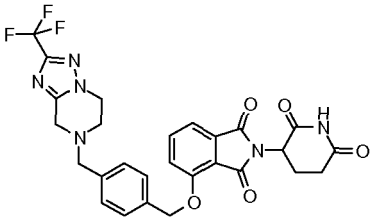


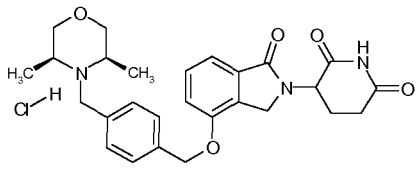


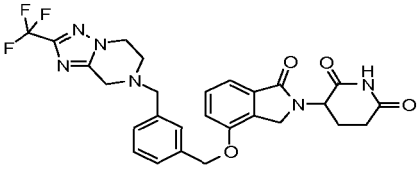


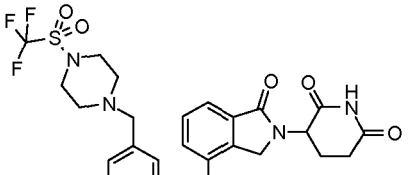


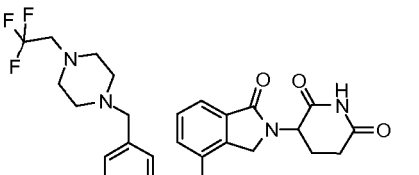


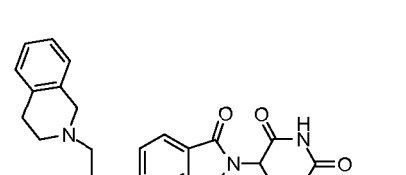


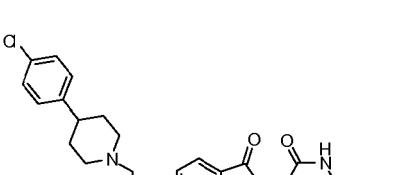


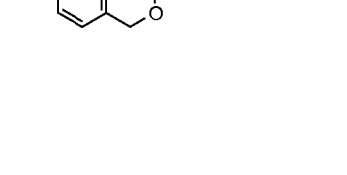


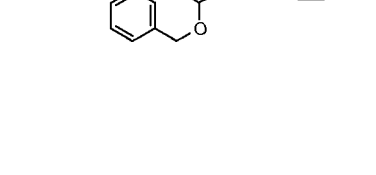


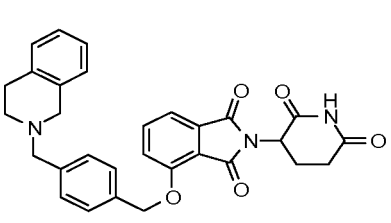
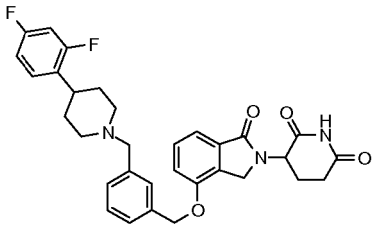
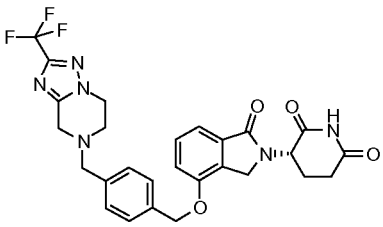
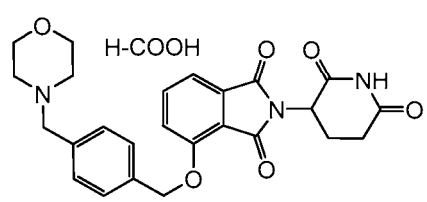


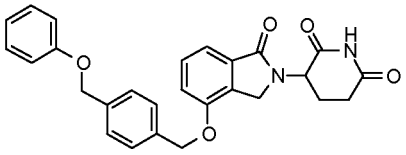
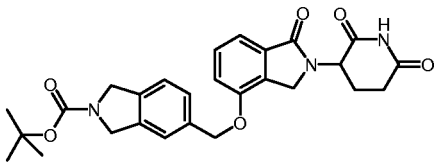






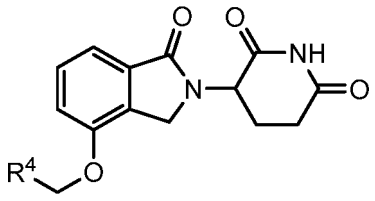


o una sal, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

8. Un compuesto de fórmula (II):



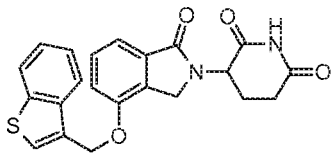
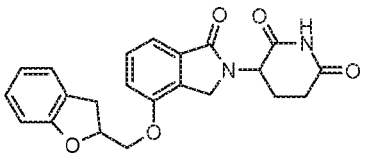
(II)

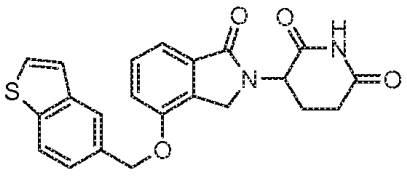
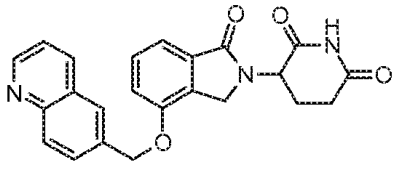
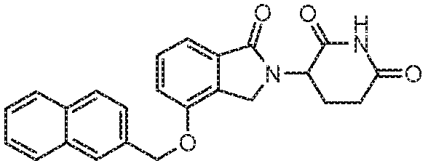
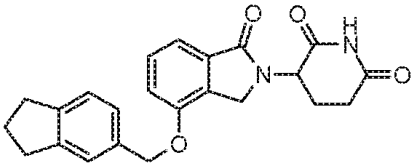
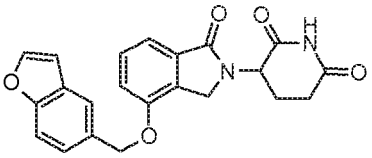
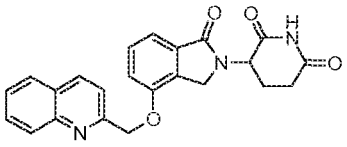
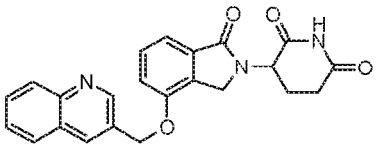
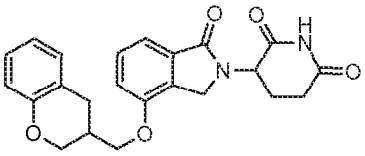
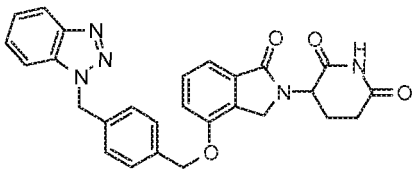
o una sal, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde

$R^4$ es un anillo bicíclico sin sustituir de 9 a 10 miembros quinolina, isoquinolina, naftaleno, 2,3-dihidro-1H-indeno, benzo[d][1,2,3]triazol, benzofurano, 2,3-dihidrobenzofurano, benzotiofeno, o cromano;

con la condición de que si el anillo bicíclico es benzofurano o benzotiofeno, entonces el anillo esté conectado al anillo de isoindol a través de la posición 2.

