

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11) Número de publicación: **2 736 450**

51) Int. Cl.:

C07D 401/04 (2006.01)

C07D 401/14 (2006.01)

C07D 405/14 (2006.01)

C07D 409/14 (2006.01)

C07D 413/14 (2006.01)

A61K 31/4525 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.05.2009** **E 17207368 (6)**

97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.04.2019** **EP 3327013**

54) Título: **Compuestos de isoindolina 5-sustituida**

30) Prioridad:

30.05.2008 US 130445

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

30.12.2019

73) Titular/es:

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

72) Inventor/es:

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

74) Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 736 450 T3

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

DESCRIPCIÓN

Compuestos de isoindolina 5-sustituida

5 **1. CAMPO DE LA INVENCIÓN**

La presente invención se refiere a compuestos de isoindol 5-sustituidos. También se describen composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos y los compuestos y la composición para uso en los procedimientos para tratar, prevenir y controlar diversos trastornos.

10

2. ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN**2.1 PATOBIOLOGÍA DEL CÁNCER Y OTRAS ENFERMEDADES**

15 El cáncer se caracteriza principalmente por un aumento de la cantidad de células anormales derivadas de un tejido normal determinado, la invasión de tejidos adyacentes por estas células anormales o la diseminación linfática o sanguínea de células malignas a los ganglios linfáticos regionales y a sitios distantes (metástasis). Los datos clínicos y los estudios biológicos moleculares indican que el cáncer es un proceso de varias etapas que comienza con cambios preneoplásicos menores, que, en determinadas condiciones pueden avanzar a una neoplasia. La lesión neoplásica
20 puede evolucionar clonalmente y desarrollar una capacidad creciente de invasión, crecimiento, metástasis y heterogeneidad, especialmente en condiciones en las cuales las células neoplásicas escapan a la vigilancia inmunitaria del hospedador. Roitt, I., Brostoff, J y Kale, D., Immunology, 17.1-17.12 (3.º ed., Mosby, St. Louis, Mo., 1993).

25 Existe una enorme variedad de cánceres que se describen detalladamente en la bibliografía médica. Algunos 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, que se desarrollan nuevos cánceres y que las poblaciones susceptibles aumentan (p. ej., las personas infectadas con SIDA o con exposición excesiva a la luz solar). Sin embargo, las opciones para el tratamiento del cáncer son limitadas. Por ejemplo, en el caso de los cánceres de la sangre (p. ej.,
30 mieloma múltiple), hay pocas opciones de tratamiento disponibles, especialmente cuando la quimioterapia convencional falla y el trasplante de médula ósea no es una opción. Por lo tanto, existe una gran demanda de composiciones y procedimientos nuevos que puedan utilizarse para tratar a los pacientes con cáncer.

Muchos tipos de cáncer están asociados con la formación de vasos sanguíneos nuevos, un proceso que se conoce
35 como angiogénesis. Se han descubierto varios de los mecanismos que participan en la angiogénesis inducida por tumores. El más directo de estos mecanismos es la secreción por las células tumorales de citocinas con propiedades angiogénicas. Algunos ejemplos de estas citocinas incluyen factor de crecimiento fibroblástico ácido y básico (a,b-FGF), angiogenina, factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y TNF α . Alternativamente, las células tumorales pueden liberar péptidos angiogénicos a través de la producción de proteasas y la ruptura posterior de la matriz
40 extracelular en donde se almacenan algunas citocinas (p. ej., b-FGF). La angiogénesis también se puede inducir indirectamente a través del reclutamiento de células inflamatorias (en particular macrófagos) y su liberación posterior de citocinas angiogénicas (p. ej., TNF- α , bFGF).

Una serie de otras enfermedades y trastornos también están asociados con, o son caracterizados por, una
45 angiogénesis no deseada. Por ejemplo, la angiogénesis mejorada o regulada por aumento se ha relacionado con una serie de enfermedades y afecciones médicas que incluyen, entre otras, enfermedades neovasculares oculares, enfermedades neovasculares coroidales, enfermedades neovasculares de la retina, rubeosis (neovascularización del ángulo), enfermedades virales, enfermedades genéticas, enfermedades inflamatorias, enfermedades alérgicas y enfermedades autoinmunes. Algunos ejemplos de estas enfermedades y afecciones incluyen, entre otras: retinopatía
50 diabética; retinopatía del prematuro; rechazo de injerto de córnea; glaucoma neovascular; fibroplasia retrolental; artritis; y vitreoretinopatía proliferativa.

Por consiguiente, los compuestos que pueden controlar la angiogénesis o inhibir la producción de determinadas citocinas, incluida TNF α , pueden ser útiles para el tratamiento y la prevención de diversas enfermedades y afecciones.

55

2.2 PROCEDIMIENTOS PARA TRATAR EL CÁNCER

La terapia contra el cáncer actual puede incluir cirugía, quimioterapia, terapia hormonal, y/o tratamiento de radiación para erradicar las células neoplásicas en un paciente (véase, p. ej., Stockdale, 1998, Medicine, vol. 3, Rubenstein y
60 Federman, eds., capítulo 12, sección IV). Recientemente, la terapia contra el cáncer podría implicar además una

inmunoterapia o terapia biológica. Todos estos enfoques tienen desventajas significativas para los pacientes. 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 por completo el tejido neoplásico. La radioterapia solo es efectiva cuando el tejido neoplásico presenta mayor sensibilidad a la radiación que el tejido normal. La radioterapia a veces también puede producir efectos secundarios graves. No es común que la terapia hormonal se proporcione como un agente individual. Si bien la terapia hormonal puede ser efectiva, se utiliza frecuentemente para prevenir o retrasar la recurrencia del cáncer después de que otros tratamientos hayan extraído la mayor parte de las células cancerosas. Hay una cantidad limitada de inmunoterapias y terapias biológicas, y estas pueden producir efectos secundarios tales como erupciones o hinchazón, síntomas similares a los de la gripe, que incluyen fiebre, escalofríos y fatiga, problemas del tracto digestivo o reacciones alérgicas.

Con respecto a la quimioterapia, hay diversos agentes quimioterapéuticos disponibles para el tratamiento del cáncer. La mayor parte de los quimioterapéuticos contra el cáncer actúan mediante la inhibición de la síntesis del ADN, ya sea de forma directa o indirecta mediante la inhibición de la biosíntesis de los precursores de desoxirribonucleótidos trifosfato, para evitar la replicación del ADN y la división concomitante de las células. Gilman y col., Goodman and Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics, décima ed. (McGraw Hill, Nueva York).

A pesar de la disponibilidad de una variedad de agentes quimioterapéuticos, la quimioterapia tiene muchas desventajas. Stockdale, Medicine, vol. 3, Rubenstein and 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 que incluyen náuseas graves, inmunosupresión y depresión de la médula ósea. De manera adicional, incluso con la administración de combinaciones de agentes quimioterapéuticos, muchas células tumorales son resistentes o desarrollan una resistencia a los agentes quimioterapéuticos. De hecho, estas células resistentes a los agentes quimioterapéuticos particulares utilizados en el protocolo de tratamiento a menudo resultan ser resistentes a otros fármacos, incluso aunque esos agentes actúen mediante mecanismos diferentes a los de los fármacos utilizados en el tratamiento específico. Este fenómeno se denomina resistencia a fármacos pleiotrópicos o a múltiples fármacos. Debido a la resistencia a los fármacos, muchos cánceres resultan ser o se vuelven resistentes a los protocolos de tratamiento quimioterapéutico estándar.

Otras enfermedades o afecciones asociadas con, o caracterizadas por, angiogénesis no deseada también son difíciles de tratar. Sin embargo, algunos compuestos como la protamina, la heparina y los esteroides se han propuesto como útiles en el tratamiento de determinadas enfermedades específicas. Taylor y col., Nature 297:307 (1982); Folkman y col., Science 221:719 (1983); y las patentes estadounidenses n.º 5.001.116 y 4.994.443.

Aun así, hay una necesidad significativa de procedimientos efectivos para el tratamiento, la prevención y el control del cáncer y otras enfermedades y afecciones, en particular para enfermedades que son resistentes a los tratamientos estándar, tales como cirugía, radioterapia, quimioterapia y terapia hormonal, a la vez que se reducen o evitan las toxicidades y/o efectos secundarios asociados con las terapias convencionales.

3. RESUMEN DE LA INVENCIÓN

La presente invención se refiere, en parte, a compuestos de isoindol 5-sustituido tal como se definen en la reivindicación 1, y a sales farmacéuticamente aceptables, solvatos (p. ej., hidratos), profármacos o estereoisómeros de estos.

La presente invención también abarca compuestos y composiciones de la invención para uso en procedimientos para el tratamiento y el control de diversas enfermedades o trastornos. Los procedimientos comprenden administrarle a un paciente que necesita dicho tratamiento o control una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la presente invención, o una sal, solvato, estereoisómero o profármaco farmacéuticamente aceptable de este.

La invención también abarca compuestos y composiciones de la invención para uso en procedimientos para prevenir diversas enfermedades y trastornos, que comprenden administrarle a un paciente que necesita dicha prevención una cantidad profilácticamente efectiva de un compuesto de la presente invención, o una sal, solvato, hidrato, estereoisómero o profármaco farmacéuticamente aceptable de este.

La presente invención también abarca composiciones farmacéuticas, formas de dosificación unitarias únicas, regímenes de dosificación y kits que comprenden un compuesto de la presente invención, o una sal, solvato, hidrato, estereoisómero, clatrato o profármaco farmacéuticamente aceptable de este.

60

4. DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

En una realización, la presente invención abarca el compuesto isoindol 5-sustituido, tal como se define en la reivindicación 1, y sales, solvatos, estereoisómeros y profármacos farmacéuticamente aceptables de este.

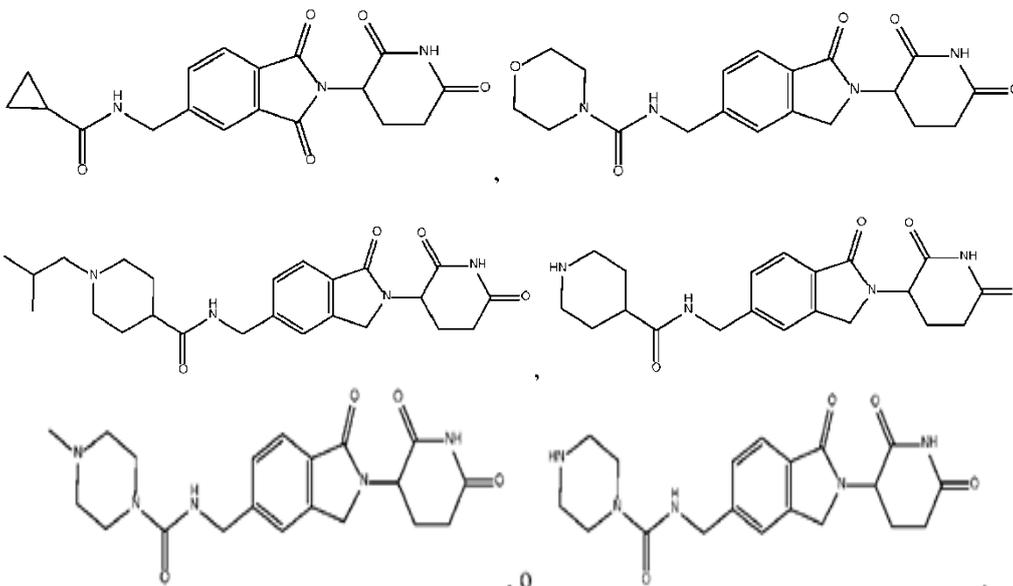
5 En otra realización, la presente invención abarca compuestos y composiciones de la invención para uso en procedimientos para tratar, controlar y prevenir diversas enfermedades y trastornos, que comprenden administrarle a un paciente que necesita dicho tratamiento o prevención una cantidad terapéutica o profilácticamente efectiva de un compuesto de la presente invención, o una sal, solvato, estereoisómero o profármaco farmacéuticamente aceptable de este. En la presente, se describen ejemplos de enfermedades y trastornos.

10 En realizaciones particulares, se administra un compuesto de la presente invención, o una sal, solvato, estereoisómero o profármaco farmacéuticamente aceptable de este, junto con otro fármaco («segundo agente activo») o tratamiento. Los segundos agentes activos incluyen moléculas pequeñas y moléculas grandes (p. ej., proteínas y anticuerpos), ejemplos de los cuales se proporcionan en la presente, así como células madre. Los procedimientos o las terapias
 15 que se pueden utilizar junto con la administración de compuestos de la presente invención incluyen, entre otros, cirugía, transfusiones de sangre, inmunoterapia, terapia biológica, radioterapia y otras terapias no basadas en fármacos que se utilizan actualmente para tratar, prevenir o controlar diversos trastornos descritos en la presente.

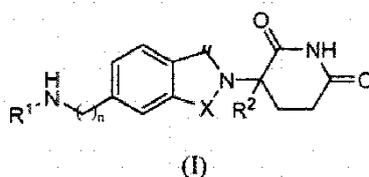
La presente invención también abarca composiciones farmacéuticas (p. ej., formas de dosificación unitarias únicas)
 20 que se pueden utilizar en los procedimientos descritos en la presente. Las composiciones farmacéuticas particulares comprenden un compuesto de la presente invención, o una sal, solvato, estereoisómero o profármaco farmacéuticamente aceptable de este, y opcionalmente un segundo agente activo.

4.1 COMPUESTOS

25 La presente invención proporciona un compuesto que tiene la fórmula:

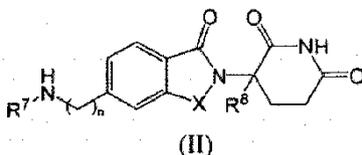


35 Se describen en la presente compuestos de fórmula (I):



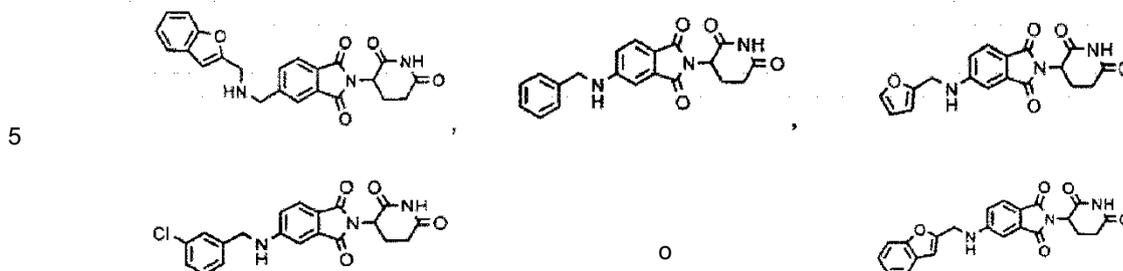
y sales, solvatos, estereoisómeros y profármacos farmacéuticamente aceptables de este, donde:

- n es 0 o 1;
- 5 X es CH₂, C=O o C=S;
R¹ es:
a) -(CH₂)_mR³ o -CO(CH₂)_mR³, donde
m es 0, 1, 2 o 3; y
R³ es arilo o heteroarilo de 5-10 miembros, opcionalmente sustituido con uno o más halógenos;
- 10 b) -C=YR⁴, donde
Y es O o S; y
R⁴ es:
alquilo(C₁-C₁₀); alcoxi(C₁-C₁₀);
alquilo(C₀-C₁₀)-(heteroarilo o heterociclo de 5 a 10 miembros), donde dicho heteroarilo o heterociclo está
15 opcionalmente sustituido con uno o más de: halógeno, oxo, alcoxi(C₁-C₆) o -Z-alquilo(C₁-C₆), donde Z es S o SO₂, y donde dicho alquilo(C₁-C₆) puede estar opcionalmente sustituido con uno o más halógenos;
alquilo(C₀-C₁₀)-(arilo de 5 a 10 miembros), donde dicho arilo está opcionalmente sustituido con uno o más de:
halógeno; alcoxi(C₁-C₆), este opcionalmente sustituido con uno o más halógenos; alquilo(C₁-C₆), este opcionalmente
20 sustituido con uno o más halógenos; o -Z-alquilo(C₁-C₆), donde Z es S o SO₂, y donde dicho
alquilo(C₁-C₆) puede estar opcionalmente sustituido con uno o más halógenos; o alquilo(C₁-C₆)-CO-O-R¹², donde R¹²
es H o alquilo(C₁-C₆); o
c) -C=ZNHR⁶, donde
Z es O o S; y
R⁶ es:
25 alquilo(C₁-C₁₀); alcoxi(C₁-C₁₀);
arilo o heteroarilo de 5 a 10 miembros, opcionalmente sustituido con uno o más de: halógeno; ciano; alquilendioxi(C₁-
C₆); alcoxi(C₁-C₆), este opcionalmente sustituido con uno o más halógenos; alquilo(C₁-C₆), este opcionalmente
sustituido con uno o más halógenos; o alquiltio(C₁-C₆), este opcionalmente sustituido con uno o más halógenos; y
R² es H o alquilo(C₁-C₆).
- 30 También se describen en la presente compuestos de fórmula (II):



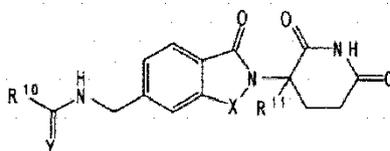
- 35 y sales, solvatos, estereoisómeros y profármacos farmacéuticamente aceptables de este, donde:
n es 0 o 1;
X es CH₂ o C=O;
R⁷ es -(CH₂)_mR⁹, donde m es 0, 1, 2 o 3, y R⁹ es arilo o heteroarilo de 5-10 miembros, opcionalmente sustituido con
uno o más halógenos; y
- 40 R⁸ es H o alquilo(C₁-C₆).
- Opcionalmente, X es C=O. Opcionalmente, X es CH₂.
- Opcionalmente, n es 0. Opcionalmente, n es 1.
- 45 Opcionalmente, m es 0. Opcionalmente, m es 1.
- Opcionalmente, m es 2. Opcionalmente, m es 3.
- 50 Opcionalmente, R⁹ es arilo de 5-10 miembros. Opcionalmente, R⁹ es fenilo, opcionalmente sustituido con uno o más
halógenos.
- Opcionalmente, R⁹ es heteroarilo de 5-10 miembros. Opcionalmente, R⁹ es furilo o benzofurilo.
- 55 Opcionalmente, R⁸ es H. En otra realización, R⁸ es alquilo(C₁-C₆). Opcionalmente, R⁸ es metilo.

Algunos ejemplos de referencia incluyen, entre otros, los que se enumeran abajo, o una sal, solvato (p. ej., hidrato), profármaco o estereoisómero farmacéuticamente aceptable de este:



También se describen en la presente compuestos de fórmula (III):

10



(III)

y sales, solvatos, estereoisómeros y profármacos farmacéuticamente aceptables de este, donde:

15 X es CH₂ o C=O;

Y es O o S;

R¹⁰ es:

alquilo(C₁-C₁₀); alcoxi(C₁-C₁₀);

alquilo(C₀-C₁₀)-(heteroarilo o heterociclo de 5 a 10 miembros), donde dicho heteroarilo o heterociclo está

20 opcionalmente sustituido con uno o más de: alquilo(C₁-C₆), este sustituido con uno o más halógenos; halógeno; oxo; alcoxi(C₁-C₆), este sustituido con uno o más halógenos; o -Z-alquilo(C₁-C₆), donde Z es S o SO₂, y donde dicho alquilo(C₁-C₆) puede estar opcionalmente sustituido con uno o más halógenos;

alquilo(C₀-C₁₀)-(arilo de 5 a 10 miembros), donde dicho arilo está opcionalmente sustituido con uno o más de:

25 halógeno; alcoxi(C₁-C₆), este opcionalmente sustituido con uno o más halógenos; alquilo(C₁-C₆), este opcionalmente sustituido con uno o más halógenos; o -Z-alquilo(C₁-C₆), donde Z es S o SO₂, y donde dicho alquilo(C₁-C₆) puede estar opcionalmente sustituido con uno o más halógenos; o alquilo(C₁-C₆)-CO-O-R¹², donde R¹² es H o alquilo(C₁-C₆); y R¹¹ es H o alquilo(C₁-C₆).

Opcionalmente, X es CH₂. Opcionalmente, X es C=O.

30

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

Opcionalmente, R¹⁰ es alquilo(C₁-C₁₀). Opcionalmente, R¹⁰ es alquilo(C₅-C₁₀). Opcionalmente, R¹⁰ es pentilo o hexilo.

35 Opcionalmente, R¹⁰ es alcoxi(C₁-C₁₀). Opcionalmente, R¹⁰ es alcoxi(C₅-C₁₀). Opcionalmente, R¹⁰ es pentiloxi o hexiloxi.

Opcionalmente, R¹⁰ es heteroarilo de 5 a 10 miembros. Opcionalmente, R¹⁰ es tiofeneilo o furilo.

Opcionalmente, R¹⁰ es arilo de 5 a 10 miembros, opcionalmente sustituido con uno o más halógenos. Opcionalmente,

40 R¹⁰ es fenilo, opcionalmente sustituido con uno o más halógenos.

Opcionalmente, R¹⁰ es arilo de 5 a 10 miembros o heteroarilo, opcionalmente sustituido con alquilo(C₁-C₆) o alcoxi(C₁-C₆), estos opcionalmente sustituidos con uno o más halógenos. Opcionalmente, R¹⁰ es fenilo sustituido con alquilo(C₁-C₃) o alcoxi(C₁-C₃), sustituido con uno o más halógenos. Opcionalmente, R¹⁰ es fenilo sustituido con metilo o metoxi,

45 sustituido con 1, 2 o 3 halógenos.

Opcionalmente, R¹⁰ es arilo o heteroarilo sustituido con -S-alquilo(C₁-C₆), donde dicho alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más halógenos. Opcionalmente, R¹⁰ es arilo o heteroarilo sustituido con -SO₂-alquilo(C₁-C₆), donde dicho alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más halógenos.

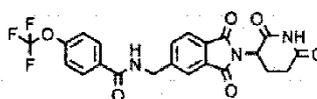
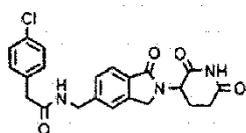
5

Opcionalmente, R¹⁰ es alquilo(C₁-C₆)-CO-O-R¹² y R¹² es alquilo(C₁-C₆). Opcionalmente, R¹⁰ es butilo-CO-O-tBu.

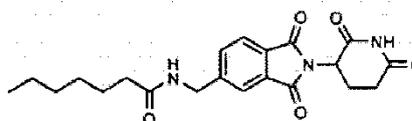
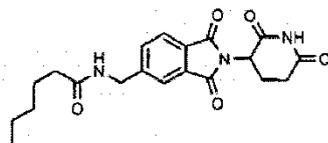
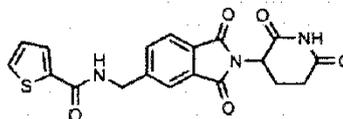
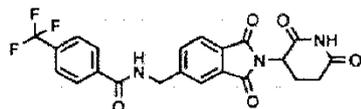
Opcionalmente, R¹⁰ es alquilo(C₁-C₆)-CO-O-R¹² y R¹² es H. Opcionalmente, R¹⁰ es butilo-COOH.

10 Opcionalmente, R¹¹ es H. Opcionalmente, R¹¹ es alquilo(C₁-C₆). Opcionalmente, R¹¹ es metilo.

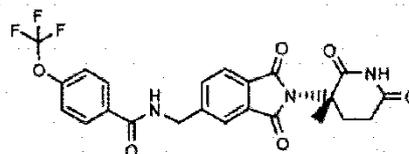
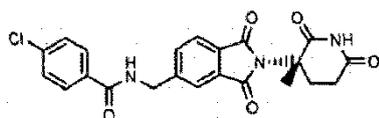
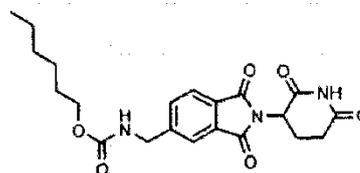
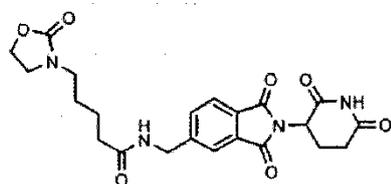
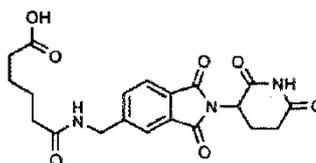
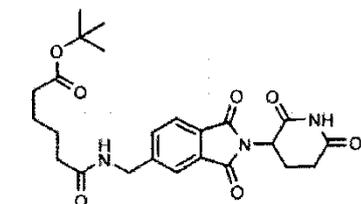
Algunos ejemplos de referencia incluyen, entre otros, los que se enumeran abajo, o una sal, solvato (p. ej., hidrato), o estereoisómero farmacéuticamente aceptable de este:



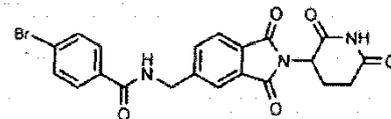
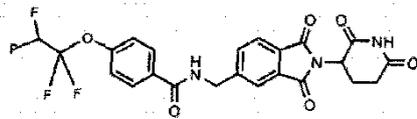
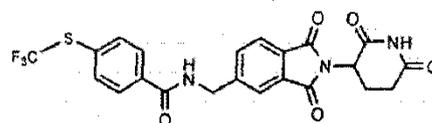
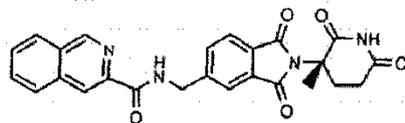
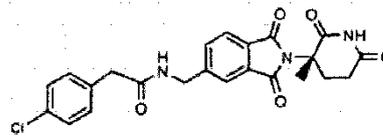
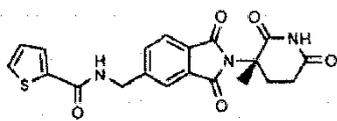
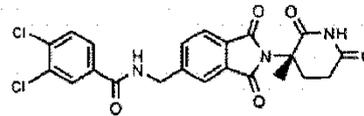
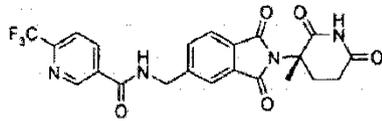
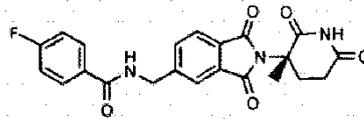
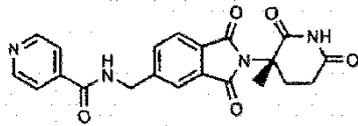
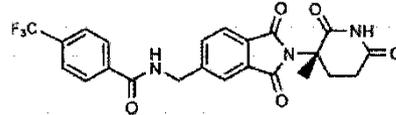
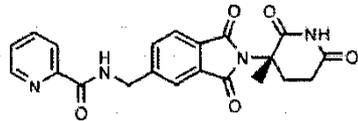
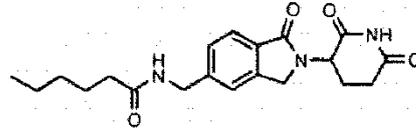
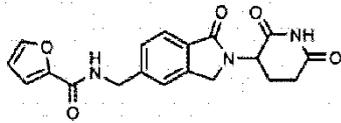
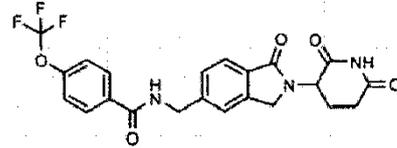
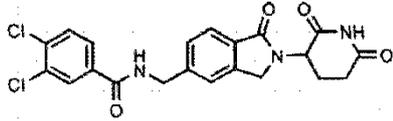
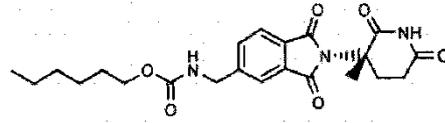
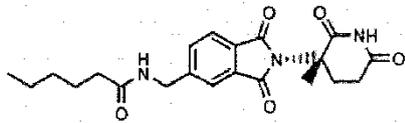
15



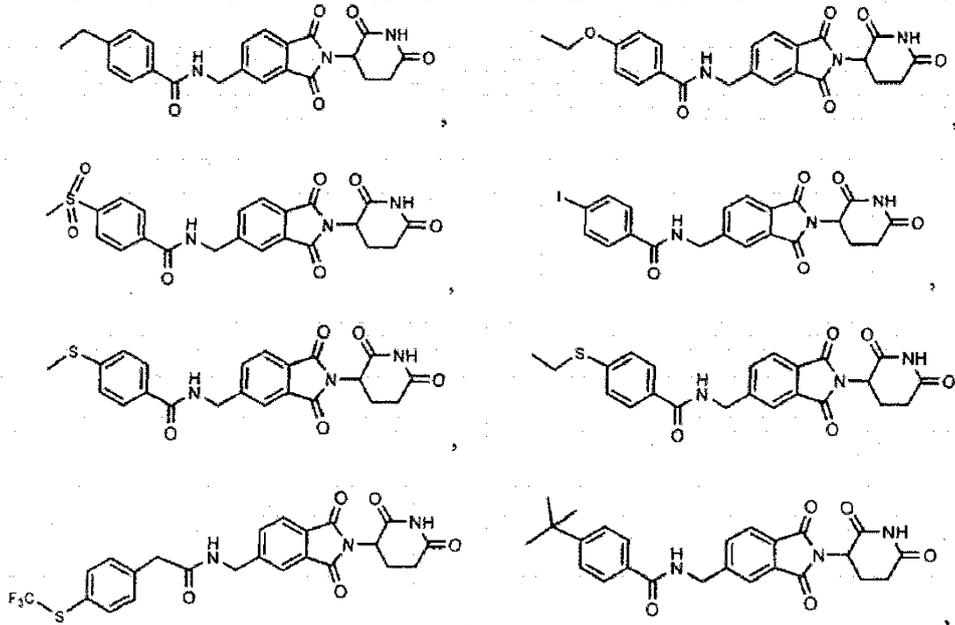
20



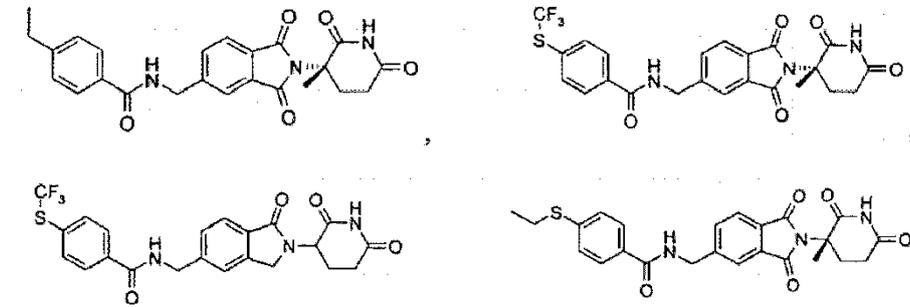
25



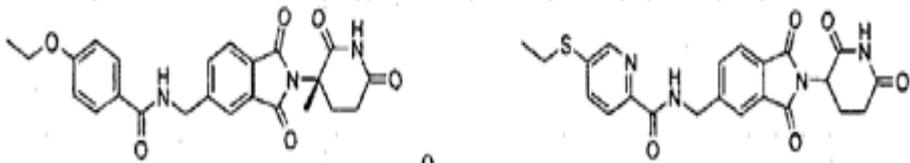
5



10

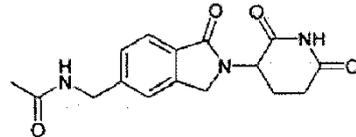
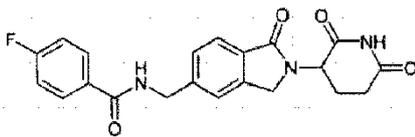
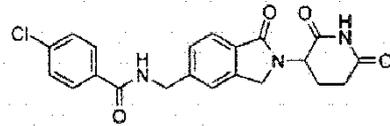
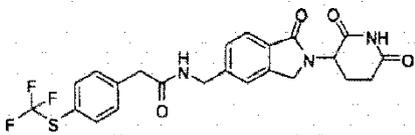
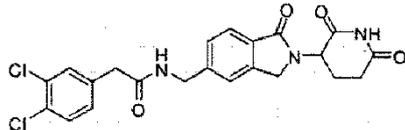
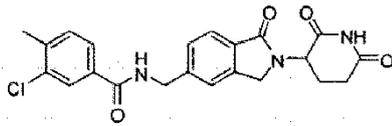
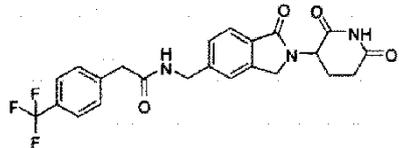
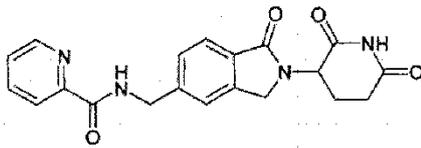
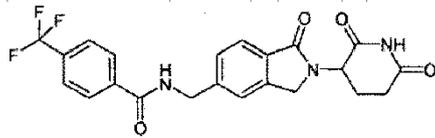
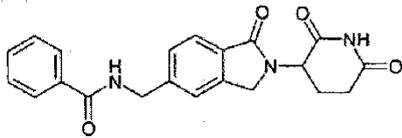
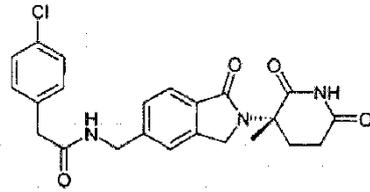
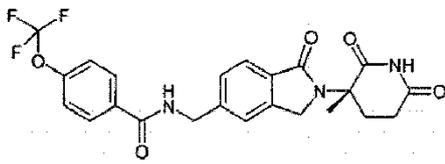
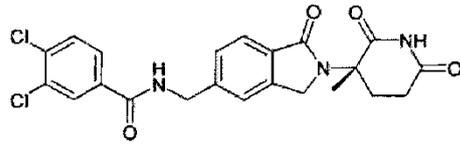
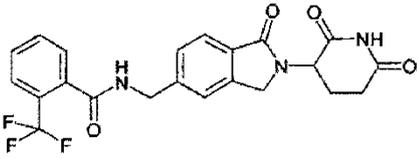
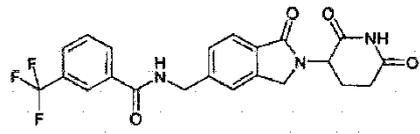
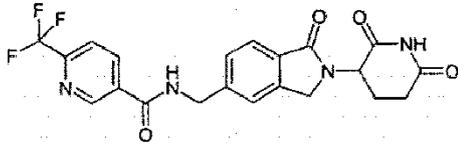


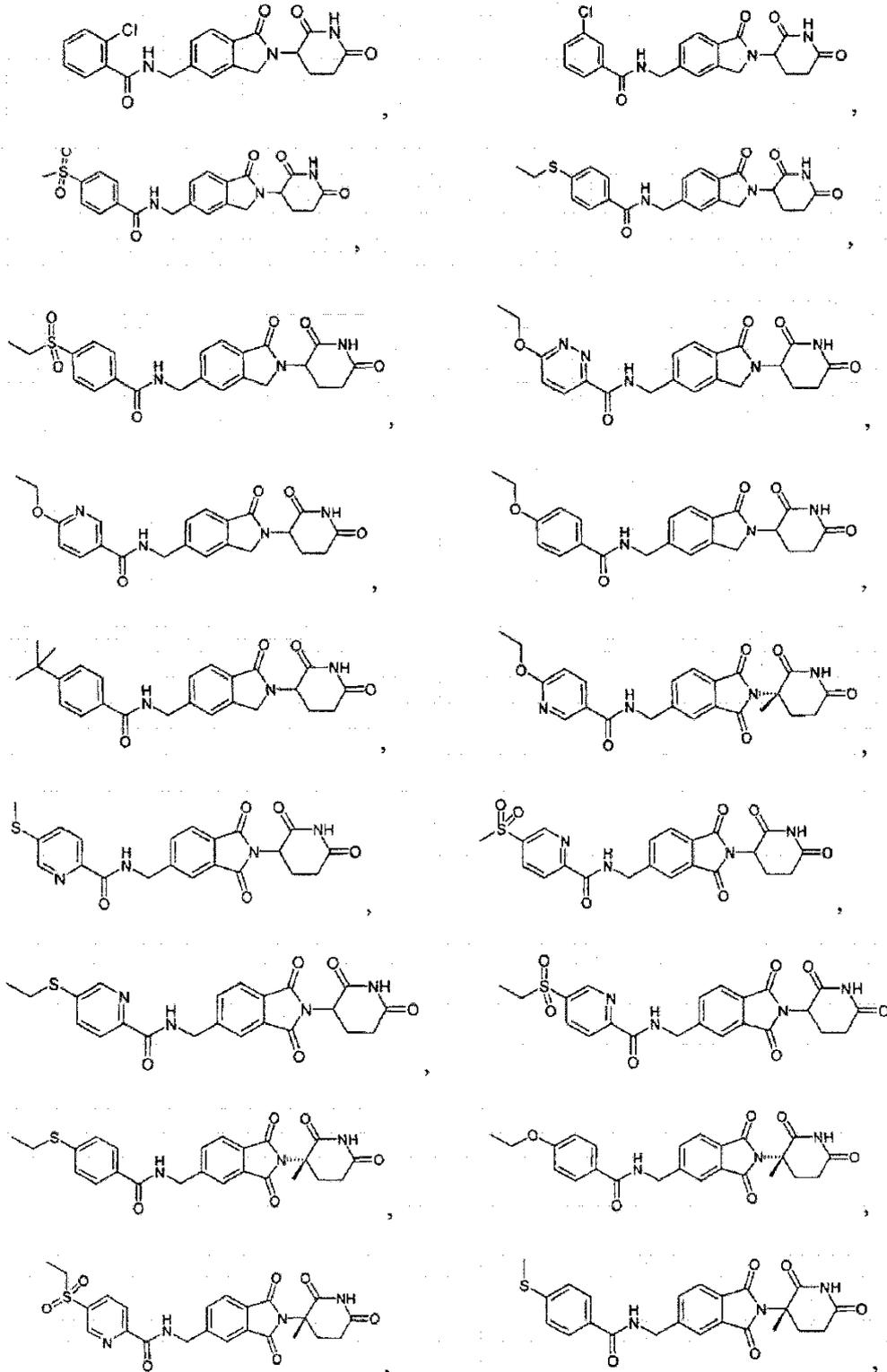
15

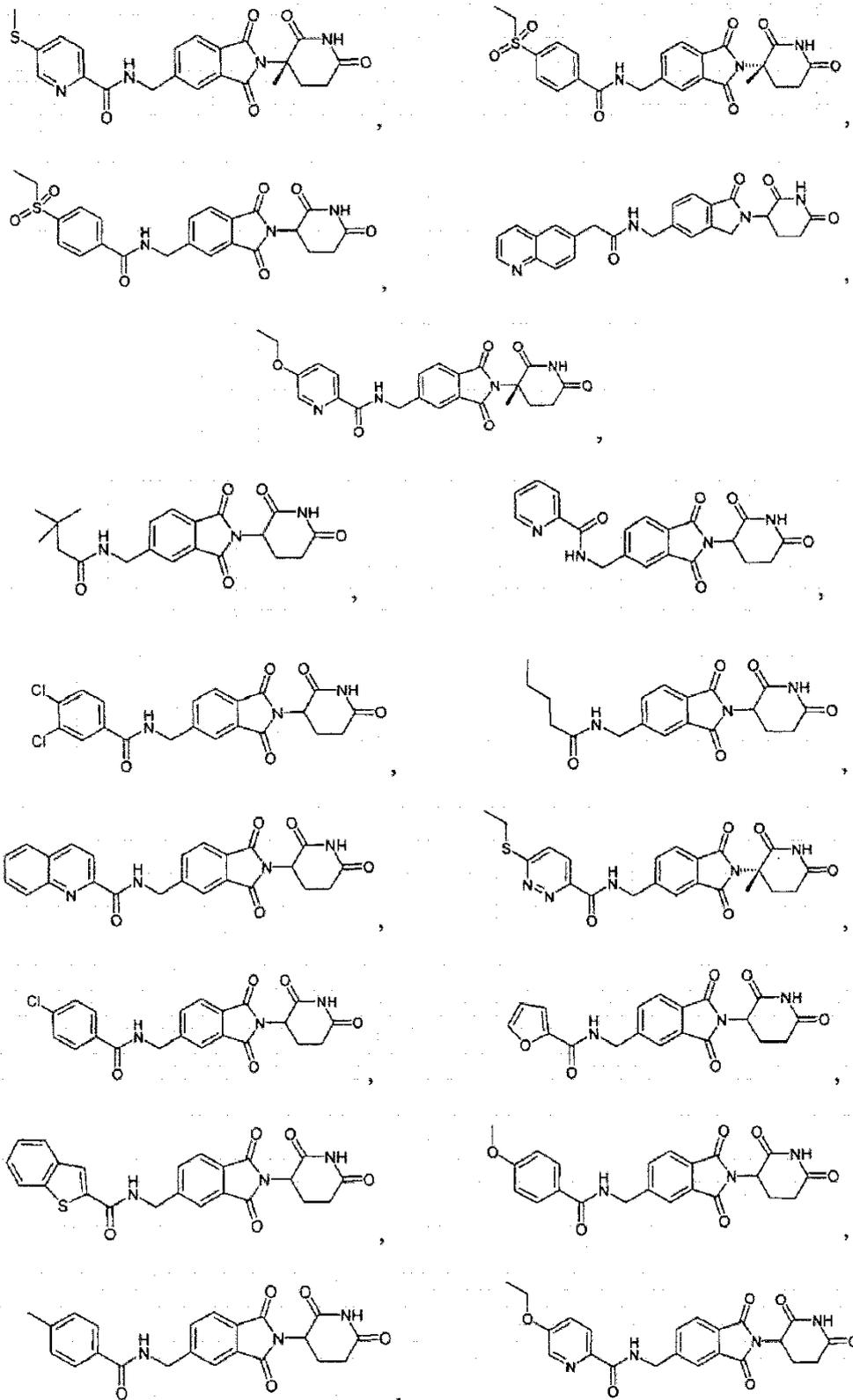


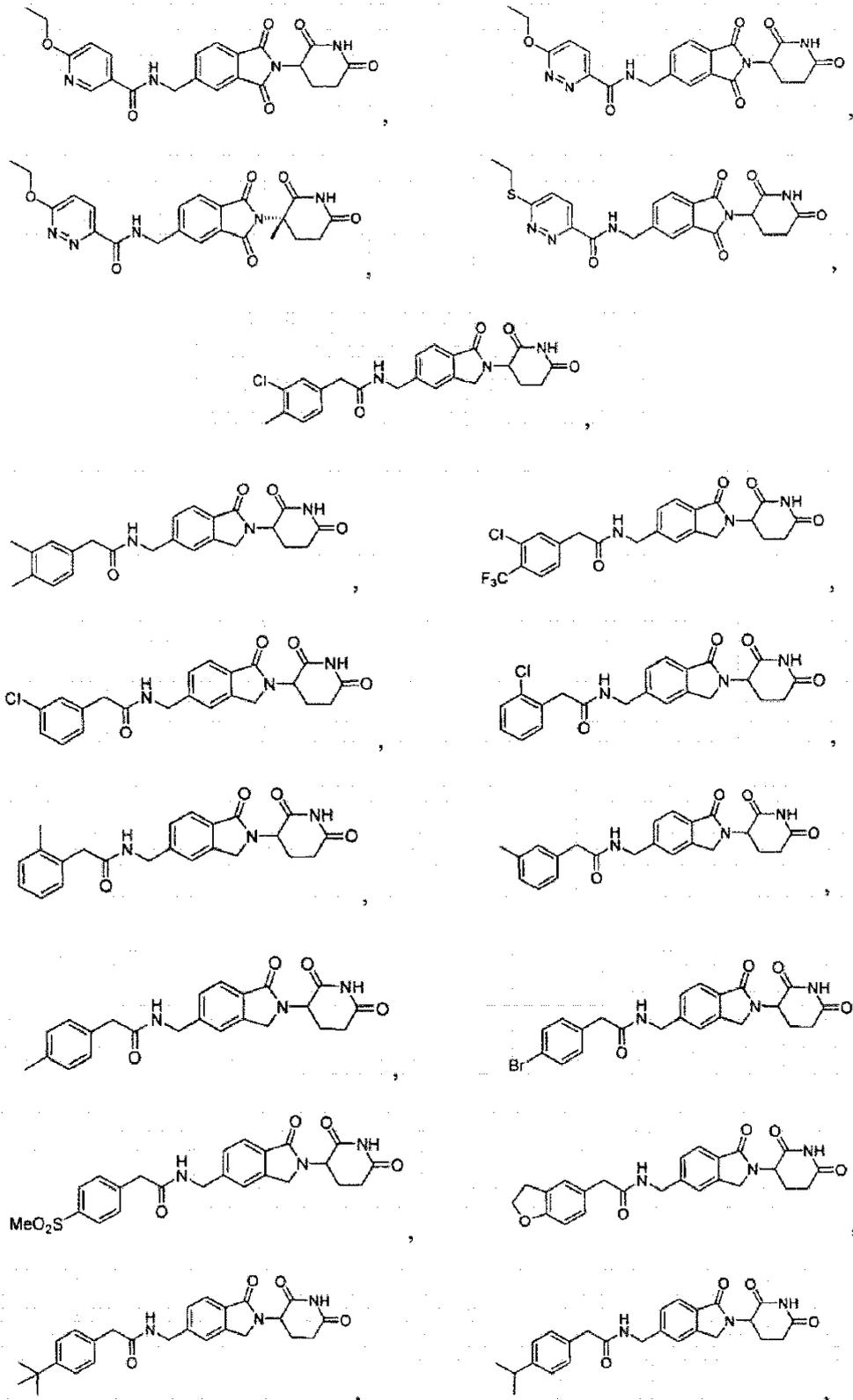
Otros ejemplos de referencia incluyen, entre otros, los que se enumeran abajo, o una sal, solvato (p. ej., hidrato) o estereoisómero farmacéuticamente aceptable de este:

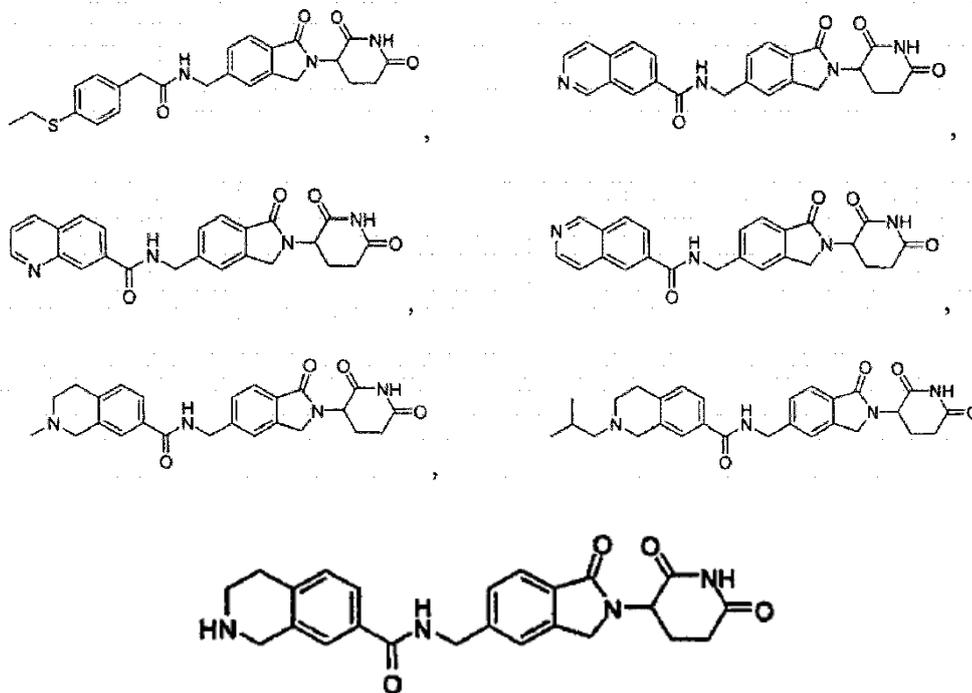
20







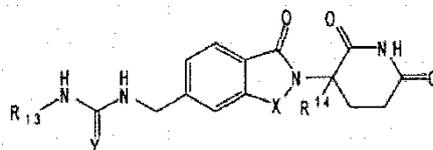




5
o

También se describen en la presente compuestos de fórmula (IV):

10



(IV)

y sales, solvatos, estereoisómeros y profármacos farmacéuticamente aceptables de este, donde:

15 X es CH₂ o C=O;

Y es O o S;

R¹³ es:

alquilo(C₁-C₁₀); alcoxi(C₁-C₁₀);

20 arilo o heteroarilo de 5 a 10 miembros, opcionalmente sustituido con uno o más de: halógeno; ciano; alquildioxi(C₁-C₆); alcoxi(C₁-C₆), este opcionalmente sustituido con uno o más halógenos; alquilo(C₁-C₆), este opcionalmente sustituido con uno o más halógenos; o alquiltio(C₁-C₆), este opcionalmente sustituido con uno o más halógenos; y

R¹⁴ es H o alquilo(C₁-C₆),

Opcionalmente, X es CH₂. Opcionalmente, X es C=O.

25

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

Opcionalmente, R¹³ es alquilo(C₁-C₁₀). Opcionalmente, R¹³ es alquilo(C₁-C₆). Opcionalmente, R¹³ es propilo, butilo, pentilo o hexilo.

30

Opcionalmente, R¹³ es alcoxi(C₁-C₁₀).

Opcionalmente, R¹³ es arilo o heteroarilo de 5 a 10 miembros, opcionalmente sustituido con ciano. Opcionalmente, R¹³ es fenilo, opcionalmente sustituido con ciano.

35

Opcionalmente, R¹³ es arilo o heteroarilo de 5 a 10 miembros, opcionalmente sustituido con alquildioxi(C₁-C₆).
 Opcionalmente, R¹³ es fenilo, opcionalmente sustituido con metilendioxi.

Opcionalmente, R¹³ es arilo o heteroarilo de 5 a 10 miembros, opcionalmente sustituido con uno o más halógenos.
 5 Opcionalmente, R¹³ es fenilo, opcionalmente sustituido con uno o más halógenos.

Opcionalmente, R¹³ es arilo de 5 a 10 miembros o heteroarilo, opcionalmente sustituido con alquilo(C₁-C₆) o alcoxi(C₁-C₆), estos opcionalmente sustituidos con uno o más halógenos. Opcionalmente, R¹³ es fenilo, opcionalmente sustituido con metilo o metoxi, estos opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 halógenos.