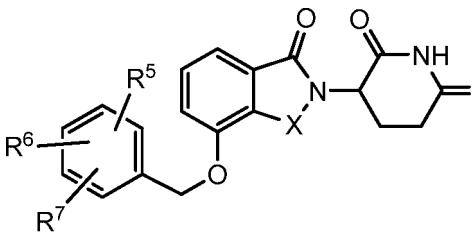
9. El compuesto del punto 8, que es:

o una sal, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

10. Un compuesto de fórmula (III):



(III)

o una sal, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde

X es $CH_2$ o C=O;

$R^5$, $R^6$ y $R^7$ son cada uno independientemente hidrógeno, halógeno, nitro, carbamoílo, amino, $-SO_2R^8$, $-CONR^9R^{10}$, -alquilo ($C_1$-$C_6$) o -alcoxi ($C_1$-$C_6$), dicho alquilo o alcoxi pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más halógeno, amino, hidroxilo, o $NR^9R^{10}$;

$R^8$ es: alquilo ($C_1$-$C_6$), opcionalmente sustituido con alquilo ($C_1$-$C_6$) o arilo ($C_1$-$C_6$); amino, opcionalmente sustituido con alquilo ($C_1$-$C_6$) o arilo ($C_6$-$C_{10}$); o heterociclo de 6 a 10 miembros, opcionalmente sustituido con alquilo ($C_1$-$C_6$) o arilo ($C_6$-$C_{10}$);

$R^9$ y $R^{10}$ son cada uno independientemente hidrógeno, arilo de 6 a 10 miembros, -COO-alquilo ($C_1$-$C_6$), -alquil ($C_0$-$C_6$)-CHO, -alquil ($C_0$-$C_6$)-COOH, -alquil ($C_0$-$C_6$)-$NR^{9'}R^{10'}$, -alquil ($C_0$-$C_6$)-(heterociclo de 5 a 10 miembros), -alquil ($C_1$-$C_6$)-OH, -alquil ($C_1$-$C_6$)-O-alquilo ($C_1$-$C_6$), alquilo ($C_1$-$C_6$), o cicloalquilo ($C_3$-$C_6$); o

$R^9$ y $R^{10}$ juntos pueden formar un anillo opcionalmente sustituido de 5 a 6 miembros que contiene uno o más heteroátomos; y

$R^{9'}$ y $R^{10'}$ son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo ($C_1$-$C_6$);

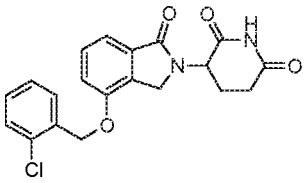
con la condición de que cada uno de $R^5$-$R^7$ no pueda ser hidrógeno; y

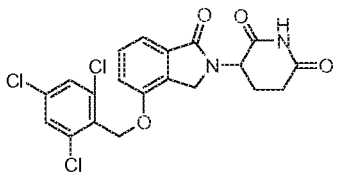
con la condición de que si uno de $R^5$-$R^7$ sea hidrógeno y los dos restantes de $R^5$-$R^7$ sean ambos cloruro, entonces los átomos de cloro no pueden estar en la posición 3 y 4 del anillo de fenilo.

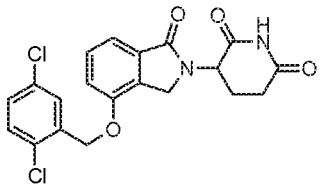
11. El compuesto del punto 10, en donde uno de $R^5$-$R^7$ es hidrógeno, y los dos restantes de $R^5$-$R^7$ son cada uno independientemente halógeno, alcoxi ($C_1$-$C_6$) o alquilo ($C_1$-$C_6$).

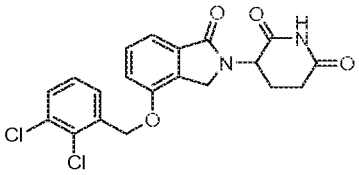
12. El compuesto del punto 10, en donde dos de $R^5$-$R^7$ son hidrógeno y el restante de $R^5$-$R^7$ es halógeno, alcoxi ($C_1$-$C_6$) o alquilo ($C_1$-$C_6$).

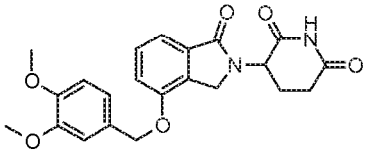
13. El compuesto del punto 10, que es:

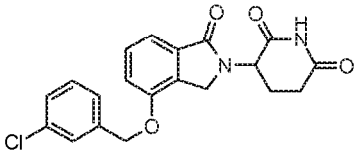


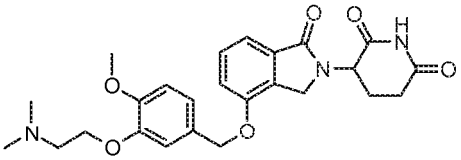



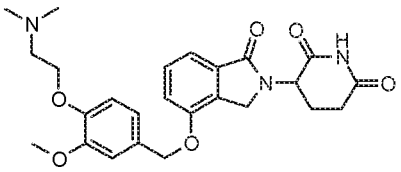


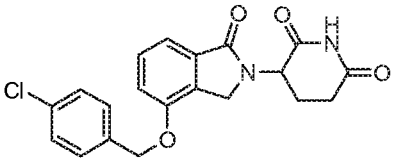


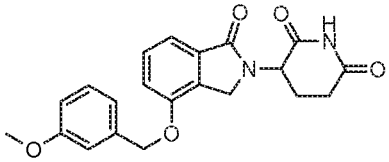


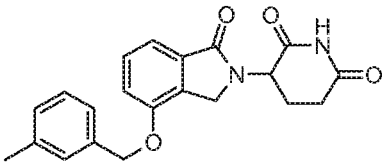


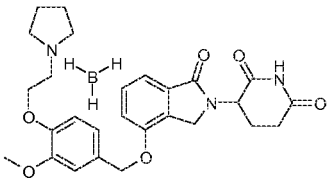


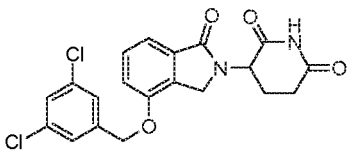


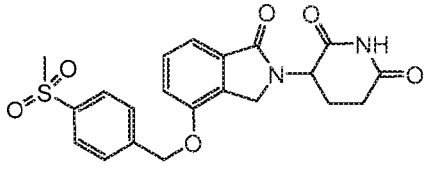


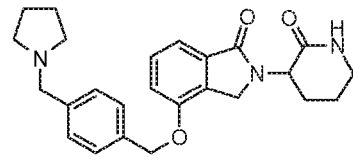


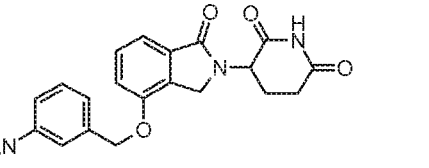


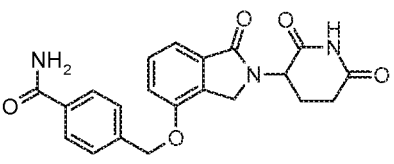


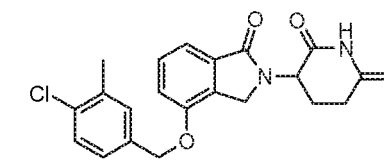


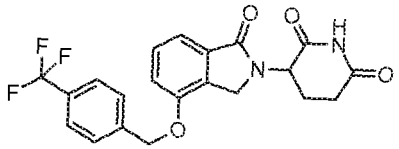


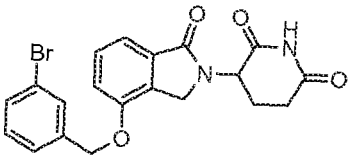


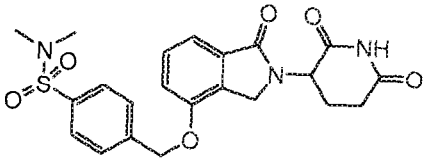


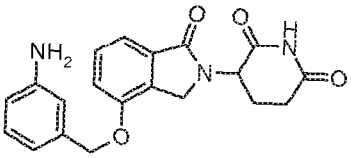


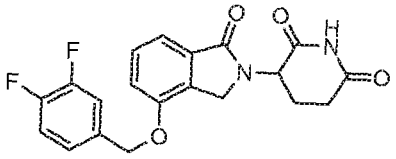


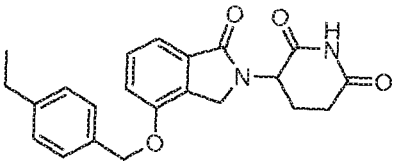


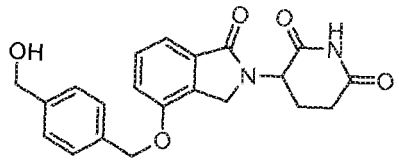


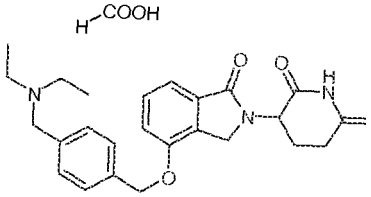


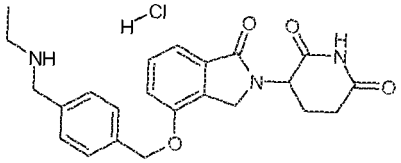


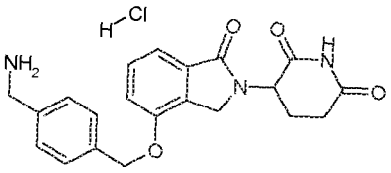


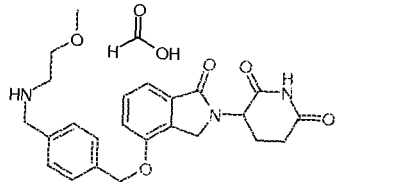


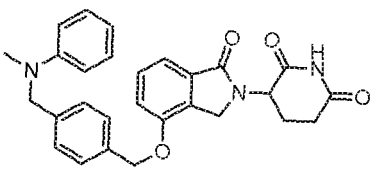


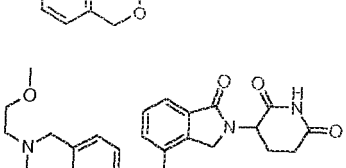






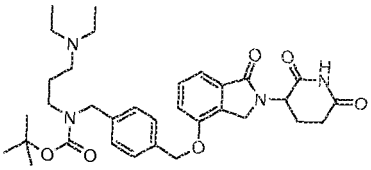


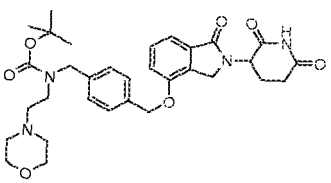


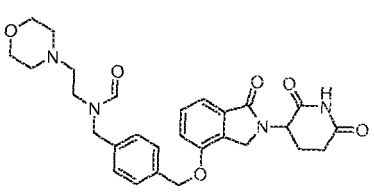


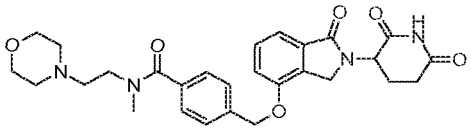


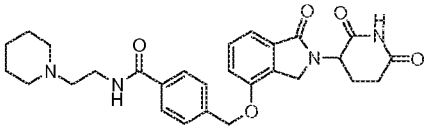


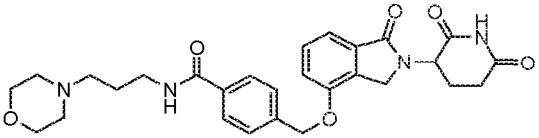


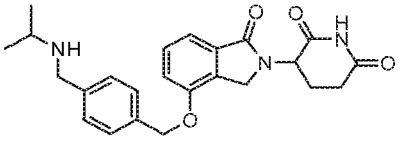


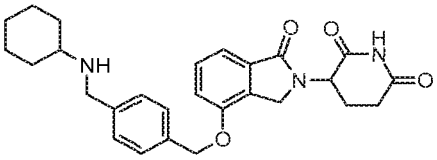


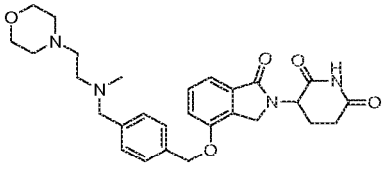


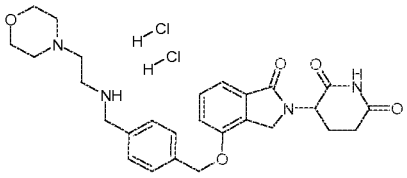


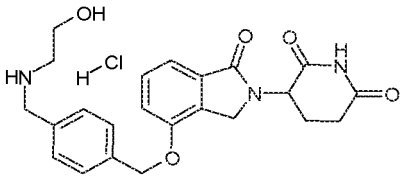


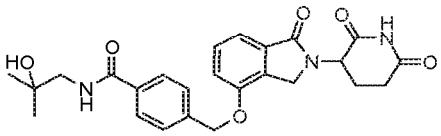


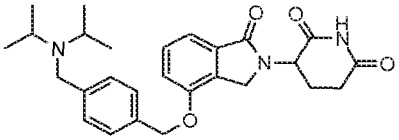


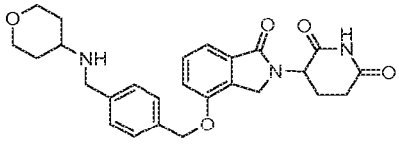


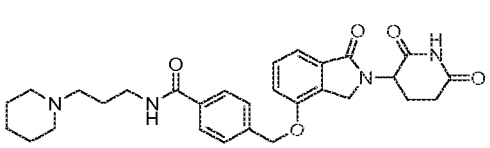


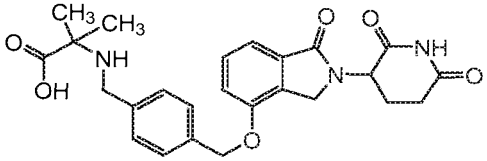


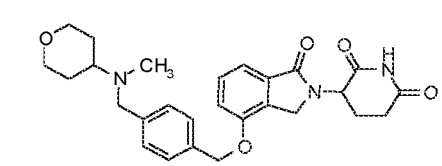


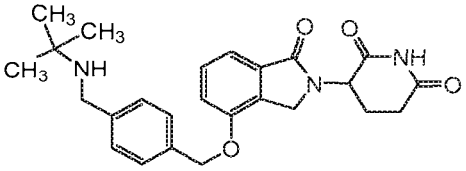