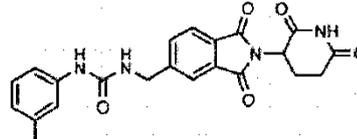
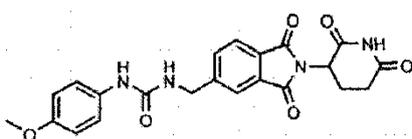
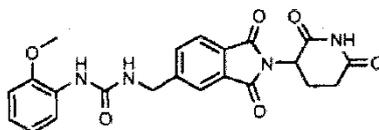
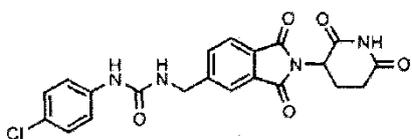
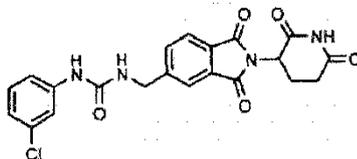
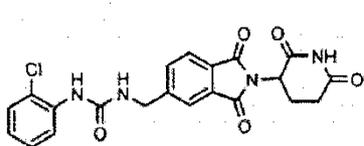
10 Opcionalmente, R¹³ es arilo de 5 a 10 miembros o heteroarilo, opcionalmente sustituido con alquiltio(C₁-C₆), este opcionalmente sustituido con uno o más halógenos.

Opcionalmente, R¹⁴ es H. Opcionalmente, R¹⁴ es alquilo(C₁-C₆).

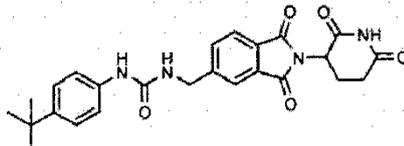
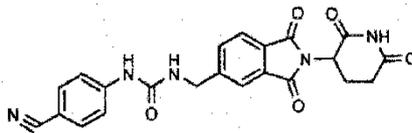
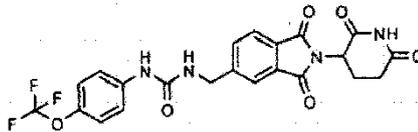
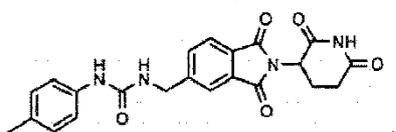
15 Opcionalmente, R¹⁴ es metilo.

Algunos ejemplos de referencia incluyen, entre otros, los que se enumeran abajo, o una sal, solvato (p. ej., hidrato), profármaco o estereoisómero farmacéuticamente aceptable de este:

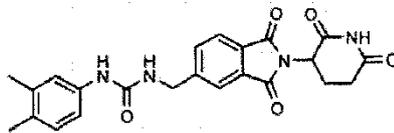
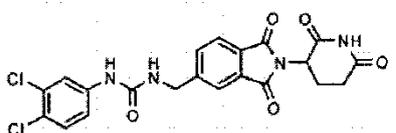
20

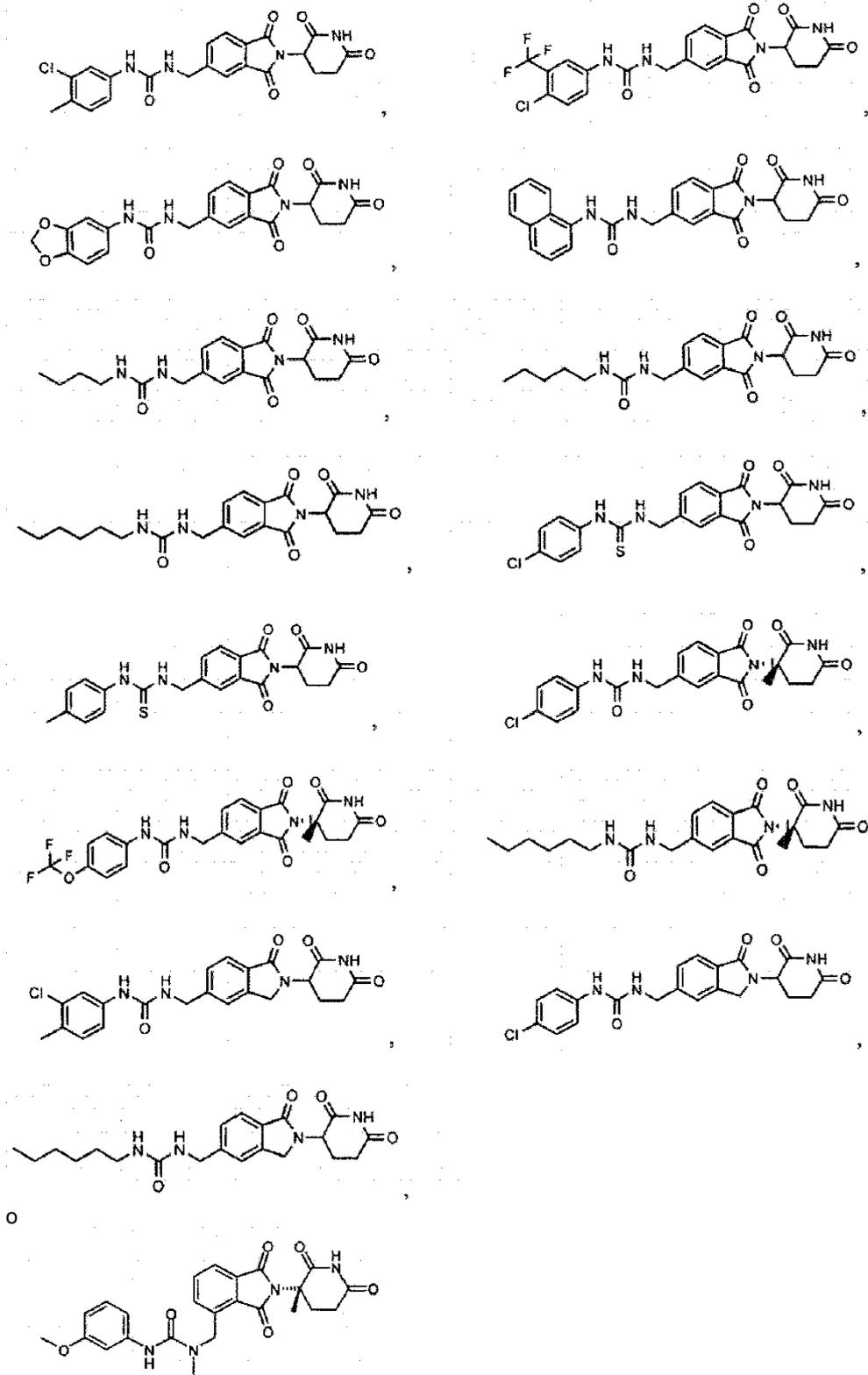


25



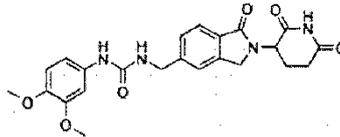
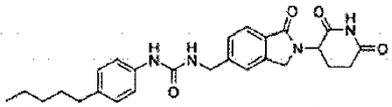
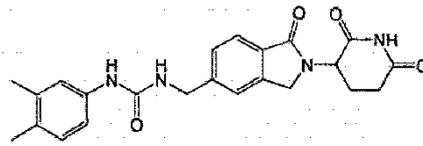
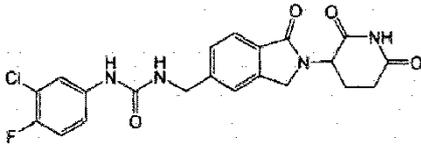
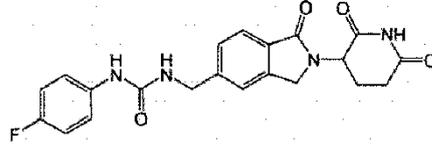
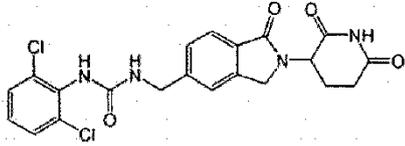
30



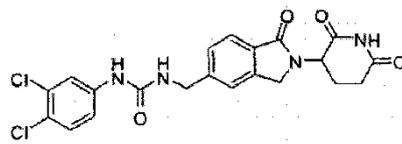
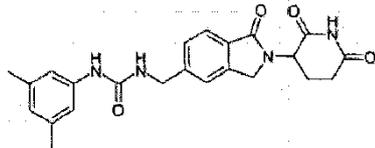
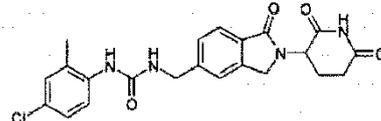
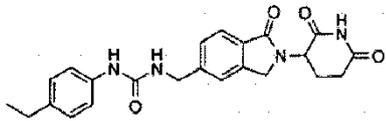
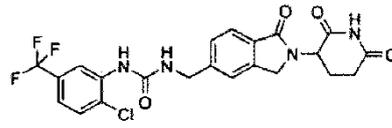
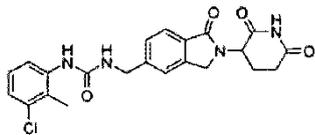


Otros ejemplos de referencia incluyen, entre otros, los que se enumeran abajo, o una sal, solvato (p. ej., hidrato), profármaco o estereoisómero farmacéuticamente aceptable de este:

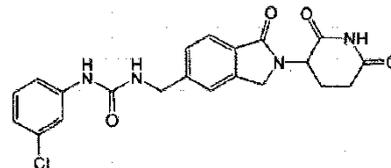
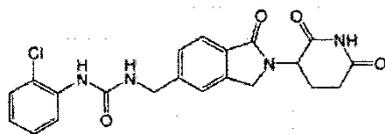
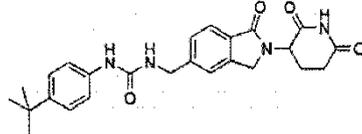
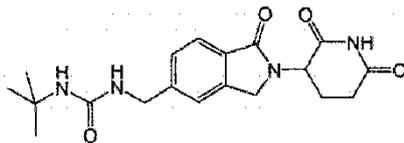
5

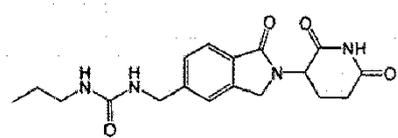
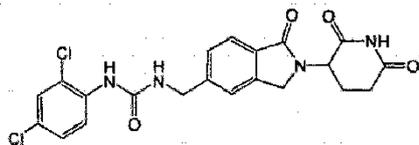
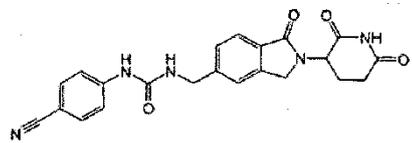
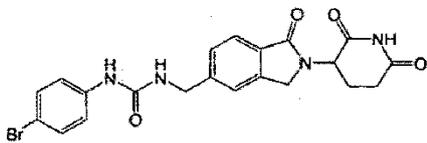
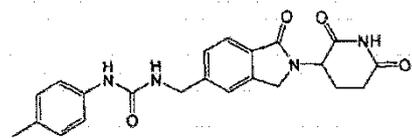
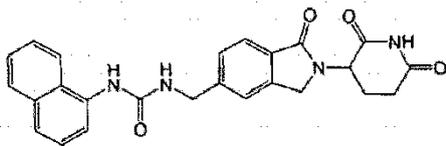
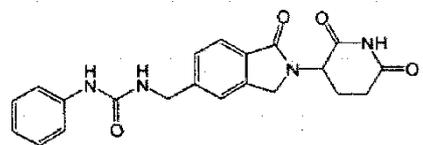
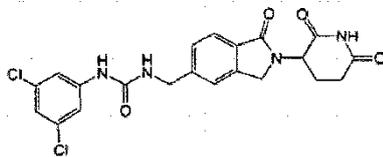
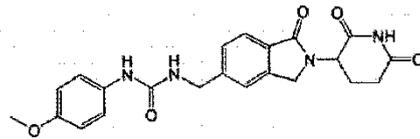
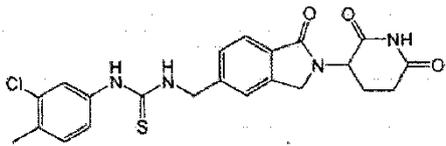
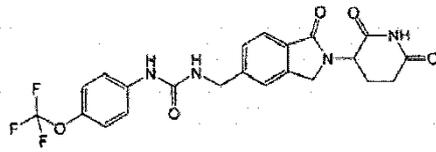
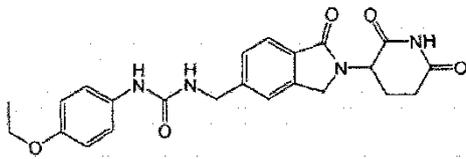
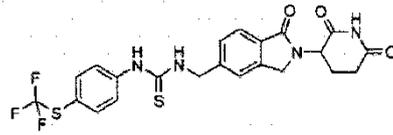
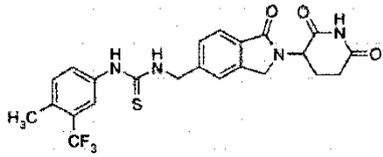
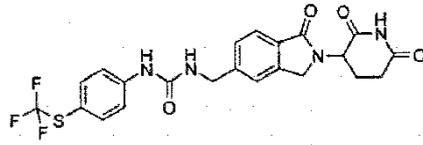
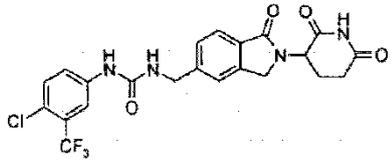


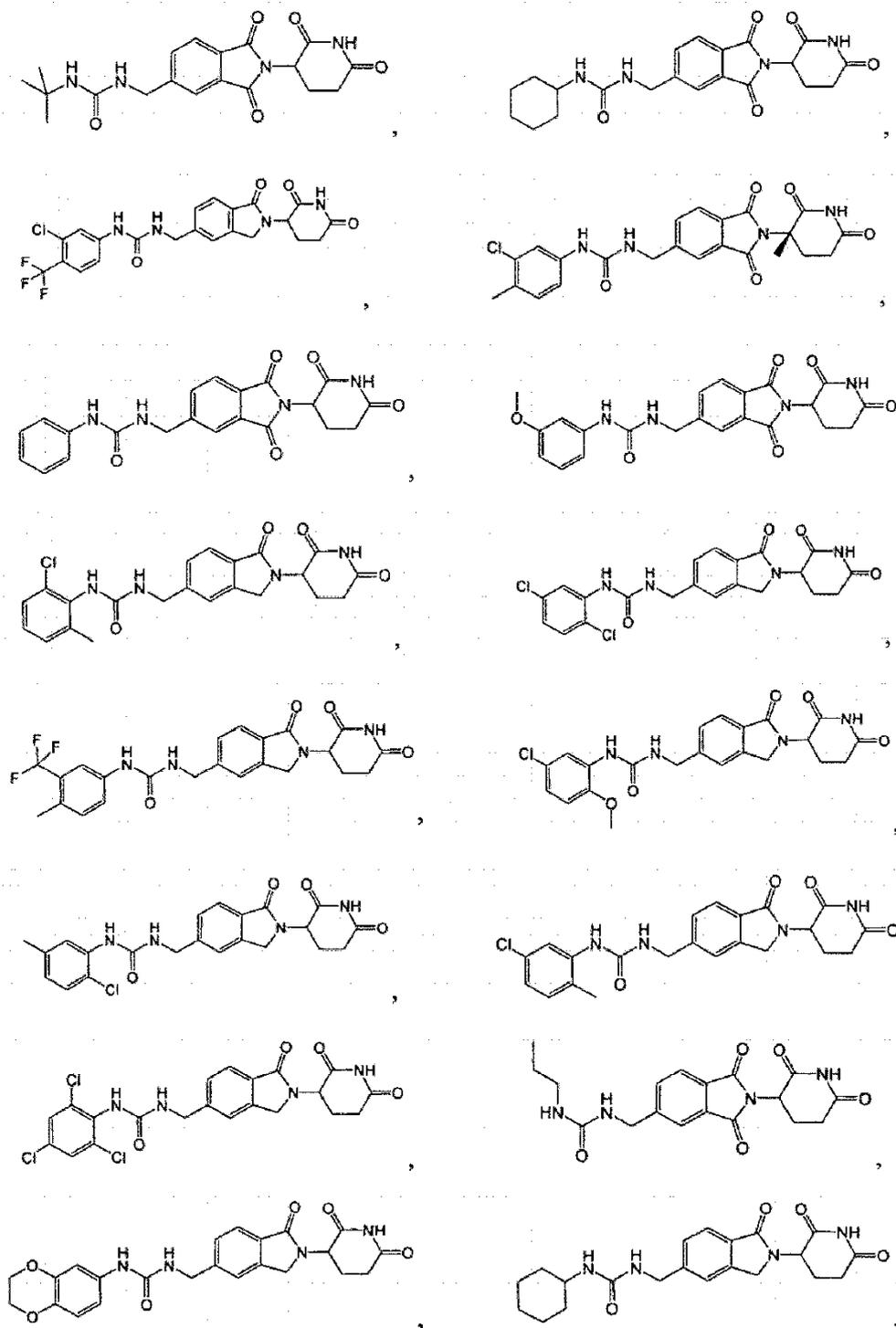
10

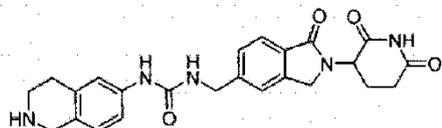
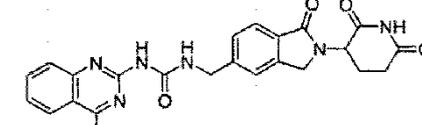
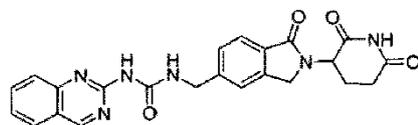
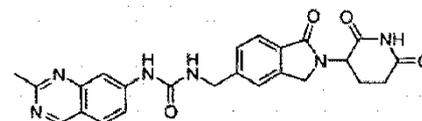
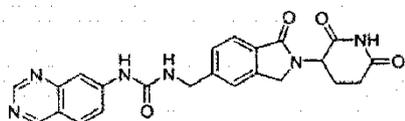
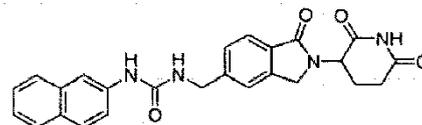
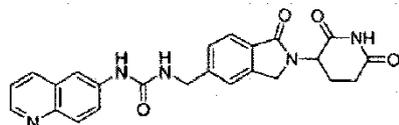
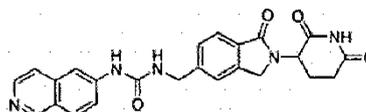
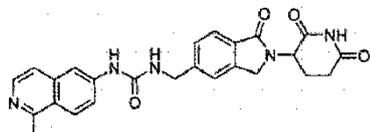
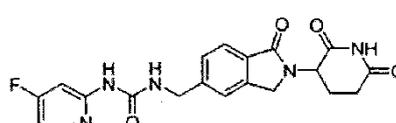
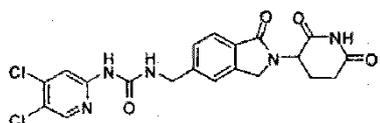
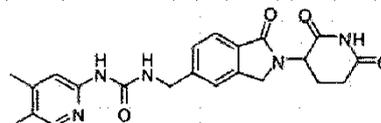
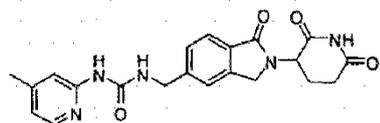
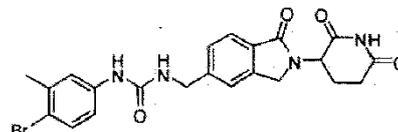
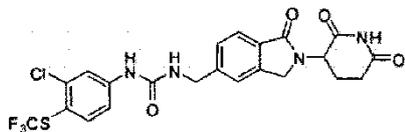


15









5

10

0

15

Como se usa en el presente documento, y a menos que se especifique lo contrario, la expresión «sal farmacéuticamente aceptable» hace referencia a sales preparadas a partir de ácidos no tóxicos farmacéuticamente aceptables, que incluyen ácidos inorgánicos y ácidos orgánicos. Los ácidos no tóxicos adecuados incluyen ácidos inorgánicos y orgánicos, tales como, de forma no taxativa, acético, algínico, antranílico, benenosulfónico, benzoico, canforsulfónico, cítrico, etenosulfónico, fórmico, fumárico, furoico, glucónico, glutámico, glucorénico, galacturónico, glicídico, bromhídrico, clorhídrico, isteiónico, láctico, maleico, málico, mandélico, metanosulfónico, múcico, nítrico, pamoico, pantoténico, fenilacético, propiónico, fosfórico, salicílico, estéarico, succínico, sulfanílico, sulfúrico, ácido

tartárico, p-toluenosulfónico y similares. Los ácidos adecuados son ácidos clorhídrico, bromhídrico, fosfórico y sulfúrico.

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

10 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 otra manera 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 fracciones biohidrolizables tales como amidas biohidrolizables, ésteres biohidrolizables, carbamatos biohidrolizables, carbonatos biohidrolizables, ureidos biohidrolizables y análogos de fosfato biohidrolizable. Otros ejemplos de profármacos incluyen compuestos que comprenden fracciones de -NO, -NO₂, -ONO
15 o -ONO₂. Los profármacos se pueden preparar típicamente utilizando procedimientos conocidos, tales como los descritos en Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery, 172-178, 949-982 (Manfred E. Wolff ed., 5.º ed, 1995) y Design of Prodrugs (H. Bundgaard ed., Elsevier, Nueva York 1985).

20 Como se usa en el presente documento y a menos que se especifique lo contrario, los términos «carbamato biohidrolizable», «carbonato biohidrolizable», «ureido biohidrolizable» y «fosfato biohidrolizable» significan un carbamato, carbonato, ureido y fosfato, respectivamente, de un compuesto que: 1) no interfiere en 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 biológicamente inactivo pero se convierte *in vivo* en el compuesto biológicamente activo. Los ejemplos de carbamatos biohidrolizables incluyen, pero no se limitan a, alquilaminas
25 inferiores, etilendiaminas sustituidas, aminoácidos, hidroxialquilaminas, aminas heterocíclicas y heteroaromáticas y aminas poliéteres.

Tal como se utiliza en la presente, y salvo que se especifique lo contrario, el término «estereoisómero» abarca todos los compuestos enantioméricamente/estereoméricamente puros y enantioméricamente/estereoméricamente
30 enriquecidos de la presente invención.

Como se usa en el presente documento y a menos que se indique lo contrario, el término «estereoméricamente puro» se refiere a una composición que comprende un estereoisómero de un compuesto y está sustancialmente libre de otros estereoisómeros de ese compuesto. Por ejemplo, una composición estereoméricamente pura de un compuesto
35 que tiene un centro quiral estará sustancialmente libre del enantiómero opuesto del compuesto. Una composición estereoméricamente pura de un compuesto que tiene dos centros quirales estará sustancialmente libre de otros diastereómeros del compuesto. Un compuesto estereoméricamente puro típico comprende más que aproximadamente 80 % en peso de un estereoisómero del compuesto y menos que aproximadamente 20 % en peso de los otros estereoisómeros del compuesto, más preferentemente más que aproximadamente 90 % en peso de un estereoisómero del compuesto y menos que aproximadamente 10 % en peso de los otros estereoisómeros del compuesto, aun más preferentemente más que aproximadamente 95 % en peso de un estereoisómero del compuesto y menos que aproximadamente 5 % en peso de los otros estereoisómeros del compuesto, e incluso más preferentemente más que aproximadamente 97 % en peso de un estereoisómero del compuesto y menos que aproximadamente 3 % en peso de los otros estereoisómeros del compuesto.
40

45 Como se usa en el presente documento, y a menos que se indique lo contrario, la expresión «estereoméricamente enriquecida» significa una composición que comprende más de aproximadamente 55 % en peso de un estereoisómero de un compuesto, más de aproximadamente 60 % en peso de un estereoisómero de un compuesto, preferentemente más de aproximadamente 70 % en peso o más preferentemente más de aproximadamente 80 % en peso de un estereoisómero de un compuesto.
50

Como se usa en el presente documento y a menos que se indique lo contrario, la expresión «enantioméricamente pura» significa una composición estereoméricamente pura de un compuesto que tiene un centro quiral. De manera similar, la expresión «enantioméricamente enriquecida» significa una composición estereoméricamente enriquecida
55 de un compuesto con un centro quiral.

Como se usa en el presente documento y a menos que se indique lo contrario, el término «alquilo» se refiere a un hidrocarburo de cadena lineal o ramificado saturado que tiene la cantidad de átomos de carbono que se especifica en la presente. Los alquilos de cadena lineal saturados representativos incluyen -metilo, -etilo, -n-propilo, -n-butilo, -n-pentilo y -n-hexilo; mientras que los alquilos ramificados saturados incluyen -isopropilo, -sec-butilo, -isobutilo, -terc-
60

butilo, -isopentilo, 2-metilbutilo, 3-metilbutilo, 2-metilpentilo, 3-metilpentilo, 4-metilpentilo, 2-metilhexilo, 3-metilhexilo, 4-metilhexilo, 5-metilhexilo, 2,3-dimetilbutilo y similares. El término «alquilo» también abarca cicloalquilo.

5 Como se usa en el presente documento y a menos que se especifique lo contrario, el término «cicloalquilo» significa una especie de alquilo que contiene entre 3 y 15 átomos de carbono, sin alternar o resonar los enlaces dobles entre los átomos de carbono. Puede contener entre 1 y 4 anillos. Los ejemplos de cicloalquilos no sustituidos incluyen, entre otros, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y adamantilo. Un cicloalquilo puede estar sustituido con uno o más de los sustituyentes que se definen abajo.

10 Como se usa en el presente documento y a menos que se especifique lo contrario, el término «alcoxi» se refiere a -O-(alquilo), donde alquilo está definido en el presente documento. Los ejemplos de alcoxi incluyen, entre otros, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -O(CH₂)₂CH₃, -O(CH₂)₃CH₃, -O(CH₂)₄CH₃ y -O(CH₂)₅CH₃.

15 Como se usa en el presente documento, el término «arilo» significa un anillo aromático carbocíclico que contiene entre 5 y 14 átomos del anillo. Los átomos del anillo de un grupo arilo carbocíclico son todos átomos de carbono. Las estructuras de anillo de arilo incluyen compuestos que tienen una o más estructuras de anillo tales como compuestos mono, bi o tricíclicos, así como fracciones carbocíclicas fusionadas con benzo, tales como 5,6,7,8-tetrahidronaftilo y similares. Los grupos arilo representativos incluyen fenilo, antraceno, fluoreno, indenilo, azuleno, fenantreno y naftilo.

20 Como se usa en el presente documento, y a menos que se especifique lo contrario, el término «heteroarilo» significa un anillo aromático que contiene entre 5 y 14 átomos del anillo, de los cuales al menos uno (p. ej., uno, dos o tres) es un heteroátomo (p. ej., nitrógeno, oxígeno o azufre). Las estructuras del anillo heteroarilo incluyen compuestos que tienen una o más estructuras del anillo tales como compuestos mono, bi o tricíclicos, así como fracciones heterocíclicas fusionadas. Algunos ejemplos de heteroarilos incluyen, entre otros, triazolilo, tetrazolilo, oxadiazolilo, piridilo, furilo, benzofuranilo, tiofenilo, tiazolilo, benzotiofenilo, benzoisoxazolilo, benzoisotiazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, pirrolilo, indolilo, oxazolilo, benzoxazolilo, imidazolilo, benzimidazolilo, tiazolilo, benzotiazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, isotiazolilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazinilo, cinnolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, benzoquinazolinilo, quinoxalinilo, acridinilo, pirimidilo, oxazolilo, benzo[1,3]dioxol y 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxina.

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

40 Como se usa en el presente documento, y a menos que se especifique lo contrario, el término «heterocicloalquilo» se refiere a un grupo cicloalquilo en el cual al menos uno de los átomos de carbono en el anillo es reemplazado por un heteroátomo (p. ej., O, S o N).

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

4.2 PROCEDIMIENTOS DE TRATAMIENTO, PREVENCIÓN Y CONTROL

50 La presente invención abarca un compuesto de la presente invención, o una sal, solvato, estereoisómero o profármaco farmacéuticamente aceptable de este o una composición de la invención para uso en los procedimientos para tratar, prevenir y/o controlar diversas enfermedades o trastornos.

55 Algunos ejemplos de enfermedades o trastornos incluyen, entre otros, cáncer, trastornos asociados con la angiogénesis, dolor, incluido síndrome de dolor regional complejo («CRPS»), degeneración macular («MD») y síndromes relacionados, enfermedades de la piel, trastornos pulmonares, trastornos relacionados con el asbesto, enfermedades parasitarias, trastornos por inmunodeficiencia, trastornos del SNC, lesión del SNC, aterosclerosis y trastornos relacionados, sueño disfuncional y trastornos relacionados, hemoglobinopatía y trastornos relacionados (p. ej., anemia), trastornos relacionados con TNF α y otras enfermedades y trastornos variados.

Como se usa en el presente documento, y a menos que se especifique lo contrario, los términos «tratar», «que trata» y «tratamiento» hacen referencia a la erradicación o mejora de una enfermedad o trastorno o de uno o más síntomas asociados a la enfermedad o trastorno. En determinadas realizaciones, los términos hacen referencia a minimizar la propagación o agravamiento de la enfermedad o trastorno que produzca la administración de uno o más agentes terapéuticos o profilácticos a un sujeto con tal enfermedad o trastorno.

Como se usa en el presente documento, y a menos que se especifique lo contrario, los términos «prevenir», «que previene» y «prevención» se refieren a la prevención de la aparición, recurrencia o propagación de una enfermedad o trastorno, o de uno o más síntomas de los mismos.

Como se usa en el presente documento, y a menos que se especifique lo contrario, los términos «controlar», «que controla» y «control» se refieren a evitar o retrasar la evolución, propagación o agravamiento de una enfermedad o trastorno, o de uno o más síntomas de este. Frecuentemente, los efectos beneficiosos que derivan de que un sujeto reciba un agente profiláctico o terapéutico no producen la cura de la enfermedad o trastorno.

Como se usa en el presente documento, y a menos que se especifique lo contrario, una «cantidad terapéuticamente efectiva» de un compuesto es una cantidad suficiente para proporcionar un beneficio terapéutico en el tratamiento o el control de una enfermedad o trastorno, o para demorar o minimizar uno o más síntomas asociados con la enfermedad o trastorno. Una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto significa una cantidad de un agente terapéutico, solo o combinado con otros tratamientos, que proporciona un beneficio terapéutico en el tratamiento o el control de la enfermedad o trastorno. La expresión «cantidad terapéuticamente efectiva» puede abarcar una cantidad que mejora la terapia general, reduce o evita los síntomas o causas de la afección o aumenta la eficacia terapéutica de otro agente terapéutico.

Como se usa en el presente documento, y a menos que se especifique lo contrario, una «cantidad terapéuticamente efectiva» de un compuesto es una cantidad suficiente para prevenir una enfermedad o trastorno, o prevenir su recurrencia. Una cantidad profilácticamente efectiva de un compuesto significa una cantidad de agente terapéutico, solo o combinado con otros agentes, que proporciona un beneficio profiláctico en la prevención de la enfermedad. El término «cantidad profilácticamente efectiva» puede abarcar una cantidad que mejora la profilaxis general o aumenta la eficacia profiláctica de otro agente profiláctico.

En una realización, los compuestos proporcionados en la presente se utilizan para el tratamiento, la prevención y/o el control del cáncer o una afección precancerosa. Tal como se proporciona en la presente de otro modo, y sin limitarse a ninguna teoría en particular, se descubrió que determinados compuestos proporcionados en la presente presentan efectos antiproliferativos sobre diversas células de cáncer según lo determinado por los procedimientos descritos en la presente, así como los conocidos en la técnica. Algunos ejemplos de células de cáncer incluyen, entre otros, Namalwa, HN 5q (carcinoma oral), HT-1080 (fibrosarcoma), SK-MES-1 (5q; pulmón), U87MG (glioblastoma; astrocitoma), T98G (p53 mutante; glioblastoma), SH-SY5Y (neuroblastoma), SK-N-MC (neuroblastoma), PC-3 (próstata), MCF-7 (mama), T-47D (mama), SF-268 (SNC), HCT-116 (colon), 786-O (riñón), A498 (riñón), SN12C (riñón), TK-10 (riñón), CCRF-CEM (leucemia), HL-60 (leucemia), K0562 (leucemia), A549 (pulmón), Hop 92 (pulmón), NCI-H1650 (pulmón), NCI-H522 (pulmón), GRANTA-519 (linfoma de células del manto), REC-1 (linfoma de células del manto), Malme-3M (melanoma), MDA-MB-435 (melanoma), SK-MEL-28 (melanoma), M14 (melanoma), SK-MEL-2 (melanoma), U266B1 (mieloma múltiple), KARPAS-1106P (linfoma no Hodgkin), KARPAS-422 (linfoma no Hodgkin), OCI-LY-19 (linfoma no Hodgkin) y WSU-DLCL2 (linfoma no Hodgkin).

Algunos ejemplos de cáncer y afecciones precancerosas incluyen, entre otros, los descritos en las patentes estadounidenses n.º 6.281.230 y 5.635.517 de Muller y col., en diversas publicaciones de patentes estadounidenses de Zeldis, incluida la publicación 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). Algunos ejemplos también incluyen los descritos en PCT/US04/14004, presentada el 5 de mayo de 2004.

Ejemplos específicos de cáncer incluyen, entre otros, cánceres de la piel, tales como melanoma; ganglios linfáticos; mama; cuello uterino; útero; tracto gastrointestinal; pulmón; ovario; próstata; colon; recto; boca; cerebro; cabeza y cuello; garganta; testículos; riñón; páncreas; hueso; bazo; hígado; vejiga; laringe; conductos nasales; y cánceres relacionados con el SIDA. Los compuestos son particularmente útiles para tratar cánceres de la sangre y la médula ósea, tales como mieloma múltiple y leucemias agudas y crónicas, por ejemplo, leucemia linfoblástica, mielógena, linfocítica y mielocítica. Los compuestos de la invención se pueden utilizar para tratar, prevenir o controlar tumores primarios o metastásicos.

Otros cánceres específicos incluyen, pero no se limitan a, neoplasia avanzada, amiloidosis, neuroblastoma, meningioma, hemangiopericitoma, metástasis encefálica múltiple, glioblastoma multiforme, glioblastoma, glioma del tronco encefálico, tumor cerebral maligno de mal pronóstico, glioma maligno, glioma maligno recurrente, astrocitoma anaplásico, oligodendroglioma anaplásico, tumor neuroendocrino, adenocarcinoma rectal, cáncer colorrectal Dukes C y D, carcinoma colorrectal no resecable, carcinoma hepatocelular metastásico, sarcoma de Kaposi, leucemia mieloblástica aguda carotípica, leucemia linfocítica crónica (CLL), linfoma de Hodgkin, linfoma no Hodgkin, linfoma cutáneo de células T, linfoma cutáneo de células B, linfoma de células B grandes difuso, linfoma folicular de grado bajo, melanoma metastásico (melanoma localizado, incluido, pero no limitado a, melanoma ocular), mesotelioma maligno, síndrome de mesotelioma de derrame pleural maligno, carcinoma peritoneal, carcinoma papilar seroso, sarcoma ginecológico, sarcoma de tejido blando, esclerodermia, vasculitis cutánea, histiocitosis de células de Langerhans, leiomiomasarcoma, fibrodisplasia osificante progresiva, cáncer de próstata hormonorrefractario, sarcoma de tejidos blandos resecado de alto riesgo, carcinoma hepatocelular no resecable, macroglobulinemia de Waldenstrom, mieloma latente, mieloma indolente, cáncer de trompa de Falopio, cáncer de próstata independiente de andrógenos, 15 cáncer de próstata dependiente de andrógenos, cáncer de próstata no metastásico de fase IV no dependiente de andrógenos, cáncer de próstata con insensibilidad hormonal, cáncer de próstata con insensibilidad quimioterapéutica, carcinoma papilar tiroideo, carcinoma folicular tiroideo, carcinoma medular tiroideo y leiomioma. En una realización específica, el cáncer es metastásico. En otra realización, el cáncer es refractario o resistente a la quimioterapia o radiación.

20 En una realización específica, la presente invención abarca compuestos y composiciones de la invención para uso en los procedimientos para tratar, prevenir o controlar diversas formas de leucemias, tales como leucemia linfocítica crónica, leucemia mielocítica crónica, leucemia linfoblástica aguda, leucemia mielógena aguda y leucemia mieloblástica aguda, incluidas leucemias que son reincidentes, refractarias o resistentes, tal como se describe en la 25 publicación estadounidense n.º 2006/0030594, publicada el 9 de febrero de 2006.

El término «leucemia» se refiere a neoplasias malignas de los tejidos formadores de sangre. La leucemia incluye, pero no se limita a, leucemia linfocítica crónica, leucemia mielocítica crónica, leucemia linfoblástica aguda, leucemia mielógena aguda y leucemia mieloblástica aguda. La leucemia puede ser recidivante, refractaria o resistente a la 30 terapia convencional. El término «recidivante» se refiere a una situación donde los pacientes que han tenido una remisión de la leucemia después de la terapia tienen un retorno de las células de leucemia en la médula ósea y una disminución de las células de sangre normales. Los términos «refractario o resistente» hacen referencia a una circunstancia donde un paciente, incluso después de tratamiento intensivo, presenta células de leucemia residuales en la médula ósea.

35 En otra realización específica, la presente invención abarca compuestos y composiciones de la invención para uso en los procedimientos para tratar, prevenir o controlar diversos tipos de linfomas, incluido linfoma no Hodgkin (NHL). El término «linfoma» se refiere a un grupo heterogéneo de neoplasias que surgen en los sistemas reticuloendotelial y linfático. «NHL» se refiere a la proliferación monoclonal maligna de células linfoides en sitios del sistema inmunitario, 40 incluido ganglios linfáticos, médula ósea, bazo, hígado y tracto gastrointestinal. Algunos ejemplos de NHL incluyen, pero no se limitan a, linfoma de células del manto, MCL, linfoma linfocítico de diferenciación intermedia, linfoma linfocítico intermedio, ILL, linfoma linfocítico difuso con poca diferenciación, PDL, linfoma centrocítico, linfoma difuso de células pequeñas hendidas, DSCCL, linfoma folicular y cualquier tipo de linfoma de células del manto que se pueda observar bajo el microscopio (linfoma nodular, difuso, blástico y de la zona del manto).

45 Algunos ejemplos de enfermedades y trastornos asociados con, o caracterizados por, angiogénesis no deseada incluyen, entre otros, enfermedades inflamatorias, enfermedades autoinmunes, enfermedades virales, enfermedades genéticas, enfermedades alérgicas, enfermedades bacterianas, enfermedades neovasculares oculares, enfermedades neovasculares coroidales, enfermedades neovasculares de la retina y rubeosis (neovascularización del 50 ángulo). Algunos ejemplos específicos de las enfermedades y los trastornos asociados con, o caracterizados por, la angiogénesis no deseada incluyen, entre otros, endometriosis, enfermedad de Crohn, insuficiencia cardíaca, insuficiencia cardíaca avanzada, insuficiencia renal, endotoxemia, síndrome de shock tóxico, osteoartritis, replicación retroviral, desgaste, meningitis, fibrosis inducida por sílice, fibrosis inducida por asbesto, trastorno veterinario, hipercalcemia asociada a neoplasia maligna, apoplejía, shock circulatorio, periodontitis, gingivitis, anemia macrocítica, 55 anemia refractaria y síndrome de supresión de 5q.

Algunos ejemplos de dolor incluyen, pero no se limitan a, los que se describen en la publicación de patente estadounidense n.º 2005/0203142, publicada el 15 de septiembre de 2005.

60 Los tipos específicos de dolor incluyen, pero no se limitan a, dolor nociceptivo, dolor neuropático, dolor mixto de dolor

nociceptivo y neuropático, dolor visceral, migraña, dolor de cabeza y dolor posoperatorio.

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

5

Algunos ejemplos de dolor neuropático incluyen, pero no se limitan a, CRPS tipo I, CRPS tipo II, distrofia simpática refleja (RSD), distrofia neurovascular refleja, distrofia refleja, síndrome de dolor mantenido por el sistema simpático, causalgia, atrofia de hueso de Sudeck, algoneurodistrofia, síndrome hombro-mano, distrofia postraumática, neuralgia trigeminal, neuralgia posherpética, dolor relacionado con el cáncer, dolor de miembro fantasma, fibromialgia, síndrome de fatiga crónica, dolor por lesión de la médula espinal, dolor central después de una apoplejía, radiculopatía, neuropatía diabética, dolor posterior a una apoplejía, neuropatía lútica y otras afecciones neuropáticas dolorosas tales como las inducidas por los fármacos, como vincristina y velcade.

10

Como se usan en la presente, las expresiones «síndrome de dolor regional complejo», «CRPS» y «CRPS y síndromes relacionados» se refieren a un trastorno de dolor crónico caracterizado por uno o más de lo siguiente: dolor, espontáneo o evocado, que incluye alodinia (respuesta dolorosa a un estímulo que no suele ser doloroso) e hiperalgesia (respuesta exagerada a un estímulo que suele ser solo levemente doloroso); dolor que es desproporcionado para el evento incitante (p. ej., años de dolor grave después de un esguince de tobillo); dolor regional que no se limita a una distribución nerviosa periférica única; y desregulación autónoma (p. ej., edema, alteración del flujo de sangre e hiperhidrosis) asociada con cambios tróficos de la piel (anomalías del crecimiento del cabello y las uñas y ulceración cutánea).

15

20

Algunos ejemplos de degeneración macular (MD) y síndromes relacionados incluyen, pero no se limitan a, los que se describen en la publicación de patente estadounidense n.º 2004/0091455, publicada el 13 de mayo de 2004. Algunos ejemplos específicos incluyen, pero no se limitan a, MD atrófica (seca), MD exudativa (húmeda), maculopatía relacionada con la edad (ARM), neovascularización corooidal (CNVM), desprendimiento de epitelio de pigmento retiniano (PED) y atrofia del epitelio del pigmento retiniano (RPE).

25

Algunos ejemplos de enfermedades cutáneas incluyen, pero no se limitan a, los que se describen en la publicación estadounidense n.º 2005/0214328A1, publicada el 29 de septiembre de 2005. Algunos ejemplos específicos incluyen, pero no se limitan a, queratosis y síntomas relacionados, enfermedades cutáneas o trastornos caracterizados por crecimientos excesivos de la epidermis, acné y arrugas.

30

Como se usa en el presente documento, el término «queratosis» se refiere a cualquier lesión en la epidermis marcada por la presencia de crecimientos excesivos circunscritos de la capa córnea, que incluyen, entre otros, queratosis actínica, queratosis seborreica, queratoacantoma, queratosis folicular (enfermedad de Darier), queratosis folicular invertida, queratodermia palmoplantar (PPK, keratosis palmaris et plantaris), keratosis pilaris y stucco keratosis. La expresión «queratosis actínica» también se refiere a queratosis senil, keratosis senilis, verruca senilis, plana senilis, queratosis solar, queratodermia o queratoma. La expresión «queratosis seborreica» también se refiere a verruga seborreica, verruga senil o papiloma de células basales. La queratosis se caracteriza por uno o más de los siguientes síntomas: pápulas eritematosas, escamosas y de aspecto áspero, placas, espículas o nódulos en superficies expuestas (p. ej., rostro, manos, orejas, cuello, piernas y tórax), excrescencias de queratina denominadas cuernos cutáneos, hiperqueratosis, telangiectasias, elastosis, lentigos pigmentados, acantosis, paraqueratosis, disqueratosis, papilomatosis, hiperpigmentación de las células basales, atipia celular, figuras mitóticas, adhesión anormal célula-célula, infiltrados inflamatorios densos y prevalencia baja de carcinomas de células escamosas.

35

40

45

Algunos ejemplos de enfermedades o trastornos de la piel caracterizados por crecimientos excesivos de la epidermis incluyen, entre otros, cualquier afección, enfermedad o trastorno marcado por la presencia de crecimientos excesivos de la epidermis, incluidos, entre otros, infecciones asociadas con virus del papiloma, queratosis arsenical, signo de Leser-Trélat, disqueratoma verrugoso (WD), tricostasis espinulosa (TS), eritroqueratodermia variabilis (EKV), ictiosis fetal (ictiosis arlequín), almohadillas de los nudillos, melanoacantoma cutáneo, poroqueratosis, psoriasis, carcinoma de células escamosas, papilomatosis confluyente y reticulada (CRP), acrocordones, cuerno cutáneo, enfermedad de Cowden (síndrome de hamartoma múltiple), dermatosis papulosa nigra (DPN), síndrome del nevo epidérmico (ENS), ictiosis vulgar, molusco contagioso, prurigo nodularis y acantosis nigricans (AN).

50

55

Algunos ejemplos de trastornos pulmonares incluyen, pero no se limitan a, los que se describen en la publicación estadounidense n.º 2005/0239842A1, publicada el 27 de octubre de 2005. Algunos ejemplos específicos incluyen hipertensión pulmonar y trastornos relacionados. Algunos ejemplos de hipertensión pulmonar y trastornos relacionados incluyen, entre otros: hipertensión pulmonar primaria (PPH); hipertensión pulmonar secundaria (SPH); PPH familiar; PPH esporádica; hipertensión pulmonar precapilar; hipertensión arterial pulmonar (PAH); hipertensión

60

arterial pulmonar; hipertensión pulmonar idiopática; arteriopatía pulmonar trombótica (TPA); arteriopatía pulmonar plexogénica; hipertensión pulmonar funcional de 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 mediastínica, drenaje venoso pulmonar anómalo, enfermedad venooclusiva pulmonar, enfermedad vascular del colágeno, cardiopatía congénita, infección por el virus del VIH, fármacos y toxinas como las fenfluraminas, cardiopatía congénita, hipertensión venosa pulmonar, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad pulmonar intersticial, trastornos respiratorios del sueño, trastorno de hipoventilación alveolar, exposición crónica a la altura, enfermedad pulmonar neonatal, displasia alveolar-capilar, anemia de células falciformes, otros trastornos de la coagulación, tromboembolismo crónico, enfermedad del tejido conectivo, lupus, incluido el lupus sistémico y cutáneo, esquistosomiasis, sarcoidosis o hemangiomatosis capilar pulmonar.

Algunos ejemplos de trastornos relacionados con el asbesto incluyen, pero no se limitan a, los que se describen en la publicación estadounidense n.º 2005/0100529, publicada el 12 de mayo de 2005. Algunos ejemplos específicos incluyen, entre otros, mesotelioma, asbestosis, derrame pleural maligno, derrame exudativo benigno, placas pleurales, calcificación pleural, engrosamiento pleural difuso, atelectasia redondeada, masas fibrosas y cáncer de pulmón.

Algunos ejemplos de enfermedades parasitarias incluyen, pero no se limitan a, los que se describen en la solicitud estadounidense n.º 11/271.963, presentada el 14 de noviembre de 2005. Las enfermedades parasitarias incluyen enfermedades y trastornos provocados por parásitos intracelulares humanos tales como, entre otros, *P. falcifarum*, *P. ovale*, *P. vivax*, *P. malariae*, *L. donovani*, *L. infantum*, *L. aethiopicum*, *L. major*, *L. tropica*, *L. mexicana*, *L. braziliensis*, *T. Gondii*, *B. microti*, *B. divergens*, *B. coli*, *C. parvum*, *C. cayetanensis*, *E. histolytica*, *I. belli*, *S. mansoni*, *S. haematobium*, *Trypanosoma ssp.*, *Toxoplasma ssp.* y *O. volvulus*. Otras enfermedades y trastornos provocados por parásitos intracelulares no humanos tales como, entre otros, *Babesia bovis*, *Babesia canis*, *Babesia gibsoni*, *Besnoitia darlingi*, *Cytauxzoon felis*, *Eimeria ssp.*, *Hammondia ssp.* y *Theileria ssp.*, también están comprendidos. Algunos ejemplos específicos incluyen, entre otros, malaria, babesiosis, tripanosomiasis, leishmaniosis, toxoplasmosis, meningoencefalitis, queratitis, amebiasis, giardiasis, criptosporidiosis, isosporiasis, ciclosporiasis, microsporidiosis, ascariasis, tricuriasis, anquilostomiasis, strongiloidiasis, toxocariasis, triquinosis, filariasis linfática, oncocercosis, filariasis, esquistosomiasis y dermatitis provocada por esquistosomas animales.

Algunos ejemplos de trastornos por inmunodeficiencia incluyen, pero no se limitan a, los que se describen en la solicitud estadounidense n.º 11/289.723, presentada el 30 de noviembre de 2005. Algunos ejemplos específicos incluyen, entre otros, deficiencia de adenosina desaminasa, deficiencia de anticuerpos con Ig normales o elevados, ataxia-tentangiectasia, síndrome de linfocito desnudo, inmunodeficiencia variable común, deficiencia de Ig con hiper-IgM, eliminaciones de cadena pesada de Ig, deficiencia de IgA, inmunodeficiencia con timoma, disgenesia reticular, síndrome de Nezelof, deficiencia selectiva de la subclase de IgG, hipogammaglobulinemia transitoria de la infancia, síndrome de Wiscott-Aldrich, agammaglobulinemia unida a X, inmunodeficiencia combinada grave unida a X.

Algunos ejemplos de trastornos del SNC incluyen, pero no se limitan a, los que se describen en la publicación estadounidense n.º 2005/0143344A1, publicada el 30 de junio de 2005. Algunos ejemplos específicos incluyen, entre otros, esclerosis lateral amiotrófica, mal de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, esclerosis múltiple, otros trastornos neuroinmunológicos tales como síndrome de Tourette, delirio o trastornos de la conciencia que ocurren en un período corto y trastorno amnésico, o deterioros discretos de la memoria que se producen sin otros deterioros del sistema nervioso central.