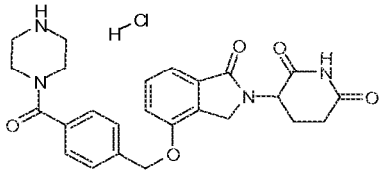


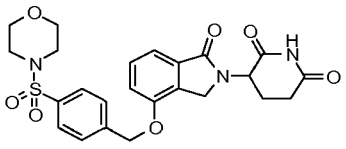


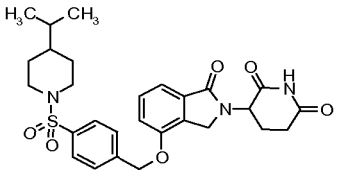


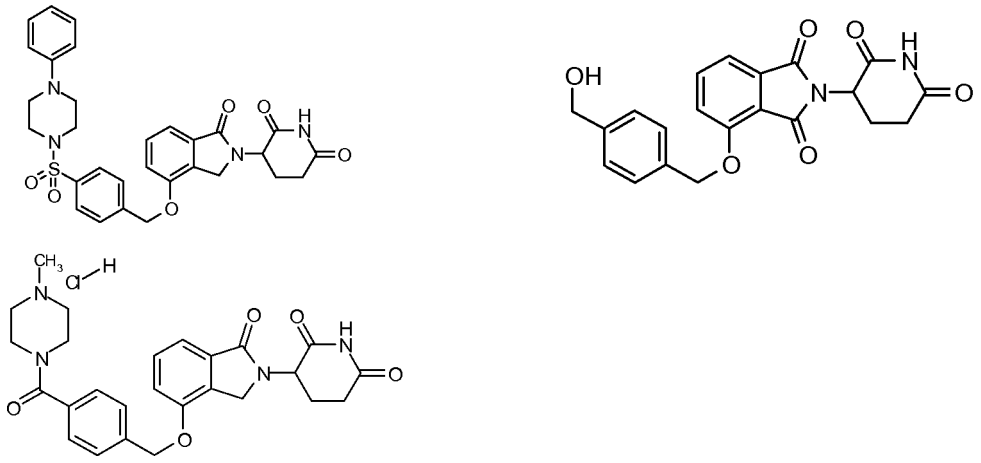






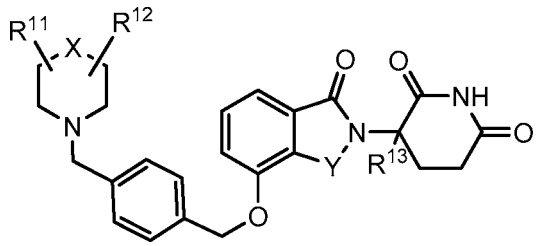






o una sal, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

14. Un compuesto de fórmula (IV):



(IV)

o una sal, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde

X es N o C;

Y es $CH_2$ o C=O;

$R^{11}$ y $R^{12}$ son cada uno independientemente hidrógeno, -alquilo ($C_1$-$C_6$),

-alquil ($C_1$-$C_6$)-cicloalquilo ($C_3$-$C_6$), -alcoxi ($C_1$-$C_6$), -arilo ($C_6$-$C_{10}$), -COalquilo ($C_1$-$C_6$), -COcicloalquilo ($C_3$-$C_6$), -COarilo ($C_6$-$C_{10}$), -COOalquilo ($C_1$-$C_6$), halógeno, hidroxilo, oxo, heterociclo de 3 a 10 miembros, heteroarilo de 6 a 10 miembros, -NHCOalquilo ($C_1$-$C_6$), -$(CH_2)_n$-fenilo, -$SO_2$alquilo ($C_1$-$C_6$), -$SO_2$cicloalquilo ($C_3$-$C_6$), -$SO_2$arilo ($C_6$-$C_{10}$) o -$NR^{14}R^{15}$, en donde la porción alquilo, arilo o heteroarilo de cada uno de los grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más halógeno, hidroxilo o -alcoxi ($C_1$-$C_6$);

$R^{13}$ es hidrógeno o -alquilo ($C_1$-$C_6$);

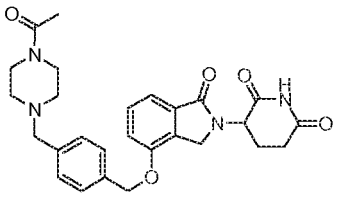
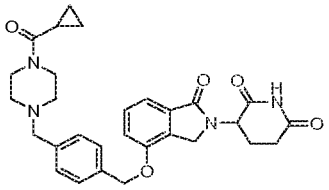
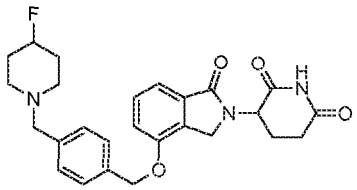
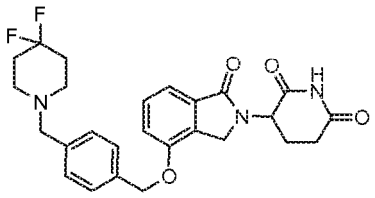
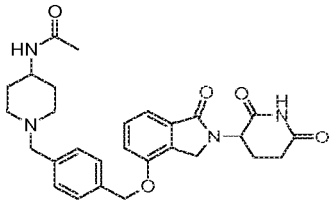
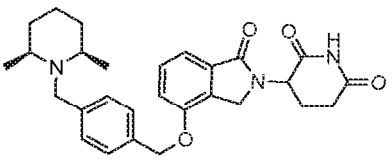
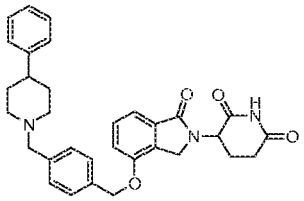
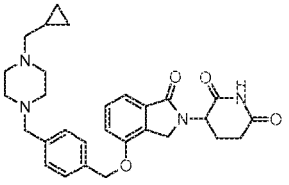
$R^{14}$ y $R^{15}$ son cada uno independientemente hidrógeno o -alquilo ($C_1$-$C_6$); y

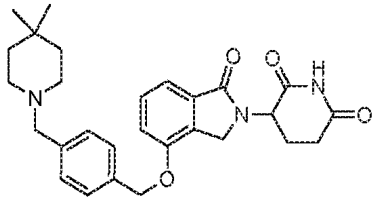
n es 0, 1, 2 o 3.

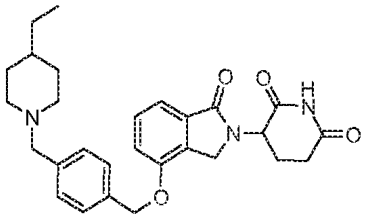
15. El compuesto del punto 14, en donde X es N.

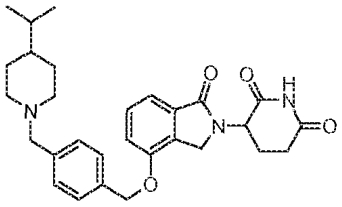
16. El compuesto del punto 14, en donde Y es $CH_2$.

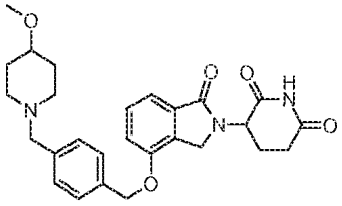
17. El compuesto del punto 14, que es:

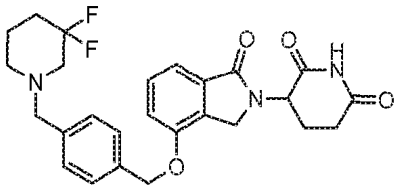









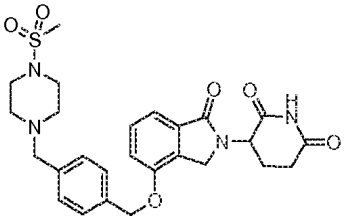


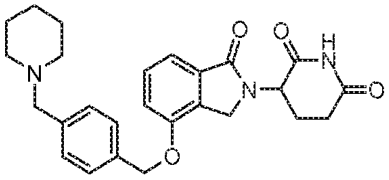


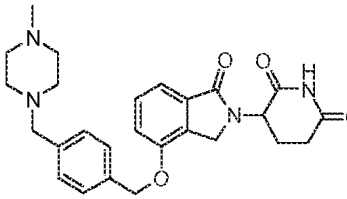


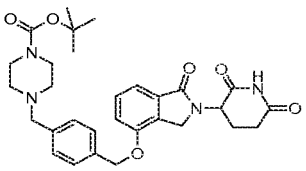


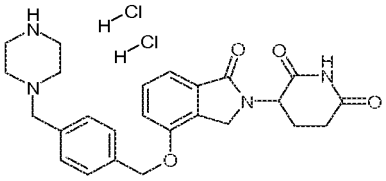


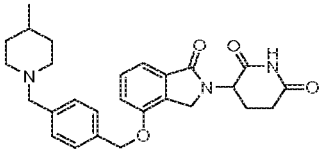


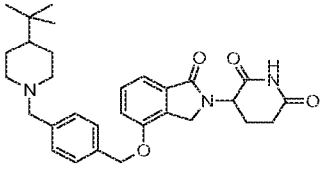


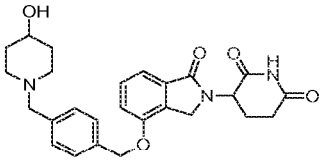


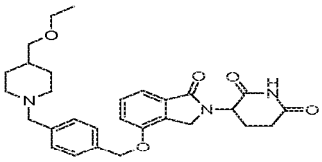


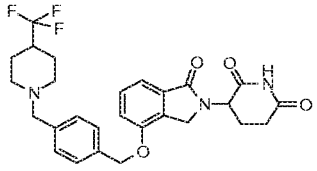


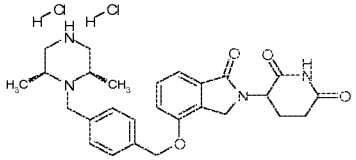


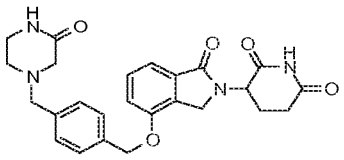


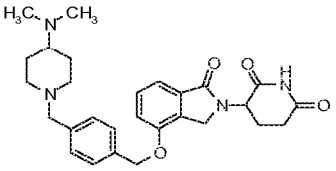


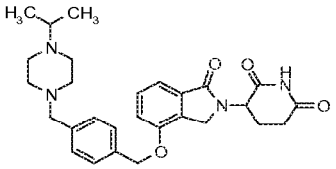


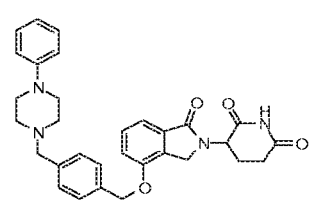


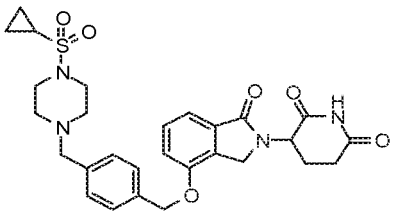


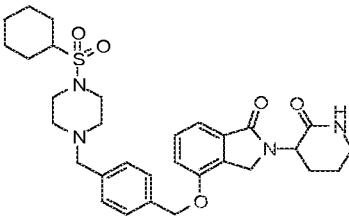


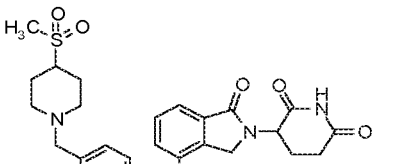


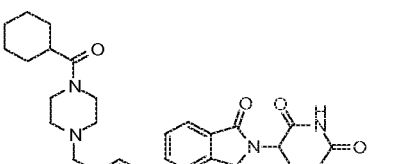


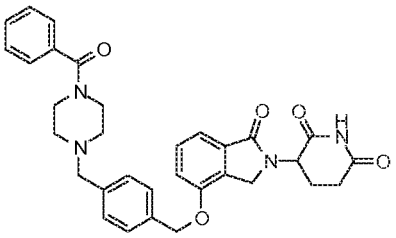


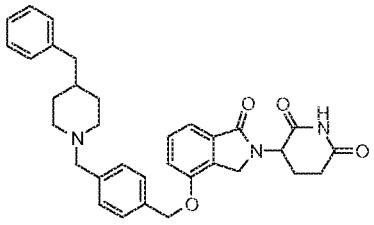


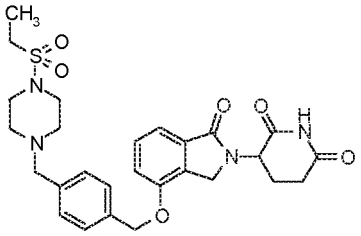


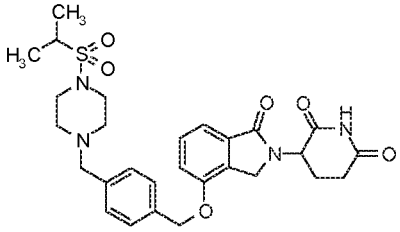


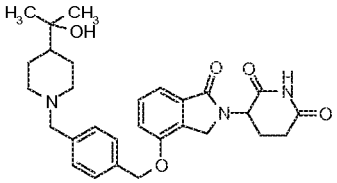


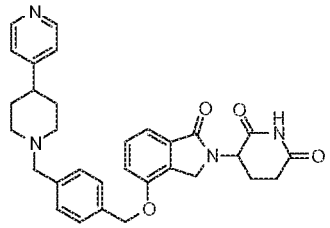


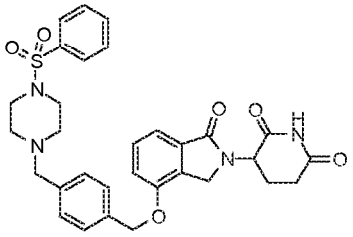