Algunos ejemplos de lesiones del SNC y síndromes relacionados incluyen, pero no se limitan a, los que se describen en la solicitud estadounidense n.º 11/284.403, presentada el 18 de noviembre de 2005. Algunos ejemplos específicos incluyen, entre otros, lesión/daño al SNC y síndromes relacionados, que incluyen, entre otros, lesión cerebral primaria, lesión cerebral secundaria, lesión cerebral traumática, lesión cerebral focal, lesión axonal difusa, lesión en la cabeza, conmoción, síndrome posterior a una conmoción, contusión cerebral y laceración, hematoma subdural, hematoma epidérmico, epilepsia postraumática, estado vegetativo crónico, SCI completa, SCI incompleta, SCI aguda, SCI subaguda, SCI crónica, síndrome de cordón central, síndrome de Brown-Sequard, síndrome de cordón anterior, síndrome del cono medular, síndrome de cauda equina, shock neurogénico, shock espinal, alteración del nivel de conciencia, dolor de cabeza, náuseas, emesis, pérdida de memoria, mareos, diplopía, visión borrosa, inestabilidad emocional, trastornos del sueño, irritabilidad, incapacidad de concentrarse, nerviosismo, deterioro del comportamiento, déficit cognitivo y convulsiones.

Otras enfermedades o trastornos incluyen, entre otros, enfermedades virales, genéticas, alérgicas y autoinmunes. Algunos ejemplos específicos incluyen, entre otros, VIH, hepatitis, síndrome de enfermedad respiratoria en adultos, enfermedades de reabsorción ósea, enfermedades inflamatorias pulmonares crónicas, dermatitis, fibrosis quística, shock séptico, sepsis, shock endotóxico, shock hemodinámico, síndrome de sepsis, lesión de reperfusión posterior a

la isquemia, meningitis, psoriasis, enfermedad fibrótica, caquexia, enfermedad de injerto contra huésped, rechazo del injerto, enfermedad autoinmune, espondilitis reumatoide, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, enfermedad inflamatoria del intestino, esclerosis múltiple, lupus eritematoso sistémico, ENL en lepra, daño por radiación, cáncer, asma o lesión alveolar hiperóxica.

5

Algunos ejemplos de aterosclerosis y afecciones relacionadas incluyen, entre otros, los que se describen en la publicación estadounidense n.º 2002/0054899, publicada el 9 de mayo de 2002. Algunos ejemplos específicos incluyen, entre otros, todas las formas de afecciones que comprenden aterosclerosis, que incluyen restenosis después de intervención vascular tal como angioplastia, colocación de stent, aterectomía e injerto. Todas las formas

- 10 de intervención vascular están contempladas por la invención, incluidas enfermedades del sistema cardiovascular y renal, tales como, entre otras, angioplastia renal, intervención coronaria percutánea (PCI), angioplastia coronaria transluminal percutánea (PTCA), angioplastia transluminal percutánea de la carótida (PTA), injerto de by-pass coronario, angioplastia con implante de stent, intervención transluminal percutánea periférica de las arterias iliaca, femoral o poplítea, e intervención quirúrgica con injertos artificiales impregnados. La siguiente tabla proporciona un
- 15 listado de las principales arterias sistémicas que pueden necesitar tratamiento, las cuales están contempladas por la invención:

Arteria	Zonas del cuerpo que suministran
Axilar	Hombro y axila
Braquial	Brazo superior
Braquiocefálico	Cabeza, cuello y brazo
Celíaca	Se divide en arterias gástricas, esplénicas y hepáticas izquierdas
Carótida común	Cuello
Iliaca común	Se divide en arterias ilíacas externas e internas
Coronaria	Corazón
Femoral profunda	Muslo
Digital	Dedos
Dorsalis pedis	Pie
Carótida externa	Cuello y regiones externas de la cabeza
Iliaca externa	Arteria femoral
Femoral	Muslo
Gástrica	Estómago
Hepática	Hígado, vesícula biliar, páncreas y duodeno
Mesentérica inferior	Colon descendente, recto y pared pélvica
Carótida interna	Cuello y regiones internas de la cabeza
Iliaca interna	Recto, vejiga urinaria, genitales externos, músculos de los glúteos, útero y vagina
Gástrica izquierda	Esófago y estómago
Sacra central	Sacro
Ovárica	Ovarios
Arco palmar	Mano
Peroneo	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

- 20 Algunos ejemplos del sueño disfuncional y síndromes relacionados incluyen, entre otros, los que se describen en la publicación estadounidense n.º 2005/0222209A1, publicada el 6 de octubre de 2005. Algunos ejemplos específicos incluyen, entre otros, ronquidos, apnea del sueño, insomnio, narcolepsia, síndrome de las piernas inquietas, miedos del sueño, caminar dormido, comer dormido y sueño disfuncional asociado con afecciones neurológicas o inflamatorias

crónicas. Las afecciones neurológicas o inflamatorias crónicas incluyen, entre otras, síndrome de dolor regional complejo, dolor lumbar crónico, dolor musculoesquelético, artritis, radiculopatía, dolor asociado con el cáncer, fibromialgia, síndrome de fatiga crónica, dolor visceral, dolor de vejiga, pancreatitis crónica, neuropatías (diabéticas, posherpéticas, traumáticas o inflamatorias) y trastornos neurodegenerativos, tales como enfermedad de Parkinson, mal de Alzheimer, esclerosis lateral amiotrófica, esclerosis múltiple, enfermedad de Huntington, bradiquinesia; rigidez muscular; temblor parkinsoniano; marcha parkinsoniana; congelación de movimiento; depresión; memoria a largo plazo defectuosa, síndrome de Rubinstein-Taybi (RTS); demencia; inestabilidad postural; trastornos hipocinéticos; trastornos de la sinucleína; atrofia de sistemas múltiples; degeneración estriatonigral; atrofia olivopontocerebelosa; síndrome de Shy-Drager; enfermedad de la neurona motora con características parkinsonianas; demencia de cuerpos de Lewy; trastornos de la patología Tau; parálisis supranuclear progresiva; degeneración corticobasal; demencia frontotemporal; trastornos de la patología amiloide; deterioro cognitivo leve; mal de Alzheimer con parkinsonismo; enfermedad de Wilson; enfermedad de Hallervorden-Spatz; enfermedad de Chediak-Hagashi; ataxia espinocerebelosa SCA-3; parkinsonismo por distonía relacionado con el cromosoma X; enfermedad priónica; trastornos hiperkinéticos; corea; balismo; temblores por distonía; esclerosis lateral amiotrófica (ALS); traumatismo del SNC y mioclonía.

Algunos ejemplos de hemoglobinopatía y trastornos relacionados incluyen, entre otros, los que se describen en la publicación estadounidense n.º 2005/0143420A1, publicada el 30 de junio de 2005. Algunos ejemplos específicos incluyen, entre otros, hemoglobinopatía, anemia de células falciformes y cualquier otro trastorno relacionado con la diferenciación de las células CD34+.

Algunos ejemplos de trastornos relacionados con el TNF α incluyen, entre otros, los que se describen en WO 98/03502 y WO 98/54170. Algunos ejemplos específicos incluyen, entre otros: endotoxemia o síndrome de shock tóxico; caquexia; síndrome de enfermedad respiratoria en adultos; enfermedades de reabsorción ósea, tales como artritis; hipercalemia; reacción de injerto contra huésped; malaria cerebral; inflamación; crecimiento tumoral; enfermedades inflamatorias pulmonares crónicas; lesión de reperfusión; infarto de miocardio; apoplejía; shock circulatorio; artritis reumatoide; enfermedad de Crohn; infección por VIH y SIDA; otros trastornos, tales como artritis reumatoide, espondilitis reumatoide, osteoartritis y otras afecciones artríticas, shock séptico, sepsis, shock endotóxico, enfermedad de injerto contra huésped, desgaste, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, esclerosis múltiple, lupus eritematoso sistémico, ENL en lepra, VIH, SIDA e infecciones oportunistas en el SIDA; trastornos relacionados con cAMP tales como shock séptico, sepsis, shock endotóxico, shock hemodinámico y síndrome de sepsis, lesión de reperfusión posterior a la isquemia, malaria, infección micobacteriana, meningitis, psoriasis, insuficiencia cardíaca congestiva, enfermedad fibrótica, caquexia, rechazo de injerto, afecciones oncogénicas o cancerosas, asma, enfermedad autoinmune, daños por radiación y lesión alveolar hiperóxica; infecciones virales, tales como aquellas provocadas por los virus del herpes; conjuntivitis viral; o dermatitis atópica.

En otras realizaciones, el uso de compuestos de la presente invención en diversas aplicaciones inmunológicas, en particular, como adyuvantes de vacunas, en particular adyuvantes de vacunas contra el cáncer, como se describe en la solicitud provisional estadounidense N.º 60/712.823, presentada el 1 de septiembre de 2005 también está comprendido. Este aspecto de la invención también se refiere a los usos de los compuestos de la presente invención junto con vacunas para tratar o prevenir el cáncer o enfermedades infecciosas, y otros usos diversos de los compuestos inmunomoduladores tales como la reducción o la desensibilización de reacciones alérgicas.

Las dosis de un compuesto de la presente invención, o una sal, solvato, estereoisómero o profármaco farmacéuticamente aceptable de este, varían según factores tales como: indicación específica a tratar, prevenir o controlar; edad y condición de un paciente; y cantidad del segundo agente activo utilizado, si hubiese. En general, un compuesto de la presente invención, o una sal, solvato, estereoisómero o profármaco farmacéuticamente aceptable de este, se pueden utilizar en una cantidad de entre aproximadamente 0,1 mg y aproximadamente 500 mg por día, y se pueden ajustar de cualquier modo convencional (p. ej., la misma cantidad administrada cada día del período de tratamiento, prevención o control), en ciclos (p. ej., una semana sí, una semana no), o en una cantidad que aumente o disminuya durante el transcurso del tratamiento, prevención o control.

En otras realizaciones, la dosis puede ser de entre aproximadamente 1 mg y aproximadamente 300 mg, entre aproximadamente 0,1 mg y aproximadamente 150 mg, entre aproximadamente 1 mg y aproximadamente 200 mg, entre aproximadamente 10 mg y aproximadamente 100 mg, entre aproximadamente 0,1 mg y aproximadamente 50 mg, entre aproximadamente 1 mg y aproximadamente 50 mg, entre aproximadamente 10 mg y aproximadamente 50 mg, entre aproximadamente 10 mg y aproximadamente 25 mg, entre aproximadamente 20 mg y aproximadamente 30 mg o entre aproximadamente 1 mg y aproximadamente 20 mg.

60 4.3 SEGUNDOS AGENTES ACTIVOS

Un compuesto de la presente invención, o una sal, solvato, estereoisómero o profármaco farmacéuticamente aceptable de este, se puede combinar con otros compuestos farmacológicamente activos («segundos agentes activos») en los procedimientos y las composiciones de la invención. Se cree que determinadas combinaciones pueden actuar de forma sinérgica en el tratamiento de enfermedades o trastornos de tipos particulares, y afecciones y síntomas asociados con dichas enfermedades o trastornos. Un compuesto de la presente invención, o una sal, solvato, estereoisómero o profármaco farmacéuticamente aceptable de este, también pueden actuar para aliviar los efectos adversos asociados con determinados segundos agentes activos, y viceversa.

10 Uno o más segundos ingredientes activos o agentes se pueden utilizar en los procedimientos y las composiciones de la invención. 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 moléculas grandes incluyen, de modo no taxativo, factores de crecimiento hematopoyéticos, citocinas y anticuerpos monoclonales y policlonales. Algunos ejemplos específicos de los 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 la proteína de choque térmico -90 (tales como, por ejemplo, 17-AAG); inhibidores del receptor cinasa del factor de crecimiento similar a insulina 1; inhibidores del receptor cinasa del factor de crecimiento endotelial vascular (tales como, por ejemplo, PTK787); inhibidores del receptor de factor de crecimiento de insulina; inhibidores de la aciltransferasa del ácido lisofosfatídico; inhibidores de I κ B cinasa; inhibidores de p38MAPK; inhibidores de EGFR (tales como, por ejemplo, gefitinib y erlotinib HCL); anticuerpos HER-2 (tales como, por ejemplo, trastuzumab (Herceptin[®]) y pertuzumab (Omnitarg[™])); anticuerpos VEGFR (tales como, por ejemplo, bevacizumab (Avastin[™])); inhibidores de VEGFR (tales como, por ejemplo, inhibidores de cinasa específica de flk-1, SU5416 y ptk787/zk222584); inhibidores de P13K (tales como, por ejemplo, wortmanina); 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 . Algunos ejemplos de agentes activos de molécula pequeña incluyen, entre otros, agentes contra el cáncer de molécula pequeña y antibióticos (p. ej., claritromicina).

30 Los segundos compuestos activos específicos que se pueden combinar con los compuestos de la presente invención varían dependiendo de la indicación específica a tratar, prevenir o controlar.

Por ejemplo, para el tratamiento, la prevención o el control del cáncer, los segundos agentes activos incluyen, pero no se limitan a: semaxanib; ciclosporina; etanercept; doxiciclina; bortezomib; acivicina; aclarubicina; clorhidrato de acodazol; acronina; adozelesina; aldesleuquina; altretamina; ambomicina; acetato de ametantrona; amsacrina; anastrozol; antramincina; asparaginasa; asperlina; azacitidina; azetepa; azotomicina; batimastat; benzodepa; bicalutamida; clorhidrato de bisantreno; dimesilato de bisnafida; bizelesina; sulfato de bleomicina; brequinar de sodio; bropirimina; busulfán; cactinomicina; calusterona; caracemida; carbetimer; carboplatino; carmustina; clorhidrato de carubicina; carzelesina; cedefingol; celecoxib; clorambucil; cirolemicina; cisplatino; cladribina; mesilato de crisnatol; ciclofosfamida; citarabina; dacarbazina; dactinomicina; clorhidrato de daunorubicina; decitabina; dexormaplatino; dezaguanina; mesilato de dezaguanina; diaziouona; docetaxel; doxorubicina; clorhidrato de doxorubicina; droloxifeno; citrato de droloxifeno; propionato de dromostanolona; duazomicina; edatrexato; clorhidrato de eflornitina; elsamitruicin; enloplatino; enpromate; epipropidina; clorhidrato de epirubicina; erbulozol; clorhidrato de esorubicina; estramustina; fosfato de estramustina sódica; etanidazol; etopósido; fosfato de etopósido; etoprina; clorhidrato de fadrozol; fazarabina; fenretinida; floxuridina; fosfato de fludarabina; fluorouracilo; fluocitabina; fosquidona; fostriecina sódica; gemcitabina; clorhidrato de gemcitabina; hidroxurea; clorhidrato de idarubicina; ifosfamida; ilmofosina; ioproplatino; irinotecán; clorhidrato de irinotecán; acetato de lanreotida; letrozol; acetato de leuprolide; clorhidrato de liarozol; lometrexol sódico; lomustina; clorhidrato de losoxantrona; masoprocol; maytansina; clorhidrato de mecloretamina; acetato de megestrol; acetato de melengestrol; melfalán; menogaril; mercaptopurina; metotrexato; metotrexato sódico; metoprina; meturedopa; mitindomida; mitocarcina; mitocromina; mitogilina; mitomalcin; mitomicina; mitosper mitotano; clorhidrato de mitoxantrona; ácido micofenólico; nocodazol; nogalamina; ormaplatino; oxisuran paclitaxel; pegaspargase; peliomicina; pentamustina; sulfato de peplomicina; perfosfamida; pipobromán; pipsulfán; clorhidrato de piroxantrona; plicamicina; plomestano; porfímero sódico; porfiromicina; predimimina; clorhidrato de procarbazona; puromicina; clorhidrato de puromicina; pirazofurina; riboprina; safingol; clorhidrato de safingol; semustina; simtrazeno; 55 esparfosato de sodio; esparsomicina; clorhidrato de espirogermanio; espiromustina; espiroplatino; estreptonigrina; estreptozocina; sulofenur; talisomicina; tecogalán sódico; taxotere; tegafur; clorhidrato de teloxantrona; temporfina; tenipósido; teroxirona; testolactona; tiamiprina; tioguanina; tiotepa; tiazofurina; tirapazamina; citrato de toremifeno; acetato de trestolona; fosfato de triciribina; trimetrexato; glucuronato de trimetrexato; triptorelina; clorhidrato de tubulozol; mostaza de uracilo; uredepa; vaporetida; verteporfina; sulfato de vinblastina; sulfato de vincristina; vindesina; 60 sulfato de vindesina; sulfato de vinepidina; sulfato de vinglicinato; sulfato de vinleurosina; tartrato de vinorelbina; sulfato

de vinrosidina; sulfato de vinzolidina; vorozol; zeniplatino; zinostatina; y clorhidrato de zorubicina.

- Otros segundos agentes incluyen, pero no se limitan a: 20-epi-1,25 dihidroxivitamina D3; 5-etiniluracilo; abiraterona; aclarubicina; acilfulvene; adecipenol; adozelesina; aldeselequina; antagonistas de ALL-TK; altretamina; ambamustina; amidox; amifostina; ácido aminolevulínico; amrubicina; amsacrina; anagrelida; anastrozol; andrografólido; inhibidores de la angiogénesis; antagonista D; antagonista G; antarélix; proteína-1 morfogenética anti-dorsalizante; antiandrógeno, carcinoma prostático; antiestrógeno; antineoplastón; oligonucleótidos antisentido; glicinato de afidicolina; moduladores del gen 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 baccatina III; balanol; batimastat; antagonistas de BCR/ABL; benzoclorinas; benzoilstaurosporina; derivados de betalactámicos; beta-aletina; betaclamicina B; ácido betulínico; inhibidor de bFGF; bicalutamida; bisantreno; bisaziridinilspermina; bisnafide; bistrateno A; bizelesina; breflate; bropirrimina; budotitano; butionina sulfoximina; calcipotriol; calfofostina C; derivados de la camptotecina; capecitabina; carboxamida-amino-triazol; carboxiamidotriazol; CaRest M3; CARN 700; inhibidor derivado del cartílago; carzelesina; inhibidores de la caseína quinasa (ICOS); castanospermina; cecropina B; cetorelix; cloros; cloroquinoxalina sulfonamida; cicaprost; cis-porfirina; cladribina; análogos de clomifeno; clotrimazol; colismicina A; colismicina B; combretastatina A4; análogo de combretastatina; conagenina; crambescidina 816; crisnatol; criptoficina 8; derivados de criptoficina A; curacina A; ciclopentantraquinonas; cicloplatam; cipemicina; citarabina ocfosfato; factor citolítico; citostatina; dacliximab; decitabina; deshiodideminina B; deslorelina; dexametasona; dexifosfamida; dextrazoxano; dextverapamil; diaziouona; didemina B; didox; dietilnorspermina; dihidro-5-azacitidina; dihidrotaxol, 9-dioxamicina; difenil espiromustina; docetaxel; docosanol; dolasetrón; doxilfluridina; doxorubicina; droloxifeno; dronabinol; duocarmicina SA; ebselen; ecomustina; edelfosina; edrecolomab; eflornitina; elemene; emitefur; epirubicina; epristeride; análogo de estramustina; agonistas de estrógenos; antagonistas de estrógenos; etanidazol; fosfato de etopósido; exemestano; fadrozol; fazarabina; fenretinida; filgrastim; finasterida; flavopiridol; flezelastine; fluasterona; fludarabina; clorhidrato de fluorodaunorubicina; forfenimex; formestano; fostriecina; fotemustina; texafirina de gadolinio; nitrato de galio; galocitabina; ganirelix; inhibidores de la gelatinasa; gemcitabina; inhibidores de glutatión; hepsulfam; heregulina; bisacetamida de hexametileno; hipericina; ácido ibandrónico; idarubicina; idoxifeno; idramantona; ilmofosina; ilomastat; imatinib (Gleevec®); imiquimod; péptidos inmunoestimulantes; inhibidor del receptor del factor de crecimiento 1 similar a la insulina; agonistas del interferón; interferones; interleuquinas; iobenguane; yododoxorrubicina; ipomeanol, 4-iroplact; irsogladina; isobengazol; isohomohalicondrina B; itasetrón; jasplakinolide; kahalalide F; triacetato de lamellarina-N; lanreotide; leinamicina; lenograstim; sulfato de lentinan; leptostatina; letrozol; factor inhibidor de la leucemia; interferón alfa de leucocitos; leuprolide + estrógeno + progesterona; leuprorrelina; levamisol; liarozol; análogo de poliamina lineal; péptido disacárido lipófilo; compuestos lipófilos de platino; lissoclinamida 7; lobaplatino; lombricina; lometrexol; lonidamina; losoxantrona; loxoribina; lurtotecán; lutecio texafirina; lisofilina; péptidos líticos; maitansina manostatina A; marimastato; masoprocol; maspin; inhibidores de la matrilisina; inhibidores de la metaloproteínasa de matriz; menogaril; merbarone; meterelina; metioninasa; metoclopramida; inhibidor de MIF; mifepristona; miltefosina; mirimostim; mitoguazona; mitolactol; análogos de la mitomicina; mitonafida; factor de crecimiento de fibroblastos mitotoxina-saporina; mitoxantrona; mofaroteno; molgramostim; Erbitux, gonadotropina coriónica humana; monofosforil lípido A + sk de pared celular miobacteriana; mopidamol; agente anticancerígeno mustaza; micaperóxido B; extracto de pared celular micobacteriana; miriaporona; N-acetilidinalina; benzamida N-sustituidas; nafarelina; nagrestip; naloxona + pentazocina; napavin; nafterpin; nartograstim; nedaplatino; nemorrubicina; ácido neridrónico; nilutamida; nisamicina; moduladores de óxido nítrico; antioxidante nítrógeno; nitrullyn; oblimersen (Genasense®); O6-bencilguanina; octreotida; okicenone; oligonucleótidos; onapristona; ondansetrón; ondansetrón; oracina; inductor de citoquinas orales; ormaplatino; osaterona; oxaliplatino; oxaunomicina; paclitaxel; análogos de paclitaxel; derivados de paclitaxel; palauamina; palmitoilrizoxina; ácido pamidrónico; panaxitriol; panomifeno; parabactina; pazelliptina; pegaspargase; peldesina; polisulfato sódico de pentosán; pentostatina; pentozol; perflubrón; perfosfamida; alcohol perillílico; fenazinomina; fenilacetato; inhibidores de la fosfatasa; picibanil; clorhidrato de pilocarpina; pirarubicina; piritrexim; placetina A; placetina B; inhibidor del activador del plasminógeno; complejo de platino; compuestos de platino; complejo de platino-triamina; porfímero sódico; porfiromicina; prednisona; propil bis-acridona; prostaglandina J2; inhibidores de proteasoma; modulador inmune basado en proteína A; inhibidor de la proteína quinasa C; inhibidores de la proteína quinasa C, microalgal; inhibidores de la proteína tirosina fosfatasa; inhibidores de la purina nucleósida fosforilasa; purpurinas; pirazoloacridina; conjugado de polioxietileno de hemoglobina piridoxilada; antagonistas de raf; raltitrexed; ramosetrón; inhibidores de la proteína farnesil transferasa ras; inhibidores de ras; inhibidor de ras-GAP; retelliptina desmetilada; etidronato de renio Re 186; rizoxina; ribozimas; retinamida RII; rohituquina; romurtide; roquinimex; rubiginona B1; ruboxilo; safingol; saintopina; SarCNU; sarcófitol A; sargramostim; Sdi 1 miméticos; semustina; inhibidor derivado de la senescencia 1; oligonucleótidos de sentido; inhibidores de la transducción de señales; sizofirán; sobuzoxano; borocaptato de sodio; fenilacetato de sodio; solverol; proteína de enlace con somatomedina; sonermina; ácido esparfósico; espicamicina D; espiromustina; esplenopentina; espongistatina 1; escualamina; estiapiamida; inhibidores de estromelisina; sulfinosina; antagonista del péptido intestinal vasoactivo superactivo; suradista; suramina; swainsonina; tallimustina; metioduro de

- tamoxifeno; tauromustina; tazaroteno; tecogalán sódico; tegafur; telurapirilio; inhibidores de la telomerasa; temoporfina; tenipósido; tetraclorodecaóxido; tetrazomina; taliblastina; tiocoralina; trombopoyetina; trombopoyetina mimética; timalfasina; agonista del receptor de timopoyetina; timotrinán; hormona estimulante de la tiroides; etiopurpurina etílica de estaño; tirapazamina; bicloruro de titanoceno; topsentina; toremifeno; inhibidores de traducción;
- 5 tretinoína; triacetiluridina; triciribina; trimetrexato; triptorelina; tropisetrón; turosterida; inhibidores de tirosina quinasa; tirfostinas; inhibidores de UBC; ubenimex; factor inhibidor del crecimiento derivado del seno urogenital; antagonistas del receptor de uroquinasa; vapreotida; variolina B; velaresol; veramina; verdinas; verteporfina; vinorelbina; vinxaltina; vitaxina; vorozol; zanoterona; zeniplatino; zilascorb; y estimalamero de zinostatina.
- 10 Algunos segundos agentes activos específicos incluyen también, pero no se limitan a, 2-metoxiestradiol, telomestatina, inductores de apoptosis en células de mieloma múltiple (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, procarbazona, gliadel, tamoxifeno, topotecán, Tykerb[®] (lapatinib), metotrexato, Arisa[®], taxol, taxotere,
- 15 fluorouracilo, leucovorina, irinotecán, xeloda, CPT-11, interferón alfa, interferón alfa pegilado (por ejemplo, PEG INTRON-A), capecitabina, cisplatino, tiotepa, fludarabina, carboplatino, daunorubicina liposomal, citarabina, doxetaxol, paclitaxel, vinblastina, IL-2, GM-CSF, dacarbazina, vinorelbina, ácido zoledrónico, palmitronato, biaxina, busulfán, prednisona, bifosfonato, trióxido arsénico, vincristina, doxorubicina (Doxil[®]), paclitaxel, ganciclovir, adriamicina, fosfato de estramustina sódica (Emcyt[®]), sulindac y etopósido.
- 20 De modo similar, los ejemplos de segundos agentes específicos según las indicaciones a tratar, prevenir o controlar se pueden encontrar en las siguientes referencias: Las patentes de Estados Unidos n.º 6.281.230 y 5.635.517; las solicitudes de Estados Unidos n.º 10/41 1.649, 10/483.213, 10/411.656, 10/693.794, 10/699.154 y 10/981.189; y las solicitudes provisionales estadounidenses n.º 60/554.923, 60/565.172, 60/626.975, 60/630.599, 60/631.870 y
- 25 60/533.862.
- Los ejemplos de segundos agentes activos que pueden utilizarse para el tratamiento, prevención y/o control del dolor incluyen, pero no se limitan a, tratamientos terapéuticos convencionales utilizados para tratar o prevenir el dolor, como antidepresivos, anticonvulsivos, antihipertensivos, ansiolíticos, bloqueadores de los canales de calcio, relajantes musculares, analgésicos no narcóticos, analgésicos opioides, antiinflamatorios, inhibidores cox-2, agentes inmunomoduladores, agonistas o antagonistas de los receptores alfa-adrenérgicos, agentes inmunosupresores, corticosteroides, oxígeno hiperbárico, ketamina, otros agentes anestésicos, antagonistas de NMDA y otros agentes terapéuticos encontrados, por ejemplo, en la Physician's Desk Reference 2003. Los ejemplos específicos incluyen, pero no se limitan a, acetato de ácido salicílico (Aspirina[®]), celecoxib (Celebrex[®]), Enbrel[®], ketamina, gabapentina
- 30 (Neurontin[®]), fenitoína (Dilantin[®]), carbamazepina (Tegretol[®]), oxcarbazepina (Trileptal[®]), ácido valproico (Depakene[®]), sulfato de morfina, hidromorfona, prednisona, griseofulvina, penthonio, alendronato, difenhidramida, guanetidina, ketorolac (Acular[®]), tirocalcitonina, dimetilsulfóxido (DMSO), clonidina (Catapress[®]), bretilio, ketanserina, reserpina, droperidol, atropina, fentolamina, bupivacaína, lidocaína, acetaminofeno, nortriptilina (Pamelor[®]), amitriptilina (Elavil[®]), imipramina (Tofranil[®]), doxepina (Sinequan[®]), clomipramina (Anafiranil[®]), fluoxetina (Prozac[®]),
- 35 sertralina (Zoloft[®]), nefazodona (Serzone[®]), venlafaxina (Effexor[®]), trazodona (Desyrel[®]), bupropión (Wellbutrin[®]), mexiletina, nifedipina, propranolol, tramadol, lamotrigina, ziconotida, ketamina, dextrometorfano, benzodiazepinas, baclofeno, tizanidina y fenoxibenzamina.
- Los ejemplos de segundos agentes activos que pueden utilizarse para el tratamiento, prevención y/o control de la MD
- 40 y síndromes relacionados incluyen, pero no se limitan a, un esteroide, un sensibilizador de luz, una integrina, un antioxidante, un interferón, un derivado de xantina, una hormona de crecimiento, un factor neurotrófico, un regulador de la neovascularización, un anticuerpo anti-VEGF, una prostaglandina, un antibiótico, un fitoestrógeno, un compuesto antiinflamatorio o un compuesto antiangiogénico o una combinación de los mismos. Los ejemplos específicos incluyen, pero no se limitan a, verteporfina, purlitina, un esteroide angiostático, rhuFab, interferón-2α, pentoxifilina, etiopurpurina
- 45 de estaño, motexafina, lutecio, 9-fluoro-11,21-dihidroxi-16,17-1-metiletilidinebis(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 (patente de Estados Unidos n.º 6.218.369 y 6.015.803), genisteína, genistina, genistina 6'-O-Mal, genistina 6'-O-Ac, daidzeína, daidzina, daidzina 6'-O-Mal, daizina 6'-O-Ac, gliciteína, glicitina, glicitina 6'-O-Mal, biochanina A, formononetina (patente de los Estados Unidos n.º 6.001.368), acetomida de triamcinolona,
- 50 dexametasona (patente de Estados Unidos n.º 5.770.589), talidomida, glutatión (patente de Estados Unidos n.º 5.632.984), factor de crecimiento de fibroblastos básico (bFGF), factor de crecimiento transformante b (TGF-b), factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF), factor activador del plasminógeno tipo 2 (PAI-2), EYE101 (Eyetechn Pharmaceuticals), LY333531 (Eli Lilly), Miravant, e implante RETISERT (Bausch & Lomb). Todas las referencias citadas anteriormente se incorporan a la presente en su totalidad mediante esta referencia.
- 60

Los ejemplos de segundos agentes activos que pueden utilizarse para el tratamiento, prevención y / o control de enfermedades de la piel incluyen, pero no se limitan a, queratolisis, retinoides, α -hidroxiácidos, antibióticos, colágeno, toxina botulínica, interferón, esteroides y agentes inmunomoduladores. Los ejemplos específicos incluyen, pero no se limitan a, 5-fluorouracilo, masoprocol, ácido tricloroacético, ácido salicílico, ácido láctico, lactato de amonio, urea, tretinoína, isotretinoína, antibióticos, colágeno, toxina botulínica, interferón, corticosteroide, ácido transretinoico y colágenos tales como colágeno placentario humano, colágeno placentario animal, Dermalogen, AlloDerm, Fascia, Cymetra, Autologen, Zyderm, Zyplast, Resoplast e Isolagen.

Los ejemplos de segundos agentes activos que pueden utilizarse para el tratamiento, prevención y / o control de la hipertensión pulmonar y trastornos relacionados incluyen, pero no se limitan a, anticoagulantes, diuréticos, glucósidos cardíacos, bloqueadores de los canales de calcio, vasodilatadores, análogos de prostaciclina, antagonistas de endotelina, inhibidores de la fosfodiesterasa (por ejemplo, inhibidores de la PDE V), inhibidores de la endopeptidasa, agentes reductores de lípidos, inhibidores del tromboxano y otros agentes terapéuticos conocidos por reducir la presión de la arteria pulmonar. Los ejemplos específicos incluyen, pero no se limitan a, warfarina (Coumadin[®]), un diurético, un glucósido cardíaco, digoxina-oxígeno, diltiazem, nifedipina, un vasodilatador como la prostaciclina (por ejemplo, prostaglandina I₂ (PGI₂), epoprostenol (EPO, Floran[®]), treprostinil (Remodulin[®]), óxido nítrico (NO), bosentán (Tracleer[®]), amlodipine, epoprostenol (Floran[®]), treprostinil (Remodulin[®]), prostaciclina, tadalafil (Cialis[®]), simvastatina (Zocor[®]), omapatrilato (Vanlev[®]), irbesartán (Avapro[®]), pravastatina (Pravachol[®]), digoxina, L-arginina, iloprost, betaprost y sildenafil (Viagra[®]).

Los ejemplos de segundos agentes activos que pueden utilizarse para el tratamiento, prevención y / o control de trastornos relacionados con el asbesto incluyen, pero no se limitan a, antraciclina, platino, agente alquilante, oblimersen (Genasense[®]), cisplatino, ciclofosfamida, temodar, carboplatino, procarbazona, gliadel, tamoxifeno, topotecán, metotrexato, taxotere, irinotecán, capecitabina, cisplatino, tiotepa, fludarabina, carboplatino, daunorubicina liposomal, citarabina, doxetaxol, paclitaxel, vinblastina, IL-2, GM-CSF, dacarbazina, vinorelbina, ácido zoledrónico, palmitronato, biaxina, busulfán, prednisona, bifosfonato, trióxido de arsénico, vincristina, doxorubicina (Doxil[®]), paclitaxel, ganciclovir, adriamicina, bleomicina, hialuronidasa, mitomicina C, mepacrina, tiotepa, tetraciclina y gemcitabina.

Los ejemplos de segundos agentes activos que se pueden utilizar para el tratamiento, la prevención y / o el control de enfermedades parasitarias incluyen, pero no se limitan a, cloroquina, quinina, quinidina, pirimetamina, sulfadiazina, doxiciclina, clindamicina, mefloquina, halofantrina, primaquina, hidroxicloquina, proguanil, atovacuona, azitromicina, suramina, pentamidina, melarsoprol, nifurtimox, benznidazol, anfotericina B, compuestos de antimonio pentavalente (por ejemplo, estiboglucuronato de sodio), interferón gamma, itraconazol, una combinación de promastigotes muertos y BCG, leucovorina, corticosteroides, sulfonamida, espiamicina, IgG (serología), trimetoprima y sulfametoxazol.

Los ejemplos de segundos agentes activos que se pueden utilizar para el tratamiento, la prevención y/o el control de los trastornos de inmunodeficiencia incluyen, pero no se limitan a, antibióticos (terapéuticos o profilácticos) como, pero no limitados a, ampicilina, claritromicina, tetraciclina, penicilina, cefalosporinas, estreptomina, kanamicina y eritromicina; antivirales como, pero no limitados a, amantadina, rimantadina, aciclovir y ribavirina; inmunoglobulina; plasma; fármacos que mejoran el sistema inmunológico como, pero no limitados a, levamisol e isoprinosine; biológicos como, pero no limitados a, gammaglobulina, factor de transferencia, interleuquinas e interferones; hormonas como, pero no limitadas a, tímica; y otros agentes inmunológicos como, pero no limitados a, estimuladores de células B (por ejemplo, BAFF / BlyS), citoquinas (por ejemplo, IL-2, IL-4 e IL-5), factores de crecimiento (por ejemplo, TGF- α), anticuerpos (por ejemplo, anti-CD40 e IgM), oligonucleótidos que contienen motivos CpG sin metilar y vacunas (por ejemplo, vacunas virales y peptídicas tumorales).

Los ejemplos de segundos agentes activos que pueden utilizarse para el tratamiento, la prevención y / o el control de los trastornos del SNC incluyen, pero no se limitan a: un agonista o antagonista de la dopamina, tal como, pero no limitado a, Levodopa, L-DOPA, cocaína, α -metil-tirosina, reserpina, tetrabenazina, benzotropina, pargilina, mesilato de fenodolpam, cabergolina, dihidrocloruro de pramipexol, ropinorol, clorhidrato de amantadina, clorhidrato de selegilina, carbidopa, mesilato de pergolida, Sinemet CR y Symmetrel; un inhibidor de MAO, tal como, pero no limitado a, iproniazida, clorgilina, fenelzina e isocarboxazida; un inhibidor de COMT, tal como, pero no limitado a, tolcapone y entacapone; un inhibidor de la colinesterasa, tal como, pero no limitado a, salicilato de fisostigmina, sulfato de fisostigmina, bromuro de fisostigmina, bromuro de meostigmina, metilsulfato de neostigmina, cloruro de ambenonio, cloruro de edrofonio, tacrina, cloruro de pralidoxima, cloruro de obidoxima, bromuro de trimedoxima, diacetil monoxima, endrofonio, piridostigmina y demecario; un agente antiinflamatorio, tal como, pero no limitado a, naproxeno sódico, diclofenaco sódico, diclofenaco potásico, celecoxib, sulindac, oxaprozina, diflunisal, etodolaco, 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, ketorolaco, diclofenaco, flurbiprofeno, oxaprozina, piroxicam, meloxicam, ampiroxicam, droxicam, pivoxicam, tenoxicam, fenilbutazona, oxifenbutazona, antipirina, aminopirina, apazona, zileutón, aurotioglucosa, tiomalato sódico de oro, auranofina, metotrexato, colchicina, 5 alopurinol, probenecid, sulfpirazona y benzbromarona o betametasona y otros glucocorticoides; y un agente antiemético, tal como, pero no limitado a, metoclopramida, domperidona, proclorperazina, prometazina, clorpromacina, trimetobenzamida, ondansetrón, granisetón, hidroxizina, acetilleuquina monoetanolamina, alizaprida, azasetrón, benzquinamida, bietanautina, bromoprida, buclizina, cleboprida, ciclizina, dimenhidrinato, difenidol, dolasetrón, meclizina, metalatal, metopimazina, nabilona, oxipernidilo, pipamazina, escopolamina, sulpirida, tetrahydrocannabinol, 10 tietilperazina, tioproperazina, tropisetrón y una mezcla de los mismos.

Los ejemplos de segundos agentes activos que pueden utilizarse para el tratamiento, la prevención y / o el control de lesiones del SNC y síndromes relacionados incluyen, pero no se limitan a, agentes inmunomoduladores, agentes 15 inmunosupresores, antihipertensivos, anticonvulsivos, agentes fibrinolíticos, agentes antiplaquetarios, antipsicóticos, antidepressivos, benzodiacepinas, buspirona, amantadina y otros agentes conocidos o convencionales utilizados en pacientes con lesiones / daños en el SNC y síndromes relacionados. Los ejemplos específicos incluyen, pero no se limitan a: esteroides (por ejemplo, glucocorticoides, como, pero no limitado a, metilprednisolona, dexametasona y betametasona); un agente antiinflamatorio, que incluye, pero no se limita a, naproxeno sódico, diclofenaco sódico, diclofenaco potásico, celecoxib, sulindac, oxaprozina, diflunisal, etodolaco, meloxicam, ibuprofeno, ketoprofeno, 20 nabumetona, refecoxib, metotrexato, leflunomida, sulfasalazina, sales de oro, Inmunoglobulina RHo-D, micofenilato 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, ketorolaco, diclofenaco, flurbiprofeno, oxaprozina, piroxicam, meloxicam, ampiroxicam, droxicam, pivoxicam, tenoxicam, fenilbutazona, oxifenbutazona, antipirina, aminopirina, apazona, 25 zileutón, aurotioglucosa, tiomalato sódico de oro, auranofina, metotrexato, colchicina, alopurinol, probenecid, sulfpirazona y benzbromarona; un análogo de cAMP que incluye, pero no se limita a, db-cAMP; un agente que comprende un fármaco de metilfenidato, que comprende l-treo-metilfenidato, d-treo-metilfenidato, dl-treo-metilfenidato, l-eritro-metilfenidato, d-eritro-metilfenidato, dl-eritro-metilfenidato, y una mezcla de los mismos; y un agente diurético como, pero no limitado a, manitol, furosemida, glicerol y urea.

30 Los ejemplos de un segundo agente activo que se puede utilizar para el tratamiento, la prevención y/o el control del sueño disfuncional y los síndromes relacionados incluyen, pero no se limitan a, un agente antidepressivo tricíclico, un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina, un agente antiepiléptico (gabapentina, pregabalina, carbamazepina, oxcarbazepina, levitiracetam, topiramato), un agente antiaritmico, un agente bloqueador del canal de sodio, un inhibidor mediador inflamatorio selectivo, un agente opiode, un segundo compuesto inmunomodulador, un 35 agente de combinación y otros agentes conocidos o convencionales utilizados en terapia del sueño. Los ejemplos específicos incluyen, pero no se limitan a, Neurontin, oxycontin, morfina, topiramato, amitriptilina, nortriptilina, carbamazepina, Levodopa, L-DOPA, cocaína, α -metil-tirosina, reserpina, tetrabenazina, benzotropina, pargilina, mesilato de fenodolpam, cabergolina, dihidrocloruro de pramipexol, ropinorol, clorhidrato de amantadina, clorhidrato de selegilina, carbidopa, mesilato de pergolida, Sinemet CR, Symmetrel, iproniazida, clorgilina, fenelzina, 40 isocarboxazida, tolcapone, entacapone, salicilato de fisostigmina, sulfato de fisostigmina, bromuro de fisostigmina, bromuro de meostigmina, metilsulfato de neostigmina, cloruro de ambenonio, cloruro de edrofonio, tacrina, cloruro de pralidoxima, cloruro de obidoxima, bromuro de trimedoxima, diacetil monoxima, endrofonio, piridostigmina, demecario, naproxeno sódico, diclofenaco sódico, diclofenaco potásico, celecoxib, sulindac, oxaprozina, diflunisal, etodolaco, 45 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, ketorolaco, diclofenaco, flurbiprofeno, oxaprozina, piroxicam, meloxicam, ampiroxicam, droxicam, pivoxicam, tenoxicam, fenilbutazona, oxifenbutazona, 50 antipirina, aminopirina, apazona, zileutón, aurotioglucosa, tiomalato sódico de oro, auranofina, metotrexato, colchicina, alopurinol, probenecid, sulfpirazona y benzbromarona, betametasona y otros glucocorticoides, metoclopramida, domperidona, proclorperazina, prometazina, clorpromacina, trimetobenzamida, ondansetrón, granisetón, hidroxizina, acetilleuquina monoetanolamina, alizaprida, azasetrón, benzquinamida, bietanautina, bromoprida, buclizina, cleboprida, ciclizina, dimenhidrinato, difenidol, dolasetrón, meclizina, metalatal, metopimazina, nabilona, oxipernidilo, 55 pipamazina, escopolamina, sulpirida, tetrahydrocannabinol, tietilperazina, tioproperazina, tropisetrón y una mezcla de los mismos.

Los ejemplos de segundos agentes activos que pueden utilizarse para el tratamiento, la prevención y / o el control de la hemoglobinopatía y los trastornos relacionados incluyen, pero no se limitan a, las interleuquinas, como la IL-2 60 (incluida la IL-II recombinante («rIL2»)) y la IL-2 de la viruela del canario), IL-10, IL-12 e IL-18; interferones, tales como

interferón alfa-2a, interferón alfa-2b, interferón alfa-n 1, interferón alfa-n3, interferón beta-1a e interferón gamma-1b; y G-CSF; hidroxiurea; butiratos o derivados del butirato; óxido nitroso; HEMOXIN™ NIPRISAN™; véase la patente de Estados Unidos n.º 5.800.819); antagonistas del canal de Gardos, tales como el clotrimazol y derivados de triarilmetano; deferoxamina; proteína C; y transfusiones de sangre o de un sustituto de sangre como Hemospan™ o Hemospan™ PS (Sangart).

La administración de un compuesto de la presente invención, o una sal, solvato, estereoisómero o profármaco farmacéuticamente aceptable de este, y los segundos agentes activos a un paciente se puede producir de forma simultánea o secuencial por la misma vía de administración o por vías diferentes. La idoneidad de una vía de administración particular empleada para un agente activo particular dependerá del propio agente activo (por ejemplo, si se puede administrar por vía oral sin descomposición antes de ingresar al torrente sanguíneo) y la enfermedad que se está tratando. Una vía de administración preferida para los compuestos de la presente invención es la oral. Los expertos en la técnica conocen las vías de administración preferidas para los segundos ingredientes o agentes activos de la invención. Véase, p. ej., Physicians' Desk Reference, 1755-1760 (56.º ed., 2002).

En una realización de la invención, 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 utilizado, el tipo de enfermedad que se está tratando o controlando, la gravedad y la fase de la enfermedad, y las cantidades de compuestos de la invención y cualquier agente activo adicional opcional que se administre simultáneamente al paciente.

Como se describe en otra parte del presente documento, la invención abarca un compuesto o una composición de la invención para su uso en un procedimiento para reducir, tratar y/o prevenir efectos adversos o no deseados asociados con la terapia convencional, que incluyen, pero no se limitan a, cirugía, quimioterapia, radioterapia, terapia hormonal, terapia biológica e inmunoterapia. Los compuestos de la invención y otros ingredientes activos se pueden administrar a un paciente antes, durante o después de la aparición del efecto adverso asociado a la terapia convencional.

30 **4.4 Terapia cíclica**

En ciertas realizaciones, los agentes profilácticos o terapéuticos de la invención se administran cíclicamente a un paciente. La terapia cíclica implica la administración de un agente activo durante un período de tiempo, seguido de un descanso durante un período de tiempo, y la repetición de 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 específica de la invención, un compuesto de la invención se administra a diario en una única dosis o en dosis divididas en un ciclo de cuatro a seis semanas con un período de descanso de alrededor de una semana o dos semanas. La invención permite además aumentar la frecuencia, el número y la duración de los ciclos de dosificación. Por lo tanto, otra realización específica de la invención abarca la administración de un compuesto de la invención en más ciclos que los típicos cuando se administra sola. En otra realización específica de la invención, un compuesto de la invención se administra en una mayor cantidad de ciclos que la que usualmente provocaría toxicidad que limita la dosis en un paciente al que no se administra también un segundo ingrediente activo.

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

En una realización de la invención, un compuesto de la invención y un segundo ingrediente activo se administran oralmente, donde la administración del compuesto de la invención se realiza 30 a 60 minutos antes del segundo ingrediente activo, durante un ciclo de cuatro a seis semanas. En otra realización de la invención, la combinación de un compuesto de la invención y un segundo ingrediente activo se administra por infusión intravenosa durante aproximadamente 90 minutos por cada ciclo.

60

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

5 **4.5 COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS Y FORMAS DE DOSIFICACIÓN**

Las composiciones farmacéuticas se pueden utilizar en la preparación de formas de dosificación unitarias únicas individuales. Las composiciones farmacéuticas y las formas de dosificación de la invención comprenden un compuesto de la invención, o una sal, solvato, estereoisómero o profármaco farmacéuticamente aceptable de este. Las composiciones farmacéuticas y las formas de dosificación de la invención además pueden comprender uno o más excipientes.

Las composiciones farmacéuticas y las formas de dosificación de la invención además pueden comprender uno o más ingredientes activos adicionales. Se describen en la presente ejemplos de ingredientes activos adicionales o segundos ingredientes activos en la sección 4.3 anterior.

Las formas de dosificación unitarias únicas de la invención son adecuadas para la administración oral, por vía de la mucosa (por ejemplo, nasal, sublingual, vaginal, bucal o rectal), parenteral (por ejemplo, subcutánea, intravenosa, inyección de bolo, intramuscular o intraarterial), tópica (por ejemplo, colirios u otras preparaciones oftálmicas), transdérmica o transcutánea a un paciente. Algunos ejemplos de formas de dosificación incluyen, entre otros: tabletas; comprimidos; cápsulas, tales como cápsulas elásticas blandas de gelatina; obleas; pastillas; píldoras; dispersiones; supositorios; polvos; aerosoles (por ejemplo, pulverizadores nasales o inhaladores); geles; formas de dosificación líquidas adecuadas para la administración oral o mucosa a un paciente, que incluyen 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; colirios u otras preparaciones oftálmicas adecuadas para administración tópica; y sólidos estériles (por ejemplo, sólidos amorfos o cristalinos) que pueden reconstituirse para proporcionar formas de dosificación líquidas adecuadas para la administración parenteral a un paciente.

La composición, forma y tipo de formas de dosificación de la invención típicamente varían dependiendo de su uso. Por ejemplo, una forma de dosificación utilizada en el tratamiento agudo de una enfermedad puede contener cantidades mayores de uno o más de los ingredientes activos que comprende que una forma de dosificación utilizada en el tratamiento crónico de la misma enfermedad. De manera similar, una forma de dosificación parenteral puede contener cantidades menores de uno o más de los ingredientes activos que comprende que una forma de dosificación oral utilizada para tratar la misma enfermedad. Estas y otras formas en las cuales las formas de dosificación específicas comprendidas por la invención variarán entre sí, resultará evidente para los expertos en la técnica. Véase, p. ej., Remington's Pharmaceutical Sciences, 18.º ed., Mack Publishing, Easton PA (1990).

Las composiciones farmacéuticas típicas y formas de dosificación comprenden uno o más excipientes. Los excipientes adecuados son conocidos por los expertos en la técnica de la farmacia y en la presente se proporcionan ejemplos no taxativos de excipientes adecuados. El hecho de que un excipiente particular sea adecuado para la incorporación en una composición farmacéutica o forma de dosificación depende de diversos factores conocidos en la técnica, que incluyen, entre otros, la forma en la cual la forma de dosificación se administrará a un paciente. Por ejemplo, las formas de dosificación orales tales como comprimidos pueden contener excipientes que no son adecuados para uso en formas de dosificación parenterales. La idoneidad de un excipiente particular también puede depender de los ingredientes activos específicos en la forma de dosificación. Por ejemplo, la descomposición de algunos ingredientes activos puede acelerarse mediante algunos excipientes tales como lactosa, o cuando se exponen al agua. Los ingredientes activos que comprenden aminas primarias o secundarias son particularmente susceptibles a dicha descomposición acelerada. Por consiguiente, la presente invención abarca composiciones farmacéuticas y formas de dosificación que contienen poca lactosa, si es que contienen, u otros mono o disacáridos. Tal como se usa en la presente, la expresión «sin lactosa» significa que la cantidad de lactosa presente, si la hay, es insuficiente para aumentar considerablemente la velocidad de degradación de un ingrediente activo.

Las composiciones sin lactosa de la invención pueden comprender excipientes que son conocidos en la técnica y se enumeran, por ejemplo en la Farmacopea de Estados Unidos (USP) 25-NF20 (2002). En general, las composiciones sin lactosa comprenden ingredientes activos, un aglutinante/relleno y un lubricante en cantidades farmacéuticamente compatibles y farmacéuticamente aceptables. Las formas de dosificación sin lactosa preferidas comprenden ingredientes activos, celulosa microcristalina, almidón gelatinizado previamente y estearato de magnesio.

La presente invención además abarca composiciones farmacéuticas anhidras y formas de dosificación que

- comprenden ingredientes activos, debido a que el agua puede facilitar la degradación de algunos compuestos. Por ejemplo, la adición de agua (por ejemplo, 5 por ciento) es ampliamente aceptada en las técnicas farmacéuticas como un medio para simular la vida útil, es decir, 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, 2d. Ed., Marcel Dekker, NY, NY, 1995, págs. 379-80. En efecto, el agua y el calor aceleran la descomposición de algunos compuestos. Por lo tanto, el efecto del agua en una formulación puede ser de gran importancia ya que la hidratación y/o la humedad se observan comúnmente durante la fabricación, manipulación, envasado, almacenamiento, envío y uso de formulaciones.
- 10 Las composiciones farmacéuticas y las formas de dosificación anhidras de la invención se pueden preparar usando ingredientes que contienen poca humedad o anhidros y condiciones de 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 preferentemente anhidras si se espera el contacto considerable con la humedad y/o humectación durante la fabricación, el envasado y/o el almacenamiento.
- 15 Una composición farmacéutica anhidra debe prepararse y almacenarse de modo que se mantenga su naturaleza anhidra. Por consiguiente, las composiciones anhidras se envasan preferentemente usando materiales conocidos por evitar la exposición al agua de modo que se puedan incluir en kits de formulación adecuados. Algunos ejemplos de empaques adecuados incluyen, de modo no taxativo, láminas herméticamente selladas, plásticos, recipientes para dosis unitarias (por ejemplo, viales), envases de blíster y envases de tiras.
- 20 La invención además abarca composiciones farmacéuticas y formas de dosificación que comprenden uno o más compuestos que reducen la velocidad por medio de la cual se descompondrá un ingrediente activo. Estos compuestos, que se denominan en la presente «estabilizadores», incluyen, entre otros, antioxidantes tales como ácido ascórbico, amortiguadores de pH o amortiguadores de sales.

Al igual que las cantidades y los tipos de excipientes, las cantidades y los tipos específicos de ingredientes activos en una forma de dosificación pueden diferir según factores tales como, entre otros, la vía a través de la cual se administra a los pacientes. Sin embargo, las formas de dosificación típicas de la invención comprenden un compuesto de la invención en una cantidad de entre aproximadamente 0,10 y aproximadamente 500 mg. Las formas de dosificación

- 25 típicas comprenden un compuesto de la invención en una cantidad de aproximadamente 0,1, 1, 2, 5, 7,5, 10, 12,5, 15, 17,5, 20, 25, 50, 100, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450 o 500 mg.
- 30 Las formas de dosificación típicas comprenden el segundo ingrediente activo en una cantidad de entre 1 y aproximadamente 1000 mg, entre aproximadamente 5 y aproximadamente 500 mg, entre aproximadamente 10 y aproximadamente 350 mg o entre aproximadamente 50 y aproximadamente 200 mg. Por supuesto, la cantidad específica del segundo agente activo dependerá del agente específico utilizado, el tipo de cáncer que se esté tratando o controlando, y las cantidades de un compuesto de la invención y cualquier agente activo opcional adicional que se administre simultáneamente al paciente.

40 **4.5.1 FORMAS DE DOSIFICACIÓN ORAL**

Las composiciones farmacéuticas de la invención que son adecuadas para administración oral se pueden presentar como formas de dosificación discretas, tales como, entre otras, comprimidos (p. ej., comprimidos masticables), pastillas, cápsulas y líquidos (p. ej., jarabes saborizados). Dichas formas de dosificación contienen cantidades

45 predeterminadas de ingredientes activos y se pueden preparar a través de procedimientos de farmacia conocidos por los expertos en la técnica. Véase, en general, Remington's Pharmaceutical Sciences, 18.º ed., Mack Publishing, Easton PA (1990).

Las formas de dosificación orales típicas de la invención se preparan mediante la combinación de ingredientes activos

50 en una mezcla profunda con al menos un excipiente según técnicas de composición farmacéuticas convencionales. Los excipientes pueden adoptar una diversidad de formas que dependen de la forma de preparación deseada para la administración. Por ejemplo, los excipientes adecuados para su uso en formas de dosificación líquidas orales o de aerosoles incluyen, de modo no taxativo, agua, glicoles, aceites, alcoholes, agentes saborizantes, conservantes y agentes colorantes. Algunos ejemplos de excipientes adecuados para su uso en formas de dosificación orales sólidas

55 (por ejemplo, polvos, comprimidos, cápsulas y pastillas) incluyen, de modo no taxativo, almidones, azúcares, celulosa microcristalina, diluyentes, agentes de granulación, lubricantes, aglutinantes y agentes de desintegración. Debido a su facilidad de administración, los comprimidos y cápsulas representan las formas de dosis unitaria oral más ventajosa, en cuyo caso se emplean excipientes sólidos. Si se desea, los comprimidos se pueden revestir por técnicas convencionales acuosas o no acuosas. Dichas formas de dosificación se pueden preparar mediante cualquiera de los

60 procedimientos de farmacia. En general, las composiciones farmacéuticas y las formas de dosificación se preparan

mediante una mezcla uniforme y profunda del ingrediente activo con vehículos líquidos o vehículos sólidos divididos finamente, o ambos, y a continuación, si fuera necesario, mediante el moldeado del producto en la presentación deseada.

- 5 Por ejemplo, se puede preparar un comprimido mediante compresión o moldeado. Se pueden preparar comprimidos mediante compresión en una máquina adecuada de los ingredientes activos en una forma de flujo libre tal como polvo o gránulos, opcionalmente mezclado con un excipiente. Los comprimidos moldeados se pueden elaborar mediante moldeo en una máquina adecuada de una mezcla del compuesto en polvo humedecido con un diluyente líquido inerte.
- 10 Algunos ejemplos de excipientes que pueden utilizarse en las formas de dosificación orales de la invención incluyen, entre otros, aglutinantes, rellenos, desintegrantes y lubricantes. Los aglutinantes adecuados para su uso en composiciones farmacéuticas y formas de dosificación incluyen, entre otros, almidón de maíz, almidón de papa u otros almidones, gelatina, gomas naturales y sintéticas tales como acacia, alginato de sodio, ácido algínico, otros alginatos, tragacanto en polvo, goma guar, celulosa y sus derivados (por ejemplo, etilcelulosa, acetato de celulosa,
- 15 carboximetilcelulosa de calcio, carboximetilcelulosa de sodio), polivinilpirrolidona, metilcelulosa, almidón pregelatinizado, hidroxipropil metilcelulosa (por ejemplo, n.º 2208, 2906, 2910), celulosa microcristalina y mezclas de estos.

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

25 Algunos ejemplos de rellenos adecuados para su uso en las composiciones farmacéuticas y formas de dosificación descritas en la presente incluyen, entre otros, talco, carbonato de calcio (por ejemplo, gránulos o polvo), celulosa microcristalina, celulosa en polvo, dextratos, caolín, manitol, ácido salicílico, sorbitol, almidón, almidón pregelatinizado y mezclas de estos. El aglutinante o relleno en las composiciones farmacéuticas de la invención se encuentra presente típicamente en entre aproximadamente el 50 y aproximadamente el 99 por ciento en peso de la composición
 30 farmacéutica o forma de dosificación.

Los desintegrantes se utilizan en las composiciones de la invención para proporcionar comprimidos que se desintegran cuando se exponen a un ambiente acuoso. Los comprimidos que contienen demasiados desintegrantes pueden desintegrarse durante el almacenamiento, mientras que los que contienen muy poco pueden no desintegrarse a la
 35 velocidad deseada o en las condiciones deseadas. Por lo tanto, se debe utilizar una cantidad suficiente de desintegrante que no sea muy poca ni demasiada para alterar de manera perjudicial la liberación de los ingredientes activos para formar las formas de dosificación orales sólidas de la invención. La cantidad de desintegrante utilizado varía según el tipo de formulación y es fácilmente discernible por los expertos en la técnica. Las composiciones farmacéuticas típicas comprenden entre aproximadamente 0,5 y aproximadamente 15 por ciento en peso de desintegrante, preferentemente entre aproximadamente 1 y aproximadamente 5 por ciento en peso de desintegrante.
 40

Los desintegrantes que se pueden utilizar en composiciones farmacéuticas y formas de dosificación de la invención incluyen, entre otros, agar-agar, ácido algínico, carbonato de calcio, celulosa microcristalina, croscarmelosa de sodio, crospovidona, polacrilina potásica, glicolato de almidón de sodio, almidón de papa o tapioca, otros almidones, almidón pregelatinizado, otros almidones, arcillas, otras alginas, otras celulosas, gomas y mezclas de estos.

45 Los lubricantes que se pueden utilizar en las composiciones farmacéuticas y formas de dosificación de la invención incluyen, entre otros, estearato de calcio, estearato de magnesio, aceite mineral, aceite mineral ligero, glicerina, sorbitol, manitol, polietilenglicol, otros glicoles, ácido esteárico, laurilsulfato de sodio, talco, aceite vegetal hidrogenado (por ejemplo, aceite de maní, aceite de semilla de algodón, aceite de girasol, aceite de sésamo, aceite de oliva, aceite de maíz y aceite de soja), estearato de zinc, oleato de etilo, laureato de etilo, agar o mezclas de estos. Otros lubricantes
 50 incluyen, por ejemplo, un gel de sílice siloide (AEROSIL200, fabricado por W.R. Grace Co. of Baltimore, MD), un aerosol coagulado de sílice sintético (comercializado por Degussa Co. de Piano, TX), CAB-O-SIL (un producto de dióxido de silicio pirogénico comercializado por Cabot Co. de Boston, MA) y mezclas de estos. Si se utilizan, los lubricantes se utilizan típicamente en una cantidad menor que alrededor de 1 por ciento en peso de las composiciones farmacéuticas o formas de dosificación a las cuales se incorporan.
 55

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

4.5.2 FORMAS DE DOSIFICACIÓN DE LIBERACIÓN CONTROLADA

60

Los ingredientes activos de la invención se pueden administrar a través de medios de liberación controlada o mediante dispositivos de administración que son conocidos por los expertos en la técnica. Algunos ejemplos incluyen, entre otros, los descritos en las patentes estadounidenses 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 y 5.733.566. Estas formas de dosificación se pueden utilizar para proporcionar liberación controlada de uno o más ingredientes activos usando, por ejemplo, hidroxipropilmetilcelulosa, otras matrices poliméricas, geles, membranas permeables, sistemas osmóticos, recubrimientos de capas múltiples, micropartículas, liposomas, microsferas o una combinación de estos para proporcionar el perfil de liberación deseada en diversas proporciones. Las formulaciones de liberación controlada adecuadas conocidas por los expertos en la técnica, incluidas las que se describen en la presente, se pueden seleccionar fácilmente para uso con los ingredientes activos de la invención. Por lo tanto, la invención abarca formas de dosificación unitarias únicas para administración oral tales como comprimidos, cápsulas, cápsulas gel, y comprimidos oblongos, las cuales se pueden adaptar para liberación controlada o inmediata.

Los productos farmacéuticos de liberación controlada tienen un fin común de mejorar la terapia de fármaco por sobre lo logrado por sus contrapartes no controladas. De forma ideal, el uso de una preparación de liberación controlada diseñada de manera óptima en el tratamiento médico se caracteriza por un uso mínimo de sustancia del fármaco para curar o controlar la afección en un mínimo de tiempo. Las ventajas de las formulaciones de liberación controlada incluyen actividad extendida del fármaco, reducción de la frecuencia de dosificación y aumento del cumplimiento del paciente. De manera adicional, las formulaciones de liberación controlada se pueden utilizar para afectar el momento de inicio de la acción u otras características, tales como el nivel en sangre del fármaco y por lo tanto puede afectar la aparición de efectos secundarios (por ejemplo, adversos).

La mayoría de las formulaciones de liberación controlada está diseñada para liberar inicialmente una cantidad de fármaco (ingrediente activo) que inmediatamente produce el efecto terapéutico deseado, y libera de forma gradual y continua otras cantidades de fármaco para mantener este nivel de efecto terapéutico o profiláctico por un período de tiempo prolongado. Para mantener este nivel de fármaco constante en el cuerpo, el fármaco debe liberarse de la forma de dosificación a una velocidad que reemplazará la cantidad de fármaco que se metaboliza y excreta del cuerpo. La liberación controlada de un ingrediente activo se puede estimular mediante diversas condiciones que incluyen, de modo no taxativo, pH, temperatura, enzimas, agua u otras condiciones o compuestos fisiológicos.

4.5.3 FORMAS DE DOSIFICACIÓN PARENTERALES

Las formas de dosificación parenteral pueden administrarse a los pacientes mediante varias vías que incluyen, de modo no taxativo, subcutánea, intravenosa (incluida la inyección de bolo), intramuscular e intraarterial. Debido a que su administración normalmente evita las defensas naturales de los pacientes contra los contaminantes, las formas de dosificación parenterales son preferentemente estériles o capaces de ser esterilizadas antes de su administración a un paciente. Algunos ejemplos de formas de dosis parenteral incluyen, entre otros, 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 se pueden utilizar para proporcionar formas de dosificación parenterales de la invención son conocidos por los expertos en la técnica. Algunos ejemplos incluyen, entre otros: agua para inyección USP; vehículos acuosos tales como, pero sin limitación, Inyección de Cloruro Sódico, Inyección de Ringer, Inyección de Dextrosa, Inyección de Dextrosa y Cloruro Sódico, e Inyección de Ringer con Lactato; vehículos miscibles en 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 semilla de algodón, aceite de cacahuete, aceite de sésamo, oleato de etilo, miristato de isopropilo y benzoato de bencilo.

Los compuestos que aumentan la solubilidad de uno o más de los ingredientes activos descritos en la presente también pueden incorporarse a las formas de dosificación parenterales de la invención. Por ejemplo, la ciclodextrina y sus derivados se pueden utilizar para aumentar la solubilidad de un compuesto inmunomodulador de la invención y sus derivados. Véase, p. ej., la patente estadounidense N.º 5.134.127.

4.5.4 FORMAS DE DOSIFICACIÓN TÓPICAS Y POR MUCOSAS

Las formas de dosificación tópicas y por mucosas de la invención incluyen, de modo no taxativo, pulverizadores, aerosoles, soluciones, emulsiones, suspensiones, colirios u otras preparaciones oftálmicas, u otras formas conocidas por los expertos en la técnica. Véase, p. ej., Remington's Pharmaceutical Sciences, 16.º y 18.º eds., Mack Publishing, Easton PA (1980 & 1990); e Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms, 4.º ed., Lea & Febiger, Filadelfia (1985).

Las formas de dosificación adecuadas para tratar los tejidos mucosos dentro de la cavidad oral pueden formularse

como enjuagues bucales o geles orales.

Los excipientes adecuados (por ejemplo, vehículos y diluyentes) y otros materiales que se pueden utilizar para proporcionar las formas de dosificación tópicas y por mucosas de la presente invención son conocidos por los expertos en las técnicas farmacéuticas y dependen del tejido particular al cual se aplicará la composición farmacéutica o la forma de dosificación determinada. Considerando este hecho, los excipientes típicos incluyen, entre otros, agua, acetona, etanol, etilenglicol, propilenglicol, butano-1,3-diol, miristato de isopropilo, palmitato de isopropilo, aceite mineral, y mezclas de estos para formar soluciones, emulsiones o geles, que son no tóxicos y farmacéuticamente aceptables. También se pueden agregar humectantes a las composiciones farmacéuticas o formas de dosificación, si se desea. En la técnica se conocen ejemplos de dichos ingredientes adicionales. Véase, p. ej., Remington's Pharmaceutical Sciences, 16.º y 18.º ed., Mack Publishing, Easton PA (1980 y 1990).

También es posible ajustar el pH de una composición farmacéutica o forma de dosificación para mejorar la administración de uno o más ingredientes activos. De manera similar, es posible ajustar la polaridad de un portador solvente, su resistencia iónica o su tonicidad para mejorar la administración. También pueden agregarse compuestos, tales como estearatos, a las composiciones farmacéuticas o formas de dosificación para alterar de forma beneficiosa la hidrofiliidad o lipofiliidad de uno o más de los ingredientes activos para mejorar la administración. En este contexto, los estearatos pueden servir como un vehículo lipídico para la formulación, como un agente emulsionante o tensioactivo, y como un agente para potenciar la administración o la penetración. Pueden utilizarse diferentes sales, hidratos o solvatos de los ingredientes activos para ajustar adicionalmente las propiedades de la composición resultante.

4.6 KITS

En una realización, los ingredientes activos de la invención, preferentemente, no se administran a un paciente al mismo tiempo o mediante la misma vía de administración. Por lo tanto, la presente invención abarca kits que, cuando son utilizados por el profesional médico, pueden simplificar la administración de cantidades apropiadas de los ingredientes activos a un paciente.

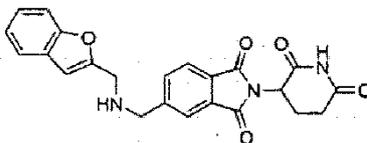
Un kit de la invención comprende una forma de dosificación de un compuesto de la invención. Los kits comprendidos por la presente invención además pueden comprender ingredientes activos adicionales tales como oblimersen (Genasense®), melfalán, G-CSF, GM-CSF, EPO, topotecán, dacarbazina, irinotecán, taxotere, IFN, inhibidor de COX-2, pentoxifilina, ciprofloxacina, dexametasona, IL2, IL8, IL18, Ara-C, vinorelbina, isotretinoín, ácido 13 cis-retinoico o un mutante farmacológicamente activo o derivado de este, o una combinación de estos. Algunos ejemplos de los ingredientes activos adicionales incluyen, entre otros, los que se describen en la presente en otra parte (véase, p. ej., la sección 4.3).

Los kits de la invención además pueden comprender dispositivos que se utilizan para administrar los ingredientes activos. Algunos ejemplos de estos dispositivos incluyen, de modo no taxativo, jeringas, bolsas de goteo, parches e inhaladores.

Los kits de la invención además pueden comprender células o sangre para trasplante así como vehículos farmacéuticamente aceptables que pueden utilizarse para administrar uno o más ingredientes activos. Por ejemplo, si se proporciona un principio activo en una forma sólida que debe reconstituirse para administración parenteral, el kit puede comprender un recipiente sellado de un vehículo adecuado donde el principio activo puede disolverse para formar una solución estéril libre de partículas que es adecuada para 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 Dextrosa y Cloruro Sódico, e Inyección de Ringer con Lactato; vehículos miscibles en 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 semilla de algodón, aceite de cacahuete, aceite de sésamo, oleato de etilo, miristato de isopropilo y benzoato de bencilo.

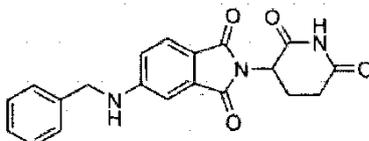
5. EJEMPLOS

5.1 5-[(BENZOFURAN-2-ILMETIL)-AMINO]-METIL}-2-(2,6-DIOXO-PIEPEREDIN-3-IL)-ISOINDOL-1,3-DIONA
(como referencia)



A una mezcla de clorhidrato de 5-aminometil-2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-isoindol-1,3-diona (0,97 g, 3,0 mmol) en CH₂Cl₂ (20 mL), se le agregaron diisopropiletamina (0,52 mL, 3,0 mmol), 2-benzofurancarboxaldehído (0,36 mL, 3,0 mmol) y ácido acético glacial (0,17 mL, 3,0 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 2 horas. Se le agregó triacetoxiborohidruro de sodio (1,27 g, 6,0 mmol), y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante la noche. Se le agregó agua (20 mL) para inactivar la reacción y se extrajo la mezcla con CH₂Cl₂ (2 x 50 mL). Se lavó la capa orgánica con HCl acuoso diluido (2 x 150 mL) y agua (2 x 150 mL), se secó (MgSO₄) y se evaporó al vacío. Se cromatografió el residuo utilizando un gradiente de acetato de etilo-hexanos, eluyendo los 0,38 g del producto a 83:17 acetato de etilo-hexanos, en 30 % de rendimiento; mp 133-135 °C; HPLC, Waters Xterra RP18, 3,9 X 150 mm, 5 µm, 1 mL/min, 240 nm, 40/60 CH₃CN/0,1 %HCO₂(NH₄), 5,11 min (98,22 %); ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 2,04 -2,10 (m, 1H), 2,50-2,63 (m, 2H), 2,84-2,96 (m, 1H), 3,20 (br, 1H), 3,85 (s, 2H), 3,94 (s, 2H), 5,14 (dd, J = 12,6 Hz, 5,1 Hz, 1H), 6,73 (s, 1H), 7,17-7,27 (m, 2H), 7,48-7,58 (m, 2H), 7,84 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 7,93 (s, 1H), 11,12 (s, 1H); ¹³C NMR (DMSO-*d*₆) δ 22,0, 30,9, 45,0, 48,9, 51,5, 103,6, 110,8, 120,7, 122,6, 123,2, 123,6, 128,2, 129,6, 131,4, 134,1, 148,8, 154,1, 157,3, 167,1, 167,2, 169,8, 172,7; Anal. calc. para C₂₃H₁₉N₃O₅: C, 66,18; H, 4,59; N, 10,07. Encontrado: C, 66,02; H, 4,27; N, 9,94.

5.2 5-BENCILAMINO-2-(2,6-DIOXO-PIPERIDIN-3-IL)-ISOINDOL-1,3-DIONA (como referencia)



20

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

25

Etapa 2: Una mezcla de éster dimetílico de ácido 4-amino-ftálico (0,84 g, 4,0 mmol), benzaldehído (0,81 mL, 8,0 mmol) y ácido acético (1,37 mL, 24,0 mmol) en CH₂Cl₂ (40 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se le agregó triacetoxiborohidruro de sodio (2,54 g, 12,0 mmol), y se agitó la mezcla durante la noche. Se diluyó la mezcla de reacción con CH₂Cl₂ (20 mL), se lavó con agua (2 x 100 mL), bicarbonato de sodio saturado (1 x 100 mL), y salmuera (1 x 100 mL), se secó (MgSO₄) y se evaporó al vacío. Se cromatografió el aceite resultante utilizando un gradiente de acetato de etilo-hexanos, eluyendo el producto a 20:80 de acetato de etilo-hexanos, 1,1 g de éster dimetílico de ácido 4-bencilamino-ftálico, con un rendimiento del 93 %; ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 3,70 (s, 3H), 3,74 (s, 3H), 4,36 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 6,57-6,69 (m, 2H), 7,22-7,39 (m, 6H), 7,60 (d, J = 8,4 Hz, 1H).

30

35

Etapa 3: Se sometió a reflujo una mezcla de éster dimetílico de ácido 4-bencilamino-ftálico (1,11 g, 3,71 mmol) e hidróxido de sodio 3N (50 mL) en etanol (100 mL) durante una hora. Se enfrió la mezcla de reacción a temperatura ambiente y se retiró el disolvente al vacío. Se disolvió el residuo en agua (100 mL), se lavó con CH₂Cl₂ (2 x 100 mL), se acidificó (HCl) y se extrajo la mezcla resultante con acetato de etilo (2 x 100 mL). Se lavaron los extractos orgánicos combinados con agua (2 x 100 mL), se secaron (MgSO₄) y se evaporaron al vacío. Se agitó el sólido resultante en éter durante 2 horas. Se filtró el sólido y se secó, lo que proporcionó 0,50 g de ácido 4-bencilamino-ftálico, con un rendimiento del 74 %; ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 4,35 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 6,59-6,62 (m, 2H), 7,10-7,34 (m, 6H), 7,54-7,57 (m, 1H), 12,48 (br, 2H).

40

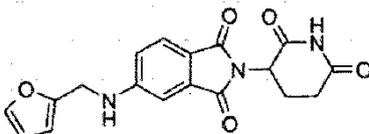
45

Etapa 4: Se calentó una mezcla de ácido 4-bencilamino-ftálico (0,47 g, 1,7 mmol) y clorhidrato de *rac*-α-aminoglutarimida (0,29 g, 1,7 mmol) en piridina (10 mL) a reflujo durante la noche. Se enfrió la mezcla de reacción a temperatura ambiente y se retiró el disolvente al vacío. Se dividió el residuo entre acetato de etilo (150 mL) y HCl acuoso diluido (150 mL). Se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo (100 mL). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con HCl acuoso diluido (2 x 150 mL) y agua (2 x 150 mL) y se retiró el disolvente al vacío. Se cromatografió el residuo utilizando un gradiente de metanol-CH₂Cl₂, eluyendo el producto a 2:98 de metanol-CH₂Cl₂. El sólido así obtenido se agitó en éter durante 30 minutos y se filtró, se lavó con éter adicional y se secó, lo que proporcionó 0,49 g del producto como un sólido amarillo, 78 % de rendimiento; mp 239-241 °C; HPLC, Waters Symmetry C-18, 3,9 x

50

150 mm, 5 μ m, 1 mL/min, 240 nm, 40/60 CH₃CN/0,1 % H₃PO₄, 9,15 (95,32%); ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 1,94-2,01 (m, 1H), 2,43-2,59 (m, 2H), 2,81-2,93 (m, 1H), 4,46 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 5,02 (dd, J = 12,9 Hz, J = 5,4 Hz, 1H), 6,89 (dd, J = 8,4 Hz, J = 1,8 Hz, 1H), 6,96 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,23-7,33 (m, 1H), 7,35 (d, J = 4,2 Hz, 4H), 7,56 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,71 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 11,06 (s, 1H); ¹³C NMR (DMSO-*d*₆) δ 22,2, 30,9, 45,9, 48,6, 105,7, 115,9, 116,5, 125,0, 127,0, 127,1, 128,5, 134,0, 138,6, 154,2, 167,1, 167,6, 170,1, 172,8; Anal. calc. para C₂₀H₁₇N₃O₄+ 0,1 H₂O: C, 65,78; H, 4,75; N, 11,51. Encontrado: C, 65,49; H, 4,71; N, 11,45.

5.3 2-(2,6-DIOXO-PIPEREDIN-3-IL)-5-[(FURAN-2-ILMETIL)-AMINO]-ISOMOLI-1,3-DIONA (como referencia)



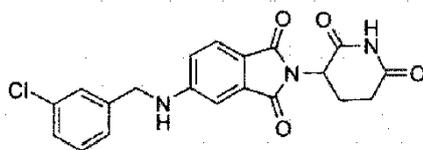
10

Etapa 1: Una mezcla de éster dimetílico de ácido 4-amino-ftálico (0,84 g, 4,0 mmol), 2-furaldehído (0,66 mL, 8,0 mmol) y ácido acético (1,37 mL, 24,0 mmol) en CH₂Cl₂ (40 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se le agregó triacetoxiborohidruro de sodio (2,54 g, 12,0 mmol), y se agitó la mezcla durante la noche. Se diluyó la mezcla de reacción con CH₂Cl₂ (20 mL), se lavó con agua (2 x 100 mL), bicarbonato de sodio saturado (100 mL), y salmuera (100 mL), se secó (MgSO₄) y se evaporó al vacío. Se cromatografió el aceite resultante utilizando un gradiente de acetato de etilo-hexanos, eluyendo el producto a 40:60 de acetato de etilo-hexanos, 1,11 g de éster dimetílico de ácido 4-[(furan-2-ilmetil)-amino]-ftálico, con un rendimiento del 96 %; ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 3,71 (s, 3H), 3,76 (s, 3H), 4,34 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 6,27-6,40 (m, 2H), 6,62-6,78 (m, 2H), 7,18 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 7,59-7,64 (m, 2H).

Etapa 2: Se sometió a reflujo una mezcla de éster dimetílico de ácido 4-[(furan-2-ilmetil)-amino]-ftálico (1,11 g, 3,84 mmol) e hidróxido de sodio 3N (50 mL) en etanol (100 mL) durante una hora. Se enfrió la mezcla de reacción a temperatura ambiente y se retiró el disolvente al vacío. Se disolvió el residuo en agua (100 mL), se lavó con CH₂Cl₂ (2 x 100 mL) y se acidificó (HCl). Se extrajo la mezcla resultante con acetato de etilo (2 x 100 mL), se lavó la fase orgánica con agua (2 x 100 mL), se secó (MgSO₄) y se evaporó. Se agitó el sólido resultante en éter durante 2 horas. Se filtró el sólido para dar los 0,44 g de ácido 4-[(furan-2-ilmetil)-amino]-ftálico, con un rendimiento del 44 %; ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 4,33 (d, J = 5,1 Hz, 2H), 6,31 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 6,39 (dd, J = 3,0 Hz, 1,8 Hz, 1H), 6,65-6,71 (m, 2H), 7,00 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 7,57-7,60 (m, 2H), 12,51 (br, 2H).

Etapa 3: Se calentó una mezcla de ácido 4-[(furan-2-ilmetil)-amino]-ftálico (0,43 g, 1,7 mmol) y clorhidrato de *rac*- α -aminoglutarimida (0,27 g, 1,7 mmol) en piridina (10 mL) a reflujo durante la noche. Se enfrió la mezcla de reacción a temperatura ambiente y se retiró el disolvente al vacío. Se dividió el residuo entre acetato de etilo (150 mL) y HCl acuoso diluido (150 mL). Se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo (100 mL). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con HCl acuoso diluido (2 x 150 mL) y agua (2 x 150 mL) y se retiró el disolvente al vacío. Se cromatografió el residuo utilizando un gradiente de metanol-CH₂Cl₂, eluyendo el producto a 4:96 de metanol-CH₂Cl₂. Se agitó el sólido resultante en éter durante la noche. Se filtró el sólido, se lavó con éter adicional y se secó. Se purificó mediante HPLC preparativa utilizando un isocrat de acetonitrilo-agua, se eluyó el producto a 45:55 acetonitrilo:agua y se obtuvieron los 0,24 g del producto como un sólido amarillo, con un rendimiento del 41 %; mp 143-145 °C; HPLC, Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 mm, 5 μ m, 1 mL/min, 240 nm, 40/60 CH₃CN/0,1 % H₃PO₄, 4,96 (96,16 %); ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 1,96-2,03 (m, 1H), 2,44-2,60 (m, 2H), 2,82-2,94 (m, 1H), 4,44 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 5,03 (dd, J = 12,6 Hz, J = 5,1 Hz, 1H), 6,35-6,42 (m, 2H), 6,94-7,07 (m, 2H), 7,53-7,61 (m, 3H), 11,06 (s, 1H); ¹³C NMR (DMSO-*d*₆) δ 22,2, 30,9, 39,3, 48,6, 105,7, 107,5, 110,4, 116,0, 116,8, 124,9, 134,0, 142,5, 151,8, 154,0, 167,1, 167,6, 170,1, 172,8; Anal. calc. para C₁₈H₁₅N₃O₅+0,1 H₂O: C, 60,88; H, 4,31; N, 11,83. Encontrado: C, 60,58; H, 3,87; N, 11,59.

5.4 5-(3-CLORO-BENCILAMINO)-2-(2,6-DIOXO-PIPERIDIN-3-IL). ISOINDOL-1,3-DIONA (como referencia)



45

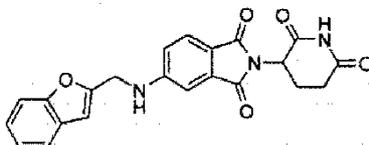
Etapa 1: Una mezcla de éster dimetílico de ácido 4-amino-ftálico (0,84 g, 4,0 mmol), 3-cloro-benzaldehído (0,91 mL, 8,0 mmol) y ácido acético (1,37 mL, 24,0 mmol) en CH₂Cl₂ (40 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se le agregó triacetoxiborohidruro de sodio (2,54 g, 12,0 mmol), y se agitó la mezcla durante la noche. Se diluyó la mezcla de reacción con CH₂Cl₂ (20 mL), se lavó con agua (2 x 100 mL), bicarbonato de sodio saturado

(100 mL), y salmuera (100 mL), se secó (MgSO_4) y se evaporó. Se cromatografió el aceite resultante utilizando un gradiente de acetato de etilo-hexanos, eluyendo el producto a 35:65 de acetato de etilo-hexanos, 1,10 g de éster dimetílico de ácido 4-(3-cloro-bencilamino)-ftálico, con un rendimiento del 82%; $^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ 3,71 (s, 3H), 3,75 (s, 3H), 4,39 (d, $J = 6,0$ Hz, 2H), 6,66-6,70 (m, 2H), 7,28-7,39 (m, 5H), 7,61 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H).

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

10 **Etapa 3:** Se calentó una mezcla de ácido 4-(3-cloro-bencilamino)-ftálico (0,97 g, 3,2 mmol) y clorhidrato de *rac*- α -aminoglutarimida (0,52 g, 3,2 mmol) en piridina (20 mL) a reflujo durante la noche. Se enfrió la mezcla de reacción a temperatura ambiente y se retiró el disolvente al vacío. Se dividió el residuo entre acetato de etilo (150 mL) y HCl acuoso diluido (150 mL). Se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo (100 mL). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con HCl acuoso diluido (2 x 150 mL) y agua (2 x 150 mL) y se retiró el disolvente al vacío. Se cromatografió el residuo utilizando un gradiente de metanol- CH_2Cl_2 , eluyendo el producto a 5:95 de metanol- CH_2Cl_2 . Se agitó el sólido resultante en metanol (5 mL) durante la noche. Se filtró el sólido, se lavó con metanol adicional y se secó para dar 0,96 g del producto como un sólido amarillo, con un rendimiento del 76%; mp 250-252 °C; HPLC, Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 mm, 5 μm , 1 mL/min, 240 nm, 50/50 $\text{CH}_3\text{CN}/0,1$ % H_3PO_4 , 6,46 (99,41%); $^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ 1,95-2,03 (m, 1H), 2,42-2,59 (m, 2H), 2,81-2,93 (m, 1H), 4,49 (d, $J = 6,0$ Hz, 2H), 5,02 (dd, $J = 12,9$ Hz, $J = 5,4$ Hz, 1H), 6,88-6,98 (m, 2H), 7,30-7,42 (m, 4H), 7,58 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,72 (t, $J = 6,0$ Hz, 1H), 11,06 (s, 1H); $^{13}\text{C NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ 22,1, 30,9, 45,2, 48,6, 105,7, 116,0, 116,8, 125,1, 125,7, 126,9, 127,0, 130,4, 133,2, 134,1, 141,5, 154,0, 167,0, 167,5, 170,1, 172,8; Anal. calc. para $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{N}_3\text{O}_4\text{Cl} + 0,15$ H_2O : C, 59,98; H, 4,10; N, 10,49. Encontrado: C, 25 59,61; H, 3,84; N, 10,36.

5.5 5-[(BENZOFURAN-2-ILMETIL)-AMINO]-2-(2,6-DIOXO-PIPERIDIN-3-IL)-ISOINDOL-1,3-DIONA (como referencia)



30

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

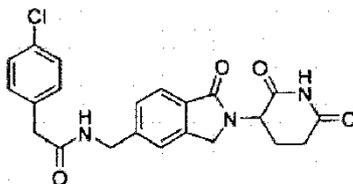
40 **Etapa 2:** Se sometió a reflujo una mezcla de éster dimetílico de ácido 4-[(benzofuran-2-ilmetil)-amino]-ftálico (0,89 g, 3,30 mmol) e hidróxido de sodio 3N (50 mL) en etanol (100 mL) durante una hora. Se enfrió la mezcla de reacción a temperatura ambiente y se retiró el disolvente al vacío. Se disolvió el residuo en agua (100 mL), se lavó con CH_2Cl_2 (2 x 100 mL) y se acidificó (HCl). Se extrajo la mezcla resultante con acetato de etilo (2 x 100 mL) y se lavaron las capas orgánicas combinadas con agua (2 x 100 mL), se secó (MgSO_4) y se evaporó, lo que proporcionó 0,80 g de ácido 4-[(benzofuran-2-ilmetil)amino]-ftálico, con un rendimiento del 98%; $^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ 4,54 (d, $J = 4,5$ Hz, 2H), 6,71-6,77 (m, 3H), 7,18-7,29 (m, 3H), 7,51-7,61 (m, 3H), 12,52 (br, 2H).

45 **Etapa 3:** Se calentó una mezcla de ácido 4-[(benzofuran-2-ilmetil)amino]-ftálico (0,80 g, 2,6 mmol) y clorhidrato de *rac*- α -aminoglutarimida (0,42 g, 2,6 mmol) en piridina (20 mL) a reflujo durante la noche. Se enfrió la mezcla de reacción a temperatura ambiente y se retiró el disolvente al vacío. Se dividió el residuo entre acetato de etilo (150 mL) y HCl acuoso diluido (150 mL). Se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo (100 mL). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con HCl acuoso diluido (2 x 150 mL) y agua (2 x 150 mL) y se retiró el disolvente al vacío. Se cromatografió el residuo utilizando un gradiente de metanol- CH_2Cl_2 , eluyendo el producto a 5:95 de metanol- CH_2Cl_2 . Se agruparon las fracciones adecuadas y se trataron con carbono decolorante (1,5 g), se filtraron a través de Celite y se evaporaron para dar 0,68 g del producto como un sólido amarillo, con un rendimiento del 66%; mp 259-261 °C; HPLC, Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 mm, 5 μm , 1 mL/min, 240 nm, 50/50 $\text{CH}_3\text{CN}/0,1$ % H_3PO_4 , 5,14 (99,16 %); $^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-$

55

d_6) δ 1,95-2,01 (m, 1H), 2,43-2,60 (m, 2H), 2,81-2,93 (m, 1H), 4,66 (d, $J = 6,0$ Hz, 2H), 5,03 (dd, $J = 12,9$ Hz, $J = 5,4$ Hz, 1H), 6,81 (s, 1H), 7,01 (dd, $J = 8,4$ Hz, $J = 2,1$ Hz, 1H), 7,12 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 7,18-7,29 (m, 2H), 7,52-7,61 (m, 3H), 7,72 (t, $J = 5,7$ Hz, 1H), 11,06 (s, 1H); ^{13}C NMR (DMSO- d_6) δ 22,2, 30,9, 48,6, 104,0, 105,8, 110,9, 116,1, 117,1, 120,9, 122,8, 124,0, 125,0, 127,9, 134,0, 153,9, 154,2, 155,1, 167,1, 167,5, 170,1, 172,8; Anal. calc. para $\text{C}_{22}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_5 + 0,1$ H_2O : C, 65,21; H, 4,28; N, 10,37. Encontrado: C, 65,07; H, 4,29; N, 10,32.

5.6 2-(4-CLORO-FENIL)-N-[2-(2,6-DIOXO-PIPERIDIN-3-IL)-1-OXO-2,3-DIHDRO-1H-ISOINDOL-5-ILMETIL]ACETAMIDA (como referencia)



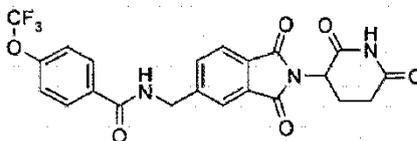
10

Una mezcla de clorhidrato de 3-(5-aminometil-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piperidin-2,6-diona (0,40 g, 1,29 mmol), cloruro de 4-clorofenilacetilo (0,19 mL, 1,29 mmol) y diisopropiletil amina (0,41 mL, 2,37 mmol) en acetonitrilo (20 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 2 días. Se agregó cloruro de 4-clorofenilacetilo (0,04 mL) y se agitó la mezcla de reacción durante 2 horas. Se filtró el sólido, se lavó con acetonitrilo adicional y agua para dar 0,13 g del producto, con un rendimiento del 24 %; mp 264-266 °C; HPLC, Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 mm, 5 μm , 1 mL/min, 240 nm, 40/60 $\text{CH}_3\text{CN}/0,1$ % H_3PO_4 , 3,23 (98,97%); ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 1,96-2,03 (m, 1H), 2,32-2,46 (m, 1H), 2,53-2,63 (m, 1H), 2,86-2,98 (m, 1H), 3,51 (s, 2H), 4,25-4,45 (m, 4H), 5,11 (dd, $J = 13,2$ Hz, $J = 5,1$ Hz, 1H), 7,29-7,42 (m, 6H), 7,67 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 8,67 (t, $J = 6,0$ Hz, 1H), 10,99 (s, 1H); ^{13}C NMR (DMSO- d_6) δ 22,5, 31,2, 41,5, 42,2, 47,1, 51,6, 122,0, 122,9, 127,0, 128,1, 130,4, 130,9, 131,1, 135,3, 142,3, 143,7, 167,9, 169,9, 171,0, 172,9; Anal. Calc. para $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{N}_3\text{O}_4\text{Cl} + 0,2$ H_2O : C, 61,53; H, 4,79; N, 9,78. Encontrado: C, 61,52; H, 4,44; N, 9,40.

20

5.7 N-[2-(2,6-DIOXO-PIPEREDIN-3-IL)-1,3-DIOXO-2,3-DIHDRO-1H-ISOINDOL-5-ILMETIL]-4-TRIFLUOROMETOXIBENZAMIDA (como referencia)

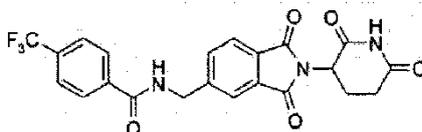
25



Una mezcla de clorhidrato de 5-aminometil-2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-isoindol-1,3-diona (1,0 g, 3,1 mmol), cloruro de 4-trifluorometoxibenzoilo (0,70 g, 3,1 mmol) y trietilamina (0,63 g, 6,2 mmol) en DMF (20 mL) se agitó bajo N_2 a temperatura ambiente durante 1 hora. Se dividió la mezcla entre acetato de etilo (75 mL) y agua (75 mL) y se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo (75 mL). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con agua (3 x 100 mL) y se evaporaron. Se cromatografió el residuo en acetato de etilo, lo que proporcionó 1,1 g del producto, con un rendimiento del 75 %; mp 200-202 °C; HPLC, Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 mm, 5 μm , 1 mL/min, 240 nm, 50/50 $\text{CH}_3\text{CN}/0,1$ % H_3PO_4 , 4,85 (97,90%); ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 2,02-2,10 (m, 1H), 2,46-2,63 (m, 2H), 2,83-2,95 (m, 1H), 4,66 (d, $J = 6,0$ Hz, 2H), 5,15 (dd, $J = 12,9$ Hz, $J = 5,4$ Hz, 1H), 7,48-7,51 (m, 2H), 7,81-7,91 (m, 3H), 8,02-8,05 (m, 2H), 9,34 (t, $J = 6,0$ Hz, 1H), 11,13 (s, 1H); ^{13}C NMR (DMSO- d_6) δ 22,0, 30,9, 42,7, 48,9, 119,9 (q, $J = 255$), 120,7, 122,0, 123,5, 129,6, 129,8, 131,6, 133,0, 133,4, 147,3, 150,4, 165,2, 167,0, 167,1, 169,8, 172,7; Anal. calc. para $\text{C}_{22}\text{H}_{16}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_6$: C, 55,58; H, 3,39; N, 8,84. Encontrado: C, 55,38; H, 3,18; N, 8,69.

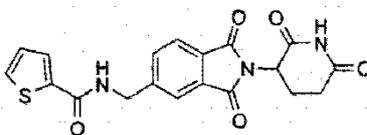
35

5.8 N-[2-(2,6-DIOXO-PIPERIDIN-3-IL)-1,3-DIOXO-2,3-DIHDRO-1H-ISOINDOL-5-ILMETIL]-4-METILBENZAMIDA (como referencia)



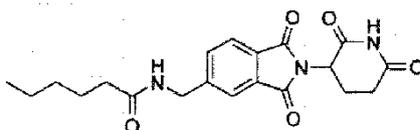
Una mezcla de clorhidrato de 5-aminometil-2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-isoindol-1,3-diona (0,97 g, 3,0 mmol), cloruro de 4-(trifluorometil)-benzoilo (0,45 mL, 3,0 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (1,05 mL, 6,00 mmol) en acetonitrilo (20 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se concentró la mezcla de reacción; y se disolvió el residuo en acetato de etilo (100 mL). Se lavó la fase orgánica con HCl acuoso diluido (2 x 150 mL) y agua (2 x 150 mL), se secó (MgSO₄) y se evaporó al vacío. Se cromatógrafió el residuo utilizando un gradiente de metanol-CH₂Cl₂, eluyendo el producto a 5:95 de metanol-CH₂Cl₂. Se agitó el sólido resultante en éter durante la noche, se filtró y se secó para dar 0,66 g del producto, con un rendimiento del 48 %; mp 168-170 °C; HPLC, Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 mm, 5 µm, 1 mL/min, 240 nm, 40/60 CH₃CN/0,1 % H₃PO₄, 8,49 (95,33%); ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 2,02-2,09 (m, 1H), 2,46-2,63 (m, 2H), 2,84-2,96 (m, 1H), 4,68 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 5,15 (dd, J = 12,6 Hz, J = 5,1 Hz, 1H), 7,71-8,12 (m, 7H), 9,46 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 11,13 (s, 1H); ¹³C NMR (DMSO-*d*₆) δ 22,0, 30,9, 42,7, 49,0, 122,0, 123,6, 123,9 (q, J = 270,8 Hz), 125,4 (q, J = 3,75 Hz), 128,2, 129,9, 131,3 (q, J = 31,5 Hz), 131,6, 133,5, 137,7, 147,2, 165,3, 167,0, 167,1, 169,8, 172,7; Anal. calc. para C₂₂H₁₆N₃O₅F₃: C, 57,52; H, 3,51; N, 9,15. Encontrado: C, 57,27; H, 3,35; N, 9,00.

5.9 [2-(2,6-DIOXO-PIPEREDIN-3-IL)-1,3-DIOXO-2,3-DIHIRO-1H-ISOINDOL-5-ILMETIL]-AMIDA DE ÁCIDO TIOFENO-2-CARBOXÍLICO (como referencia)



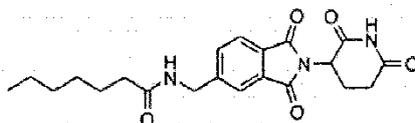
Una mezcla de clorhidrato de 5-aminometil-2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-isoindol-1,3-diona (0,97 g, 3,0 mmol), cloruro de 2-tiufenocarboxilo (0,32 mL, 3,0 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (1,05 mL, 6,00 mmol) en CH₂Cl₂ (20 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 2 días. Se lavó la fase orgánica con HCl acuoso diluido (2 x 50 mL) y agua (2 x 50 mL), se secó (MgSO₄) y se evaporó al vacío. Se cromatógrafió el residuo utilizando un gradiente de metanol-CH₂Cl₂, eluyendo el producto a 3:97 de metanol-CH₂Cl₂. Se agitó el sólido resultante en acetato de etilo durante 1 hora y se filtró para dar 0,69 g del producto, con un rendimiento del 58 %; mp 219-221 °C; HPLC, Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 mm, 5 µm, 1 mL/min, 240 nm, 30/70 CH₃CN/0,1 % H₃PO₄, 5,84 (95,85%); ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 1,99-2,09 (m, 1H), 2,46-2,63 (m, 2H), 2,83-2,95 (m, 1H), 4,62 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 5,15 (dd, J = 12,9 Hz, J = 5,4 Hz, 1H), 7,18 (dd, J = 5,1 Hz, J = 3,6 Hz, 1H), 7,79-7,84 (m, 4H), 7,91 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 9,23 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 11,13 (s, 1H); ¹³C NMR (DMSO-*d*₆) δ 22,0, 30,9, 42,4, 49,0, 121,9, 123,6, 128,0, 128,4, 129,8, 131,2, 131,6, 133,4, 139,3, 147,4, 161,4, 167,0, 167,1, 169,8, 172,7; Anal. calc. para C₁₉H₁₅N₃O₅S: C, 57,42; H, 3,80; N, 10,57. Encontrado: C, 57,49; H, 3,42; N, 10,28.

5.10 [2-(2,6-DIOXO-PIPERIDIN-3-IL)-1,3-DIOXO-2,3-DIHIRO-1H-ISOINDOL-5-ILMETIL]-AMIDA DE ÁCIDO HEXANOICO (como referencia)



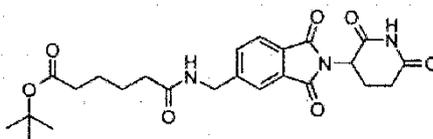
Una mezcla de clorhidrato de 5-aminometil-2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-isoindol-1,3-diona (0,97 g, 3,0 mmol), cloruro de hexanoilo (0,42 mL, 3,0 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (1,05 mL, 6,00 mmol) en THF (20 mL) se agitó a 40 °C durante la noche. Se enfrió la mezcla de reacción a temperatura ambiente y se retiró el disolvente al vacío. Se disolvió el residuo en acetato de etilo (150 mL), se lavó con HCl acuoso diluido (2 x 150 mL) y agua (2 x 150 mL), se secó (MgSO₄) y se evaporó al vacío. Se agitó el residuo en éter (20 mL) durante la noche. Se filtró el sólido resultante y se secó al vacío para dar 0,71 g del producto, con un rendimiento del 61 %; mp 178-180 °C; HPLC, Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 mm, 5 µm, 1 mL/min, 240 nm, 30/70 CH₃CN/0,1 % H₃PO₄, 8,83 (98,70%); ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 0,86 (t, J = 6,6 Hz, 3H), 1,27-1,33 (m, 4H), 1,48-1,58 (m, 2H), 2,02-2,09 (m, 1H), 2,16 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,46-2,63 (m, 2H), 2,83-2,96 (m, 1H), 4,43 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 5,14 (dd, J = 12,9 Hz, J = 5,4 Hz, 1H), 7,72-7,90 (m, 3H), 8,51 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 11,13 (s, 1H); ¹³C NMR (DMSO-*d*₆) δ 13,8, 21,8, 22,0, 24,9, 30,9, 30,9, 35,2, 41,8, 49,0, 121,8, 123,5, 129,7, 131,6, 133,3, 147,8, 167,0, 167,1, 169,8, 172,5, 172,7; Anal. Calc. para C₂₀H₂₃N₃O₅: C, 62,33; H, 6,02; N, 10,90. Encontrado: C, 62,20; H, 5,99; N, 10,84.