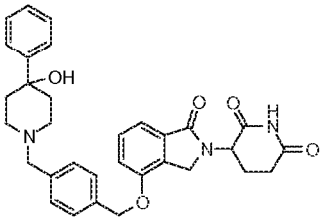


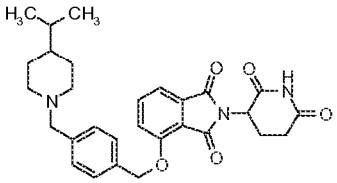


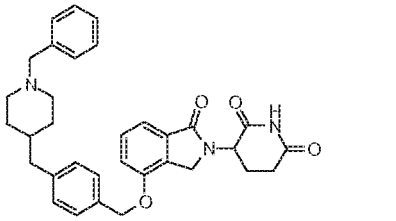




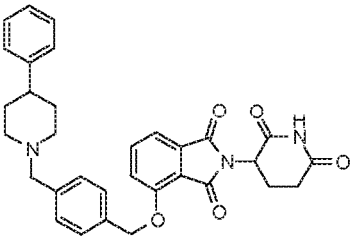




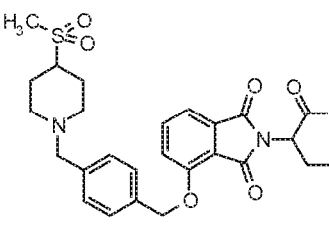


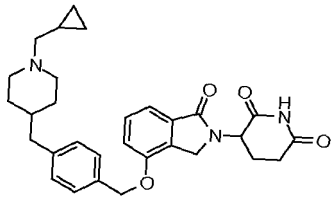


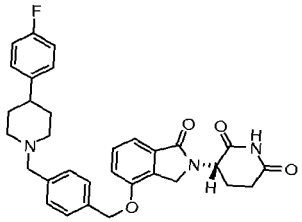


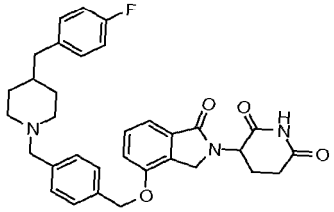


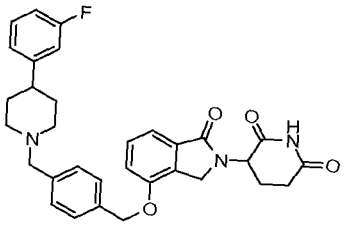


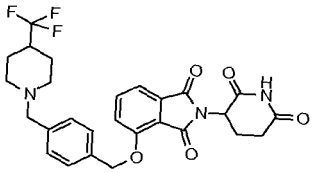


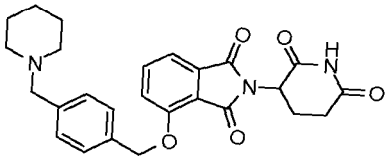


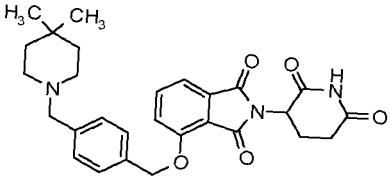


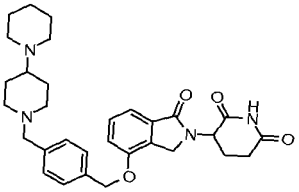


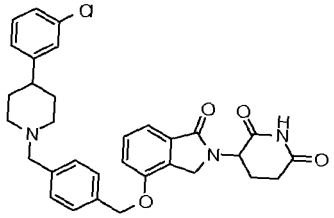


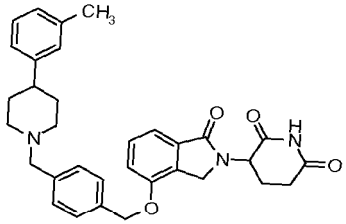


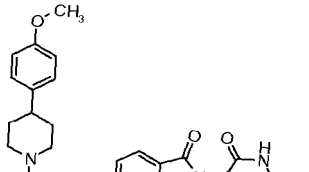


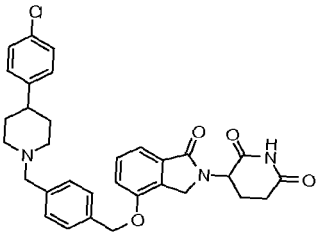


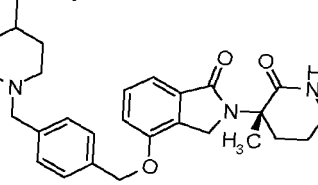


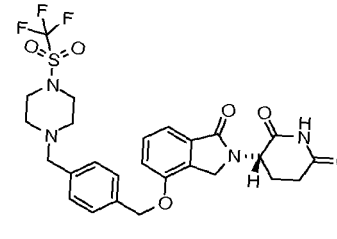


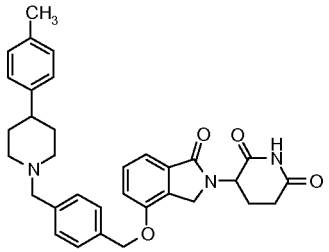


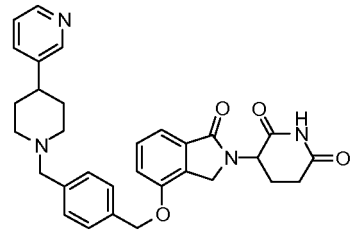


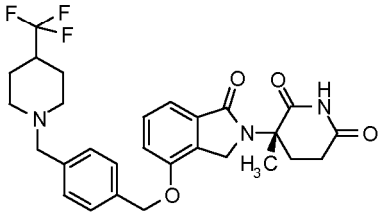


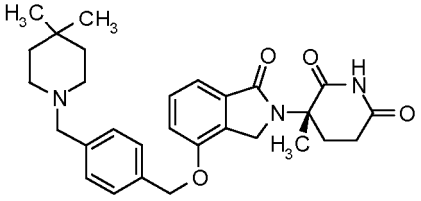


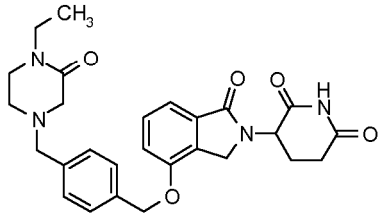


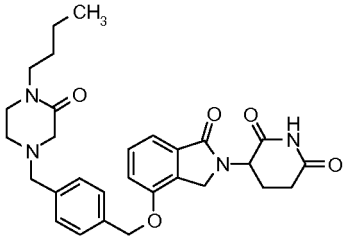


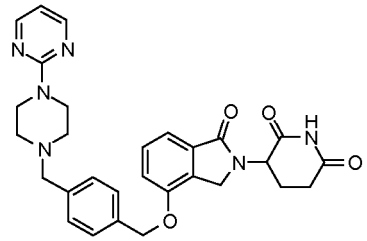


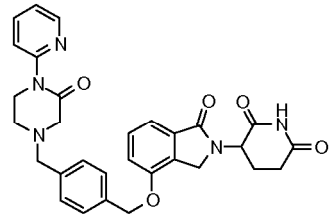


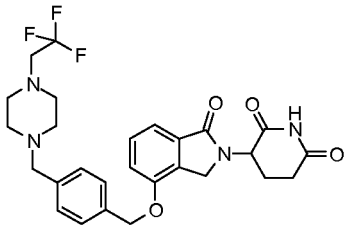