5.11 [2-(2,6-DIOXO-PIPERIDIN-3-IL)-1,3-DIOXO-2,3-DIHIRO-1H-ISOINDOL-5-ILMETIL]-AMIDA DE ÁCIDO HEPTANOICO (como referencia)



Una mezcla de clorhidrato de 5-aminometil-2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-isoindol-1,3-diona (0,97 g, 3,0 mmol), cloruro de heptanoilo (0,46 mL, 3,0 mmol) y diisopropiletilamina (1,05 mL, 6,0 mmol) en acetonitrilo (20 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se disolvió el residuo en acetato de etilo (100 mL), se lavó con HCl acuoso diluido (2 x 150 mL) y agua (2 x 150 mL), se secó (MgSO₄) y se evaporó al vacío. Se purificó el residuo mediante HPLC preparativa utilizando un isocrat de 45:65 de acetonitrilo-agua, lo que proporcionó 0,60 g del producto, con un rendimiento del 50 %; mp 141-143 °C; HPLC, Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 mm, 5 µm, 1 mL/min, 240 nm, 50/50 CH₃CN/0,1 % H₃PO₄, 3,99 (98,05 %); ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 0,84 (t, J = 6,6 Hz, 3H), 1,24-1,30 (m, 6H), 1,48-1,54 (m, 2H), 2,02-2,09 (m, 1H), 2,16 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 2,51-2,63 (m, 2H), 2,83-2,96 (m, 1H), 4,43 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 5,14 (dd, J = 5,4, 12,9 Hz, 1H), 7,72-7,89 (m, 3H), 8,50 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 11,12 (s, 1H); ¹³C NMR (DMSO-*d*₆) δ 13,9, 22,0, 25,2, 28,3, 30,9, 31,0, 35,3, 41,8, 49,0, 121,8, 123,4, 129,7, 131,6, 133,3, 147,8, 167,0, 167,1, 169,8, 172,5, 172,7; Anal. Calc. para C₂₁H₂₅N₃O₅ + 0,1 H₂O: C, 62,86; H, 6,33; N, 10,47. Encontrado: C, 62,54; H, 6,21; N, 10,38.

15 **5.12 ÉSTER TERC-BUTÍLICO DE ÁCIDO 5-[[2-(2,6-DIOXO-PIPERIDIN-3-IL)-1,3-DIOXO-2,3-DIHI-DRO-1H-ISOINDOL-5-ILMETIL]-CARBAMOIL]-PENTANOICO** (como referencia)



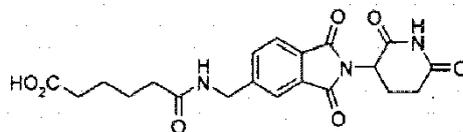
20 **Etapa 1:** A una solución de éster monometílico de ácido adípico (4,8 g, 30 mmol) en DMF (30 mL) se le agregó CDI (4,9 g, 30 mmol) y se agitó la mezcla resultante bajo N₂ a 40 °C durante 1 hora. Se agregaron *t*-butanol (4,4 g, 60 mmol) y DBU (4,6 g, 30 mmol) y se realizó la agitación a 40 °C durante 70 horas. Se vertió la mezcla en éter (100 mL) y se lavó esta mezcla con HOAc ac. al 10 % (100 mL), K₂CO₃ ac. al 10 % (100 mL) y agua (3 x 100 mL), se secó (MgSO₄) y se evaporó, lo que proporcionó 5,1 g de éster metílico de éster terc-butílico de ácido hexanodioico, con un rendimiento del 78 %; ¹H NMR (CDCl₃) δ 1,44 (s, 9H), 1,59-1,67 (m, 4H), 2,21-2,26 (m, 2H), 3,67 (s, 3H).

25 **Etapa 2:** Se agregó hidróxido de litio (0,53 g, 22 mmol) a una solución de éster metílico de éster terc-butílico de ácido hexanodioico (4,8 g, 22 mmol) en 3:1 metanol-agua (80 mL) y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 16 horas. Se evaporó la mezcla al vacío. Se dividió el residuo entre agua (60 mL) y cloruro de metileno (75 mL), y se lavó la fase acuosa con cloruro de metileno (3 x 75 mL) y se evaporó, lo que proporcionó 4,0 g de éster monoter-butílico de ácido hexanodioico, sal de litio; ¹H NMR (D₂O) δ 1,45 (s, 9H), 1,54-1,58 (m, 4H), 2,15-2,20 (m, 2H), 2,25-2,34 (m, 2H).

30 **Etapa 3:** DBU (1,9 g, 12,3 mmol) se agregó a una suspensión agitada de clorhidrato de 5-aminometil-2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-isoindol-1,3-diona (2,5 g, 7,7 mmol) en acetonitrilo (75 mL), lo que produjo la formación de una solución transparente. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 10 minutos, y después se le agregaron éster mono-ter-butílico de ácido hexanodioico, sal de litio (1,9 g, 9,2 mmol) y HOBt (1,2 g, 9,2 mmol), seguido de EDC (2,2 g, 11,6 mmol). Se agitó la mezcla bajo N₂ durante 1 hora y se le agregó DMF (20 mL). Después de agitar durante 16 horas adicionales, se evaporó la mezcla al vacío. Se dividió el residuo entre acetato de etilo (100 mL) y agua (100 mL) y se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo (2 x 100 mL). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con agua (3 x 100 mL) y se evaporaron. Se cromatografió el residuo en sílice y se eluyó con acetato de etilo, lo que proporcionó 2,1 g del producto, con un rendimiento del 58 %; mp 108-110 °C; HPLC, Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 mm, 5 µm, 1 mL/min, 240 nm, 35/65 CH₃CN/0,1 % H₃PO₄, 7,64 (96,65%); ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 1,38 (s, 9H), 1,45-1,55 (m, 4H), 2,02-2,08 (m, 1H), 2,15-2,21 (m, 4H), 2,46-2,63 (m, 2H), 2,83-2,95 (m, 1H), 4,43 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 5,14 (dd, J = 12,9 Hz, J = 5,4 Hz, 1H), 7,72-7,76 (m, 2H), 7,87 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 8,51 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 11,12 (s, 1H); ¹³C NMR (DMSO-*d*₆) δ 22,0, 24,2, 24,6, 27,7,30,9, 34,5, 34,9, 41,9, 49,0, 79,4, 121,9, 123,4, 129,7, 131,6, 133,3, 147,8, 167,0, 167,1, 169,8, 172,1, 172,2, 172,8; Anal. Calc. para C₂₄H₂₉N₃O₇ + 0,2 H₂O: C, 60,67; H, 6,24; N, 8,84. Encontrado: C, 60,60; H, 6,16; N, 8,65.

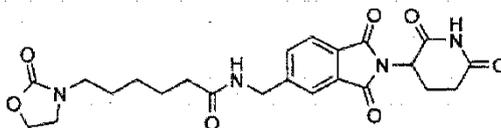
5.13 **ÁCIDO 5-[[2-(2,6-DIOXO-PIPERIDIN-3-IL)-1,3-DIOXO-2,3-DIHI-DRO-1H-ISOINDOL-5-ILMETIL]-CARBAMOIL]-PENTANOICO** (como referencia)

50



Una solución de éster terc-butílico de ácido 5-[[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-yl)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-carbamoyl]-pentanoico (0,85 g, 1,8 mmol) en ácido fórmico (25 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 90 minutos. Se evaporó la mezcla al vacío y se trituro el residuo en éter/acetato de etilo y se filtró, lo que proporcionó 0,66 g, con un rendimiento del 88 %; mp 144-146 °C; HPLC, Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 mm, 5 µm, 1 mL/min, 240 nm, 20/80 CH₃CN/0,1 % H₃PO₄, 4,15 (95,81 %); ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 1,44-1,59 (m, 4H), 2,02-2,09 (m, 1H), 2,16-2,24 (m, 4H), 2,46-2,63 (m, 2H), 2,83-2,95 (m, 1H), 4,43 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 5,14 (dd, J = 12,9 Hz, J = 5,4 Hz, 1H), 7,72-7,77 (m, 2H), 7,87 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,51 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 11,12 (s, 1H), 12,00 (s, 1H); ¹³C NMR (DMSO-*d*₆) δ 22,0, 24,1, 24,7, 30,9, 33,3, 34,9, 41,9, 48,9, 121,9, 123,5, 129,7, 131,6, 133,3, 147,8, 167,0, 167,1, 169,8, 172,2, 172,7, 174,3; Anal. Calc. para C₂₀H₂₁N₃O₇ + 0,2 H₂O: C, 57,33; H, 5,13; N, 10,03. Encontrado: C, 57,33; H, 4,89; N, 9,81.

5.14 [2-(2,6-DIOXO-PIPERIDIN-3-IL)-1,3-DIOXO-2,3-DIHIRO-1H-ISOINDOL-5-IL-METIL]-AMIDA DE ÁCIDO 6-(2-OXO-OXAZOLIDIN-3-IL)-HEXANOICO (como referencia)

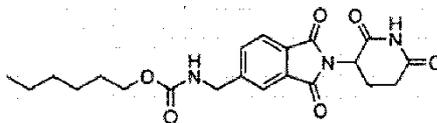


Etapa 1: Una mezcla de 2-oxazolidinona (1,74 g, 20,0 mmol), 6-bromohexanoato de etilo (4,46 g, 20,0 mmol) e hidruo de sodio (0,80 g de una dispersión del 60 %, 20 mmol), en acetonitrilo (10 mL) se calentó a 160 °C en un reactor de microondas durante 15 minutos. Se enfrió la mezcla y se retiró el disolvente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

Etapa 2: Se agregó hidróxido de litio (0,48 g, 20 mmol) al producto bruto de la etapa 1 en 2:1 metanol-agua (30 mL) y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 70 horas. Se evaporó la mezcla al vacío. Se disolvió el residuo en agua (75 mL), se lavó con cloruro de metileno (3 x 75 mL) y se acidificó (HCl). Se extrajo la mezcla resultante con cloruro de metileno (6 x 50 mL) y se secaron los extractos combinados (MgSO₄) y se evaporaron, lo que proporcionó 2,0 g de ácido 6-(2-oxo-oxazolidin-3-il)-hexanoico, con un rendimiento combinado del 49 % en dos etapas; ¹H NMR (CDCl₃) δ 1,36-1,44 (m, 2H), 1,51-1,74 (m, 4H), 2,38 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 3,28 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 3,56 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 4,33 (t, J = 8,0 Hz, 2H).

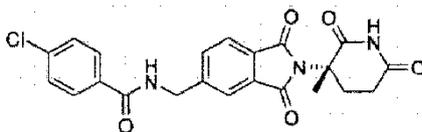
Etapa 3: DBU (1,2 g, 8,1 mmol) se agregó a una suspensión agitada de clorhidrato de 5-aminometil-2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-isoindol-1,3-diona (1,0 g, 3,1 mmol) en acetonitrilo (35 mL), lo que produjo la formación de una solución transparente. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 10 minutos, y después se le agregaron ácido 6-(2-oxo-oxazolidin-3-il)-hexanoico (2,0 g, 10 mmol) y HOBt (0,5 g, 3,7 mmol), seguido de EDC (0,89 g, 4,7 mmol). Después de agitar durante 16 horas adicionales, se evaporó la mezcla al vacío. Se dividió el residuo entre acetato de etilo (50 mL) y agua (100 mL) y se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo (3 x 50 mL). Se evaporaron las capas orgánicas combinadas. Se cromatografió el residuo en sílice, utilizando un gradiente de cloruro de metileno-metanol, eluyendo 0,61 g del producto a 93:7 cloruro de metileno-metanol, con un rendimiento del 42 %; mp 178-180 °C; HPLC, Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 mm, 5 µm, 1 mL/min, 240 nm, 25/75 CH₃CN/0,1 % H₃PO₄, 3,36 (98,33%); ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 1,26-1,28 (m, 2H), 1,43-1,61 (m, 4H), 2,04-2,08 (m, 1H), 2,18 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 2,46-2,63 (m, 2H), 2,83-2,96 (m, 1H), 3,12 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 3,49 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 4,42 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 4,43 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 5,15 (dd, J = 12,9 Hz, J = 5,4 Hz, 1H), 7,72-7,77 (m, 2H), 7,89 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,51 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 11,12 (s, 1H); ¹³C NMR (DMSO-*d*₆) δ 22,0, 24,8, 25,7, 26,4, 30,9, 35,1, 41,9, 43,3, 43,8, 49,0, 61,5, 121,8, 123,5, 129,7, 131,6, 133,3, 147,8, 157,8, 167,0, 167,1, 169,8, 172,4, 172,7; Anal. Calc. para C₂₃H₂₆N₄O₇ + 0,3 H₂O: C, 58,05; H, 5,63; N, 11,77. Encontrado: C, 58,05; H, 5,42; N, 11,62.

5.15 ÉSTER HEXÍLICO DE ÁCIDO [2-(2,6-DIOXO-PIPERIDIN-3-IL)-1,3-DIOXO-2,3-DIHIRO-1H-ISOINDOL-5-ILMETIL]-CARBÁMICO (como referencia)



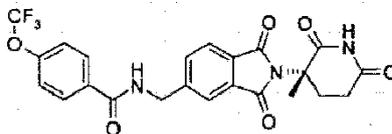
Una mezcla de clorhidrato de 5-aminometil-2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-isoindol-1,3-diona (1,0 g, 3,1 mmol), cloroformiato de hexilo (0,51 g, 3,1 mmol) y trietilamina (0,63 g, 6,2 mmol) en THF (35 mL) se agitó a 40 °C bajo nitrógeno durante 3 horas. Se enfrió la mezcla y se diluyó con acetato de etilo (100 mL), se lavó con agua (3 x 100 mL) y se evaporó. Se cromatografió el residuo en gradiente de cloruro de metileno-metanol, eluyendo el producto a 19:1 de cloruro de metileno-metanol. Se purificó adicionalmente este material mediante HPLC preparativa, utilizando un isocrat de 50-50 de acetonitrilo-agua, y proporcionó 0,40 g como un sólido blanco, con un rendimiento del 31 %; mp 111-113 °C; HPLC, Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 mm, 5 µm, 1 mL/min, 240 nm, 50/50 CH₃CN/0,1 % H₃PO₄, 5,08 (99,11 %); ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 1,11-1,57 (m, 11H), 2,02-2,07 (m, 1H), 2,46-2,63 (m, 2H), 2,84-2,96 (m, 1H), 3,97 (t, J = 8,3 Hz, 2H), 4,35 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 5,15 (dd, J = 12,9 Hz, J = 5,4 Hz, 1H), 7,72-7,77 (m, 2H), 7,84-7,90 (m, 2H), 11,13 (s, 1H); ¹³C NMR (DMSO-*d*₆) δ 13,8, 22,0, 25,0, 28,6, 30,8, 30,9, 43,5, 49,0, 64,0, 121,6, 123,5, 129,8, 131,6, 133,2, 147,9, 156,6, 167,0, 167,1, 169,8, 172,7; Anal. Calc. para C₂₁H₁₅N₃O₆: C, 60,71; H, 6,07; N, 10,11. Encontrado: C, 60,49; H, 6,13; N, 9,91.

5.16 4-CLORO-N-[2-[(3S)-3-METIL-2,6-DIOXO-PIPERIDIN-3-IL]-1,3-DIOXO-2,3-DIHI-DRO-1H-ISOINDOL-5-ILMETIL]-BENZAMIDA (como referencia)

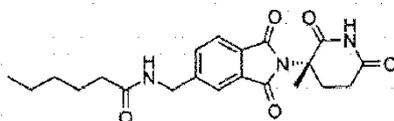


Una mezcla de clorhidrato de 5-aminometil-2-[(3S)-3-metil-2,6-dioxo-piperidin-3-il]-isoindol-1,3-diona (0,40 g, 1,18 mmol), cloruro de 4-clorobenzoilo (0,15 mL, 1,18 mmol) y diisopropiletilamina (0,41 mL, 2,37 mmol) en acetonitrilo (20 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se concentró la mezcla de reacción y se disolvió el residuo en acetato de etilo (100 mL), se lavó con HCl acuoso diluido (2 x 150 mL) y agua (2 x 150 mL), se secó (MgSO₄) y se evaporó al vacío, lo que proporcionó 0,49 g del producto, con un rendimiento del 94 %; mp 163-165 °C; HPLC, Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 mm, 5 µm, 1 mL/min, 240 nm, 50/50 CH₃CN/0,1 % H₃PO₄, 3,38 (98,94%); ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 1,89 (s, 3H), 2,02-2,08 (m, 1H), 2,53-2,60 (m, 2H), 2,63-2,71 (m, 1H), 4,62 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 7,56-7,59 (m, 2H), 7,77-7,83 (m, 3H), 7,90-7,94 (m, 2H), 9,30 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 11,02 (s, 1H); ¹³C NMR (DMSO-*d*₆) δ 21,0, 28,5, 29,1, 42,6, 58,7, 121,6, 123,2, 128,5, 129,2, 129,6, 131,4, 132,6, 133,4, 136,3, 147,2, 165,4, 167,7, 167,9, 172,1, 172,2; Anal. calc. para C₂₂H₁₈N₃O₅Cl: C, 60,08; H, 4,12; N, 9,55. Encontrado: C, 59,70; H, 3,94; N, 9,43.

5.17 N-[2-[(3S)-3-METIL-2,6-DIOXO-PIPERIDIN-3-IL]-1,3-DIOXO-2,3-DIHI-DRO-1H-ISOINDOL-5-ILMETIL]-4-TRIFLUOROMETOXI-BENZAMIDA (como referencia)

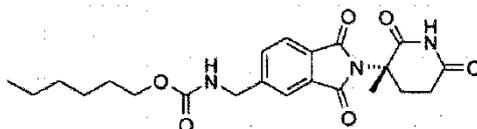


Una mezcla de clorhidrato de 5-aminometil-2-[(3S)-3-metil-2,6-dioxo-piperidin-3-il]-isoindol-1,3-diona (0,40 g, 1,18 mmol), cloruro de 4-(trifluorometoxi)benzoilo (0,19 mL, 1,18 mmol) y diisopropiletilamina (0,41 mL, 2,37 mmol) en acetonitrilo (20 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se concentró la mezcla de reacción y se disolvió el residuo en acetato de etilo (100 mL), se lavó con HCl acuoso diluido (2 x 150 mL) y agua (2 x 150 mL), se secó (MgSO₄) y se evaporó al vacío. Se agitó el residuo en éter (20 mL). Se filtró el sólido para dar 0,42 g del producto, con un rendimiento del 72 %; mp 161-163 °C; HPLC, Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 mm, 5 µm, 1 mL/min, 240 nm, 50/50 CH₃CN/0,1 % H₃PO₄, 5,58 (97,42 %); ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 1,89 (s, 3H), 2,02-2,08 (m, 1H), 2,49-2,60 (m, 2H), 2,63-2,72 (m, 1H), 4,63 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 7,48-7,51 (m, 2H), 7,78-7,84 (m, 3H), 8,00-8,05 (m, 2H), 9,34 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 11,02 (s, 1H); ¹³C NMR (DMSO-*d*₆) δ 21,0, 28,5, 29,1, 42,6, 58,7, 119,9 (q, J = 255), 120,7, 121,6, 123,2, 125,0, 129,6, 131,4, 133,0, 133,4, 147,2, 150,4, 165,2, 167,7, 167,8, 172,1, 172,2; Anal. Calc. para C₂₃H₁₈N₃O₆F₃: C, 56,45; H, 3,71; N, 8,59. Encontrado: C, 56,16; H, 3,39; N, 8,45.

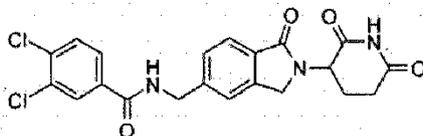
5.18 [2-[(3S)-3-METIL-2,6-DIOXO-PIPERIDIN-3-IL]-1,3-DIOXO-2,3-DIHI-DRO-1H-ISOINDOL-5-ILMETIL]-AMIDA DE ÁCIDO HEXANOICO (como referencia)

5

Una mezcla de clorhidrato de 5-aminometil-2-[(3S)-3-metil-2,6-dioxo-piperidin-3-il]-isoindol-1,3-diona (0,40 g, 1,2 mmol), cloruro de hexanoilo (0,17 mL, 1,2 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0,41 mL, 2,4 mmol) en acetonitrilo anhidro (20 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se concentró la mezcla de reacción y se disolvió el residuo en acetato de etilo (100 mL), se lavó con HCl acuoso diluido (2 x 150 mL) y agua (2 x 150 mL), se secó (MgSO₄) y se evaporó al vacío. Se agitó el sólido resultante en éter durante la noche, se filtró y se secó para dar 0,36 g del producto, con un rendimiento del 77 %; mp 154-156 °C; HPLC, Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 mm, 5 µm, 1 mL/min, 240 nm, 40/60 CH₃CN/0,1 % H₃PO₄, 4,51 (97,79 %); ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 0,85 (t, J = 6,9 Hz, 3H), 1,19-1,32 (m, 4H), 1,48-1,57 (m, 2H), 1,89 (s, 3H), 2,02-2,08 (m, 1H), 2,15 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,53-2,60 (m, 2H), 2,63-2,72 (m, 1H), 4,41 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 7,68-7,81 (m, 3H), 8,49 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 11,02 (s, 1H); ¹³C NMR (DMSO-*d*₆) δ 13,8, 21,0, 21,8, 24,9, 28,6, 29,1, 30,9, 35,2, 41,8, 58,7, 121,4, 123,1, 129,5, 131,3, 133,2, 147,7, 167,7, 167,9, 172,1, 172,2, 172,4; Anal. Calc. para C₂₁H₂₅N₃O₅: C, 63,15; H, 6,31; N, 10,52. Encontrado: C, 63,06; H, 6,14; N, 10,48.

5.19 ÉSTER HEXÍLICO DE ÁCIDO {2-[(3S)-3-METIL-2,6-DIOXO-PIPERIDIN-3-IL]-1,3-DIOXO-2,3-DIHI-DRO-1H-ISOINDOL-5-ILMETIL}-CARBÁMICO (como referencia)

Una mezcla de clorhidrato de 5-aminometil-2-(3S)-3-metil-2,6-dioxo-piperidin-3-il]-isoindol-1,3-diona (0,40 g, 1,18 mmol), cloruro de hexilo (0,19 mL, 1,18 mmol) y diisopropiletilamina (0,41 mL, 2,37 mmol) en acetonitrilo (20 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se concentró la mezcla de reacción y se disolvió el residuo en acetato de etilo (100 mL), se lavó con HCl acuoso diluido (2 x 150 mL) y agua (2 x 150 mL), se secó (MgSO₄) y se evaporó al vacío, lo que proporcionó 0,45 g del producto, con un rendimiento del 88 %; mp 95-97 °C; HPLC, Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 mm, 5 µm, 1 mL/min, 240 nm, 50/50 CH₃CN/0,1 % H₃PO₄, 6,94 (97,26 %); ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 0,78-0,86 (m, 3H), 1,09-1,26 (m, 6H), 1,52-1,54 (m, 2H), 1,89 (s, 3H), 1,99-2,08 (m, 1H), 2,54-2,59 (m, 2H), 2,64-2,72 (m, 1H), 3,96 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 4,33 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 7,70-7,87 (m, 4H), 11,02 (s, 1H); ¹³C NMR (DMSO-*d*₆) δ 13,8, 21,0, 22,0, 25,0, 28,6, 29,1, 30,9, 43,5, 58,7, 64,0, 121,3, 123,1, 129,6, 131,4, 133,1, 147,7, 156,6, 167,7, 167,8, 172,1, 172,2; Anal. Calc. para C₂₂H₂₇N₃O₆: C, 61,53; H, 6,34; N, 9,78. Encontrado: C, 61,73; H, 6,33; N, 9,58.

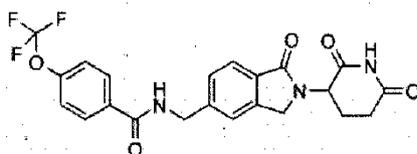
5.20 3,4-DICLORO-N-[2-(2,6-DIOXO-PIPERIDIN-3-IL)-1-OXO-2,3-DIHI-DRO-1H-ISOINDOL-5-ILMETIL]-BENZAMIDA (como referencia)

Una mezcla de clorhidrato de 3-(5-aminometil-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piperidin-2,6-diona (0,50 g, 1,6 mmol), cloruro de 3,4-diclorobenzoilo (0,34 g, 1,6 mmol) y TEA (0,32 g, 3,2 mmol) en THF (25 mL) se calentó a 40 °C con agitación bajo N₂ durante 2,5 horas. Se filtró la mezcla y se cargó el sólido filtrado en una columna de gel de sílice, que se ejecutó utilizando un gradiente de cloruro de metileno-metanol. El producto se eluyó a 93:7 de cloruro de metileno-metanol, 0,42 g, con un rendimiento del 58 %; mp 260-262 °C; HPLC, Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 mm, 5 µm, 1 mL/min, 240 nm, 40/60 CH₃CN/0,1 % H₃PO₄, 3,36 (99,65%); ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 1,96-2,03 (m, 1H), 2,31-2,43 (m, 1H), 2,56-2,62 (m, 1H), 2,85-2,97 (m, 1H), 4,30 (d, J = 17,4 Hz, 1H), 4,44 (d, J = 17,4 Hz, 1H), 4,59 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 5,11 (dd, J = 13,4 Hz, J = 5,0 Hz, 1H), 7,45-7,55 (m, 2H), 7,70 (d, J = 7,8, 1H), 7,78 (d, J = 8,4 Hz, 1H),

7,88 (dd, J = 8,4 Hz, J = 1,8 Hz, 1H), 8,14 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 9,33 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 10,98 (s, 1H); ^{13}C NMR (DMSO- d_6) δ 22,5, 31,2, 42,9, 47,1, 51,6, 122,2, 123,0, 127,2, 127,6, 129,2, 130,4, 130,7, 131,3, 134,1, 134,4, 142,4, 143,4, 164,0, 167,9, 171,0, 172,8; Anal. calc. para $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_4 + 0,25 \text{H}_2\text{O}$: C, 55,95; H, 3,91; N, 9,32. Encontrado: C, 55,98; H, 3,55; N, 9,32.

5

5.21 N-[2-(2,6-DIOXO-PIPERIDIN-3-IL)-1-OXO-2,3-DIHI-DRO-1H-ISOINDOL-5-ILMETIL]-4-TRIFLUOROMETOXI-BENZAMIDA (como referencia)



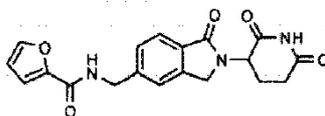
10

Una mezcla de clorhidrato de 3-(5-aminometil-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piperidin-2,6-diona (0,40 g, 1,29 mmol), cloruro de 4-(trifluorometoxi)benzoilo (0,20 mL, 1,29 mmol) y diisopropiletilamina (0,41 mL, 2,37 mmol) en acetonitrilo (20 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se filtró el sólido, se lavó con acetonitrilo adicional (20 mL) y se secó para dar 0,41 g del producto, con un rendimiento del 68 %; mp 133-135 °C; HPLC, Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 mm, 5 μm , 1 mL/min, 240 nm, 40/60 $\text{CH}_3\text{CN}/0,1 \text{H}_3\text{PO}_4$, 5,44 (98,98 %); ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 1,98-2,01 (m, 1H), 2,27-2,45 (m, 1H), 2,57-2,62 (m, 1H), 2,85-2,97 (m, 1H), 4,30 (d, J = 17,1 Hz, 1H), 4,45 (d, J = 17,4 Hz, 1H), 4,60 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 5,11 (dd, J = 13,5 Hz, J = 5,1 Hz, 1H), 7,46-7,55 (m, 4H), 7,70 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,04 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 9,27 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 10,98 (s, 1H); ^{13}C NMR (DMSO- d_6) δ 22,5, 31,2, 42,8, 47,1, 51,6, 119,9 (q, J = 255,8 Hz), 120,7, 122,1, 122,9, 127,1, 129,6, 130,4, 133,2, 142,4, 143,7, 150,3, 165,1, 167,9, 171,0, 172,8; Anal. calc. para $\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{N}_3\text{O}_5\text{F}_3 + 0,15 \text{H}_2\text{O}$: C, 56,94; H, 3,97; N, 9,05. Encontrado: C, 56,54; H, 3,63; N, 8,95.

15

20

5.22 [2-(2,6-DIOXO-PIPERIDIN-3-IL)-1-OXO-2,3-DIHI-DRO-1H-ISOINDOL-5-ILMETIL]AMIDA DE ÁCIDO FURAN-2-CARBOXÍLICO (como referencia)



25

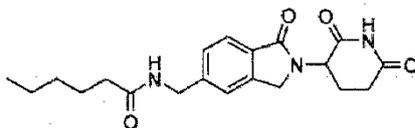
Una mezcla de clorhidrato de 3-(5-aminometil-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piperidin-2,6-diona (0,40 g, 1,29 mmol), cloruro de 2-furoilo (0,13 mL, 1,29 mmol) y diisopropiletilamina (0,41 mL, 2,37 mmol) en acetonitrilo (20 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se filtró la mezcla de reacción y se lavó el sólido con acetonitrilo adicional (20 mL) y se secó, lo que proporcionó 0,33 g del producto, con un rendimiento del 71 %; mp 338-340 °C; HPLC, Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 mm, 5 μm , 1 mL/min, 240 nm, 20/80 $\text{CH}_3\text{CN}/0,1 \text{H}_3\text{PO}_4$, 5,65 (96,68%); ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 1,97-2,10 (m, 1H), 2,19-2,45 (m, 1H), 2,50-2,62 (m, 1H), 2,73-3,03 (m, 1H), 4,30 (d, J = 17,1 Hz, 1H), 4,44 (d, J = 17,4 Hz, 1H), 4,53 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 5,10 (dd, J = 13,2 Hz, J = 5,1 Hz, 1H), 6,64-8,20 (m, 6H), 9,04 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 10,98 (s, 1H); ^{13}C NMR (DMSO- d_6) δ 22,5, 31,2, 42,0, 47,1, 51,6, 111,9, 113,6, 122,1, 122,9, 127,1, 130,4, 142,4, 143,7, 145,1, 147,7, 157,8, 167,9, 171,0, 172,8; Anal. Calc. para $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_5 + 0,1 \text{H}_2\text{O}$: C, 61,82; H, 4,70; N, 11,38. Encontrado: C, 61,45; H, 4,46; N, 11,37.

30

35

5.23 [2-(2,6-DIOXO-PIPERIDIN-3-IL)-1-OXO-2,3-DIHI-DRO-1H-ISOINDOL-5-ILMETIL]-AMIDA DE ÁCIDO HEXANOICO (como referencia)

40

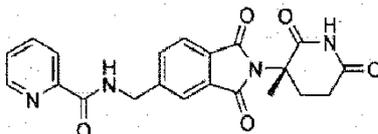


Una mezcla de clorhidrato de 3-(5-aminometil-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piperidin-2,6-diona (0,40 g, 1,29 mmol), cloruro de hexanoilo (0,18 mL, 1,29 mmol) y diisopropiletilamina (0,41 mL, 2,37 mmol) en acetonitrilo (20 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se filtró el sólido y se lavó con acetonitrilo adicional para dar 0,26 g del producto, con un rendimiento del 55 %; mp 206-208 °C; HPLC, Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 mm, 5 μm , 1 mL/min, 240 nm, 30/70 $\text{CH}_3\text{CN}/0,1 \text{H}_3\text{PO}_4$, 5,30 (98,77%); ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 0,86 (t, J = 6,6 Hz, 3H), 1,25-1,29 (m, 4H),

45

1,48-1,58 (m, 2H), 1,98-2,01 (m, 1H), 2,14 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 2,33-2,42 (m, 1H), 2,57-2,63 (m, 1H), 2,86-2,98 (m, 1H), 4,27-4,47 (m, 4H), 5,11 (dd, J = 13,2 Hz, J = 4,8 Hz, 1H), 7,37-7,45 (m, 2H), 7,68 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,40 (t, J = 5,4 Hz, 1H), 10,98 (s, 1H); ^{13}C NMR (DMSO- d_6) δ 13,8, 21,8, 22,5, 24,9, 30,9, 31,2, 35,3, 42,0, 47,1, 51,6, 122,0, 122,9, 127,0, 130,3, 142,3, 144,1, 167,9, 171,0, 172,2, 172,8; Anal. calc. para $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_4 + 0,1 \text{ H}_2\text{O}$: C, 64,36; H, 6,81; N, 11,26. Encontrado: C, 64,16; H, 6,80; N, 11,17.

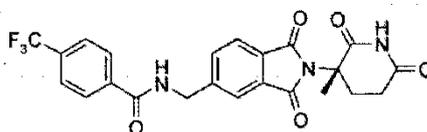
5.24 [2-[(3S)-3-METIL-2,6-DIOXO-PIPERIDIN-3-IL]-1,3-DIOXO-2,3-DIHI-DRO-1H-ISOINDOL-5-ILMETIL]-AMIDA DE ÁCIDO PIRIDIN-2-CARBOXÍLICO (como referencia)



10

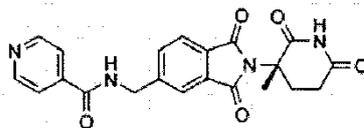
Una mezcla de clorhidrato de 5-aminometil-2-[(3S)-3-metil-2,6-dioxo-piperidin-3-il]-isoindol-1,3-diona (0,85 g, 2,5 mmol), clorhidrato de cloruro de picolinoilo (0,45 g, 2,5 mmol) y trietilamina (0,76 g, 7,5 mmol) en acetonitrilo anhidro (20 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 13 horas. Se filtró la mezcla de reacción. Se concentró el filtrado al vacío y se disolvió el residuo en acetato de etilo (100 mL). Se lavó la fase orgánica con HCl acuoso 4 N (150 mL) y se neutralizó con bicarbonato de sodio. Se aisló el precipitado sólido mediante filtración, se enjuagó con agua (200 mL) y se secó para dar el producto como un sólido blanco (0,47 g, 46 % de rendimiento); mp 365-367 °C; HPLC, Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 mm, 5 μm , 1 mL/min, 240 nm, 30/70 $\text{CH}_3\text{CN}/0,1 \%$ H_3PO_4 , 6,59 (96,15%); ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 1,88 (s, 3H), 2,01-2,07 (m, 1H), 2,54-2,74 (m, 3H), 4,64 (d, J = 6,3 Hz, 2H), 7,61-7,65 (m, 1H), 7,79-7,83 (m, 3H), 7,98-8,06 (m, 2H), 8,68 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 9,61 (t, J = 6,3 Hz, 1H), 11,01 (s, 1H); ^{13}C NMR (DMSO- d_6) δ 21,0, 28,5, 29,1, 42,3, 58,7, 121,8, 122,0, 123,1, 126,7, 129,6, 131,3, 133,5, 137,8, 147,3, 148,5, 149,7, 164,2, 167,7, 167,9, 172,1, 172,2; Anal. calc. para $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_5 + 0,3 \text{ H}_2\text{O}$: C, 61,25; H, 4,55; N, 13,61. Encontrado: C, 60,88; H, 4,22; N, 13,33.

25 5.25 N-[2-[(3S)-3-METIL-2,6-DIOXO-PIPERIDIN-3-IL]-1,3-DIOXO-2,3-DIHI-DRO-1H-ISOINDOL-5-ILMETIL]-4-TRIFLUOROMETIL-BENZAMIDA (como referencia)



30 Una mezcla de clorhidrato de 5-aminometil-2-[(3S)-3-metil-2,6-dioxo-piperidin-3-il]-isoindol-1,3-diona (0,85 g, 2,5 mmol), cloruro de 4-(trifluorometil)-benzoilo (0,52 g, 2,5 mmol) y trietilamina (0,51 g, 5,0 mmol) en acetonitrilo anhidro (20 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 13 horas. Se filtró la mezcla de reacción. Se concentró el filtrado y se cromatografió el residuo amarillo resultante en gel de sílice utilizando un gradiente de metanol-cloruro de metileno, eluyendo el producto a 3:97 de metanol-cloruro de metileno para dar el producto como un sólido blanco (0,94 g, 80 % de rendimiento); mp 188-190 °C; HPLC, Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 mm, 5 μm , 1 mL/min, 240 nm, 50/50 $\text{CH}_3\text{CN}/0,1 \%$ H_3PO_4 , 3,82 (99,33%); ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 1,89 (s, 3H), 2,02-2,08 (m, 1H), 2,53-2,72 (m, 3H), 4,65 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 7,79-8,11 (m, 7H), 9,46 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 11,02 (s, 1H); ^{13}C NMR (DMSO- d_6) δ 21,0, 28,6, 29,1, 42,7, 58,8, 121,7, 123,2, 123,9 (q, J = 271 Hz), 125,5 (q, J = 3,8 Hz), 128,2, 129,7, 131,3 (q, J = 31,5 Hz), 131,4, 133,5, 137,7, 147,0, 165,3, 167,7, 167,9, 172,1, 172,2; Anal. calc. para $\text{C}_{23}\text{H}_{18}\text{N}_3\text{O}_5\text{F}_3$: C, 58,35; H, 3,83; N, 8,88. Encontrado: C, 58,05; H, 3,64; N, 8,65.

5.26 N-[2-[(3S)-3-METIL-2,6-DIOXO-PIPERIDIN-3-IL]-1,3-DIOXO-2,3-DIHI-DRO-1H-ISOINDOL-5-ILMETIL]-ISONICOTINAMIDA (como referencia)



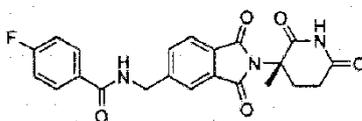
45

Una mezcla de clorhidrato de 5-aminometil-2-[(3S)-3-metil-2,6-dioxo-piperidin-3-il]-isoindol-1,3-diona (0,85 g, 2,5 mmol), clorhidrato de cloruro de isonicotinoilo (0,45 g, 2,5 mmol) y trietilamina (0,76 g, 7,5 mmol) en acetonitrilo

anhidro (20 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se concentró la mezcla de reacción y se cromatografió el residuo amarillo resultante en gel de sílice utilizando un gradiente de metanol-cloruro de metileno, eluyendo el producto a 5:95 de metanol-cloruro de metileno. Se agitó el producto bruto en agua (20 mL) durante 15 horas. Se filtró el sólido resultante y se enjuagó con agua adicional (20 mL). Después se agitó el sólido en metanol (20 mL) durante dos días, se filtró y se lavó con metanol adicional (20 mL), lo que proporcionó el producto como un sólido blanco (0,23 g, 23 % de rendimiento); mp 186-188 °C; HPLC, Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 mm, 5 µm, 1 mL/min, 240 nm, 25/75 CH₃CN/H₂O, 3,06 (97,62%); ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 1,89 (s, 3H), 2,02-2,08 (m, 1H), 2,53-2,76 (m, 3H), 4,65 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 7,79-7,84 (m, 5H), 8,76 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 9,51 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 11,02 (s, 1H); ¹³C NMR (DMSO-*d*₆) δ 21,0, 28,5, 29,1, 42,6, 58,8, 121,2, 121,7, 123,2, 129,7, 131,4, 133,5, 140,9, 146,8, 150,3, 164,9, 167,7, 167,8, 172,1, 172,2; Anal. calc. para C₂₁H₁₈N₄O₅ + 0,2 H₂O: C, 61,52; H, 4,52; N, 13,66. Encontrado: C, 61,28; H, 4,36; N, 13,55.

5.27 4-FLUORO-N-[2-[(3S)-3-METIL-2,6-DIOXO-PIPEREDIN-3-IL]-1,3-DIOXO-2,3-DIHI-DRO-1H-ISOINDOL-5-ILMETIL]-BENZAMIDA (como referencia)

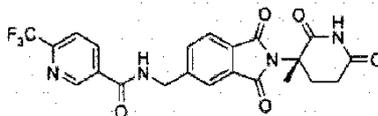
15



Una mezcla de clorhidrato de 5-aminometil-2-[(3S)-3-metil-2,6-dioxo-piperidin-3-il]-isoindol-1,3-diona (0,85 g, 2,5 mmol), cloruro de 4-fluorobenzoilo (0,40 g, 2,5 mmol) y trietilamina (0,51 g, 5,0 mmol) en acetonitrilo anhidro (20 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se filtró la mezcla de reacción. Se concentró el filtrado al vacío y se cromatografió el residuo en gel de sílice utilizando un gradiente de metanol-cloruro de metileno, eluyendo el producto a 5:95 de metanol-cloruro de metileno. Se concentraron las fracciones combinadas y se agitó el sólido resultante en éter durante 2 horas. Se filtró la suspensión y se lavó el sólido con éter adicional para dar el producto como un sólido blanco (0,41 g, 38 % de rendimiento); mp 231-233 °C; HPLC, Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 mm, 5 µm, 1 mL/min, 240 nm, 40/60 CH₃CN/0,1 % H₃PO₄, 3,90 (96,87%); ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 1,89 (s, 3H), 2,02-2,06 (m, 1H), 2,54-2,75 (m, 3H), 4,62 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 7,30-7,36 (m, 2H), 7,77-7,83 (m, 3H), 7,95-7,99 (m, 2H), 9,24 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 11,02 (s, 1H); ¹³C NMR (DMSO-*d*₆) δ 21,0, 28,5, 29,1, 42,6, 58,7, 115,3 (d, J = 21 Hz), 121,6, 123,2, 129,6, 129,9 (d, J = 8,3 Hz), 130,4 (d, J = 3,0 Hz), 131,4, 133,4, 147,3, 164,0 (d, J = 247 Hz), 165,3, 167,7, 167,9, 172,1, 172,2; Anal. calc. para C₂₂H₁₈N₃O₅F: C, 62,41; H, 4,29; N, 9,92. Encontrado: C, 62,46; H, 4,12; N, 9,88.

30

5.28 N-[2-(3S)-(3-METIL-2,6-DIOXO-PIPERIDIN-3-IL)-1,3-DIOXO-2,3-DIHI-DRO-1H-ISOINDOL-5-ILMETIL]-6-TRIFLUOROMETIL NICOTINAMIDA (como referencia)



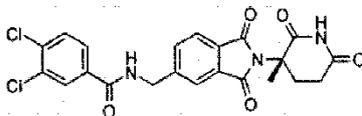
35

Una mezcla de clorhidrato de 5-aminometil-2-[(3S)-3-metil-2,6-dioxo-piperidin-3-il]-isoindol-1,3-diona (0,65 g, 1,9 mmol), cloruro de 6-(trifluorometil)nicotinoilo (0,40 g, 1,9 mmol) y trietilamina (0,39 g, 3,8 mmol) en acetonitrilo (20 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se concentró la mezcla de reacción al vacío, y se disolvió el residuo en acetato de etilo (100 mL) y se lavó con HCl 4 N (2 x 150 mL) y agua (2 x 150 mL), se secó (MgSO₄) y se evaporó al vacío. Se cromatografió el residuo en gel de sílice (acetato de etilo), lo que proporcionó 0,58 g del producto, con un rendimiento del 65 % como un sólido blanco; mp 358-360 °C; HPLC, Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 mm, 5 µm, 1 mL/min, 240 nm, 40/60 CH₃CN/0,1 % H₃PO₄, 5,10 (99,34%); ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 1,89 (s, 3H), 2,00-2,08 (m, 1H), 2,55-2,72 (m, 3H), 4,69 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 7,83 (s, 3H), 8,08 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,51 (dd, J = 8,1 Hz y 1,8 Hz, 1H), 9,21 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 9,61 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 11,02 (s, 1H); ¹³C NMR (DMSO-*d*₆) δ 21,0, 28,6, 29,1, 42,7, 58,8, 120,7 (q, J = 3,0 Hz), 121,4 (q, J = 273 Hz), 121,8, 123,2, 129,8, 131,4, 132,6, 133,5, 137,5, 146,6, 148,2 (q, J = 33,8 Hz), 149,0, 163,9, 167,7, 167,8, 172,1, 172,2; Anal. calc. para C₂₂H₁₇N₄O₅F₃ + 0,1 H₂O: C, 55,49; H, 3,64; N, 11,77. Encontrado: C, 55,11; H, 3,35; N, 11,64.

45

5.29 3,4-DICLORO-N-[2-[(3S)-3-METIL-2,6-DIOXO-PIPEREDIN-3-IL]-1,3-DIOXO-2,3-DIHI-DRO-1H-ISOINDOL-5-ILMETIL]-BENZAMIDA (como referencia)

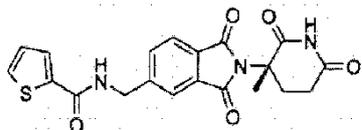
50



Una mezcla de clorhidrato de 5-aminometil-2-[(3S)-3-metil-2,6-dioxo-piperidin-3-il]-isoindol-1,3-diona (0,65 g, 1,9 mmol), cloruro de 3,4-diclorobenzoilo (0,40 g, 1,9 mmol) y trietilamina (0,39 g, 3,8 mmol) en acetonitrilo anhidro (20 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se concentró la mezcla de reacción al vacío, y se disolvió el residuo en acetato de etilo (100 mL) y se lavó con HCl 4 N (2 x 150 mL), agua (2 x 150 mL), se secó (MgSO₄) y se evaporó al vacío. Se agitó el sólido en éter durante la noche y después se filtró. Se cromatografió el sólido en gel de sílice utilizando un gradiente de acetato de etilo-hexano, eluyendo el producto a 90:10 de acetato de etilo-hexano. Se concentraron las fracciones combinadas al vacío y se agitó el sólido resultante en éter durante 2 horas. Se filtró la suspensión y se lavó el sólido con éter adicional para proporcionar el producto como un sólido blanco (0,54 g, 60 % de rendimiento); mp 162-164 °C; HPLC, Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 mm, 5 μm, 1 mL/min, 240 nm, 50/50 CH₃CN/0,1 % H₃PO₄, 4,89 (98,63%); ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 1,89 (s, 3H), 1,99-2,08 (m, 1H), 2,55-2,75 (m, 3H), 4,63 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 7,78-7,89 (m, 5H), 8,13 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 9,39 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 11,01 (s, 1H); ¹³C NMR (DMSO-*d*₆) δ 21,0, 28,6, 29,1, 42,7, 58,8, 121,7, 123,2, 127,6, 129,2, 129,7, 130,8, 131,3, 131,4, 133,5, 134,2, 134,3, 146,9, 164,2, 167,7, 167,8, 172,1, 172,2; Anal. calc. para C₂₂H₁₇N₃O₅Cl₂: C, 55,71; H, 3,61; N, 8,86. Encontrado: C, 55,34; H, 3,66; N, 8,67.

5.30 [2-[(3S)-3-METIL-2,6-DIOXO-PIPERIDIN-3-IL]-1,3-DIOXO-2,3-DIHI-DRO-1H-ISOINDOL-5-ILMETIL]-AMIDA DE ÁCIDO TIOFENO-2-CARBOXÍLICO (como referencia)

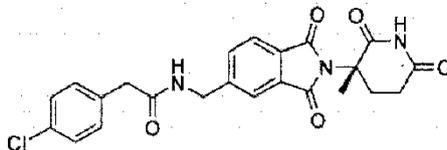
20



Una mezcla de clorhidrato de 5-aminometil-2-[(3S)-3-metil-2,6-dioxo-piperidin-3-il]-isoindol-1,3-diona (0,85 g, 2,5 mmol), cloruro de 2-tiofenocarbonilo (0,37 g, 2,5 mmol) y trietilamina (0,51 g, 5,0 mmol) en acetonitrilo anhidro (20 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después se concentró la mezcla de reacción al vacío y se cromatografió el residuo en gel de sílice utilizando un gradiente de metanol-cloruro de metileno, eluyendo el producto a 5:95 de metanol-cloruro de metileno. Se concentró el disolvente al vacío y se disolvió el sólido resultante en DMF (4 mL) y se calentó la mezcla a 95 °C durante 1 hora. Después se agregó agua (5 mL) por goteo y se dejó que la mezcla se enfriara a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. Se filtró la suspensión resultante y se enjuagó con agua adicional para dar el producto como un sólido blanco (0,62 g, 60 % de rendimiento); mp 222-224 °C; HPLC, Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 mm, 5 μm, 1 mL/min, 240 nm, 30/70 CH₃CN/0,1 % H₃PO₄, 6,67 (96,69%); ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 1,89 (s, 3H), 2,02-2,08 (m, 1H), 2,53-2,73 (m, 3H), 4,60 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 7,16-7,19 (m, 1H), 7,76-7,84 (m, 5H), 9,22 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 11,01 (s, 1H); ¹³C NMR (DMSO-*d*₆) δ 21,0, 28,5, 29,1, 42,4, 58,7, 121,6, 123,2, 128,0, 128,4, 129,6, 131,1, 131,4, 133,4, 139,3, 147,3, 161,3, 167,7, 167,9, 172,1, 172,2; Anal. calc. para C₂₀H₁₇N₃O₅S: C, 58,39; H, 4,16; N, 10,21. Encontrado: C, 58,55; H, 3,98; N, 10,06.

5.31 2-(4-CLORO-FENIL)-N-[2-[(3S)-3-METIL-2,6-DIOXO-PIPERIDIN-3-IL]-1,3-DIOXO-2,3-DIHI-DRO-1H-ISOINDOL-5-ILMETIL]-ACETAMIDA (como referencia)

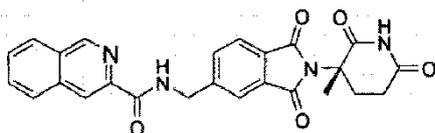
40



Una mezcla de clorhidrato de 5-aminometil-2-[(3S)-3-metil-2,6-dioxo-piperidin-3-il]-isoindol-1,3-diona (0,65 g, 1,9 mmol), cloruro de 4-clorofenilacetilo (0,36 g, 1,9 mmol) y trietilamina (0,39 g, 3,8 mmol) en acetonitrilo (20 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se agregaron cloruro de 4-clorofenilacetilo adicional (0,36 g, 1,9 mmol) y trietilamina (0,39 g, 3,8 mmol) a la mezcla de reacción y la agitación continuó durante otras 3 horas. Se filtró la mezcla de reacción y se concentró el filtrado. Se disolvió el residuo en acetato de etilo (100 mL) y se lavó con HCl 4 N (2 x 150 mL) y agua (2 x 150 mL), se secó (MgSO₄) y se concentró al vacío. Se cromatografió el residuo en gel de

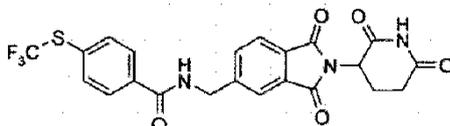
silice utilizando un gradiente de metanol-CH₂Cl₂, eluyendo el producto a 5:95 de metanol-CH₂Cl₂, lo que proporcionó 0,60 g del producto como un sólido blanco con un rendimiento del 69 %; mp 156-158 °C; HPLC, Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 mm, 5 µm, 1 mL/min, 240 nm, 40/60 CH₃CN/0,1 % H₃PO₄, 6,09 (95,59%); ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 1,89 (s, 3H), 2,02-2,08 (m, 1H), 2,53-2,76 (m, 3H), 4,42 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 7,28-7,44 (m, 4H), 7,68-7,80 (m, 3H), 8,73 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 11,03 (s, 1H); ¹³C NMR (DMSO-*d*₆) δ 21,0, 28,6, 29,1, 41,4, 42,1, 58,8, 121,5, 123,1, 128,2, 129,6, 130,9, 131,2, 131,4, 133,3, 135,1, 147,3, 167,7, 167,8, 170,1, 172,1, 172,2; Anal. calc. para C₂₂H₁₇N₄O₅F₃ + 0,10 H₂O + 0,15 EtOAc: C, 60,45; H, 4,60; N, 8,96. Encontrado: C, 60,37; H, 4,21; N, 8,56.

5.32 [2-[(3S)-3-METIL-2,6-DIOXO-PIPERIDIN-3-IL]-1,3-DIOXO-2,3-DIHI-DRO-1H-ISOINDOL-5-ILMETIL]-AMIDA DE ÁCIDO ISOQUINOLINA-3-CARBOXÍLICO (como referencia)



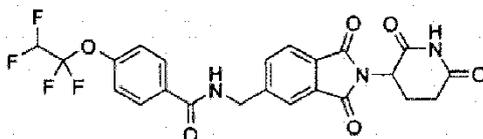
Se disolvió hidrato de ácido 3-isoquinolinacarboxílico (0,33 g, 1,9 mmol) en DMF (20 mL) y se le agregó CDI (0,34 g, 2,1 mmol). Se agitó la mezcla a 40 °C durante 1 hora. Después se agregaron clorhidrato de 5-aminometil-2-[(3S)-3-metil-2,6-dioxo-piperidin-3-il]-isoindol-1,3-diona (0,65 g, 1,9 mmol) y trietilamina (0,39 g, 3,8 mmol), y se agitó la mezcla de reacción a 40 °C durante otros 90 minutos. Se enfrió la mezcla a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. Se le agregó agua (30 mL) y se precipitó un sólido. Se aisló el precipitado sólido mediante filtración, se lavó con agua adicional y se secó para dar 0,66 g del producto con un rendimiento del 76 %; mp 259-261 °C; HPLC, Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 mm, 5 µm, 1 mL/min, 240 nm, 50/50 CH₃CN/0,1 % H₃PO₄, 3,24 (97,97%); ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 1,88 (s, 3H), 2,01-2,07 (m, 1H), 2,53-2,74 (m, 3H), 4,71 (d, J = 6,3 Hz, 2H), 7,80-7,92 (m, 5H), 8,19-8,28 (m, 2H), 8,58 (s, 1H), 9,42 (s, 1H), 9,75 (t, J = 6,3 Hz, 1H), 11,02 (s, 1H); ¹³C NMR (DMSO-*d*₆) δ 21,0, 28,5, 29,1, 42,4, 58,7, 120,0, 121,8, 123,1, 127,8, 128,0, 129,2, 129,3, 129,6, 131,4, 133,6, 135,3, 143,5, 147,5, 151,6, 164,5, 167,7, 167,9, 172,1, 172,2; Anal. calc. para C₂₂H₂₀N₄O₅ + 0,20 H₂O: C, 65,27; H, 4,47; N, 12,18. Encontrado: C, 64,98; H, 4,33; N, 12,18.

5.33 N-((2-(2,6-DIOXOPIPERIDIN-3-IL)-1,3-DIOXOISOINDOLIN-5-IL)METIL)-4-(TRIFLUOROMETILTIO)BENZAMIDA (como referencia)



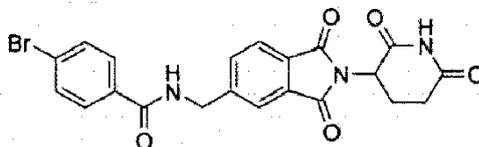
Se agregó TEA a una mezcla agitada de clorhidrato de 5-aminometil-2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-isoindol-1,3-diona (1,0 g, 3,1 mmol) y cloruro de 4-(trifluorometiltio)benzoilo (0,75 g, 3,1 mmol) en acetonitrilo (30 mL) y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 1 hora. Se diluyó la mezcla con agua (100 mL) y acetato de etilo (100 mL). Se separó la fase orgánica y se concentró al vacío. Se cromatografió el residuo en gel de sílice utilizando un gradiente de hexanos-acetato de etilo, eluyendo 1,2 g del producto a 60-70 % de acetato de etilo, con un rendimiento del 76 % como un sólido blanco; mp 171-173 °C; HPLC, Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 mm, 5 µm, 1 mL/min, 240 nm, 50/50 CH₃CN/0,1 % H₃PO₄, 4,72 (97,94%); ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 2,02-2,10 (m, 1H), 2,46-2,63 (m, 2H), 2,83-2,95 (m, 1H), 4,66 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 5,15 (dd, J = 12,8 Hz, J = 5,3 Hz, 1H), 7,81-7,92 (m, 5H), 8,00-8,03 (m, 2H), 9,41 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 11,13 (s, 1H); ¹³C NMR (DMSO-*d*₆) δ 22,0, 30,9, 42,7, 49,0, 122,0, 123,6, 126,4, 128,7, 129,5 (q, J = 306 Hz), 129,9, 131,6, 133,5, 135,9, 136,5, 147,2, 165,5, 167,0, 167,1, 169,8, 172,7; Anal. calc. para C₂₂H₁₆N₃O₅F₃S: C, 53,77; H, 3,28; N, 8,55. Encontrado: C, 53,55; H, 3,14; N, 8,37.

5.34 N-((2-(2,6-DIOXOPIPERIDIN-3-IL)-1,3-DIOXOISOMOLIN-5-IL)METIL)-4-(1,1,2,2-TETRAFLUOROETOXI)BENZAMIDA (como referencia)



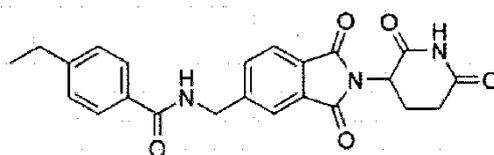
Una mezcla de ácido 4-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)benzoico (0,73 g, 3,1 mmol) y CDI (0,55 g, 3,4 mmol) en DMF (20 mL) se agitó a 40 °C durante 2 horas, y después se le agregó clorhidrato de 5-aminometil-2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-isoindol-1,3-diona (1,0 g, 3,1 mmol). Después de 2 horas, se enfrió la mezcla a temperatura ambiente, se vertió en acetato de etilo (100 mL) y después se lavó con NaHCO₃ (3 x 75 mL) y se concentró. Se cromatografió el residuo en gel de sílice (acetato de etilo), lo que proporcionó 0,79 g del producto como un sólido blanco con un rendimiento del 51 %; mp 148-150 °C; HPLC, Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 mm, 5 µm, 1 mL/min, 240 nm, 50/50 CH₃CN/0,1 % H₃PO₄, 4,72 (98,94%); ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 1,99-2,10 (m, 1H), 2,48-2,63 (m, 2H), 2,84-2,96 (m, 1H), 4,66 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 5,15 (dd, J = 12,9 Hz, J = 5,4 Hz, 1H), 6,85 (tt, J = 51,9, J = 3,1, 1H), 7,42 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,81-7,92 (m, 3H), 8,00-8,04 (m, 2H), 9,32 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 11,13 (s, 1H); ¹³C NMR (DMSO-*d*₆) δ 22,0, 30,9, 42,7, 49,0, 107,7 (tt, J = 247, J = 40), 116,4 (tt, J = 269, J = 27), 121,2, 122,0, 123,5, 129,5, 129,8, 131,6, 132,5, 133,4, 147,4, 150,3, 165,4, 167,0, 167,1, 169,8, 172,7; Anal. calc. para C₂₃M₁₇N₃O₆F₄: C, 54,44; H, 3,38; N, 8,28. Encontrado: C, 54,24; H, 3,28; N, 8,15.

15 **5.35** **4-BROMO-N-[2-(2,6-DIOXO-PIEPEREDIN-3-IL)-1,3-DIOXO-2,3-DIHI-DRO-1H-ISOINDOL-5-ILMETIL]-BENZAMIDA** (como referencia)



20 Se agitó una mezcla de clorhidrato de 5-aminometil-2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-isoindol-1,3-diona (1,0 g, 3,1 mmol), cloruro de 4-bromobenzoilo (0,68 g, 3,1 mmol) y trietilamina (0,63 g, 6,2 mmol) en acetonitrilo (20 mL) durante 3 horas a temperatura ambiente. Se filtró la mezcla de reacción y se concentró el filtrado. Se cromatografió el residuo en gel de sílice (acetato de etilo), lo que proporcionó 1,2 g del producto como un sólido blanco con un rendimiento del 83 %; mp 166-168 °C; HPLC, Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 mm, 5 µm, 1 mL/min, 240 nm, 40/60 CH₃CN/0,1 % H₃PO₄, 6,07 (97,97%); ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 2,02-2,10 (m, 1H), 2,46-2,63 (m, 2H), 2,83-2,95 (m, 1H), 4,64 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 5,15 (dd, J = 12,6 Hz, J = 5,1 Hz, 1H), 7,69-7,74 (m, 2H), 7,80-7,91 (m, 5H), 9,30 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 11,12 (s, 1H); ¹³C NMR (DMSO-*d*₆) δ 22,0, 30,9, 42,7, 49,0, 122,0, 123,5, 125,2, 129,4, 129,8, 131,4, 131,6, 133,0, 133,5, 147,4, 165,5, 167,0, 167,1, 169,8, 172,7; Anal. calc. para C₂₁H₁₆N₃O₅Br: C, 53,63; H, 3,43; N, 8,94; Br, 16,99. Encontrado: C, 53,61; H, 3,14; N, 8,84; Br, 16,80.

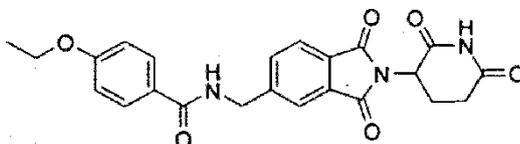
30 **5.36** **N-[2-(2,6-DIOXO-PIPERIDIN-3-IL)-1,3-DIOXO-2,3-DIHI-DRO-1H-ISOINDOL-5-ILMETIL]-4-ETIL-BENZAMIDA** (como referencia)



35 Se agitó una mezcla de clorhidrato de 5-aminometil-2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-isoindol-1,3-diona (1,00 g, 3,1 mmol), cloruro de 4-etilbenzoilo (0,52 g, 3,1 mmol) y trietilamina (0,63 g, 6,2 mmol) en acetonitrilo (20 mL) durante 3 horas a temperatura ambiente. Se filtró la suspensión de reacción y se lavó el sólido con acetonitrilo adicional. Después se agitó el sólido en agua durante 2 horas, se filtró y se secó para dar 0,51 g del producto. Se concentró el filtrado de la mezcla de reacción. Se cromatografió el residuo en gel de sílice (acetato de etilo). Se concentraron las fracciones combinadas y se agitó el sólido resultante en éter durante la noche, se filtró y se secó para dar 0,59 g del producto, el rendimiento general fueron 85 % de rendimiento. El producto fue un sólido blanco; mp 191-193 °C; HPLC, Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 mm, 5 µm, 1 mL/min, 240 nm, 40/60 CH₃CN/0,1 % H₃PO₄, 6,56 (99,32%); ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 1,20 (t, J = 5,7 Hz, 3H), 2,02-2,10 (m, 1H), 2,47-2,70 (m, 2H), 2,83-2,95 (m, 1H), 4,64 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 5,16 (dd, J = 12,9 Hz, J = 5,1 Hz, 1H), 7,33 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,79-7,91 (m, 5H), 9,15 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 11,12 (s, 1H); ¹³C NMR (DMSO-*d*₆) δ 15,3, 22,0, 28,0, 30,9, 42,5, 49,0, 121,9, 123,5, 127,3, 127,7, 129,8, 131,4, 131,6, 133,4, 147,5, 147,7, 166,3, 167,0, 167,1, 169,8, 172,7; Anal. calc. para C₂₃H₂₁N₃O₅: C, 65,86; H, 5,05; N, 10,02. Encontrado: C, 65,73; H, 4,86; N, 9,91.

50 **5.37** **N-[2-(2,6-DIOXO-PIPERIDIN-3-IL)-1,3-DIOXO-2,3-DIHI-DRO-1H-ISOINDOL-5-ILMETIL]-4-ETOXI-BENZAMIDA**

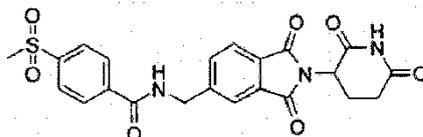
(como referencia)



- 5 Se disolvió ácido 4-etoxibenzoico (0,51 g, 3,1 mmol) en DMF (20 mL) y se le agregó CDI (0,55 g, 3,4 mmol). Se agitó la mezcla a 40 °C durante 1 hora. Después se agregaron clorhidrato de 5-aminometil-2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-isoindol-1,3-diona (1,00 g, 3,1 mmol) y trietilamina (0,63 g, 6,2 mmol), y se agitó la mezcla de reacción a 40 °C durante otros 90 minutos. Después, se enfrió la mezcla a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. Después, se le agregó agua (30 mL) y se precipitó un sólido. Se aisló el sólido mediante filtración, se lavó con agua adicional y se
- 10 cromatografió el sólido resultante en gel de sílice (acetato de etilo), lo que proporcionó 0,21 g del producto, con un rendimiento del 16 % como un sólido blanco; mp 213-215 °C; HPLC, Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 mm, 5 µm, 1 mL/min, 240 nm, 40/60 CH₃CN/0,1 % H₃PO₄, 3,71 (99,35%); ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 1,34 (t, J = 6,9 Hz, 3H), 2,02-2,09 (m, 1H), 2,46-2,62 (m, 2H), 2,83-2,95 (m, 1H), 4,06-4,13 (m, 2H), 4,62 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 5,14 (dd, J = 12,9 Hz, J = 5,4 Hz, 1H), 6,98-7,03 (m, 2H), 7,79-7,91 (m, 5H), 9,07 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 11,12 (s, 1H); ¹³C NMR (DMSO-*d*₆) δ
- 15 14,5, 22,0, 30,9, 42,5, 49,0, 63,3, 114,0, 121,9, 123,5, 125,9, 129,1, 129,7, 131,6, 133,4, 147,9, 161,0, 165,9, 167,0, 167,1, 169,8, 172,7; Anal. calc. para C₂₃H₂₁N₃O₆: C, 63,44; H, 4,86; N, 9,65. Encontrado: C, 63,41; H, 4,76; N, 9,41.

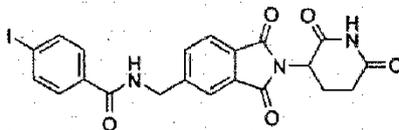
5.38 N-[2-(2,6-DIOXO-PIPERIDIN-3-IL)-1,3-DIOXO-2,3-DIHI-DRO-1H-ISOINDOL-5-ILMETIL]-4-METANOSULFONIL-BENZAMIDA (como referencia)

20



- Se disolvió ácido 4-(metilsulfonil)-benzoico (0,62 g, 3,1 mmol) en DMF (20 mL) y se le agregó CDI (0,55 g, 3,4 mmol). Se agitó la mezcla a 40 °C durante 1 hora. Se agregaron clorhidrato de 5-aminometil-2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-isoindol-1,3-diona (1,0 g, 3,1 mmol) y trietilamina (0,63 g, 6,2 mmol), y se agitó la mezcla de reacción a 40 °C durante otros 90 minutos. Se enfrió la mezcla a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. Se concentró la mezcla de reacción y se cromatografió el residuo en gel de sílice (acetato de etilo), lo que proporcionó 0,83 g del producto, con un rendimiento del 57 % como un sólido blanco; mp 241-243 °C; HPLC, Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 mm, 5 µm, 1 mL/min, 240 nm, 30/70 CH₃CN/0,1 % H₃PO₄, 3,48 (98,80%); ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 2,03-2,08 (m, 1H), 2,49-2,63 (m,
- 25 2H), 2,83-2,91 (m, 1H), 3,27 (s, 3H), 4,68 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 5,15 (dd, J = 12,6 Hz, J = 5,1 Hz, 1H), 7,82-7,92 (m, 3H), 8,04-8,07 (m, 2H), 8,12-8,15 (m, 2H), 9,49 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 11,12 (s, 1H); ¹³C NMR (DMSO-*d*₆) δ 22,0, 30,9, 42,8, 43,3, 49,0, 122,0, 123,6, 127,1, 128,3, 129,9, 131,6, 133,5, 138,3, 143,1, 147,1, 165,2, 167,0, 167,1, 169,8, 172,7; Anal. calc. para C₂₂H₁₉N₃O₇S: C, 56,28; H, 4,08; N, 8,95. Encontrado: C, 56,13; H, 3,90; N, 8,74.

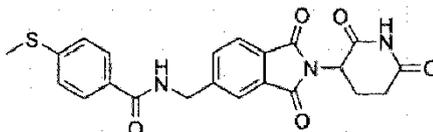
5.39 N-[2-(2,6-DIOXO-PIPEREDIN-3-IL)-1,3-DIOXO-2,3-DIHI-DRO-1H-ISOINDOL-5-ILMETIL]-4-YODO-BENZAMIDA (como referencia)



- 40 Se disolvió ácido 4-yodobenzoico (0,77 g, 3,1 mmol) en DMF (20 mL) y se le agregó CDI (0,55 g, 3,4 mmol). Se agitó la mezcla a 40 °C durante 1 hora. Se agregaron clorhidrato de 5-aminometil-2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-isoindol-1,3-diona (1,00 g, 3,1 mmol) y trietilamina (0,63 g, 6,2 mmol), y se agitó la mezcla de reacción a 40 °C durante otros 90 minutos. Se enfrió la mezcla a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. Después, se concentró la mezcla de reacción y se cromatografió el residuo en gel de sílice (acetato de etilo) para dar un sólido que se agitó en éter durante
- 45 la noche, se filtró y se secó para dar 1,33 g del producto, con un rendimiento del 83 % como un sólido blanco; mp 163-

165 °C; HPLC, Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 mm, 5 µm, 1 mL/min, 240 nm, 50/50 CH₃CN/0,1 % H₃PO₄, 3,27 (97,68%); ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 2,03-2,09 (m, 1H), 2,46-2,63 (m, 2H), 2,83-2,95 (m, 1H), 4,63 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 5,14 (dd, J = 12,9 Hz, J = 5,4 Hz, 1H), 7,67-7,91 (m, 7H), 9,29 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 11,12 (s, 1H); ¹³C NMR (DMSO-*d*₆) δ 22,0, 30,9, 42,6, 49,0, 99,1, 122,0, 123,5, 129,2, 129,8, 131,6, 133,3, 133,5, 137,3, 147,4, 165,8, 167,0, 167,1, 169,8, 172,7; 5 Anal. calc. para C₂₁H₁₆N₃O₅: C, 48,76; H, 3,12; N, 8,12. Encontrado: C, 48,64; H, 2,77; N, 7,85.

5.40 N-[2-(2,6-DIOXO-PIPERIDIN-3-IL)-1,3-DIOXO-2,3-DIHI-DRO-1H-ISOINDOL-5-ILMETIL]-4-METILSULFANIL-BENZAMIDA (como referencia)

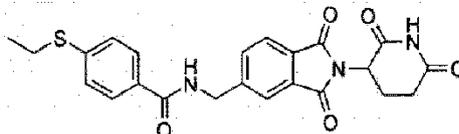


10

Se disolvió ácido 4-(metiltio)-benzoico (0,52 g, 3,1 mmol) en DMF (20 mL) y se le agregó CDI (0,55 g, 3,4 mmol). Se agitó la mezcla a 40 °C durante 1 hora. Después se agregaron clorhidrato de 5-aminometil-2-(2,6-dioxo-piperidin-3-yl)-isoindol-1,3-diona (1,00 g, 3,1 mmol) y trietilamina (0,63 g, 6,2 mmol), y se agitó la mezcla de reacción a 40 °C durante 15 otros 90 minutos. Se enfrió la mezcla a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. Se concentró la mezcla de reacción y se cromatografió el residuo en gel de sílice (acetato de etilo), lo que proporcionó 0,75 g del producto, con un rendimiento del 56 % como un sólido blanco; mp 187-189 °C; HPLC, Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 mm, 5 µm, 1 mL/min, 240 nm, 40/60 CH₃CN/0,1 % H₃PO₄, 4,61 (95,58%); ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 2,03-2,10 (m, 1H), 2,46-2,63 (m, 2H), 2,52 (s, 3H), 2,83-2,95 (m, 1H), 4,63 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 5,14 (dd, J = 12,6 Hz, J = 5,1 Hz, 1H), 7,35 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,80-7,91 (m, 5H), 9,18 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 11,12 (s, 1H); ¹³C NMR (DMSO-*d*₆) δ 14,1, 22,0, 30,9, 42,6, 49,0, 121,9, 123,5, 124,9, 127,7, 129,8, 129,9, 131,6, 133,4, 142,8, 147,7, 165,9, 167,0, 167,1, 169,8, 172,7; Anal. calc. para C₂₂H₁₉N₃O₅S + 0,1 H₂O: C, 60,15; H, 4,41; N, 9,57. Encontrado: C, 59,98; H, 4,32; N, 9,61.

5.41 N-[2-(2,6-DIOXO-PIPEREDIN-3-IL)-1,3-DIOXO-2,3-DIHI-DRO-1H-ISOINDOL-5-ILMETIL]-4-ETILSULFANIL-BENZAMIDA (como referencia)

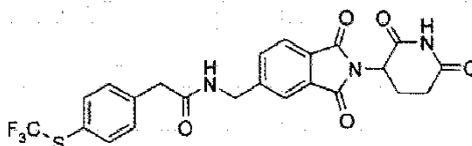
25



Se disolvió ácido 4-(etiltio)-benzoico (0,56 g, 3,1 mmol) en DMF (20 mL) y se le agregó CDI (0,55 g, 3,4 mmol). Se agitó la mezcla a 40 °C durante 1 hora. Se agregaron clorhidrato de 5-aminometil-2-(2,6-dioxo-piperidin-3-yl)-isoindol-1,3-diona (1,00 g, 3,1 mmol) y trietilamina (0,63 g, 6,2 mmol), y se agitó la mezcla de reacción a 40 °C durante 30 otros 90 minutos. Se enfrió la mezcla a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. Se concentró la mezcla de reacción y se cromatografió el residuo en gel de sílice utilizando un gradiente de acetato de etilo-hexano, eluyendo el producto a 80:20 de acetato de etilo-hexanos, lo que proporcionó 1,1 g del producto con un rendimiento del 81 % como un sólido blanco; mp 175-177 °C; HPLC, Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 mm, 5 µm, 1 mL/min, 240 nm, 40/60 CH₃CN/0,1 % H₃PO₄, 6,93 (99,44%); ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 1,27 (t, J = 7,5 Hz, 3H), 2,02-2,09 (m, 1H), 2,47-2,63 (m, 2H), 2,83-2,95 (m, 1H), 3,06 (q, J = 7,5 Hz, 2H), 4,63 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 5,14 (dd, J = 12,9 Hz, J = 5,4 Hz, 1H), 7,37-7,39 (m, 2H), 7,80-7,91 (m, 5H), 9,18 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 11,12 (s, 1H); ¹³C NMR (DMSO-*d*₆) δ 13,9, 22,0, 25,2, 30,9, 42,6, 49,0, 121,9, 123,5, 126,3, 127,8, 129,8, 130,4, 131,6, 133,4, 141,2, 147,6, 165,9, 167,0, 167,1, 169,8, 172,7; 40 Anal. calc. para C₂₃H₂₁N₃O₅S: C, 61,19; H, 4,69; N, 9,31. Encontrado: C, 60,80; H, 4,34; N, 9,21.

5.42 N-((2-(2,6-DIOXOPIPERIDIN-3-IL)-1,3-DIOXOISOINDOLIN-5-IL)METIL)-2-(4-(TRIFLUOROMETILTIO)FENIL)ACETAMIDA (como referencia)

45

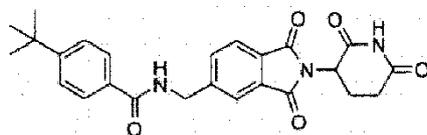


45

Una mezcla de ácido 4-(trifluorometilto)fenilacético (0,73 g, 3,1 mmol) y CDI (0,55 g, 3,4 mmol) en DMF (20 mL) se agitó a 40 °C durante 2 horas, y después se le agregó clorhidrato de 5-aminometil-2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-isoindol-1,3-diona (1,0 g, 3,1 mmol). Después de 2 horas, se enfrió la mezcla a temperatura ambiente, se vertió en acetato de etilo (100 mL) y se lavó con NaHCO₃ (3 x 75 mL) y se concentró. Se cromatografió el residuo en gel de sílice (acetato de etilo) lo que proporcionó 1,2 g del producto, con un rendimiento del 77 % como un sólido blanco; mp 140-142 °C; HPLC, Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 mm, 5 µm, 1 mL/min, 240 nm, 50/50 CH₃CN/0,1 % H₃PO₄, 3,87 (98,06%); ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 2,02-2,09 (m, 1H), 2,47-2,63 (m, 2H), 2,84-2,96 (m, 1H), 3,62 (s, 2H), 4,46 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 5,15 (dd, J = 12,9 Hz, J = 5,4 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,65-7,77 (m, 4H), 7,87 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 8,82 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 11,13 (s, 1H); ¹³C NMR (DMSO-*d*₆) δ 21,2, 30,1, 40,9, 41,3, 48,2, 119,9, 120,0, 121,1, 122,6, 128,8 (q, J = 306 Hz), 129,0, 129,9, 130,8, 132,5, 135,3, 139,2, 146,5, 166,1, 166,2, 167,0, 171,9; Anal. calc. para C₂₃H₁₈N₃O₅F₃S: C, 54,65; H, 3,59; N, 8,31. Encontrado: C, 54,45; H, 3,73; N, 7,93.

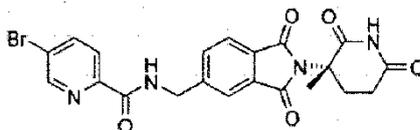
5.43 4-TERC-BUTIL-N-((2-(2,6-DIOXOPIPERIDIN-3-IL)-1,3-DIOXOISOINDOLIN-5-IL)METIL)BENZAMIDA (como referencia)

15



Se agregó TEA a una mezcla de clorhidrato de 5-aminometil-2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-isoindol-1,3-diona (1,0 g, 3,1 mmol) y cloruro de 4-(*t*-butil)benzoilo (0,61 g, 3,1 mmol) en acetonitrilo (35 mL) y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 1 hora. Se diluyó la mezcla con agua (100 mL) y acetato de etilo (100 mL) y se separó y se concentró la fase orgánica. Se cromatografió el residuo en gel de sílice utilizando un gradiente de hexanos-acetato de etilo, eluyendo 1,1 g del producto a 80-90% de acetato de etilo, con un rendimiento del 80 % como un sólido blanco; mp 164-166 °C; HPLC, Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 mm, 5 µm, 1 mL/min, 240 nm, 50/50 CH₃CN/0,1 % H₃PO₄, 4,26 (99,57%); ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 1,30 (s, 9H), 2,01-2,09 (m, 1H), 2,46-2,63 (m, 2H), 2,84-2,96 (m, 1H), 4,65 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 5,15 (dd, J = 12,9 Hz, J = 5,4 Hz, 1H), 7,49-7,52 (m, 2H), 7,79-7,91 (m, 5H), 9,16 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 11,13 (s, 1H); ¹³C NMR (DMSO-*d*₆) δ 22,0, 30,9, 34,6, 42,5, 49,0, 121,9, 123,5, 125,1, 127,1, 129,7, 131,1, 131,6, 133,3, 147,8, 154,3, 166,3, 167,0, 167,1, 169,8, 172,7; Anal. calc. para C₂₅H₂₅N₃O₅·0,25 H₂O: C, 66,43; H, 5,69; N, 9,30. Encontrado: C, 66,49; H, 5,62; N, 8,96.

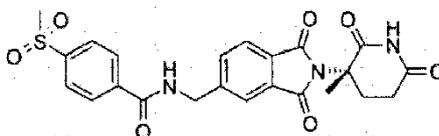
30 5.44 5-BROMO-N-[[2-[(3S)-3-METIL-2,6-DIOXOPIPERIDIN-3-IL]-1,3-DIOXOISOINDOLIN-5-IL]METIL]PICOLINAMIDA (como referencia)



35 Se agitó una mezcla de ácido 5-bromopicolínico (0,40 g, 2,0 mmol) y CDI (0,36 g, 2,2 mmol) en DMF (20 mL) bajo nitrógeno a 40 °C durante 2 horas. Después, se le agregó clorhidrato de 5-aminometil-2-[(3S)-3-metil-2,6-dioxo-piperidin-3-il]-isoindol-1,3-diona (0,67 g, 2,0 mmol) y se agitó la mezcla a esta temperatura durante 2 horas más. Se enfrió la mezcla a temperatura ambiente y se evaporó el disolvente al vacío. Se disolvió el residuo en acetato de etilo (100 mL) y se lavó con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (2 x 100 mL). Se evaporó la fase orgánica.

40 Se cromatografió el residuo en gel de sílice utilizando cloruro de metileno como la fase móvil. Se obtuvo un sólido rojo pálido; se trituró este material en 10 mL de acetonitrilo durante 16 horas. Se filtró el sólido y se lavó con 7 mL adicionales de acetonitrilo. Se secó el producto al vacío, lo que proporcionó 0,55 g (57 % de rendimiento) como un sólido blanco; mp 260-262 °C; HPLC, Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 mm, 5 µm, 1 mL/min, 240 nm, 45/55 CH₃CN/0,1 % H₃PO₄, 3,61 (96,62%); ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 1,88 (s, 3H), 2,00-2,08 (m, 1H), 2,49-2,62 (m, 2H), 2,65-2,73 (m, 1H), 4,62 (d, J = 6,3 Hz, 2H), 7,76-7,82 (m, 3H), 7,97 (dd, J = 8,4 Hz, J = 0,6 Hz, 1H), 8,26 (dd, J = 8,4 Hz, J = 2,3 Hz, 1H), 8,81 (dd, J = 2,3 Hz, J = 0,6 Hz, 1H), 9,63 (t, J = 6,3 Hz, 1H), 11,00 (s, 1H); ¹³C NMR (DMSO-*d*₆) δ 21,0, 28,5, 29,1, 42,4, 58,7, 121,8, 123,1, 123,5, 123,9, 129,6, 131,3, 133,6, 140,5, 147,1, 148,5, 149,3, 163,5, 167,7, 167,8, 172,0, 172,1; Anal. calc. para C₂₁H₁₇BrN₄O₅: C, 51,97; H, 3,53; N, 11,55. Encontrado: C, 52,05; H, 3,44; N, 11,39.

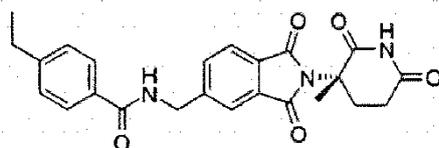
50 5.45 N-[[2-[(3S)-3-METIL-2,6-DIOXOPIPERIDIN-3-IL]-1,3-DIOXOISOINDOLIN-5-IL]METIL]-4-(METILSULFONIL)BENZAMIDA (como referencia)



Se agitó una mezcla de ácido 4-(metilsulfonil)benzoico (0,40 g, 2,0 mmol) y CDI (0,36 g, 2,2 mmol) en DMF (20 mL) bajo nitrógeno a 40 °C durante 2 horas. Después, se le agregó clorhidrato de 5-aminometil-2-[(3S)-3-metil-2,6-dioxo-piperidin-3-il]-isoindol-1,3-diona (0,67 g, 2,0 mmol) y la agitación continuó a esta temperatura durante 2 horas más. Se enfrió la mezcla a temperatura ambiente y se dividió entre acetato de etilo (100 mL) y solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (100 mL). Se lavó la fase orgánica con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (2 x 100 mL) y se evaporó. Se cromatografió el residuo en gel de sílice utilizando 99:1 de cloruro de metileno-metanol como la fase móvil, lo que proporcionó 0,30 g, con un rendimiento del 32 %. Se obtuvo el producto como un sólido blanco; mp 165,5-167,5 °C; HPLC, Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 mm, 5 µm, 1 mL/min, 240 nm, 30/70 CH₃CN/0,1 % H₃PO₄, 4,08 (96,23%); ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 2,09 (s, 3H), 2,22-2,28 (m, 1H), 2,73-2,95 (m, 3H), 3,47 (s, 3H), 4,86 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 7,98-8,04 (m, 3H), 8,25 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 8,32 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 9,58 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 11,21 (s, 1H); ¹³C NMR (DMSO-*d*₆) δ 23,0, 30,6, 31,1, 44,8, 45,6, 60,8, 123,7, 125,2, 129,2, 130,3, 131,7, 133,4, 135,5, 140,4, 145,2, 149,0, 167,2, 169,7, 169,9, 174,1, 174,2; Anal. calc. para C₂₃H₂₁N₃O₇S + 0,3 H₂O: C, 56,50; H, 4,45; N, 8,59. Encontrado: C, 56,61; H, 4,42; N, 8,30.

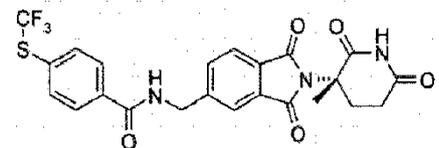
5.46 4-ETIL-N-[[2-[(3S)-3-METIL-2,6-DIOXOPIPERIDIN-3-IL]-1,3-DIOXISOINDOLIN-5-IL]METIL]BENZAMIDA
(como referencia)

20



Se agregó TEA (0,44 g, 4,4 mmol) a una mezcla de cloruro de 4-etilbenzoilo (0,34 g, 2,0 mmol) y clorhidrato de 5-aminometil-2-[(3S)-3-metil-2,6-dioxo-piperidin-3-il]-isoindol-1,3-diona (0,67 g, 2,0 mmol) en acetonitrilo (20 mL). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2 horas y se evaporó al vacío. Se dividió el residuo entre agua (100 mL) y acetato de etilo (100 mL), y se evaporó la fase orgánica. Se cromatografió el residuo en gel de sílice utilizando acetato de etilo como la fase móvil, lo que proporcionó 0,65 g, con un rendimiento del 76 %. Se obtuvo el producto como un sólido blanco, mp 160-162 °C; HPLC, Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 mm, 5 µm, 1 mL/min, 240 nm, 45/55 CH₃CN/0,1 % H₃PO₄, 4,20 (97,47%); ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 1,19 (t, J = 7,7 Hz, 3H), 1,89 (s, 3H), 2,02-2,08 (m, 1H), 2,54-2,62 (m, 2H), 2,65-2,78 (m, 3H), 4,61 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 7,32 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,76-7,84 (m, 5H), 9,14 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 11,01 (s, 1H); ¹³C NMR (DMSO-*d*₆) δ 15,4, 21,1, 28,1, 28,6, 29,2, 42,6, 58,8, 121,6, 123,2, 127,4, 127,8, 129,6, 131,4, 131,5, 133,4, 147,6, 147,7, 166,4, 167,8, 167,9, 172,2, 172,3; Anal. calc. para C₂₄H₂₃N₃O₅: C, 66,50; H, 5,35; N, 9,69. Encontrado: C, 66,30; H, 5,26; N, 9,56.

5.47 N-[[2-[(3S)-3-METIL-2,6-DIOXOPIPERIDIN-3-IL]-1,3-DIOXISOINDOLIN-5-IL]METIL]-4-TRIFLUOROMETILTIO]BENZAMIDA (como referencia)

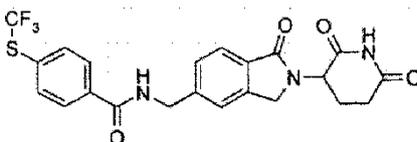


Se agregó TEA (0,44 g, 4,4 mmol) a una mezcla de cloruro de 4-(trifluorometiltio)benzoilo (0,48 g, 2,0 mmol) y clorhidrato de 5-aminometil-2-[(3S)-3-metil-2,6-dioxo-piperidin-3-il]-isoindol-1,3-diona (0,67 g, 2,0 mmol) en acetonitrilo (15 mL). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2 horas y se evaporó al vacío. Se dividió el residuo entre agua (75 mL) y acetato de etilo (75 mL), y se lavó la fase orgánica con agua (2 x 75 mL) y se evaporó. Se cromatografió el residuo en gel de sílice utilizando acetato de etilo como la fase móvil, lo que proporcionó 0,62 g del producto, con un rendimiento del 62 %. Se obtuvo el producto como un sólido blanco; mp 138-140 °C; HPLC, Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 mm, 5 µm, 1 mL/min, 240 nm, 50/50 CH₃CN/0,1 % H₃PO₄, 4,77 (96,89%); ¹H NMR

(DMSO- d_6) δ 1,89 (s, 3H), 2,02-2,08 (m, 1H), 2,54-2,60 (m, 2H), 2,63-2,75 (m, 1H), 4,64 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 7,78-7,86 (m, 5H), 7,99-8,03 (m, 2H), 9,40 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 11,01 (s, 1H); ^{13}C NMR (DMSO- d_6) δ 21,0, 28,5, 29,0, 42,7, 58,8, 121,7, 123,2, 126,5, 128,7, 129,5 (q, J = 306), 129,7, 131,4, 133,4, 135,9, 136,5, 147,0, 165,4, 167,7, 167,8, 172,1, 172,2; Anal. calc. para $\text{C}_{23}\text{H}_{18}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$: C, 54,65; H, 3,59; N, 8,31. Encontrado: C, 54,56; H, 3,36; N, 8,24.

5

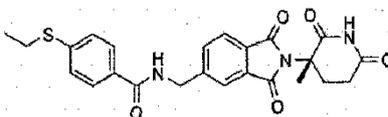
5.48 N-[[2-(2,6-DIOXOPIPERIDIN-3-IL)-1-OXOISOINDOLIN-5-IL]METIL]-4-(TRIFLUOROMETILTIO)BENZAMIDA (como referencia)



10

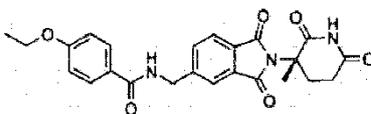
Se agregó TEA (0,65 g, 6,4 mmol) a una mezcla de cloruro de 4-(trifluorometiltio)benzoilo (0,77 g, 3,2 mmol) y clorhidrato de 3-(5-aminometil-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piperidin-2,6-diona (1,0 g, 3,2 mmol) en DMF (25 mL). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora, y después se diluyó con agua (40 mL) y se agitó durante 15 minutos. Se filtró el sólido precipitado y se lavó con agua adicional (40 mL). Se agitó este material en HCl acuoso al 4 % (15 mL) y se filtró, y se lavó el sólido con HCl acuoso al 4 % (15 mL) y agua (15 mL) adicionales. Se secó el sólido al vacío, lo que proporcionó 0,90 g del producto como un sólido color crema, con un rendimiento del 59 %; mp 203-205 °C; HPLC, Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 mm, 5 μm , 1 mL/min, 240 nm, 50/50 $\text{CH}_3\text{CN}/0,1$ % H_3PO_4 , 2,91 (96,41%); ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 1,96-2,03 (m, 1H), 2,31-2,45 (m, 1H), 2,54-2,63 (m, 1H), 2,85-2,98 (m, 1H), 4,31 (d, J = 17,4 Hz, 1H), 4,45 (d, J = 17,4 Hz, 1H), 4,61 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 5,11 (dd, J = 13,2 Hz, J = 5,1 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,70 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,02 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 9,35 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 10,98 (s, 1H); ^{13}C NMR (DMSO- d_6) δ 22,5, 31,2, 42,8, 47,1, 51,6, 122,1, 122,9, 126,3, 127,1, 128,7, 129,5 (q, J = 306), 130,4, 135,9, 136,8, 142,4, 143,6, 165,3, 167,9, 171,0, 172,8; Anal. calc. para $\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_4\text{S} + 0,4$ H_2O : C, 54,52; H, 3,91; N, 8,65. Encontrado: C, 54,51; H, 3,61; N, 8,64.

25 5.49 4-ETILSULFANIL-N-[[2-(3S)-3-METIL-2,6-DIOXOPIPERIDIN-3-IL]-1,3-DIOXO-2,3-DIHI-DRO-1H-ISOINDOL-5-IL]METIL]-BENZAMIDA (como referencia)



30 Se agitó una mezcla de ácido 4-(etilthio)benzoico (0,36 g, 2,0 mmol) y CDI (0,34 g, 2,1 mmol) en DMF (20 mL) a 40 °C bajo N_2 durante 2 horas. Después, se le agregó clorhidrato de 5-aminometil-2-[(3S)-3-metil-2,6-dioxo-piperidin-3il]-isoindol-1,3-diona (0,67 g, 2,0 mmol) y se continuó agitando a 40 °C bajo N_2 durante 3 horas más. Se dividió la mezcla entre acetato de etilo (75 mL) y bicarbonato de sodio acuoso saturado (100 mL); se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo (75 mL). Después, se lavaron las fases orgánicas combinadas con bicarbonato de sodio acuoso saturado (3 x 100 mL), se secaron (MgSO_4) y se evaporaron. Se cromatografió el residuo (gel de sílice) utilizando un gradiente de acetato de etilo/hexanos, lo que proporcionó 0,92 g del producto, con un rendimiento del 61 % como un sólido blanco; mp 135-137 °C; HPLC, Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 mm, 5 μm , 1 mL/min, 240 nm, 50/50 $\text{CH}_3\text{CN}/0,1$ % H_3PO_4 , 4,03 (99,73%); ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 1,27 (t, 3H, J = 7,3 Hz), 1,99 (s, 3H), 2,00-2,02 (m, 1H), 2,49-2,65 (m, 3H), 3,06 (q, 2H, J = 7,25 Hz), 4,61 (d, 2H, J = 6,0 Hz), 7,38 (dd, 2H, J = 6,0 Hz, J = 3,0 Hz), 7,76-7,85 (m, 5H), 9,17 (t, 1H, J = 6,0 Hz), 11,01 (s, 1H); ^{13}C NMR (DMSO- d_6) δ 13,9, 21,0, 25,2, 28,5, 29,1, 42,6, 58,7, 121,6, 123,2, 126,3, 127,8, 129,6, 130,4, 131,4, 133,4, 141,2, 147,5, 165,9, 167,7, 167,9, 172,1, 172,2. Anal. calc. para $\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_3\text{S} \cdot 0,3$ H_2O : C, 61,21; H, 5,05; N, 8,92. Encontrado: C, 61,27; H, 5,13; N, 8,80.

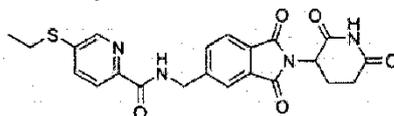
45 5.50 4-ETOXI-N-[[2-(3S)-3-METIL-2,6-DIOXOPIPERIDIN-3-IL]-1,3-DIOXO-2,3-DIHI-DRO-1H-ISOINDOL-5-IL]METIL]-BENZAMIDA (como referencia)



Se agitó una mezcla de ácido 4-(etoxi)benzoico (0,33 g, 2,0 mmol) y GDI (0,34 g, 2,1 mmol) en DMF (20 mL) a 40 °C bajo N₂ durante 2 horas. Después, se le agregó clorhidrato de 5-aminometil-2-[(3S)-3-metil-2,6-dioxo-piperidin-3il]-isoindol-1,3-diona (0,67 g, 2,0 mmol) y la agitación continuó a 40 °C durante 2 horas más. Se dividió la mezcla de reacción entre acetato de etilo (75 mL) y bicarbonato de sodio acuoso saturado (100 mL). Se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo (75 mL). Después, se lavaron las fases orgánicas combinadas con bicarbonato de sodio acuoso saturado (3 x 100 mL), se secaron (MgSO₄) y se evaporaron. Se cromatografió el residuo (gel de sílice) utilizando un gradiente de acetato de etilo/hexanos, lo que proporcionó 0,27 g del producto, con un rendimiento del 31% como un sólido blanco; mp 163-165 °C; HPLC, Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 mm, 5 µm, 1 ml/min, 240 nm, 40/60 CH₃CN/0,1 % H₃PO₄, 5,73 (97,04%); ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 1,34 (t, 3H, J = 6,0 Hz), 2,01 (s, 3H), 2,03-2,06 (m, 1H), 2,49-2,71 (m, 3H), 4,09 (q, 2H, J = 7,0 Hz), 4,60 (d, 2H, J = 6,0 Hz), 7,00 (d, 2H, J = 9,0), 7,75-7,87 (m, 5H), 9,06 (t, 1H, J = 6,0 Hz), 11,01 (s, 1H); ¹³C NMR (DMSO-*d*₆) δ 14,5, 21,0, 28,5, 29,1, 42,5, 58,7, 63,3, 114,0, 121,5, 123,1, 125,9, 129,1, 129,5, 131,4, 133,3, 147,7, 161,0, 165,9, 167,7, 167,9, 172,1, 172,2; Anal. calc. para C₂₄H₂₃N₃O₆ · 0,75 H₂O: C, 62,26; H, 5,33; N, 9,08. Encontrado: C, 62,25; H, 5,13; N, 9,17.

15

5.51 N-((2-(2,6-DIOXOPIPERIDIN-3-IL)-1,3-DIOXISOINDOLIN-5-IL)METIL)-5-(ETILTIO)PICOLINAMIDA (como referencia)



20

Etapa 1: Se enfrió una mezcla de 2-cloro-5-nitropiridina (25,0 g, 158 mmol) y malonato de dimetilo (21,9 g, 166 mmol) en DMF (150 mL) a 0 °C, y se le agregó hidruro de sodio (6,50 g de una dispersión al 60 % en aceite mineral, 162 mmol) en porciones pequeñas. Se agitó la mezcla a 0 °C durante 1 hora después de la finalización de la adición. Después, se agregó otro equivalente de hidruro de sodio (6,5 g de una dispersión al 60 % en aceite mineral, 162 mmol) en porciones pequeñas. Se inactivó la reacción mediante el agregado de ácido acético (10 mL) y se evaporó la mezcla a sequedad. Se trituró el residuo con éter dietílico (150 mL) durante la noche y se filtró, lo que proporcionó 2-(5-nitropiridin-2-il)malonato de dimetilo bruto como un sólido naranja.

Etapa 2: Se suspendió el producto bruto de la etapa 1 en 250 mL de agua en un baño de hielo, y se le agregó NaOH 10 N (15 mL). Se le agregó una solución caliente de KMnO₄ (33,3 g, 210 mmol) en agua (140 mL) y NaOH 10 N (8 mL) a través de un embudo de adición. Se agregó KMnO₄ sólido adicional (110 g, 690 mmol) en partes junto con NaOH 10 N. Después de finalizar la adición, se calentó la mezcla a 95 °C durante 90 minutos. Se agregó Celite a la mezcla, que se filtró mientras todavía estaba caliente, a través de una almohadilla de Celite. Se lavó el filtro con NaOH 2 N caliente (200 mL). Se enfrió el filtrado y se ajustó a pH 3-4 con HCl concentrado. Se filtró el precipitado sólido y se secó, lo que proporcionó 9,4 g de ácido 5-nitropicolínico como un sólido color crema, con un rendimiento del 35 % en 2 etapas; ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 8,26 (dd, 1H, J = 8,7 Hz, J = 0,6 Hz), 8,74 (dd, 1H, J = 8,7 Hz, J = 2,7 Hz), 9,44 (dd, 1H, J = 2,7 Hz, J = 0,6 Hz), 13,92 (br, 1H).

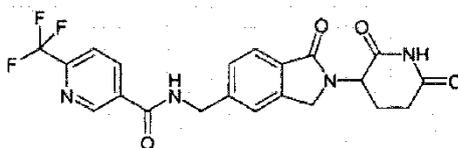
Etapa 3: Se calentó una suspensión de ácido 5-nitropicolínico (6,0 g, 36 mmol) en HCl metanólico (1,25 M) a reflujo y se agitó durante 16 horas. Se enfrió la mezcla a temperatura ambiente. Se filtró el producto y se enjuagó con metanol adicional (20 mL) y se secó al vacío, lo que proporcionó 6,1 g de 5-nitropicolinato de metilo, con un rendimiento del 94 %; ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 3,95 (s, 3H), 8,29 (dd, 1H, J = 8,4 Hz, J = 0,6 Hz), 8,75 (dd, 1H, J = 8,4 Hz, J = 2,7 Hz), 9,46 (dd, 1H, J = 2,7 Hz, J = 0,6 Hz).

Etapa 4: Se agregó etanotiolato de sodio (1,6 g, 17,2 mmol) a una solución de 5-nitropicolinato de metilo (2,8 g, 16 mmol) en DMF (30 mL) y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente. Después de 3 horas, se le agregó ácido acético (1 mL) y se evaporó la mezcla a sequedad. Se suspendió el residuo en metanol (50 mL) y se trató con NaOH 3N. Se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 16 horas y se evaporó. Se disolvió el residuo en agua (100 mL), se lavó con acetato de etilo (2 x 100 mL) y se acidificó a pH 3-4 (HCl conc.), lo que produce la precipitación del producto. Se filtró el precipitado, se enjuagó con agua (100 mL) y se secó al vacío, lo que proporcionó 2,3 g de ácido 5-(etilthio)picolínico, con un rendimiento del 79 %; ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 1,23 (t, 3H, J = 7,3 Hz), 3,14 (q, 2H, J = 7,3 Hz), 7,86 (dd, 1H, J = 8,4 Hz, J = 2,4 Hz), 7,95 (dd, 1H, J = 8,4 Hz, J = 0,9 Hz), 8,57 (dd, 1H, J = 2,4 Hz, J = 0,9 Hz), 13,09 (br, 1H).