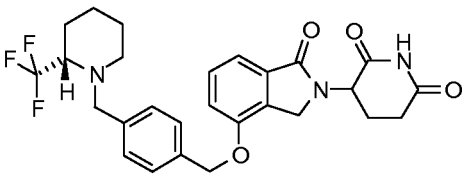


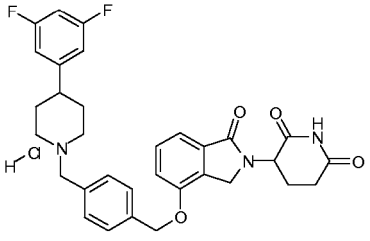


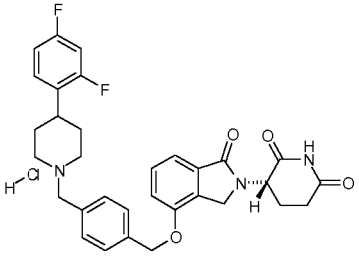


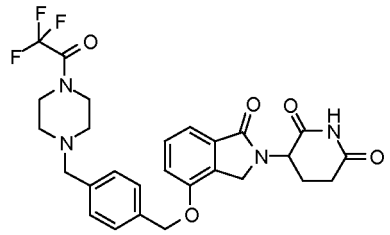


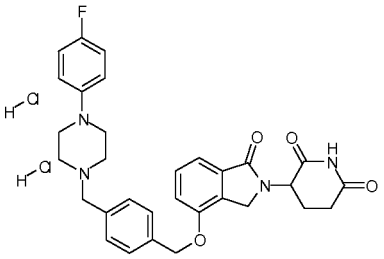


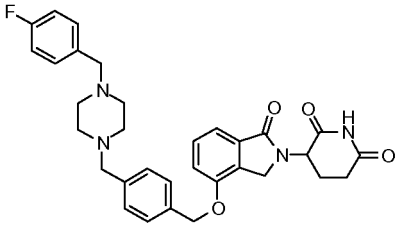


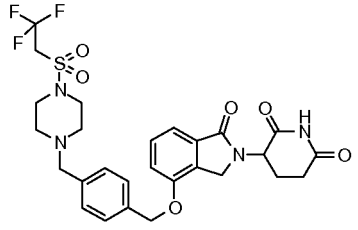


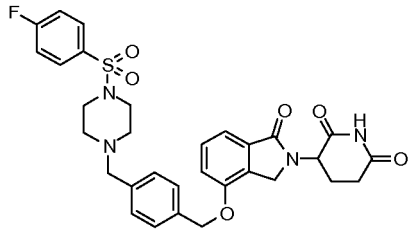


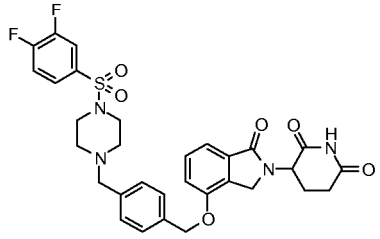


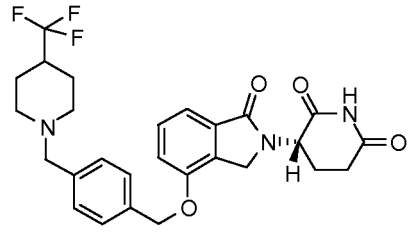


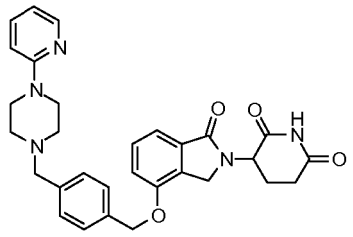


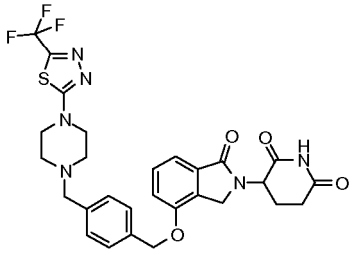


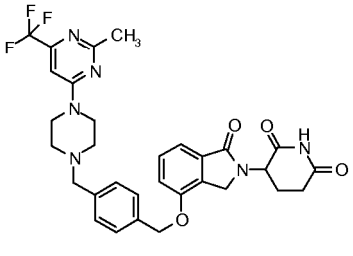


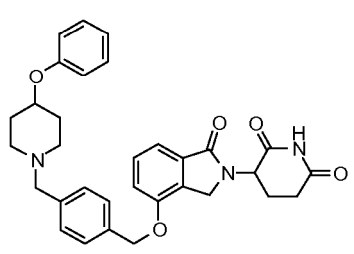


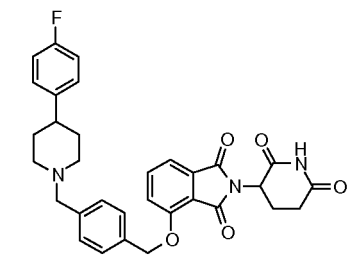


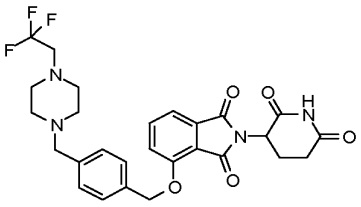
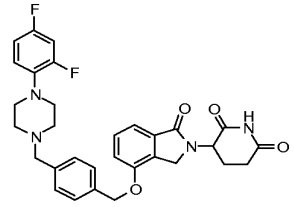
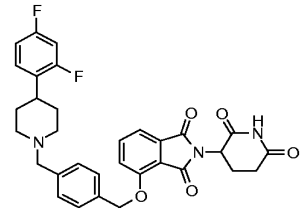
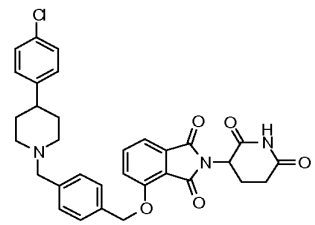
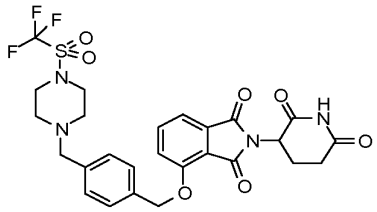
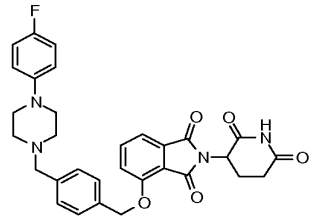






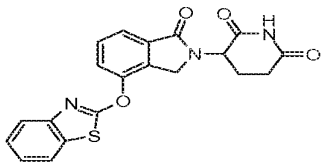
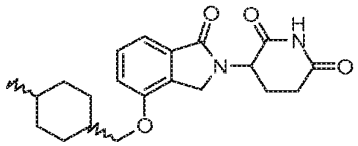
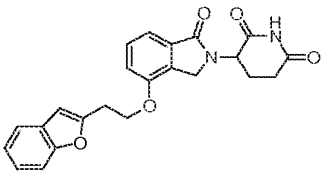
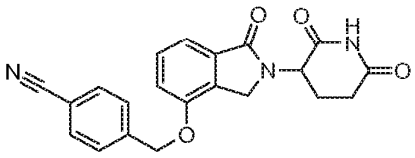
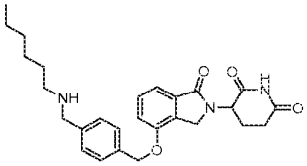
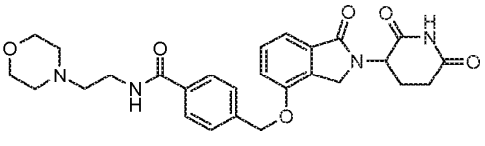
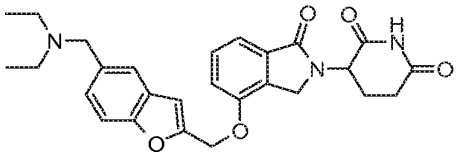
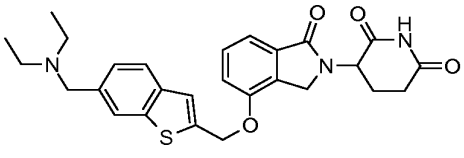