Etapa 5: Se agregó CDI (0,44 g, 2,7 mmol) a una mezcla de ácido 5-(etilthio)picolínico (0,48 g, 2,6 mmol) en DMF (20 mL) y se agitó la mezcla resultante a 40 °C durante 2 horas. Después, se le agregó metanosulfonato de 5-aminometil-2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-isoindol-1,3-diona (1,00 g, 2,6 mmol) y se continuó agitando a 40 °C bajo N₂ durante 3 horas más. Se dividió la mezcla entre acetato de etilo (75 mL) y bicarbonato de sodio acuoso saturado (100 mL); se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo (75 mL). Después, se lavaron las fases orgánicas combinadas con bicarbonato de sodio acuoso saturado (3 x 100 mL), se secaron (MgSO₄) y se evaporaron. Se cromatografió el

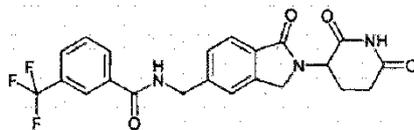
residuo (gel de sílice) utilizando un gradiente de acetato de etilo/hexanos, lo que proporcionó 0,65 g del producto, con un rendimiento del 60 % como un sólido blanco; mp 198-200°C; HPLC, Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 mm, 5 µm, 1 ml/min, 240 nm, 40/60 CH₃CN/0,1 % H₃PO₄, 7,53 (97,70 %); ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 1,28 (t, 3H, J = 7,3 Hz), 2,02-2,08 (m, 1H), 2,45-2,62 (m, 2H), 2,83-2,95 (m, 1H), 3,13 (q, 2H, J = 7,3 Hz), 4,65 (d, 2H, J = 6,3 Hz), 5,14 (dd, 1H, J = 12,9 Hz, J = 5,4 Hz), 7,83-7,95 (m, 5H), 8,54 (dd, 1H, J = 2,3 Hz, J = 0,8 Hz), 9,53 (t, 1H, J = 6,3 Hz), 11,12 (s, 1H); ¹³C NMR (DMSO-*d*₆) δ 13,8, 22,0, 25,2, 30,9, 42,3, 49,0, 122,1, 122,2, 123,5, 129,8, 131,5, 133,5, 135,4, 138,0, 146,3, 146,4, 147,5, 164,1, 167,0, 167,1, 169,8, 172,7; Anal. calc. para C₂₂H₂₀N₄O₅S: C, 58,40; H, 4,46; N, 12,38. Encontrado: C, 58,27; H, 4,35; N, 12,30.

10 **5.52** **N-[2-(2,6-DIOXO-PIPERIDIN-3-IL)-1-OXO-2,2-DIHDRO-1H-ISOINDOL-5-ILMETIL]-6-TRIFLUOROMETIL-NICOTINAMIDA** (como referencia)



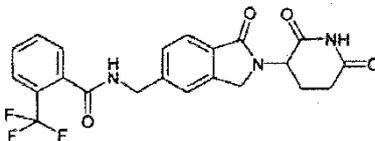
15 A una mezcla agitada de clorhidrato de 3-(5-aminometil-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piperidina-2,6-diona (1,00 g, 3,20 mmol) y cloruro de 6-trifluorometilnicotinoilo (0,65 g, 3,10 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (25 mL), se le agregó trietilamina (0,88 mL, 6,20 mmol) a temperatura ambiente bajo nitrógeno. Después de 1 h, se le agregó HCl ac. 1N (50 mL) y se agitó la mezcla durante 10 min. Se neutralizó la mezcla con NaHCO₃ ac. sat. Se aisló el producto mediante filtración, se lavó con agua (50 mL) y se secó durante la noche al vacío para dar *N*-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-6-trifluorometil-nicotinamida como un sólido blanco (0,73 g, 51 % de rendimiento): HPLC: Waters Symmetry C₁₈, 5 µm, 3,9 x 150 mm, 1 mL/min, 240 nm, 40/60 CH₃CN/0,1% H₃PO₄, 2,39 min (97,69 %); mp: 240-242 °C; ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 1,92 - 2,12 (m, 1H), 2,29 - 2,44 (m, 1H), 2,54 - 2,70 (m, 1H), 2,81 - 3,09 (m, 1H), 4,32 (d, *J* = 17,4 Hz, 1H), 4,45 (d, *J* = 17,6 Hz, 1H), 4,65 (d, *J* = 5,7 Hz, 2H), 5,11 (dd, *J* = 5,0, 13,1 Hz, 1H), 7,51 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,71 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 8,07 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 8,40 - 8,60 (m, 1H), 9,22 (s, 1H), 25 9,56 (t, *J* = 5,8 Hz, 1H), 10,98 (s, 1H); ¹³C NMR (DMSO-*d*₆) δ 22,49, 31,21, 42,87, 47,14, 51,60, 120,60 (q, *J* = 2,9 Hz), 121,41 (q, *J* = 272 Hz), 122,23, 123,00, 127,20, 130,54, 132,78, 137,49, 142,45, 143,13, 148,1 (q, *J* = 34 Hz), 149,02, 163,74, 167,89, 170,98, 172,85; LCMS: MH = 447; Anal. calc. para C₂₁H₁₇N₄O₄F₃ + 0,25 H₂O: C, 55,94; H, 3,91; N, 12,43. Encontrado: C, 55,97; H, 3,49; N, 12,28.

30 **5.53** **N-[2-(2,6-DIOXO-PIPEREDIN-3-IL)-1-OXO-2,3-DIHDRO-1H-ISOINDOL-5-ILMETIL]-3-TRIFLUOROMETIL-BENZAMIDA** (como referencia)



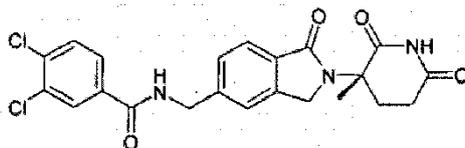
35 A una mezcla agitada de clorhidrato de 3-(5-aminometil-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piperidina-2,6-diona (1,00 g, 3,20 mmol) y cloruro de 3-(trifluorometil)benzoilo (0,67 g, 3,20 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (25 mL), se le agregó trietilamina (0,90 mL, 6,40 mmol) a temperatura ambiente bajo nitrógeno. Después de 1 h, se le agregó HCl ac. 1N (50 mL) y se agitó la mezcla durante 10 min. Se aisló el producto mediante filtración, se lavó con HCl ac. 1 N (50 mL) y agua (50 mL). Se disolvieron los sólidos en EtOAc (75 mL) y se lavaron con agua (75 mL). Se separó la capa orgánica, se secó (MgSO₄) y se concentró al vacío para dar *N*-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-3-trifluorometil-benzamida como un sólido blancuzco (0,95 g, 66 % de rendimiento): HPLC: Waters Symmetry C₁₈, 5 µm, 3,9 x 150 mm, 1 mL/min, 240 nm, 40/60 CH₃CN/0,1% H₃PO₄, 3,69 min (98,71 %); mp: 244-246 °C; ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 1,94 - 2,06 (m, 1H), 2,27 - 2,46 (m, 1H), 2,53 - 2,68 (m, 1H), 2,80 - 3,04 (m, 1H), 4,32 (d, *J* = 17,4 Hz, 1H), 4,45 (d, *J* = 17,4 Hz, 1H), 4,63 (d, *J* = 5,9 Hz, 2H), 5,11 (dd, *J* = 5,0, 13,3 Hz, 1H), 7,49 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,66 - 7,82 (m, 2H), 7,94 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 8,16-8,34 (m, 2H), 9,42 (t, *J* = 5,8 Hz, 1H), 10,98 (s, 1H); ¹³C NMR (DMSO-*d*₆) δ 22,50, 31,19, 42,90, 47,14, 51,59, 122,21, 122,99, 123,86 (q, *J* = 3,6 Hz), 123,90 (q, *J* = 270 Hz), 127,18, 127,94 (q, *J* = 3,5 Hz), 129,2 (q, *J* = 32 Hz), 129,71, 130,47, 131,44, 134,97, 142,42, 143,50, 164,79, 167,91, 170,98, 172,85. LCMS: MH = 446; Anal. calc. para C₂₂H₁₈N₃O₄F₃ + 0,6 H₂O: C, 57,92; H, 4,24; N, 9,21. Encontrado: C, 57,87; H, 4,08; N, 9,16.

50 **5.54** **N-[2-(2,6-DIOXO-PIPERIDIN-3-IL)-1-OXO-2,3-DIHDRO-1H-ISOINDOL-5-ILMETIL]-2-TRIFLUOROMETIL-**

BENZAMIDA (como referencia)

- 5 A una mezcla agitada de clorhidrato de 3-(5-aminometil-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piperidina-2,6-diona (1,00 g, 3,20 mmol) y cloruro de 3-(trifluorometil)benzoilo (0,67 g, 3,20 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (25 mL), se le agregó trietilamina (0,90 mL, 6,40 mmol) a temperatura ambiente bajo nitrógeno. Después de 1 h, se retiró el disolvente al vacío y se disolvió el residuo en acetato de etilo (100 mL). Se lavó la capa de acetato de etilo con HCl ac. 1N (2 x 100 mL) y agua (100 mL), después se secó (MgSO₄) y se concentró al vacío para dar N-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-2-trifluorometil-benzamida como un sólido blancuzco (0,61 g, 43 % de rendimiento): HPLC: Waters Symmetry C₁₈, 5 μm, 3,9 x 150 mm, 1 mL/min, 240 nm, 30/70 CH₃CN/0,1% H₃PO₄, 4,89 min (97,35 %); mp: 303-305 °C; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 1,93 - 2,11 (m, 1H), 2,31 - 2,46 (m, 1H), 2,55 - 2,71 (m, 1H), 2,83 - 3,03 (m, 1H), 4,33 (d, *J* = 17,4 Hz, 1H), 4,47 (d, *J* = 17,4 Hz, 1H), 4,56 (d, *J* = 5,9 Hz, 2H), 5,12 (dd, *J* = 5,0, 13,1 Hz, 1H), 7,49 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,54 - 7,87 (m, 6H), 9,15 (t, *J* = 5,9 Hz, 1H), 10,99 (s, 1H); ¹³C NMR (DMSO-d₆) δ 22,49, 31,21, 42,61, 47,13, 51,59, 122,14, 122,94, 123,61 (q, *J* = 272 Hz), 125,94 (q, *J* = 31,2 Hz), 126,25 (q, *J* = 4,7 Hz), 127,13, 128,61, 129,82, 130,47, 132,48, 136,18, 142,38, 143,35, 167,16, 167,92, 171,03, 172,88; LCMS: MH = 446; Anal. calc. para C₂₂H₁₈N₃O₄F₃ + 0,3 H₂O: C, 58,62; H, 4,16; N, 9,32. Encontrado: C, 58,60; H, 3,82; N, 9,20.

5.55 **3,4-DICLORO-N-[2-(3-METIL-2,6-DIOXO-PIPERIDIN-3-IL)-1-OXO-2,3-DIHIDRO-1H-ISOINDOL-5-ILMETIL]-BENZAMIDA (como referencia)**



- Etapas 1:** Una mezcla agitada de éster metílico de ácido 4-bromo-2-bromometil-benzoico (3,0 g, 10,0 mmol), bromhidrato de 3-amino-3-metil-piperidin-2,6-diona (2,2 g, 10,0 mmol) y trietilamina (2,0 g, 20 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (10 mL) se calentó a 90 °C bajo nitrógeno. Después de 1 h, se enfrió la mezcla a ta y se retiró el disolvente al vacío. Se purificó el residuo bruto mediante cromatografía en columna (95:5 CH₂Cl₂: MeOH), lo que proporcionó 3-(5-bromo-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-3-metil-piperidin-2,6-diona (2,0 g, 61 % de rendimiento); ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 1,67 (s, 3H), 1,87-1,93 (m, 1H), 2,54-2,80 (m, 3H), 4,64 (d, *J* = 17,9 Hz, 1H), 4,73 (d, *J* = 17,9 Hz, 1H), 7,58 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,69 (dd, *J* = 8,1, 1,5 Hz, 1H), 7,88 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 10,89 (s, 1H).

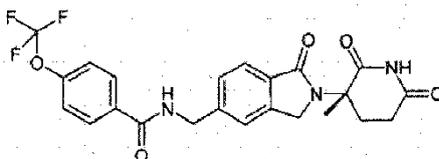
- Etapas 2:** Se calentó una mezcla agitada de 3-(5-bromo-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-3-metil-piperidin-2,6-diona (1,40 g, 4,00 mmol), Zn(CN)₂ (0,28 g, 2,40 mmol), Pd₂(dba)₃ (0,07 g, 0,08 mmol) y dppf (0,09 g, 0,16 mmol) en *N,N*-dimetilformamida desoxigenada (30 mL) a 130 °C bajo nitrógeno. Después de 2 h, se retiró el disolvente al vacío y se trituró el residuo en agua (30 mL) y después acetato de etilo/hexanos (1:1, 30 mL). Se aisló el producto mediante filtración, se lavó con acetato de etilo/hexanos (1:1) y se secó al vacío, lo que proporcionó 2-(3-metil-2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-carbonitrilo (1,2 g, 99 % de rendimiento); ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 1,67 (s, 3H), 1,89-1,95 (m, 1H), 2,55-2,81 (m, 3H), 4,73 (d, *J* = 18,2 Hz, 1H), 7,82 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,97 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 8,17 (s, 1H), 10,93 (s, 1H).

- Etapas 3:** Se hidrogenó una mezcla de 2-(3-metil-2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-carbonitrilo (1,20 g, 4,00 mmol) y PtO₂ (0,4 g) en HCl 5-6 N en iPrOH (55 psi, ta) durante 24 h. Se diluyó la mezcla resultante con agua (30 mL) y se filtró a través de celite. Se lavó el celite con agua (30 mL) y se concentraron los filtrados combinados al vacío. Se trituró el residuo en acetonitrilo (50 mL) y se aisló el producto mediante filtración y se secó al vacío, lo que proporcionó clorhidrato de 3-(5-aminometil-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-3-metil-piperidin-2,6-diona (1,2 g, 92 % de rendimiento); ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 1,70 (s, 3H), 1,87-1,93 (m, 1H), 2,55-2,82 (m, 3H), 4,14 (s, 2H), 4,66 (d, *J* = 17,7 Hz, 1H), 4,75 (d, *J* = 17,7 Hz, 1H), 7,61-7,74 (m, 3H), 8,60 (br, 3H), 10,88 (s, 1H).

- Etapas 4:** A una mezcla agitada de clorhidrato de 3-(5-aminometil-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piperidin-2,6-diona (0,4 g, 1,20 mmol) y cloruro de 3,4-diclorobenzoilo (0,26 g, 1,20 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (15 mL), se le agregó trietilamina (0,34 mL, 2,40 mmol) a temperatura ambiente bajo nitrógeno. Después de 2 h, se diluyó la mezcla con agua (40 mL) y se agitó durante 1 h. Se aisló el producto mediante filtración, se lavó con agua (50 mL) y se secó al vacío, lo que proporcionó 3,4-dicloro-N-[2-(3-metil-2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-

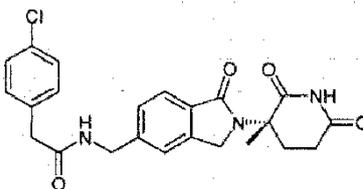
benzamida como un sólido blancuzco (0,44 g, 79 % de rendimiento): HPLC: Waters Symmetry C₁₈, 5 µm, 3,9 x 150 mm, 1 mL/min, 240 nm, 45/55 CH₃CN/0,1% H₃PO₄, 3,46 min (96,23 %); mp: 220-222 °C; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 1,66 (s, 3H), 1,80 - 1,98 (m, 1H), 2,52 - 2,82 (m, 3H), 4,51 - 4,72 (m, 4H), 7,45 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,61 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 8,14 (s, 1H), 9,34 (t, J = 5,2 Hz, 1H), 10,86 (br, s, 1H); ¹³C NMR (DMSO-d₆) δ 20,74, 27,81, 29,01, 42,89, 47,65, 57,12, 121,92, 122,59, 127,13, 127,61, 129,24, 130,76, 131,08, 131,31, 134,15, 134,49, 142,41, 143,28, 164,04, 166,97, 172,43, 173,53; LCMS: MH = 460/462; Anal. calc. para C₂₂H₁₉Cl₂N₃O₄ + 1,15 H₂O: C, 54,93; H, 4,46; N, 8,74. Encontrado: C, 54,60; H, 4,07; N, 8,70.

5.56 **N-[2-(3-METIL-2,6-DIOXO-PIPERIDIN-3-IL)-1-OXO-2,3-DIHDRO-1H-ISOINDOL-5-ILMETIL]-4-TRIFLUOROMETOXI-BENZAMIDA** (como referencia)



A una mezcla agitada de clorhidrato de 3-(5-aminometil-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piperidin-2,6-diona (0,4 g, 1,20 mmol) y cloruro de 4-(trifluorometoxi)benzoilo (0,27 g, 1,20 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (15 mL), se le agregó trietilamina (0,34 mL, 2,40 mmol) a temperatura ambiente bajo nitrógeno. Después de 2 h, se diluyó la mezcla con agua (60 mL) y se agitó durante 1 h. Se aisló el producto mediante filtración, se lavó con agua (50 mL) y se secó al vacío, lo que proporcionó *N*-[2-(3-metil-2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-4-trifluorometoxi-benzamida como un sólido blancuzco (0,41 g, 71 % de rendimiento): HPLC: Waters Symmetry C₁₈, 5 µm, 3,9 x 150 mm, 1 mL/min, 240 nm, 40/60 CH₃CN/0,1% H₃PO₄, 4,81 min (95,39 %); mp: 224-226 °C; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 1,66 (s, 3H), 1,82 - 1,94 (m, 1H), 2,52 - 2,82 (m, 3H), 4,48 - 4,69 (m, 4H), 7,38 - 7,56 (m, 4H), 7,61 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 8,04 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 9,28 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 10,86 (s, 1H); ¹³C NMR (DMSO-d₆) δ 20,74, 27,81, 29,01, 42,78, 47,64, 57,12, 119,9 (q, J = 256 Hz), 120,68, 121,82, 122,58, 127,04, 129,60, 131,02, 133,36, 142,41, 143,57, 150,34, 165,06, 167,00, 172,44, 173,55; LCMS: MH = 476; Anal. calc. para C₂₃H₂₀F₃N₃O₅ + 0,7 H₂O: C, 56,61; H, 4,42; N, 8,61. Encontrado: C, 56,60; H, 4,11; N, 8,61.

5.57 **2-(4-CLORO-FENIL)-N-[2-(3-METIL-2,6-DIOXO-PIPERIDIN-3-IL)-1-OXO-2,3-DIHDRO-1H-ISOINDOL-5-ILMETIL]-ACETAMIDA** (como referencia)

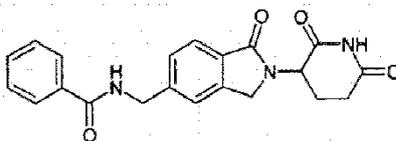


30

A una mezcla agitada de clorhidrato de 3-(5-aminometil-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piperidin-2,6-diona (0,4 g, 1,20 mmol) y cloruro de 4-clorofenilacetilo (0,23 g, 1,20 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (15 mL), se le agregó trietilamina (0,34 mL, 2,40 mmol) a temperatura ambiente bajo nitrógeno. Después de 2 h, se diluyó la mezcla con agua (10 mL) y se extrajo el producto con acetato de etilo (3 x 50 mL). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con agua (3 x 100 mL), se secaron (MgSO₄) y se concentraron al vacío. Se trituró el residuo en acetonitrilo (20 mL) durante 2 h. Se aislaron los sólidos mediante filtración y se lavaron con acetonitrilo (10 mL), lo que proporcionó 2-(4-cloro-fenil)-*N*-[2-(3-metil-2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-acetamida como un sólido blanco (0,24 g, 44 % de rendimiento): HPLC: Waters Symmetry C₁₈, 5 µm, 3,9 x 150 mm, 1 mL/min, 240 nm, 50/50 CH₃CN/0,1% H₃PO₄, 1,87 min (96,81 %); mp: 230-232 °C; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 1,67 (s, 3H), 1,81 - 1,95 (m, 1H), 2,52 - 2,82 (m, 3H), 3,50 (s, 2H), 4,37 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 4,52 - 4,74 (m, 2H), 7,25 - 7,44 (m, 6H), 7,57 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 8,67 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 10,85 (s, 1H); ¹³C NMR (DMSO-d₆) δ 20,75, 27,81, 29,01, 41,49, 42,24, 47,60, 57,12, 121,78, 122,55, 127,00, 128,15, 130,92, 130,98, 131,14, 135,28, 142,33, 143,59, 166,91, 169,87, 172,43, 173,55; Anal. calc. para C₂₃H₂₂ClN₃O₄ + 0,3 H₂O: C, 62,04; H, 5,12; N, 9,44. Encontrado: C, 61,98; H, 4,80; N, 9,17.

45

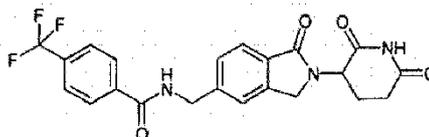
5.58 **N-[2-(2,6-DIOXO-PIPERIDIN-3-IL)-1-OXO-2,3-DIHDRO-1H-ISOINDOL-5-ILMETIL]-BENZAMIDA** (como referencia)



A una mezcla agitada de metanosulfonato de 3-(5-aminometil-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piperidin-2,6-diona (0,50 g, 1,80 mmol) y cloruro de benzoilo (0,25 g, 1,80 mmol) en acetonitrilo (20 mL), se le agregó trietilamina (0,51 mL, 3,60 mmol) a temperatura ambiente bajo nitrógeno. Después de 1 h, se le agregó HCl ac. 1N (20 mL) y se agitó la mezcla durante 10 min. Se aisló el producto mediante filtración, se lavó con HCl ac. 1N (20 mL), acetonitrilo (20 mL) y se secó durante la noche al vacío para dar N-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-benzamida como un sólido blanco (0,43 g, 64 % de rendimiento): HPLC: Waters Symmetry C₁₈, 5 μm, 3,9 x 150 mm, 1 mL/min, 240 nm, 30/70 CH₃CN/0,1% H₃PO₄, 3,17 min (99,25 %); mp: 266-268 °C; ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 1,93 - 2,06 (m, 1H), 2,27 - 2,47 (m, 1H), 2,53 - 2,68 (m, 1H), 2,79 - 3,05 (m, 1H), 4,31 (d, *J* = 17,4 Hz, 1H), 4,45 (d, *J* = 17,4 Hz, 1H), 4,60 (d, *J* = 5,9 Hz, 2H), 5,11 (dd, *J* = 5,0, 13,1 Hz, 1H), 7,42 - 7,62 (m, 5H), 7,70 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,91 (d, *J* = 7,0 Hz, 2H), 9,16 (t, *J* = 5,9 Hz, 1H), 10,99 (s, 1H); ¹³C NMR (DMSO-*d*₆) δ 22,5, 31,2, 42,7, 47,1, 51,6, 122,1, 122,9, 127,1, 127,2, 128,3, 130,3, 131,3, 134,2, 142,4, 144,0, 166,3, 167,9, 171,0, 172,8; LCMS: MH = 378; Anal. calc. para C₂₁H₁₉N₃O₄: C, 66,83; H, 5,07; N, 11,13. Encontrado: C, 66,75; H, 5,08; N, 11,18.

15

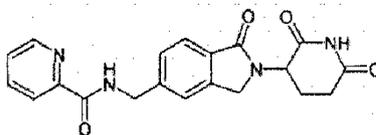
5.59 N-[2-(2,6-DIOXO-PIPEREDIN-3-IL)-1-OXO-2,3-DIHIDRO-1H-ISOINDOL-5-ILMETIL]-4-TRIFLUOROMETIL-BENZAMIDA (como referencia)



20

A una mezcla agitada de clorhidrato de 3-(5-aminometil-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piperidina-2,6-diona (1,00 g, 3,20 mmol) y cloruro de 4-(trifluorometil)benzoilo (0,67 g, 3,20 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (25 mL), se le agregó trietilamina (0,90 mL, 6,40 mmol) a temperatura ambiente bajo nitrógeno. Después de 1 h, se le agregó HCl ac. 1N (50 mL) y se agitó la mezcla durante 10 min. Se aisló el producto mediante filtración, se lavó con HCl ac. 1N (50 mL), acetato de etilo (50 mL) y se secó durante la noche al vacío para dar N-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-4-trifluorometil-benzamida como un sólido blanco (0,70 g, 49 % de rendimiento): HPLC: Waters Symmetry C₁₈, 5 μm, 3,9 x 150 mm, 1 mL/min, 240 nm, 40/60 CH₃CN/0,1% H₃PO₄, 3,75 min (95,6 %); mp: 241-243 °C; ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 1,92 - 2,14 (m, 1H), 2,29 - 2,48 (m, 1H), 2,54 - 2,67 (m, 1H), 2,80 - 3,04 (m, 1H), 4,31 (d, *J* = 17,4 Hz, 1H), 4,45 (d, *J* = 17,6 Hz, 1H), 4,62 (d, *J* = 5,9 Hz, 2H), 5,11 (dd, *J* = 5,1, 13,2 Hz, 1H), 7,49 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,71 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,88 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 8,11 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 9,39 (s, 1H), 10,99 (s, 1H); ¹³C NMR (DMSO-*d*₆) δ 22,50, 31,19, 42,87, 47,13, 51,59, 122,15, 122,97, 123,90 (q, *J* = 270 Hz), 125,38 (q, *J* = 3,5 Hz), 127,13, 128,21, 130,47, 131,23 (q, *J* = 31,6), 137,92, 142,42, 143,53, 165,14, 167,91, 170,98, 172,85; LCMS: MH = 446; Anal. calc. para C₂₂H₁₈N₃O₄F₃ + 0,35 H₂O: C, 58,50; H, 4,17; N, 9,30. Encontrado: C, 58,55; H, 3,81; N, 9,18.

35 5.60 [2-(2,6-DIOXO-PIPERIDIN-3-IL)-1-OXO-2,3-DIHIDRO-1H-ISOINDOL-5-ILMETIL]-AMIDA DE ÁCIDO PIRIDIN-2-CARBOXÍLICO (como referencia)

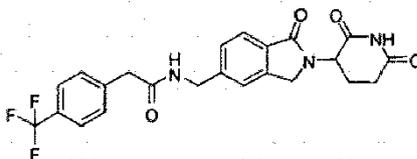


40 A una mezcla agitada de clorhidrato de 3-(5-aminometil-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piperidina-2,6-diona (0,50 g, 1,60 mmol) y clorhidrato de cloruro de picolinoilo (0,29 g, 1,60 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (20 mL), se le agregó trietilamina (0,67 mL, 4,80 mmol) a temperatura ambiente bajo nitrógeno. Después de 18 h, se agregó agua (100 mL) y se extrajo el producto con CH₂Cl₂ (3 x 150 mL). Se combinaron las capas orgánicas, se lavaron con agua (3 x 150 mL), se secaron (MgSO₄) y se concentraron al vacío. Se trituró el residuo resultante en Et₂O (50 mL) durante 18 h.

45 Se aisló el producto mediante filtración, se lavó con Et₂O (25 mL) y se secó al vacío para dar [2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-amida de ácido piridin-2-carboxílico como un sólido blanco (0,31 g, 51 %

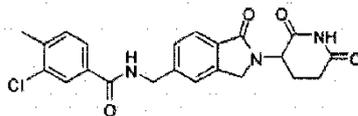
de rendimiento): HPLC: Waters Symmetry C₁₈, 5 µm, 3,9 x 150 mm, 1 mL/min, 240 nm, 20/80 CH₃CN/0,1 % H₃PO₄, 5,52 min (97,80 %); mp: 229-231 °C; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 1,86 - 2,11 (m, 1H, CHH), 2,24 - 2,47 (m, 1H, CHH), 2,59 (d, J = 17,0 Hz, 1H, CHH), 2,79 - 3,06 (m, 1H, CHH), 4,30 (d, J = 17,4 Hz, 1H, CHH), 4,44 (d, J = 17,4 Hz, 1H, CHH), 4,61 (d, J = 6,4 Hz, 2H, CH₂), 5,10 (dd, J = 4,9, 13,2 Hz, 1H, CH), 7,48 (d, J = 7,7 Hz, 1H, Ar), 7,54 (s, 1H, Ar), 7,58 - 7,65 (m, 1H, Ar), 7,68 (d, J = 7,9 Hz, 1H, Ar), 7,89 - 8,19 (m, 2H, Ar), 8,67 (d, J = 4,5 Hz, 1H, Ar), 9,49 (t, J = 6,3 Hz, 1H, NH), 10,98 (s, 1H, NH); ¹³C NMR (DMSO-d₆) δ 22,50, 31,19, 42,51, 47,11, 51,58, 122,02, 122,18, 122,93, 126,62, 127,20, 130,36, 137,81, 142,35, 143,82, 148,47, 149,89, 164,07, 167,92, 170,98, 172,85; LCMS: MH = 379; Anal. calc. para C₂₀H₁₈N₄O₄ + 0,1 H₂O: C, 63,18; H, 4,83; N, 14,74. Encontrado: C, 62,80; H, 4,86; N, 14,69.

10 **5.61 N-[2-(2,6-DIOXO-PIPERIDIN-3-IL)-1-OXO-2,1-DIHI-DRO-1H-ISOINDOL-5-ILMETIL]-2-(4-TRIFLUOROMETIL-FENIL)-ACETAMIDA** (como referencia)



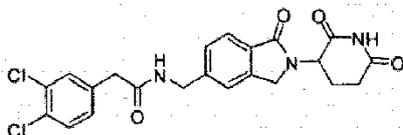
15 Se agitó una mezcla de ácido (α,α,α-trifluoro-p-tolil)acético (0,33 g, 1,6 mmol) y CDI (0,27 g, 1,7 mmol) en DMF (20 ml) a 40 °C bajo N₂ durante 2 horas. Después de 2 horas, se agregó clorhidrato 3-(5-(aminometil)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona (0,50 g, 1,6 mmol). Después de 2 h, se agregó TEA (0,16 g, 1,6 mmol) a la mezcla y se continuó agitando durante 16 h a esta temperatura. Se le agregó agua (40 mL), lo que produjo la precipitación del producto. Se filtraron los sólidos, se lavaron con agua (50 mL) y se secaron al vacío, lo que proporcionó N-[2-(2,6-dioxo-piperidin-2-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-2-(4-trifluorometil-fenil)-acetamida como un sólido blancuzco (0,22 g, 29 % de rendimiento); mp 217-219 °C; HPLC, Waters Symmetry C₁₈, 5 µm, 3,9 x 150 mm, 1 ml/min, 240 nm, 40/60 CH₃CN/0,1% H₃PO₄, 3,95 (96,06%); ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 1,98-2,02 (m,1H), 2,32-2,46 (m,1H), 2,57-2,63 (m,1H), 2,86-2,98 (m,1H), 3,63 (s, 2H), 4,25 (d, 1H, J=17,4), 4,31-4,45 (m, 3H), 5,11 (dd, 1H, J=13,2, J=5,1), 7,37-7,43 (m,2H), 7,51 (d,2H, J=7,8), 7,67-7,70 (m,3H), 8,74 (t, 1H, J=5,7), 10,99 (s,1H); ¹³C NMR (DMSO-d₆) δ 22,5, 31,2, 41,9, 42,3, 47,0, 51,6, 122,0, 122,9, 124,4 (q, J=269,3), 125,0 (q, J=3,75), 127,1, 127,2 (q, J=31,5), 129,9, 130,4,141,1, 142,3, 143,6, 167,9, 169,5, 171,0, 172,9; LCMS: MH = 460; Anal. calc. para C₂₃H₂₀F₃N₃O₄ + 0,5 CH₂Cl₂: C, 56,24; H, 4,22; N, 8,37. Encontrado: C, 56,10; H, 3,92; N, 8,50.

30 **5.62 3-CLORO-N-[2-(2,6-DIOXO-PIPERIDIN-3-IL)-1-OXO-2,3-DIHI-DRO-1H-ISOINDOL-5-ILMETIL]-4-METIL-BENZAMIDA** (como referencia)



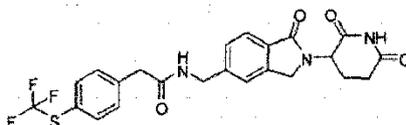
35 Se agitó una mezcla de ácido 3-cloro-4-metilbenzoico (0,17 g, 1,0 mmol) y CDI (0,17 g, 1,1 mmol) en DMF (20 mL) a 40 °C bajo N₂ durante 4 horas. Se le agregó clorhidrato de 3-(5-(aminometil)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona (0,31 g, 1,0 mmol) y se continuó agitando durante 1 h a esta temperatura. Se agregó agua (40 mL) y se filtró el precipitado resultante, se lavó con HCl acuoso al 4 % (40 mL) y se secó al vacío, lo que proporcionó 3-cloro-N-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-4-metil-benzamida como un sólido blanco (0,28 g, 65 % de rendimiento); mp 229-231 °C; HPLC, Waters Symmetry C₁₈, 5 µm, 3,9 x 150 mm, 1 ml/min, 240 nm, 40/60 CH₃CN/0,1% H₃PO₄, 4,29 (97,85%); ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 1,97-2,01 (m, 1H), 2,32-2,45 (m,4H), 2,57-2,62 (m,1H), 2,85-2,96 (m,1H), 4,31 (d,1H, J=17,4), 4,45 (d,1H, J=17,4), 4,58 (d,2H, J=6,0), 5,11 (dd,1H, J=13,2, J=5,1), 7,47-7,49 (m,2H), 7,54 (s,1H), 7,70 (d,1H, J=7,8), 7,79 (dd,1H, J=7,8, J=1,5), 7,95 (d,1H, J=1,5), 9,21 (t,1H, J=5,7), 10,99 (s,1H); ¹³C NMR (DMSO-d₆) δ 19,5, 22,5, 31,2, 42,8, 47,1, 51,6, 122,1, 122,9, 126,0, 127,1, 127,5, 130,4, 131,2, 133,3, 133,6, 138,9, 142,4, 143,7, 164,8, 167,9, 171,0, 172,9; LCMS: MH = 426, 428; Anal. calc. para C₂₂H₂₀ClN₃O₄ + 0,36 CH₂Cl₂: C, 58,84; H, 4,58; N, 9,21. Encontrado: C, 58,49; H, 4,45; N, 8,91.

5.63 2-(3,4-DICLORO-FENIL)-N-[2-(2,6-DIOXO-PIPERIDIN-3-IL)-1-OXO-2,3-DIHI-DRO-1H-ISOINDOL-5-ILMETIL]-ACETAMIDA (como referencia)



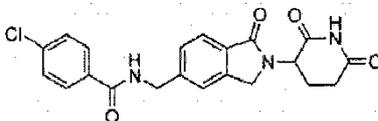
Se agitó una mezcla de ácido 3,4-diclorofenil-acético (0,31 g, 1,5 mmol) y CDI (0,26 g, 1,6 mmol) en DMF (20 mL) a 70 °C bajo N₂. Después de 4 h, se agregó clorhidrato 3-(5-(aminometil)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona (0,47 g, 1,5 mmol). Se enfrió la mezcla a 40 °C y se agitó a esta temperatura durante 16 h adicionales. Se le agregó agua (30 mL), lo que produjo la precipitación del producto. Se filtró el precipitado sólido, se lavó con agua (50 mL) y se secó al vacío, lo que proporcionó 2-(3,4-dicloro-fenil)-N-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-acetamida como un sólido amarillo (0,24 g, 34 % de rendimiento); mp 191-193 °C; HPLC, Waters Symmetry C₁₈, 5 µm, 3,9 x 150 mm, 1 ml/min, 240 nm, 40/60 CH₃CN/0,1% H₃PO₄, 4,17 (98,19%); ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 1,98-2,02 (m, 1H), 2,32-2,45 (m, 1H), 2,57-2,73 (m, 1H), 2,86-2,98 (m, 1H), 3,54 (s, 2H), 4,45-5,14 (m, 4H), 5,11 (dd, 1H, J=13,2, J=5,1), 7,24 (dd, 1H, J=8,4, J=6,3), 7,29-7,47 (m, 2H), 7,48-7,59 (m, 2H), 7,67 (d, 1H, J=7,8), 8,72 (t, 1H, J=5,7), 10,99 (s, 1H); ¹³C NMR (DMSO-*d*₆) δ 22,5, 31,2, 41,0, 42,3, 47,1, 51,6, 122,1, 123,0, 127,1, 129,1, 129,5, 130,3, 130,4, 130,6, 131,1, 137,3, 142,3, 143,6, 168,0, 169,4, 170,9, 172,8; LCMS: MH = 461.463; Anal. calc. para C₂₂H₁₉Cl₂N₃O₄ + 0,5 H₂O: C, 56,30; H, 4,30; N, 8,95. Encontrado: C, 56,19; H, 3,91; N, 8,56.

5.64 N-[2-(2,6-DIOXO-PIPERIDIN-3-IL)-1-OXO-2,3-DIHI-DRO-1H-ISOINDOL-5-ILMETIL]-2-(4-TRIFLUOROMETILSULFANIL-FENIL)-ACETAMIDA (como referencia)



Se calentó una mezcla agitada de ácido 4-(trifluorometiltilio)fenilacético (0,38 g, 1,6 mmol) y CDI (0,27 g, 1,7 mmol) en DMF (20 ml) a 40 °C durante 2 h. Después, se agregó clorhidrato de 3-(5-(aminometil)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona (0,5 g, 1,6 mmol) a la mezcla y se dejó en agitación durante 3 h. Se inactivó la mezcla con HCl acuoso al 4 % (30 mL). Se filtró el precipitado, se lavó con H₂O (50 mL) y se secó al vacío, lo que proporcionó N-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-2-(4-trifluorometilsulfanil-fenil)-acetamida como un sólido blanco (0,36 g, 46 % de rendimiento); mp 208-210 °C; HPLC: Waters Symmetry C₁₈, 5 µm, 3,9 x 150 mm, 1 ml/min, 240 nm, 40/60 CH₃CN/0,1% H₃PO₄, 6,30 (98,81%); ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 1,97-2,03 (m, 1H), 2,36-2,44 (m, 1H), 2,58-2,63 (m, 1H), 2,86-2,98 (m, 1H), 3,60 (s, 2H), 4,28 (d, 1H, J=17,4), 4,38-4,45 (m, 3H), 5,11 (dd, 1H, J=13,2, J=5,1), 7,38 (d, 1H, J=8,1), 7,44-7,46 (m, 3H), 7,65-7,68 (m, 3H), 8,75 (t, 1H, J=5,7), 10,99 (s, 1H); ¹³C NMR (DMSO-*d*₆) δ 22,5, 31,2, 41,8, 42,3, 47,0, 51,5, 120,7 (q, J=1,9), 122,1, 122,9, 127,0, 129,6 (q, J=306), 130,4, 136,1, 140,2, 142,3, 143,6, 167,9, 169,5, 171,0, 172,9; LCMS: MH = 492; Anal. calc. para C₂₃H₂₀F₃N₃O₄S + 0,15 H₂O: C, 55,90; H, 4,14; N, 8,50. Encontrado: C, 55,56; H, 4,09; N, 8,37.

5.65 4-CLORO-N-[2-(2,6-DIOXO-PIPEREDIN-3-IL)-1-OXO-2,3-DIHI-DRO-1H-ISOINDOL-5-ILMETIL]-BENZAMIDA (como referencia)

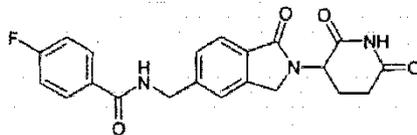


Se agregó TEA (0,28 g, 2,8 mmol) a una mezcla de metanosulfonato de 3-(5-(aminometil)-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piperidin-2,6-diona (0,5 g, 1,4 mmol) y cloruro de 4-clorobenzoilo (0,25 g, 1,4 mmol) en DMF (30 mL) a 0 °C. Se agitó la mezcla a 0 °C durante 2 h, después, se le agregó HCl acuoso al 4 % (30 mL). Se filtró el precipitado sólido y se secó al vacío, lo que proporcionó 4-cloro-N-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-benzamida como un sólido blanco (0,22 g, 40 % de rendimiento); mp 278-280 °C; HPLC, Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 mm, 5 µm, 1 ml/min, 240 nm, 40/60 CH₃CN/0,1 % H₃PO₄, 3,10 (95,66 %); ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 1,97-2,03 (m, 1H), 2,31-2,45 (m, 1H), 2,57-2,62 (m, 1H), 2,85-2,97 (m, 1H), 4,30 (d, 1H, J= 17,3 Hz), 4,45 (d, 1H, J= 17,3 Hz), 4,59 (d, 2H, J= 5,7 Hz), 5,11 (dd, 1H, J= 13,2 Hz, J= 5,1 Hz), 7,47 (d, 1H, J=8,1 Hz), 7,54-7,58 (m, 3H), 7,70 (d, 1H, J= 7,8 Hz), 7,91-7,96 (m, 2H), 9,23 (t, 1H, J= 6,0 Hz); ¹³C NMR (DMSO-*d*₆) δ 22,5, 31,2, 42,8, 47,1, 51,6, 122,1, 122,9, 127,1, 128,4, 129,2, 130,4, 132,9, 136,1, 142,4, 143,7, 165,2, 167,9, 170,9, 172,8; LCMS: MH = 412, 414; Anal. calc.

para $C_{21}H_{18}ClN_3O_4$ + 0,5 CH_2Cl_2 : C, 56,84; H, 4,22; N,9,25; Encontrado: C, 56,79; H, 4,30; N, 9,33.

5.66 N-[2-(2,6-DIOXO-PIPERIDIN-3-IL)-1-OXO-2,3-DIHI-DRO-1H-ISOINDOL-5-ILMETIL]-4-FLUORO-BENZAMIDA
(como referencia)

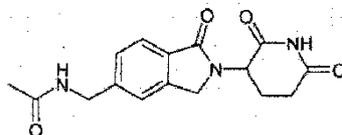
5



A una mezcla agitada de clorhidrato de 3-(5-aminometil-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piperidin-2,6-diona (0,50 g, 1,60 mmol) y cloruro de 4-fluorobenzoilo (0,19 mL, 1,60 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (10 mL), se le agregó trietilamina (0,45 mL, 3,20 mmol) a temperatura ambiente bajo nitrógeno. Después de 18 h, se agregó agua (200 mL) y se aislaron los sólidos mediante filtración. Se trituró el producto bruto en HCl ac. 1 N (50 mL) durante 2 h, después en EtOAc (50 mL) durante 18 h. Se aisló el producto mediante filtración, se lavó con EtOAc (25 mL) y se secó al vacío para dar N-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-4-fluoro-benzamida como un sólido blanco (0,34 g, 53 % de rendimiento): HPLC: Waters Symmetry C_{18} , 5 μ m, 3,9 x 150 mm, 1 mL/min, 240 nm, 30/70 $CH_3CN/0,1\%$ H_3PO_4 , 4,06 min (94,63 %); mp: 295-297 °C; 1H NMR (DMSO- d_6) δ 1,85 - 2,12 (m, 1H, CHH), 2,22 - 2,47 (m, 1H, CHH), 2,54 - 2,70 (m, 1H, CHH), 2,79 - 3,03 (m, 1H, CHH), 4,31 (d, J = 17,4 Hz, 1H, CHH), 4,45 (d, J = 17,4 Hz, 1H, CHH), 4,59 (d, J = 5,7 Hz, 2H, CH_2), 5,11 (dd, J = 5,1, 13,2 Hz, 1H, CH), 7,32 (t, J = 8,9 Hz, 2H, Ar), 7,47 (d, J = 7,7 Hz, 1H, Ar), 7,54 (s, 1H, Ar), 7,70 (d, J = 7,7 Hz, 1H, Ar), 7,99 (dd, J = 5,6, 8,8 Hz, 2H, Ar), 9,18 (t, J = 5,9 Hz, 1H, NH), 10,98 (br. s., 1H, NH); ^{13}C NMR (DMSO- d_6) δ 22,50, 31,21, 42,78, 47,13, 51,59, 115,26 (d, J = 22,0 Hz), 122,08, 122,94, 127,08, 129,93 (d, J = 8,8 Hz), 130,39, 130,64 (d, J = 2,2 Hz), 142,39, 143,85, 163,93 (d, J = 248,7 Hz), 165,22, 167,92, 170,98, 172,85; LCMS: MH = 396; Anal. calc. para $C_{21}H_{18}N_3O_4$ + 0,1 H_2O : C, 63,50; H, 4,62; N, 10,58. Encontrado: C, 63,19; H, 4,54; N, 10,55.

5.67 N-[2-(2,6-DIOXO-PIPERIDIN-3-IL)-1-OXO-2,3-DIHI-DRO-1H-ISOINDOL-5-ILMETIL]-ACETAMIDA (como referencia)

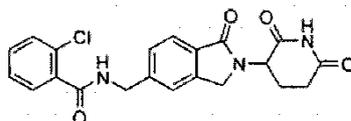
25



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

5.68 2-CLORO-N-[2,6-DIOXO-PIPERIDIN-3-IL)-1-OXO-2,3-DIHI-DRO-1H-ISOINDOL-5-ILMETIL]-BENZAMIDA
(como referencia)

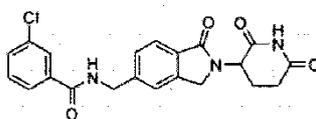
45



Se agregó TEA (0,28 g, 2,8 mmol) a una mezcla agitada de metanosulfonato de 3-(5-aminometil-1-oxo-1,3-dihidro-

isoindol-2-il)-piperidin-2,6-diona (0,50 g, 1,4 mmol) y cloruro de clorobenzoilo (0,25 g, 1,4 mmol) en acetonitrilo (30 ml) a 0 °C. Se agitó la mezcla a 0 °C durante 2 h y después, se le agregó HCl acuoso al 4 % (30 ml). Se filtró el precipitado sólido y se secó al vacío, lo que proporcionó 2-cloro-N-[2,6-dioxo-piperidin-3il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-benzamida como un sólido blanco (0,33 g, 59 % de rendimiento); mp 194-196 °C; HPLC, Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 mm, 5 µm, 1 ml/min, 240 nm, 30/70 CH₃CN/0,1 % H₃PO₄, 3,33 (99,10 %); ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 1,98-2,04 (m, 1H), 2,33-2,43 (m, 1H), 2,46-2,63 (m, 1H), 2,86-2,98 (m, 1H), 4,33 (d, 1H, J= 17,4 Hz), 4,46 (d, 1H, J= 17,4 Hz), 4,57 (d, 2H, J= 6,0 Hz), 5,12 (dd, 1H, J=13,2 Hz, J=5,1 Hz), 7,38-7,53 (m, 5H), 7,58 (s, 1H), 7,71 (d, 1H, J=7,8 Hz), 9,09 (t, 1H, J= 6,0 Hz), 10,99 (s, 1H); ¹³C NMR (DMSO-*d*₆) δ 22,5, 31,2, 40,3, 42,5, 47,1, 51,6, 122,1, 122,9, 127,1, 127,2, 128,9, 129,6, 130,4, 130,8, 136,7, 142,4, 143,4, 166,5, 167,9, 170,9, 172,9; LCMS: MH = 412, 414; Anal. calc. para C₂₁H₁₈ClN₃O₄ + 0,1 H₂O: C, 60,98; H, 4,43; N, 10,16. Encontrado: C, 60,76; H, 4,40; N, 10,11.

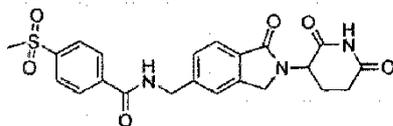
5.69 3-CLORO-N-[2-(2,6-DIOXO-PIPEREDIN-3IL)-1-OXO-2,3-DIHDRO-1H-ISOINDOL-5-ILMETIL]-BENZAMIDA (como referencia)



15

Se agregó TEA (0,28 g, 2,8 mmol) a una mezcla de metanosulfonato de 3-(5-aminometil-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piperidin-2,6-diona (0,50 g, 1,4 mmol) y cloruro de 3-clorobenzoilo (0,25 g, 1,4 mmol) en acetonitrilo (30 mL) a 0 °C. Se agitó la mezcla a 0 °C durante 2 h, después, se le agregó HCl acuoso al 4 % (30 mL). Se filtró el precipitado sólido y se secó al vacío, lo que proporcionó 3-cloro-N-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-benzamida como un sólido blanco (0,49 g, 88% de rendimiento); mp 293-295 °C; HPLC, Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 mm, 5 µm, 1 ml/min, 240 nm, 40/60 CH₃CN/0,1 % H₃PO₄, 3,50 (98,62 %); ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 1,96-2,03 (m, 1H), 2,31-2,45 (m, 1H), 2,57-2,63 (m, 1H), 2,85-2,98 (m, 1H), 4,31 (d, 1H, J= 17,4 Hz), 4,45 (d, 1H, J=17,4 Hz), 4,60 (d, 2H, J= 6,0 Hz), 5,11 (dd, 1H, J= 13,2 Hz, J= 5,1 Hz), 7,46-7,50 (m, 1H), 7,53-7,55 (m, 2H), 7,61-7,65 (m, 1H), 7,70 (d, 1H, J= 7,8 Hz), 7,85-7,89 (m, 1H), 7,95 (t, 1H, J= 1,7 Hz), 9,27 (t, 1H, J= 6,0 Hz), 10,98 (s, 1H); ¹³C NMR (DMSO-*d*₆) δ 22,5, 31,2, 42,8, 47,1, 51,6, 122,1, 122,9, 126,0, 127,1, 127,2, 130,4, 130,5, 131,2, 133,2, 136,1, 142,2, 143,6, 164,9, 167,9, 170,9, 172,8; LCMS: MH = 412, 414; Anal. calc. para C₂₁H₁₈ClN₃O₄ + 0,1 H₂O: C, 60,98; H, 4,43; N, 10,16. Encontrado: C, 60,71; H, 4,36; N, 10,30.

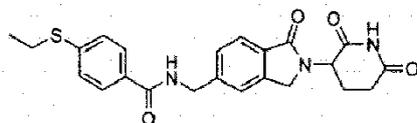
5.70 N-[2-(2,6-DIOXO-PIPERIDIN-3-IL)-1-OXO-2,3-DIHDRO-1H-ISOINDOL-5-ILMETIL]-4-METANOSULFONIL-BENZAMIDA (como referencia)



Se agitó una mezcla de ácido 4-metilsulfonilbenzoico (0,28 g, 1,4 mmol) y CDI (0,24 g, 1,5 mmol) en DMF (30 mL) a 40 °C durante 4 horas. Se agregó metanosulfonato de 3-(5-aminometil-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piperidin-2,6-diona (0,50 g, 1,4 mmol) y se agitó la mezcla a 40 °C durante 2 h. Se inactivó la mezcla con HCl acuoso al 4 % (30 mL) y se filtró el precipitado resultante, se lavó con agua (30 mL) y se secó al vacío, lo que proporcionó N-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-4-metanosulfonil-benzamida como un sólido blanco (0,44 g, 71 % de rendimiento); mp 260-262 °C; HPLC, Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 mm, 5 µm, 1 ml/min, 240 nm, 50/50 CH₃CN/0,1 % H₃PO₄, 4,08 (98,31 %); ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 1,96-2,03 (m, 1H), 2,31-2,46 (m, 1H), 2,57-2,63 (m, 1H), 2,86-2,98 (m, 1H), 3,27 (s, 3H), 4,31 (d, 1H, J= 17,4 Hz), 4,45 (d, 1H, J= 17,4 Hz), 4,63 (d, 2H, J= 5,7 Hz), 5,11 (dd, 1H, J= 13,2 Hz, J= 4,8 Hz), 7,48 (d, 1H, J= 8,1 Hz), 7,56 (s, 1H), 7,71 (d, 1H, J= 7,8 Hz), 8,05 (d, 2H, J= 8,4 Hz), 8,14 (d, 2H, J= 8,4 Hz), 9,42 (t, 1H, J= 6,0 Hz), 10,99 (s, 1H). ¹³C NMR (DMSO-*d*₆) δ 22,5, 31,2, 42,9, 43,3, 47,1, 51,6, 122,1, 123,0, 127,1, 128,3, 130,4, 138,6, 142,4, 143,0, 143,5, 165,0, 167,9, 171,0, 172,8; LCMS: MH = 456; Anal. calc. para C₂₂H₂₁N₃O₆S: C, 58,01; H, 4,65; N, 9,23. Encontrado: C, 58,15; H, 4,52; N, 9,04.