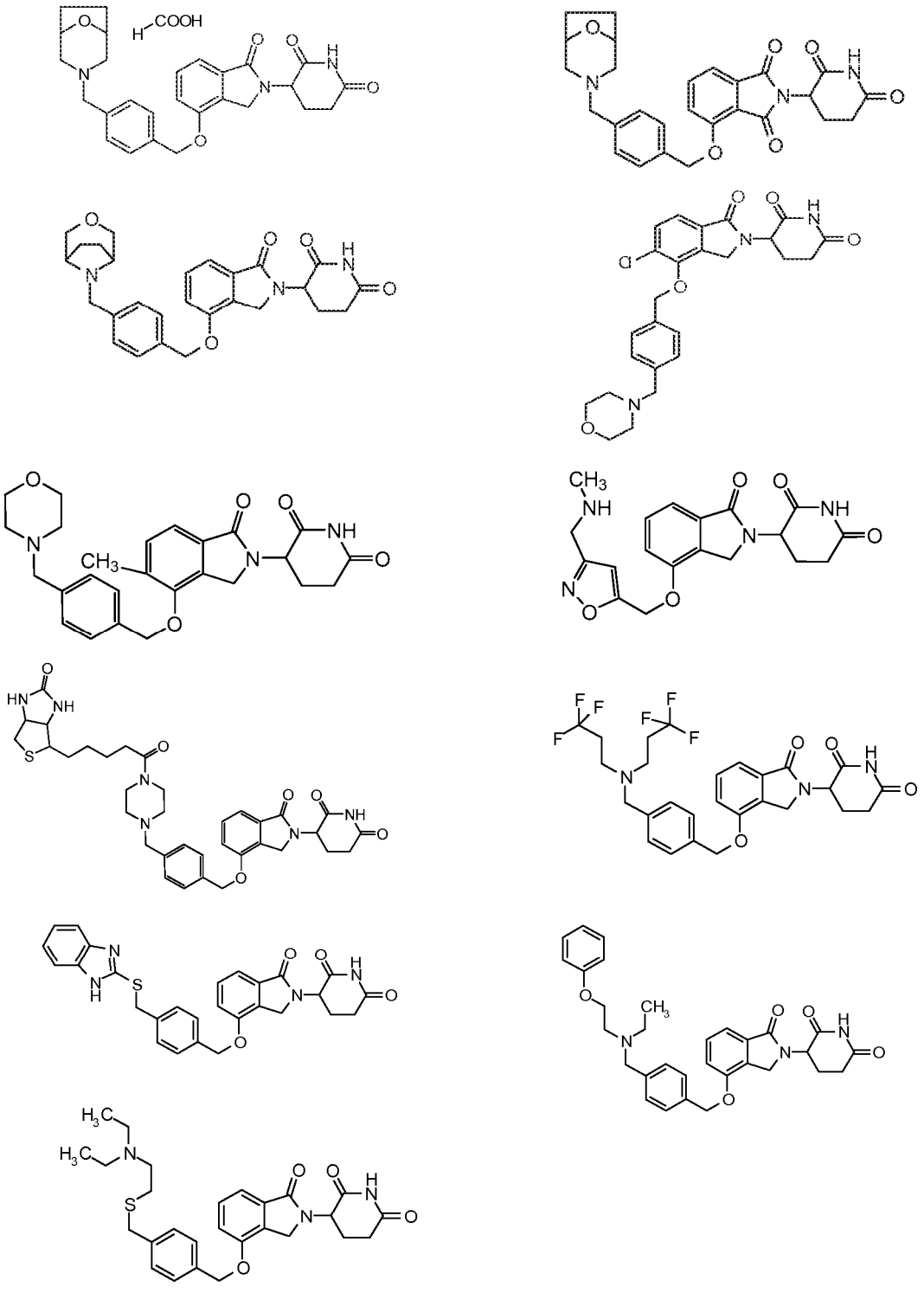


o una sal, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

18. Un compuesto, que es:



o una sal, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

19. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de uno cualquiera de los puntos 1-18, o una sal, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

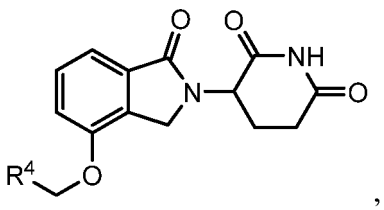
20. Un método para tratar, gestionar o prevenir una enfermedad o trastorno que comprende administrar a un paciente un compuesto de uno cualquiera de los puntos 1-18, o una sal, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde la enfermedad o trastorno es cáncer, un trastorno asociado con

angiogénesis, dolor, degeneración macular o un

síndrome relacionado, una enfermedad cutánea, un trastorno pulmonar, un trastorno relacionado con el asbesto, una enfermedad parasitaria, un trastorno de inmunodeficiencia, un trastorno del SNC, lesión del SNC, ateroesclerosis o un trastorno relacionado, sueño disfuncional o un trastorno relacionado, una enfermedad infecciosa, hemoglobinopatía o un trastorno relacionado, o un trastorno relacionado con TNFα.

**REIVINDICACIONES**

1. Un compuesto de fórmula (II):

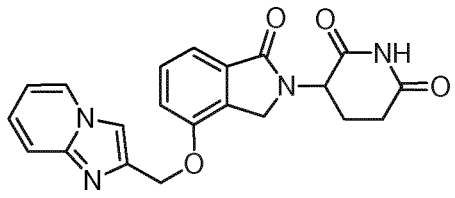


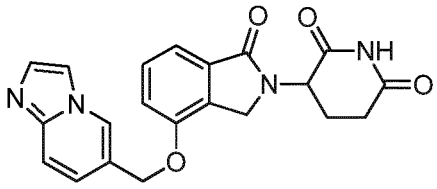
(II)

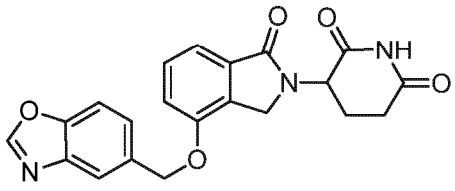
o una sal, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde

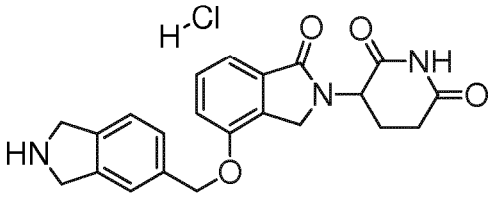
$R^4$ es benzotiazol, imidazo[1,2-a]piridina, benzo[d]oxazol, o isoindolina sin sustituir.

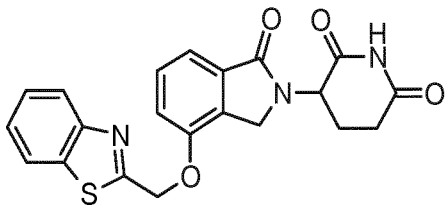
2. El compuesto de la reivindicación 1, que es:





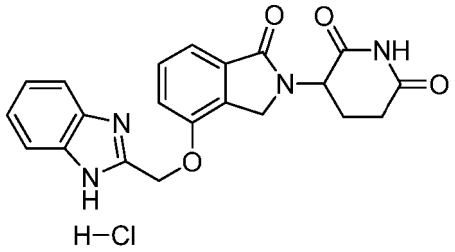






o una sal, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

3. Un compuesto, que es:




o un solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

4. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, o una sal, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

5. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, o una sal, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, o la composición farmacéutica de la reivindicación 4, para su uso en un método para el tratamiento, gestión o prevención de una enfermedad o trastorno, en donde la enfermedad o trastorno es cáncer, un trastorno asociado con angiogénesis, dolor, degeneración macular, una enfermedad cutánea, un trastorno pulmonar, una enfermedad parasitaria, un trastorno de inmunodeficiencia, un trastorno del SNC, lesión del SNC, ateroesclerosis, sueño disfuncional, una enfermedad infecciosa o hemoglobinopatía.