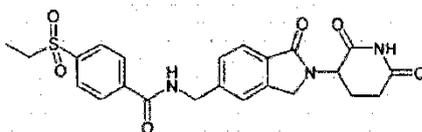
5.71 N-[2-(2,6-DIOXO-PIPERIDIN-3-IL)-1-OXO-2,3-DIHDRO-1H-ISOINDOL-5-ILMETIL]-4-ETILSULFANIL-BENZAMIDA (como referencia)

50



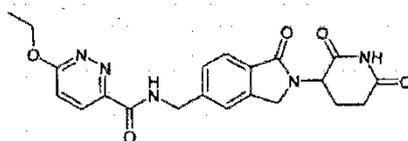
Se agitó una mezcla de ácido 4-(etiltio)benzoico (0,26 g, 1,4 mmol) y CDI (0,24 g, 1,5 mmol) en DMF (30 ml) a 40 °C durante 4 horas. Se agregó metanosulfonato de 3-(5-aminometil-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piperidin-2,6-diona (0,50 g, 1,4 mmol) y se agitó la mezcla a 40 °C durante 2 h. Se agregó HCl acuoso al 4 % (30 mL) y se filtró el precipitado resultante, se lavó con agua (30 mL) y se secó al vacío, lo que proporcionó N-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-4-etilsulfanil-benzamida como un sólido blanco, (0,39 g, 66 % de rendimiento); mp 217-219 °C; HPLC, Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 mm, 5 µm, 1 ml/min, 240 nm, 35/65 CH₃CN/0,1 % H₃PO₄, 5,75 (99,03 %); ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 1,26 (t, 3H, J= 7,2 Hz), 1,97-2,01 (m, 1H), 2,03-2,45 (m, 1H), 2,57-2,62 (m, 1H), 2,85-2,97 (m, 1H), 3,05 (q, 2H, J= 7,2 Hz), 4,30 (d, 1H, J= 17,4 Hz), 4,44 (d, 1H, J= 17,4 Hz), 4,58 (d, 1H, J= 7,8 Hz), 5,11 (dd, 1H, J= 13,2 Hz, J= 5,1 Hz), 7,37 (d, 2H, J= 8,4 Hz), 7,46 (d, 1H, J= 7,8 Hz), 7,53 (s, 1H), 7,69 (d, 1H, J= 7,8 Hz), 7,85 (d, 2H, J= 8,7 Hz), 9,12 (t, 1H, J= 5,7 Hz), 10,99 (s, 1H); ¹³C NMR (DMSO-d₆) δ 13,9, 22,5, 25,2, 31,2, 42,7, 47,1, 51,5, 122,0, 122,9, 126,3, 127,0, 127,8, 130,3, 130,6, 140,9, 142,3, 143,9, 165,7, 167,9, 170,9, 172,8; LCMS: MH = 438; Anal. calc. para C₂₃H₂₃N₃O₄S: C, 62,37; H, 5,37; N, 9,49. Encontrado: C, 62,30; H, 5,29; N, 9,60.

5.72 N-[2-(2,6-DIOXO-PIPERIDIN-3-IL)-1-OXO-2,3-DIHIDRO-1H-ISOINDOL-5-ILMETIL]-4-ETANOSULFONIL-BENZAMIDA (como referencia)



Se agitó una mezcla de ácido 4-(etilsulfonil)benzoico (0,30 g, 1,4 mmol) y CDI (0,24 g, 1,5 mmol) en DMF (30 ml) a 40 °C durante 4 horas. Se agregó metanosulfonato de 3-(5-aminometil-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piperidin-2,6-diona (0,50 g, 1,4 mmol) y se agitó la mezcla a 40 °C durante 2 h. Se agregó HCl acuoso al 4 % (30 mL) y se filtró el precipitado resultante, se lavó con agua (30 mL) y se secó al vacío, lo que proporcionó N-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-4-etanosulfonil-benzamida como un sólido blanco, (0,39 g, 66 % de rendimiento); mp 222-224 °C; HPLC, Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 mm, 5 µm, 1 ml/min, 240 nm, 20/80 CH₃CN/0,1 % H₃PO₄, 6,39 (98,78 %); ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 1,11 (t, J = 7,3 Hz, 3H, CH₃), 1,92 - 2,09 (m, 1H, CHH), 2,28 - 2,46 (m, 1H, CHH), 2,54 - 2,67 (m, 1H, CHH), 2,82 - 3,02 (m, 1H, CHH), 3,37 (q, 2H, CH₂), 4,31 (d, 1H, CHH), 4,42 (d, 1H, CHH), 4,62 (d, J = 5,3 Hz, 2H, CHH), 5,11 (dd, J = 4,8, 13,1 Hz, 1H, CH), 7,48 (d, 1H, Ar), 7,57 (s, 1H, Ar), 7,71 (d, 1H, Ar), 8,02 (s, 2H, Ar), 8,15 (d, J = 8,1 Hz, 2H, Ar), 9,45 (t, 1H, NH), 10,96 (s, 1H, NH); ¹³C NMR (DMSO-d₆) δ 7,05, 22,49, 31,20, 42,89, 47,13, 49,01, 51,58, 122,15, 122,97, 127,13, 127,94, 128,31, 130,46, 138,75, 140,71, 142,42, 143,45, 165,06, 167,89, 170,98, 172,85; LCMS: MH = 470; Anal. calc. para C₂₃H₂₃N₃O₆S + 0,3 CH₂Cl₂: C, 56,54; H, 4,81; N, 8,49. Encontrado: C, 56,51; H, 4,90; N, 8,84.

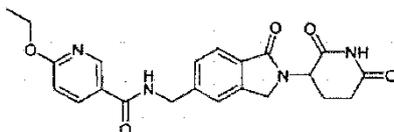
5.73 [2-(2,6-DIOXO-PIPERIDIN-3-IL)-1-OXO-2,3-DIHIDRO-1H-ISOINDOL-5-ILMETIL]-AMIDA DE ÁCIDO 6-ETOXI-PIRIDAZIN-3-CARBOXILICO (como referencia)



Se calentó una mezcla agitada de ácido 6-etoxi-piridazin-3-carboxílico (0,23 g, 1,40 mmol) y CDI (0,24 g, 1,50 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (10 mL) a 40 °C bajo nitrógeno. Después de 1 h, se agregó metanosulfonato de 3-(5-aminometil-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piperidin-2,6-diona (0,5 g, 1,40 mmol) y se calentó la mezcla a 50 °C durante 1,5 h. Se agregó agua (20 mL) y se aislaron los sólidos mediante filtración. Se trituró el producto en EtOAc (20 mL) durante 18 h, después se filtró y se secó al vacío para dar [2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-amida de ácido 6-etoxi-piridazin-3-carboxílico como un sólido blanco (0,48 g, 84 % de rendimiento); HPLC: Waters Symmetry C₁₈, 5 µm, 3,9 x 150 mm, 1 mL/min, 240 nm, gradiente de 10/90 a 90/10 CH₃CN/0,1% H₃PO₄ durante 15 min, 7,15 min (97,48 %); mp: 243-245 °C; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 1,41 (t, J = 7,0 Hz, 3H, CH₃), 1,86 - 2,11

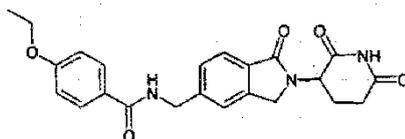
(m, 1H, CHH), 2,24 - 2,47 (m, 1H, CHH), 2,59 (d, $J = 16,8$ Hz, 1H, CHH), 2,79 - 3,04 (m, 1H, CHH), 4,30 (d, $J = 17,4$ Hz, 1H, CHH), 4,44 (d, $J = 17,4$ Hz, 1H, CHH), 4,51 - 4,76 (m, 4H, CH₂, CH₂), 5,10 (dd, $J = 4,9, 13,2$ Hz, 1H, CH), 7,35 (d, $J = 9,3$ Hz, 1H, Ar), 7,49 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H, Ar), 7,56 (s, 1H, Ar), 7,69 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H, Ar), 8,09 (d, $J = 9,1$ Hz, 1H, Ar), 9,73 (t, $J = 6,2$ Hz, 1H, NH), 10,98 (s, 1H, NH); ¹³C NMR (DMSO-d₆) δ 14,28, 22,49, 31,18, 42,52, 47,10, 51,56, 63,44, 117,87, 122,14, 122,91, 127,15, 128,80, 130,38, 142,33, 143,63, 149,23, 162,74, 165,80, 167,90, 170,98, 172,85; LCMS: MH = 424; Anal. calc. para C₂₁H₂₁N₅O₅: C, 59,57; H, 5,00; N, 16,54. Encontrado: C, 59,26; H, 4,95; N, 16,53.

5.74 **N-[2-(2,6-DIOXO-PIPERIDIN-3-IL)-1-OXO-2,3-DIHDRO-1H-ISOINDOL-5-ILMETIL]-6-ETOXI-NICOTINAMIDA**
10 (como referencia)



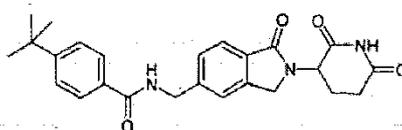
Se calentó una mezcla agitada de ácido 6-etoxi-nicotínico (0,23 g, 1,40 mmol) y CDI (0,24 g, 1,50 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (10 mL) a 40 °C bajo nitrógeno. Después de 1 h, se agregó metanosulfonato de 3-(5-aminometil-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piperidin-2,6-diona (0,5 g, 1,40 mmol) y se calentó la mezcla a 50 °C durante 1,5 h. Se enfrió la mezcla a ta y se le agregó agua (20 mL). Se aislaron los sólidos mediante filtración y después se trituraron en EtOAc (20 mL) durante 18 h. Se filtró el producto y se secó al vacío para dar N-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-6-etoxi-nicotinamide ácido 6-etoxi-piridazin-3-carboxílico como un sólido blanco (0,30 g, 53 % de rendimiento): HPLC: Waters Symmetry C₁₈, 5 μm, 3,9 x 150 mm, 1 mL/min, 240 nm, gradiente de 10/90 a 90/10 CH₃CN/0,1% H₃PO₄ durante 15 min, 7,12 min (95,33 %); mp: 255-257 °C; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 1,33 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H, CH₃), 1,84 - 2,14 (m, 1H, CHH), 2,27 - 2,47 (m, 1H, CHH), 2,60 (d, $J = 16,8$ Hz, 1H, CHH), 2,80 - 3,09 (m, 1H, CHH), 4,21 - 4,52 (m, 4H, CH₂, CH₂), 4,59 (d, $J = 5,9$ Hz, 2H, CH₂), 5,11 (dd, $J = 5,1, 13,2$ Hz, 1H, CH), 6,88 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H, Ar), 7,47 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H, Ar), 7,55 (s, 1H, Ar), 7,70 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H, Ar), 8,16 (dd, $J = 2,5, 8,7$ Hz, 1H, Ar), 8,71 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H, Ar), 9,14 (t, $J = 5,9$ Hz, 1H, NH), 10,98 (s, 1H, NH); ¹³C NMR (DMSO-d₆) δ 14,40, 22,49, 31,20, 42,60, 47,12, 51,58, 61,80, 110,19, 122,07, 122,94, 123,26, 127,07, 130,39, 138,18, 142,40, 143,80, 147,10, 164,61, 164,91, 167,92, 170,98, 172,85; LCMS: MH = 423; Anal. calc. para C₂₂H₂₂N₄O₅: C, 62,55; H, 5,25; N, 13,26. Encontrado: C, 62,24; H, 5,19; N, 13,15.

5.75 **N-[2-(2,6-DIOXO-PIPERIDIN-3-IL)-1-OXO-2,3-DIHDRO-1H-ISOINDOL-5-ILMETIL]-4-ETOXI-BENZAMIDA**
30 (como referencia)



A una mezcla agitada de metanosulfonato de 3-(5-aminometil-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piperidin-2,6-diona (0,50 g, 1,4 mmol) y cloruro de 4-etoxibenzoilo (0,26 g, 1,4 mmol) en acetonitrilo (30 mL) a 0 °C se le agregó TEA (0,28 g, 2,8 mmol) por goteo durante 10 min. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2 h y después se le agregó solución acuosa de HCl al 10 % (30 mL). Se filtró el precipitado sólido y se purificó mediante cromatografía en columna (columna de fase inversa C18). Se combinaron las fracciones de producto, se concentraron y se secaron al vacío, lo que proporcionó N-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-4-etoxi-benzamida como un sólido blanco (0,26 g, 46 % de rendimiento); mp 269-271 °C; HPLC, Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 mm, 5 μm, 1 ml/min, 240 nm, 30/70 CH₃CN/0,1 % H₃PO₄, 5,75 (96,56 %); ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 1,34 (t, 3H, CH₃), 1,90 - 2,08 (m, 1H, CHH), 2,27 - 2,45 (m, 1H, CHH), 2,55 - 2,68 (m, 1H, CHH), 2,80 - 3,03 (m, 1H, CHH), 4,09 (q, 2H, CH₂), 4,30 (d, 1H, CHH), 4,41 (d, 1H, CHH), 4,58 (d, 2H, CH₂ y CHH), 5,10 (dd, $J = 4,5, 13,0$ Hz, 1H, CH), 6,99 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H, Ar), 7,44 (d, 1H, Ar), 7,54 (s, 1H, Ar), 7,69 (d, 1H, Ar), 7,87 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H, Ar), 8,99 (t, 1H, NH), 10,98 (s, 1H, NH); ¹³C NMR (DMSO-d₆) δ 14,53, 22,49, 31,18, 42,64, 47,12, 51,56, 63,28, 113,92, 122,01, 122,90, 126,19, 127,02, 129,09, 130,30, 142,35, 144,20, 160,92, 165,75, 167,93, 170,98, 172,85; LCMS: MH = 422; Anal. Calc. para C₂₃H₂₃N₃O₅+ 0,5 H₂O: C, 64,18; H, 5,62; N, 9,76. Encontrado: C, 64,03; H, 5,45; N, 9,63.

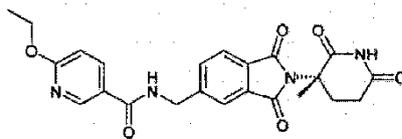
5.76 **4-TERC-BUTIL-N-[2-(2,6-DIOXO-PIPERIDIN-3-IL)-1-OXO-2,3-DIHDRO-1H-ISOINDOL-5-ILMETIL]-BENZAMIDA**
50 (como referencia)



A una mezcla agitada de metanosulfonato de 3-(5-aminometil-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piperidin-2,6-diona
 5 (0,50 g, 1,4 mmol) y cloruro de 4-terc-butilbenzoilo (0,28 g, 1,4 mmol) en acetonitrilo (30 mL) a 0 °C se le agregó TEA
 (0,28 g, 2,8 mmol) por goteo durante 10 min. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2 h y después se le
 agregó solución acuosa de HCl al 10 % (30 mL). Se filtró el precipitado sólido, se lavó con agua (30 mL) y se secó al
 vacío, lo que proporcionó 4-terc-butil-N-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-benzamida
 como un sólido blanco (0,54 g, 92 % de rendimiento); mp 238-240 °C; HPLC, Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 mm,
 10 5 µm, 1 ml/min, 240 nm, 40/60 CH₃CN/0,1 % H₃PO₄, 4,89 (99,23 %); ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 1,30 (s, 9H, t-butilo), 1,91
 - 2,08 (m, 1H, CHH), 2,27 - 2,45 (m, 1H, CHH), 2,54 - 2,67 (m, 1H, CHH), 2,81 - 3,01 (m, 1H, CHH), 4,30 (d, 1H, CHH),
 4,44 (d, 1H, CHH), 4,59 (d, J = 5,5 Hz, 2H, CH₂ y CHH), 5,10 (dd, 1H, CH), 7,40 - 7,58 (m, 4H, Ar), 7,69 (d, 1H, Ar),
 7,85 (d, J = 8,1 Hz, 2H, Ar), 9,08 (t, 1H, NH), 10,99 (s, 1H, NH); ¹³C NMR (DMSO-d₆) δ 22,49, 30,92, 31,20, 34,59,
 42,63, 47,12, 51,56, 121,95, 122,91, 125,08, 125,35, 126,97, 127,11, 129,17, 130,32, 131,38, 142,36, 144,10, 154,11,
 15 166,12, 167,93, 170,98, 172,85; LCMS: MH = 434; Anal. calc. para C₂₅H₂₇N₃O₄ + 3,0 H₂O: C, 68,41; H, 6,34; N, 9,57.
 Encontrado: C, 68,54; H, 6,47; N, 9,18.

5.77 6-ETOXI-N-[2-(3-METIL-2,6-DIOXO-PIPERIDIN-3-IL)-1,3-DIOXO-2,3-DIHIRO-1H-ISOINDOL-5-ILMETIL]-NICOTINAMIDA (como referencia)

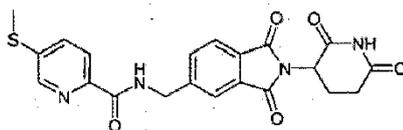
20



Se calentó una mezcla agitada de ácido 6-etoxi-nicotínico (0,33 g, 2,00 mmol) y CDI (0,36 g, 2,20 mmol) en *N,N*-
 dimetilformamida (20 mL) a 40 °C bajo nitrógeno. Después de 1 h, se agregó clorhidrato de 5-aminometil-2-(3-metil-
 2,6-dioxo-piperidin-3-il)-isoindol-1,3-diona (0,68 g, 2,00 mmol) y se calentó la mezcla a 40 °C durante 1,5 h. Se enfrió
 la mezcla a ta y se le agregó agua (40 mL). Se retiró el disolvente al vacío y se purificó el producto bruto mediante
 cromatografía en columna (80/20, EtOAc/ hexanos). Se combinaron las fracciones de producto, se concentraron y se
 trituró el residuo en Et₂O. Se aisló el producto mediante filtración y se secó al vacío para dar 6-etoxi-N-[2-(3-metil-2,6-
 dioxo-piperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-nicotinamida como un sólido blanco (0,77 g, 86 % de
 30 rendimiento): HPLC: Waters Symmetry C₁₈, 5 µm, 3,9 x 150 mm, 1 mL/min, 240 nm, 40/60 CH₃CN/0,1% H₃PO₄,
 3,56 min (99,14 %); mp: 174-176 °C; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 1,33 (t, J = 6,9 Hz, 3H), 1,89 (s, 3H), 2,02 - 2,08 (m, 1H),
 2,54 - 2,73 (m, 3H), 4,34 (dd, J = 7,2, 14,1 Hz, 2H), 4,62 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 6,88 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,77 - 7,83 (m,
 3H), 8,14 (dd, J = 2,4, 8,7 Hz, 1H), 8,70 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 9,20 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 11,01 (s, 1H); ¹³C NMR (DMSO-
 d₆) δ 14,40, 21,00, 28,60, 29,10, 42,50, 58,70, 61,80, 110,30, 121,60, 123,00, 123,20, 129,60, 131,40, 133,40, 138,10,
 35 147,10, 147,30, 164,70, 165,00, 167,70, 167,90, 172,10, 172,20; LCMS: MH = 451; Anal. calc. para C₂₃H₂₂N₄O₆ + 0,3
 H₂O: C, 60,60; H, 5,00; N, 12,29. Encontrado: C, 60,24; H, 4,86; N, 12,15.

5.78 [2-(2,6-DIOXO-PIPERIDIN-3-IL)-1,3-DIOXO-2,3-DIHIRO-1H-ISOINDOL-5-ILMETIL]-AMIDA DE ÁCIDO 5-METILSULFANIL-PIRIDIN-2-CARBOXÍLICO (como referencia)

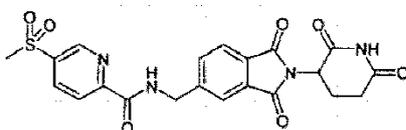
40



Se calentó una mezcla agitada de ácido 5-metilsulfanil-piridin-2-carboxílico (0,34 g, 2,00 mmol) y CDI (0,34 g,
 45 2,10 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (15 mL) a 40 °C bajo nitrógeno. Después de 2 h, se agregó metanosulfonato de
 5-aminometil-2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-isoindol-1,3-diona (0,77 g, 2,00 mmol) y se calentó la mezcla a 40 °C durante
 2 h. Se enfrió la mezcla a ta y se le agregó EtOAc (75 mL). Se lavó la capa orgánica con NaHCO₃ ac. sat. (3 x 75 mL),

- después se concentró al vacío. Se purificó el residuo bruto mediante cromatografía en columna (EtOAc/hexanos, gradiente, se eluyó el producto con EtOAc al 90 %). Se combinaron las fracciones de producto y se concentraron para dar ácido 5-metilsulfanil-piridin-2-carboxílico [2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-amida como un sólido blanco (0,55 g, 63 % de rendimiento): HPLC: Waters Symmetry C₁₈, 5 µm, 3,9 x 150 mm, 1 mL/min, 240 nm, 50/50 CH₃CN/0,1% H₃PO₄, 2,89 min (98,58 %); mp: 185-187 °C; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 1,83 - 2,18 (m, 1H), 2,52 - 2,68 (m, 5H), 2,78 - 3,02 (m, 1H), 4,64 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 5,14 (dd, J = 5,4, 12,9 Hz, 1H), 7,76 - 7,91 (m, 4H), 7,92 - 8,00 (m, 1H), 8,53 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 9,52 (t, J = 6,3 Hz, 1H), 11,11 (s, 1H); ¹³C NMR (DMSO-d₆) δ 13,93, 21,99, 30,93, 42,36, 48,99, 122,08, 123,51, 129,78, 131,56, 133,56, 133,83, 139,66, 145,03, 145,90, 147,57, 164,11, 166,99, 167,13, 169,80, 172,72; LCMS: MH = 439; Anal. calc. para C₂₁H₁₈N₄O₅S: C, 57,53; H, 4,14; N, 12,78.
- 10 Encontrado: C, 57,17; H, 4,04; N, 12,54.

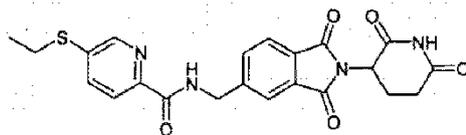
5.79 [2-(2,6-DIOXO-PIPERIDIN-3-IL)-1,3-DIOXO-2,3-DIHIDRO-1H-ISOINDOL-5-ILMETIL]-AMIDA DE ÁCIDO 5-METANOSULFONIL-PIRIDIN-2-CARBOXÍLICO (como referencia)



15

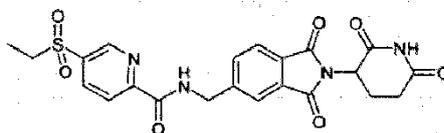
- A una mezcla agitada de [2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-amida de ácido 5-metilsulfanil-piridin-2-carboxílico (0,25 g, 0,57 mmol) en CH₂Cl₂ (70 mL) se le agregó mCPBA (0,17 g, 0,74 mmol) a ta bajo nitrógeno. Después de 2 h, se filtraron los sólidos y se trituraron en MeCN (15 mL). Se aisló el producto mediante filtración y se secó al vacío para dar [2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-amida de ácido 5-metanosulfonil-piridin-2-carboxílico como un sólido blancuzco (0,22 g, 84 % de rendimiento): HPLC: Waters Symmetry C₁₈, 5 µm, 3,9 x 150 mm, 1 mL/min, 240 nm, 40/60 CH₃CN/0,1% H₃PO₄, 2,53 min (97,80 %); mp: 276-278 °C; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 2,00 - 2,12 (m, 1H), 2,53 - 2,68 (m, 2H), 2,80 - 3,01 (m, 1H), 3,40 (s, 3H), 4,69 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 5,14 (dd, J = 5,4, 12,7 Hz, 1H), 7,74 - 7,96 (m, 3H), 8,28 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,53 (dd, J = 2,2, 8,2 Hz, 1H), 9,15 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 9,86 (t, J = 6,2 Hz, 1H), 11,11 (s, 1H); ¹³C NMR (DMSO-d₆) δ 21,99, 30,93, 42,57, 43,56, 49,01, 122,11, 122,61, 123,54, 129,87, 131,59, 133,59, 137,30, 139,20, 147,01, 147,11, 153,21, 163,02, 166,97, 167,12, 169,80, 172,72; LCMS: MH = 471; Anal. calc. para C₂₁H₁₈N₄O₇S + 0,35 H₂O: C, 52,90; H, 3,95; N, 11,75.
- 20 Encontrado: C, 52,92; H, 3,77; N, 11,70.

5.80 [2-(2,6-DIOXO-PIPERIDIN-3-IL)-1,3-DIOXO-2,3-DIHIDRO-1H-ISOINDOL-5-ILMETIL]-AMIDA DE ÁCIDO 5-ETILSULFANIL-PIRIDIN-2-CARBOXÍLICO (como referencia)



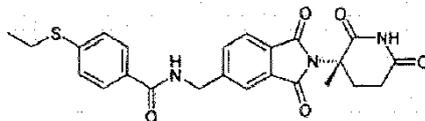
- 35 Se calentó una mezcla agitada de ácido 5-etilsulfanil-piridin-2-carboxílico (0,48 g, 2,60 mmol) y CDI (0,44 g, 2,70 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (20 mL) a 40 °C bajo nitrógeno. Después de 2 h, se agregó metanosulfonato de 3-(5-aminometil-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piperidin-2,6-diona (1,0 g, 2,60 mmol) y se calentó la mezcla a 40 °C durante 2 h. Se enfrió la mezcla a ta y se le agregó EtOAc (75 mL). Se lavó la capa orgánica con NaHCO₃ ac. sat. (3 x 75 mL), después se concentró al vacío. Se purificó el residuo bruto mediante cromatografía en columna (hexanos/EtOAc, gradiente, se eluyó el producto a ~85 % EtOAc). Se combinaron las fracciones de producto y se concentraron para dar [2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-amida de ácido 5-etilsulfanil-piridin-2-carboxílico como un sólido blanco (0,65 g, 60 % de rendimiento): HPLC: Waters Symmetry C₁₈, 5 µm, 3,9 x 150 mm, 1 mL/min, 240 nm, 50/50 CH₃CN/0,1% H₃PO₄, 7,53 min (97,70 %); mp: 198-200 °C; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 1,28 (t, J = 7,4 Hz, 3H), 2,00 - 2,16 (m, 1H), 2,53 - 2,67 (m, 2H), 2,79 - 3,02 (m, 1H), 3,13 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 4,65 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 5,14 (dd, J = 5,4, 12,9 Hz, 1H), 7,72 - 8,06 (m, 5H), 8,54 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 9,53 (t, J = 6,3 Hz, 1H), 11,12 (s, 1H); ¹³C NMR (DMSO-d₆) δ 13,84, 21,99, 25,27, 30,93, 42,36, 48,99, 122,08, 122,18, 123,51, 129,78, 131,56, 133,56, 135,42, 137,99, 146,30, 146,37, 147,54, 164,07, 166,99, 167,13, 169,80, 172,72; LCMS: MH = 453; Anal. calc. para C₂₂H₂₀N₄O₅S: C, 58,40; H, 4,46; N, 12,38. Encontrado: C, 58,27; H, 4,35; N, 12,30.
- 40
- 45

5.81 [2-(2,6-DIOXO-PIPERIDIN-3-IL)-1,3-DIOXO-2,3-DIHIDRO-1H-ISOINDOL-5-ILMETIL]-AMIDA DE ÁCIDO 5-ETANOSULFONIL-PIRIDIN-2-CARBOXÍLICO (como referencia)



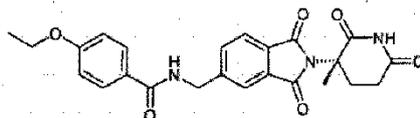
- Se calentó una mezcla agitada de ácido 5-etanosulfonil-piridin-2-carboxílico (0,34 g, 1,60 mmol) y CDI (0,27 g, 1,70 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (15 mL) a 40 °C bajo nitrógeno. Después de 2 h, se agregó metanosulfonato de 5-aminometil-2-(2,6-dioxo-piperidin-3-yl)-isoindol-1,3-diona (0,61 g, 1,60 mmol) y se calentó la mezcla a 40 °C durante 2 h. Se enfrió la mezcla a ta y se le agregó EtOAc (75 mL). Se lavó la capa orgánica con NaHCO₃ ac. sat. (3 x 75 mL), después se concentró al vacío. Se purificó el residuo bruto mediante cromatografía en columna (EtOAc/hexanos, gradiente, se eluyó el producto con EtOAc al 80-90 %). Se combinaron las fracciones de producto y se concentraron para dar [2-(2,6-dioxo-piperidin-3-yl)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-amida de ácido 5-etanosulfonil-piridin-2-carboxílico como un sólido blanco (0,25 g, 32 % de rendimiento): HPLC: Waters Symmetry C₁₈, 5 µm, 3,9 x 150 mm, 1 mL/min, 240 nm, 30/70 CH₃CN/0,1% H₃PO₄, 6,15 min (96,20 %); mp: 265-267 °C; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 1,15 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H), 2,00 - 2,20 (m, 1H), 2,52 - 2,67 (m, 2H), 2,77 - 3,01 (m, 1H), 3,48 (q, *J* = 7,4 Hz, 2H), 4,69 (d, *J* = 6,2 Hz, 2H), 5,14 (dd, *J* = 5,4, 12,7 Hz, 1H), 7,73 - 8,04 (m, 3H), 8,29 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 8,49 (dd, *J* = 2,3, 8,1 Hz, 1H), 9,10 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 9,86 (t, *J* = 6,3 Hz, 1H), 11,12 (s, 1H); ¹³C NMR (DMSO-d₆) δ 6,83, 21,99, 30,93, 42,58, 49,01, 49,34, 122,17, 122,68, 123,54, 129,87, 131,59, 133,63, 137,04, 138,13, 147,09, 147,60, 153,38, 163,02, 166,97, 167,12, 169,80, 172,72; LCMS: MH = 485; Anal. calc. para C₂₂H₂₀N₄O₇S: C, 54,54; H, 4,16; N, 11,56. Encontrado: C, 54,82; H, 3,92; N, 11,57.

20 **5.82** 4-ETILSULFANIL-N-[2-(3-METIL-2,6-DIOXO-PIPERIDIN-3-IL)-1,3-DIOXO-2,3-DIHI-DRO-1H-ISOINDOL-5-ILMETIL]-BENZAMIDA (como referencia)



- Se calentó una mezcla agitada de ácido 4-(etiltio)benzoico (0,36 g, 2,00 mmol) y CDI (0,34 g, 2,10 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (20 mL) a 40 °C bajo nitrógeno. Después de 2 h, se agregó clorhidrato de 5-aminometil-2-(3-metil-2,6-dioxo-piperidin-3-yl)-isoindol-1,3-diona (0,670 g, 2,00 mmol) y se calentó la mezcla a 40 °C durante 2 h. Se enfrió la mezcla a ta y se le agregó EtOAc (75 mL). Se lavó la capa orgánica con NaHCO₃ ac. sat. (3 x 100 mL), después se concentró al vacío. Se purificó el residuo bruto mediante cromatografía en columna (hexanos/EtOAc, gradiente, se eluyó el producto con EtOAc al ~95 %). Se combinaron las fracciones de producto y se concentraron para dar 4-etilsulfanil-N-[2-(3-metil-2,6-dioxo-piperidin-3-yl)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-benzamida como un sólido blanco (0,37 g, 61 % de rendimiento): HPLC: Waters Symmetry C₁₈, 5 µm, 3,9 x 150 mm, 1 mL/min, 240 nm, 50/50 CH₃CN/0,1% H₃PO₄, 4,03 min (99,73 %); mp: 135-137 °C; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 1,27 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H), 1,89 (s, 3H), 1,95 - 2,11 (m, 1H), 2,53 - 2,61 (m, 2H), 2,61 - 2,77 (m, 1H), 3,06 (q, *J* = 7,3 Hz, 2H), 4,61 (d, *J* = 5,7 Hz, 2H), 7,38 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 7,72 - 7,88 (m, 5H), 9,18 (t, *J* = 5,9 Hz, 1H), 11,01 (s, 1H); ¹³C NMR (DMSO-d₆) δ 13,92, 21,02, 25,19, 28,57, 29,11, 42,58, 58,76, 121,60, 123,18, 126,32, 127,83, 129,59, 130,38, 131,38, 133,38, 141,22, 147,51, 165,86, 167,73, 167,88, 172,13, 172,19; LCMS: MH = 466; Anal. calc. para C₂₁H₂₃N₃O₅S + 0,3 H₂O: C, 61,21; H, 5,05; N, 8,92. Encontrado: C, 61,27; H, 5,13; N, 8,80.

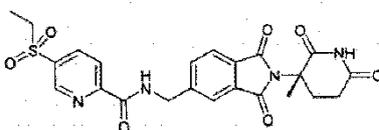
40 **5.83** 4-ETOXI-N-[2-(3-METIL-2,6-DIOXO-PIPERIDIN-3-IL)-1,3-DIOXO-2,3-DIHI-DRO-1H-ISOINDOL-5-ILMETIL]-BENZAMIDA (como referencia)



- Se calentó una mezcla agitada de ácido 4-etoxibenzoico (0,33 g, 2,00 mmol) y CDI (0,34 g, 2,10 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (20 mL) a 40 °C bajo nitrógeno. Después de 2 h, se agregó clorhidrato de 5-aminometil-2-(3-metil-2,6-dioxo-piperidin-3-yl)-isoindol-1,3-diona (0,67 g, 2,00 mmol) y se calentó la mezcla a 40 °C durante 18 h. Se enfrió

la mezcla a ta y se le agregó EtOAc (75 mL). Se lavó la capa orgánica con NaHCO₃ ac. sat. (3 x 100 mL), después se concentró. Se trituró el residuo en Et₂O, después EtOAc y se aisló mediante filtración, seguida de secado al vacío para dar 4-etoxi-N-[2-(3-metil-2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-benzamida como un sólido blanco (0,27 g, 30 % de rendimiento): HPLC: Waters Symmetry C₁₈, 5 μm, 3,9 x 150 mm, 1 mL/min, 240 nm, 40/60 CH₃CN/0,1% H₃PO₄, 5,73 min (97,04 %); mp: 163-165 °C; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 1,34 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,81 - 1,95 (m, 3H), 1,97 - 2,12 (m, 1H), 2,53 - 2,61 (m, 2H), 2,61 - 2,78 (m, 1H), 4,09 (q, J = 6,9 Hz, 3H), 4,60 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 7,00 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,44 - 8,44 (m, 5H), 9,06 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 11,01 (s, 1H); ¹³C NMR (DMSO-d₆) δ 14,53, 21,02, 28,57, 29,11, 42,52, 58,76, 63,31, 113,99, 121,56, 123,16, 125,97, 129,09, 129,55, 131,37, 133,35, 147,73, 161,02, 165,89, 167,75, 167,89, 172,13, 172,19; LCMS: MH = 450; Anal. calc. para C₂₄H₂₃N₃O₆ + 0,75 H₂O: C, 62,26; H, 5,33; N, 9,08. Encontrado: C, 62,25; H, 5,13; N, 9,17.

5.84 [2-(3-METIL-2,6-DIOXO-PIPERIDIN-3-IL)-1,3-DIOXO-2,3-DIHI-DRO-1H-ISOINDOL-5-ILMETIL]-AMIDA DE ÁCIDO 5-ETANOSULFONIL-PIRIDIN-2-CARBOXÍLICO (como referencia)

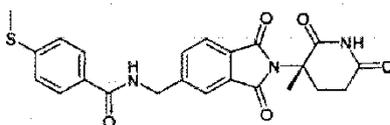


15

A una mezcla agitada de [2-(3-metil-2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-amida de ácido 5-etilsulfanil-piridin-2-carboxílico (0,80 g, 1,71 mmol) en CH₂Cl₂ (100 mL) se le agregó mCPBA (0,73 g, 3,25 mmol) a ta bajo nitrógeno. Después de 1 h, se lavó la solución con NaHCO₃ ac. sat. (3 x 100 mL) y se concentró la capa orgánica. Se diluyó el residuo con EtOAc (75 ml) y se lavó con agua (2 x 100 mL). Se separó la capa orgánica, se secó (MgSO₄), después se concentró para dar [2-(3-metil-2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-amida de ácido 5-etanosulfonil-piridin-2-carboxílico como un sólido blancuzco (0,65 g, 76 % de rendimiento): HPLC: Waters Symmetry C₁₈, 5 μm, 3,9 x 150 mm, 1 mL/min, 240 nm, 40/60 CH₃CN/0,1% H₃PO₄, 3,28 min (97,40 %); mp: 145-147 °C; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 1,15 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 1,88 (s, 3H), 1,97 - 2,16 (m, 1H), 2,53 - 2,61 (m, 2H), 2,61 - 2,79 (m, 1H), 3,48 (q, J = 7,4 Hz, 2H), 4,66 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 7,81 (s, 3H), 8,28 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,49 (dd, J = 2,3, 8,1 Hz, 1H), 9,10 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 9,85 (t, J = 6,3 Hz, 1H), 11,01 (s, 1H); ¹³C NMR (DMSO-d₆) δ 6,83, 21,00, 28,57, 29,09, 42,57, 49,34, 58,76, 121,82, 122,67, 123,18, 129,69, 131,37, 133,59, 137,04, 138,13, 146,91, 147,58, 153,38, 162,98, 167,72, 167,86, 172,15; LCMS: MH = 499; Anal. calc. para C₂₃H₂₂N₄O₇S + 1,0 MeOH: C, 54,33; H, 4,94; N, 10,56. Encontrado: C, 54,40; H, 4,85; N, 10,54.

30

5.85 N-[2-(3-METIL-2,6-DIOXO-PIPERIDIN-3-IL)-1,3-DIOXO-2,3-DIHI-DRO-1H-ISOINDOL-5-ILMETIL]-4-METILSULFANIL-BENZAMIDA (como referencia)

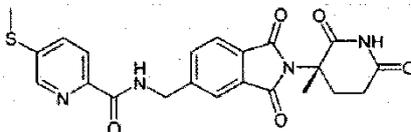


35

Se calentó una mezcla agitada de ácido 4-(metiltilo)benzoico (0,34 g, 2,00 mmol) y CDI (0,34 g, 2,10 mmol) en N,N-dimetilformamida (20 mL) a 40 °C bajo nitrógeno. Después de 2 h, se agregó clorhidrato de 5-aminometil-2-(3-metil-2,6-dioxo-piperidin-3-il)-isoindol-1,3-diona (0,68 g, 2,00 mmol) y se calentó la mezcla a 40 °C durante 2 h. Se enfrió la mezcla a ta y se le agregó EtOAc (75 mL). Se lavó la capa orgánica con NaHCO₃ ac. sat. (3 x 100 mL), después se concentró al vacío. Se purificó el residuo bruto mediante cromatografía en columna (CH₂Cl₂/ MeOH, gradiente, se eluyó el producto después de 4,7 min). Se combinaron las fracciones de producto y se concentraron para dar N-[2-(3-metil-2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-4-metilsulfanil-benzamida como un sólido blanco (0,24 g, 26 % de rendimiento): HPLC: Waters Symmetry C₁₈, 5 μm, 3,9 x 150 mm, 1 mL/min, 240 nm, 40/60 CH₃CN/0,1% H₃PO₄, 4,74 min (98,27 %); mp: 218-220 °C; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 1,88 (s, 3H), 1,99 - 2,10 (m, 1H), 2,51 - 2,61 (m, 5H), 2,62 - 2,78 (m, 1H), 4,61 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 7,34 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,64 - 7,96 (m, 5H), 9,17 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 11,01 (s, 1H); ¹³C NMR (DMSO-d₆) δ 14,12, 21,02, 28,57, 29,09, 42,57, 58,76, 121,60, 123,19, 124,95, 127,74, 129,59, 129,93, 131,38, 133,38, 142,84, 147,52, 165,86, 167,73, 167,88, 172,13, 172,19; LCMS: MH = 452; Anal. calc. para C₂₃H₂₁N₃O₅S: C, 61,18; H, 4,69; N, 9,31. Encontrado: C, 60,82; H, 4,85; N, 8,96.

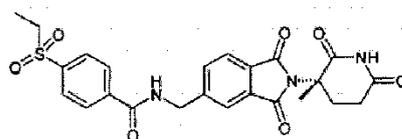
5.86 [2-(3-METIL-2,6-DIOXO-PIPERIDIN-3-IL)-1,3-DIOXO-2,3-DIHI-DRO-1H-ISOINDOL-5-ILMETIL]-AMIDA DE ÁCIDO 5-METILSULFANIL-PIRIDIN-2-CARBOXÍLICO (como referencia)

50



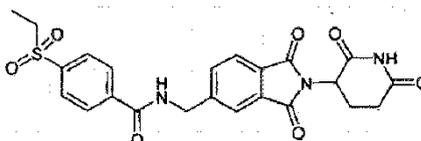
Se calentó una mezcla agitada de ácido 5-metilsulfanil-piridin-2-carboxílico (0,34 g, 2,00 mmol) y CDI (0,34 g, 2,10 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (20 mL) a 40 °C bajo nitrógeno. Después de 2 h, se agregó clorhidrato de 5-aminometil-2-(3-metil-2,6-dioxo-piperidin-3-il)-isoindol-1,3-diona (0,68 g, 2,00 mmol) y se calentó la mezcla a 40 °C durante 2 h. Se enfrió la mezcla a ta y se le agregó EtOAc (75 mL). Se lavó la capa orgánica con NaHCO₃ ac. sat. (3 x 100 mL), después se concentró al vacío. Se purificó el residuo bruto mediante cromatografía en columna (gradiente 0-5 %, MeOH/CH₂Cl₂, gradiente 0-5 %, se eluyó el producto después de 4,7 min). Se combinaron las fracciones de producto, se concentraron y se trituró el residuo en MeCN (50 mL) durante 1,5 h. Se aisló el producto mediante filtración y se secó al vacío para dar [2-(3-metil-2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-amida de ácido 5-metilsulfanil-piridin-2-carboxílico como un sólido blanco (0,52 g, 57 % de rendimiento): HPLC: Waters Symmetry C₁₈, 5 µm, 3,9 x 150 mm, 1 mL/min, 240 nm, 40/60 CH₃CN/0,1% H₃PO₄, 4,89 min (98,54 %); mp: 210-212 °C; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 1,88 (s, 3H), 1,97 - 2,12 (m, 1H), 2,53 - 2,78 (m, 6H), 4,62 (d, *J* = 6,2 Hz, 2H), 7,68 - 7,90 (m, 4H), 7,91 - 8,04 (m, 1H), 8,52 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 9,51 (t, *J* = 6,3 Hz, 1H), 11,01 (s, 1H); ¹³C NMR (DMSO-d₆) δ 13,93, 21,02, 28,57, 29,09, 42,35, 58,73, 121,75, 122,05, 123,15, 129,59, 131,34, 133,53, 133,82, 139,65, 145,00, 145,90, 147,39, 164,07, 167,73, 167,88, 172,15; LCMS: MH = 453; Anal. calc. para C₂₂H₂₀N₄O₅S: C, 58,40; H, 4,46; N, 12,38. Encontrado: C, 58,24; H, 4,33; N, 12,16.

5.87 4-ETANOSULFONIL-N-[2-(3-METIL-2,6-DIOXO-PIPERIDIN-3-IL)-1,3-DIOXO-2,3-DIHI-DRO-1H-ISOINDOL-5-ILMETIL]-BENZAMIDA (como referencia)



Se calentó una mezcla agitada de ácido 4-etilsulfonilbenzoico (0,43 g, 2,00 mmol) y CDI (0,34 g, 2,10 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (20 mL) a 40 °C bajo nitrógeno. Después de 2 h, se agregó clorhidrato de 5-aminometil-2-(3-metil-2,6-dioxo-piperidin-3-il)-isoindol-1,3-diona (0,68 g, 2,00 mmol) y se calentó la mezcla a 40 °C durante 2 h. Se enfrió la mezcla a ta y se le agregó EtOAc (75 mL). Se lavó la capa orgánica con NaHCO₃ ac. sat. (3 x 100 mL), después se concentró al vacío. Se purificó el residuo bruto mediante cromatografía en columna (EtOAc/hexanos, gradiente). Se combinaron las fracciones de producto y se concentraron para dar 4-etanosulfonil-N-[2-(3-metil-2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-benzamida de ácido 5-metilsulfanil-piridin-2-carboxílico como un sólido blanco (0,31 g, 32% de rendimiento): HPLC: Waters Symmetry C₁₈, 5 µm, 3,9 x 150 mm, 1 mL/min, 240 nm, 40/60 CH₃CN/0,1% H₃PO₄, 2,40 min (98,51 %); mp: 178-180 °C; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 1,10 (t, *J* = 7,2, 7,4 Hz, 3H), 1,89 (s, 3H), 2,00 - 2,15 (m, 1H), 2,54 - 2,77 (m, 3H), 3,35 (q, *J* = 7,4 Hz, 2H), 4,66 (d, *J* = 5,9 Hz, 2H), 7,73 - 7,86 (m, 3H), 7,97 - 8,07 (m, 2H), 8,07 - 8,21 (m, 2H), 9,48 (t, *J* = 5,9 Hz, 1H), 11,01 (s, 1H); ¹³C NMR (DMSO-d₆) δ 7,06, 21,00, 28,57, 29,09, 42,75, 49,04, 58,78, 121,70, 123,22, 128,02, 128,29, 129,71, 131,41, 133,47, 138,51, 140,85, 146,97, 165,21, 167,72, 167,85, 172,13, 172,19; LCMS: MH = 498; Anal. calc. para C₂₄H₂₃N₃O₇S + 0,15 CH₂Cl₂: C, 56,85; H, 4,60; N, 8,23. Encontrado: C, 57,11; H, 4,87; N, 7,85.

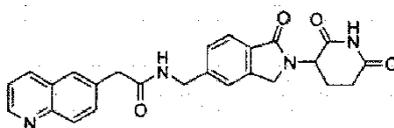
5.88 N-[2-(2,6-DIOXO-PIPERIDIN-3-IL)-1,3-DIOXO-2,3-DIHI-DRO-1H-ISOINDOL-5-ILMETIL]-4-ETANOSULFONIL-BENZAMIDA (como referencia)



Se calentó una mezcla agitada de ácido 4-etilsulfonilbenzoico (0,64 g, 3,00 mmol) y CDI (0,51 g, 3,15 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (34 mL) a 40 °C bajo nitrógeno. Después de 2 h, se agregó metanosulfonato de 5-aminometil-2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-isoindol-1,3-diona (1,15 g, 3,00 mmol) y se calentó la mezcla a 40 °C durante 2 h. Se enfrió la mezcla a ta y se le agregó EtOAc (150 mL). Se lavó la capa orgánica con NaHCO₃ ac. sat. (3 x 100 mL), después se

concentró al vacío. Se purificó el residuo bruto mediante cromatografía en columna (EtOAc/hexanos, gradiente). Se combinaron las fracciones de producto y se concentraron para dar N-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-4-etanosulfonil-benzamida como un sólido blanco (0,63 g, 44 % de rendimiento): HPLC: Waters Symmetry C₁₈, 5 µm, 3,9 x 150 mm, 1 mL/min, 240 nm, 40/60 CH₃CN/0,1% H₃PO₄, 2,66 min (97,99 %); mp: 182-184 °C; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 1,11 (t, J = 7,4 Hz, 3H), 2,00 - 2,18 (m, 1H), 2,54 - 2,68 (m, 2H), 2,80 - 2,99 (m, 1H), 3,35 (q, J = 7,4 Hz, 2H), 4,68 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 5,15 (dd, J = 5,3, 12,8 Hz, 1H), 7,77 - 7,97 (m, 3H), 7,98 - 8,07 (m, 2H), 8,08 - 8,25 (m, 2H), 9,49 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 11,12 (s, 1H); ¹³C NMR (DMSO-d₆) δ 7,06, 21,99, 30,93, 42,77, 49,02, 122,08, 123,58, 128,03, 128,32, 129,90, 131,63, 133,53, 138,50, 140,85, 147,11, 165,24, 166,96, 167,10, 169,82, 172,75; LCMS: MH = 484; Anal. calc. para C₂₃H₂₁N₃O₇S + 0,45 H₂O: C, 56,19; H, 4,49; N, 8,55. Encontrado: C, 55,87; H, 4,47; N, 8,28.

5.89 N-((2-(2,6-DIOXOPIPERIDIN-3-IL)-1-OXOISOINDOLIN-5-IL)METIL)-2-(QUINOLIN-6-IL)ACETAMIDA (como referencia)

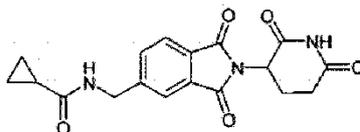


15

A una solución de ácido quinolin-6-il-acético (0,19 g, 1,02 mmol) en DMF seco (5 mL) se le agregó CDI (0,16 g, 1,02 mmol). Después de 1 h de agitación a ta, se agregó metanosulfonato de 3-(5-aminometil-1-oxo-1,3-dihidroisoindol-2-il)-piperidin-2,6-diona (0,30 g, 0,81 mmol). Después de 18 h, se le agregó agua (20 mL). Se recogieron los sólidos mediante filtración, se lavaron con agua y se secaron al vacío durante 18 h para dar N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2-(quinolin-6-il)acetamida como un sólido blanco (355 mg, 99 %). HPLC: Waters Symmetry C₁₈, 5 µm, 3,9 x 150 mm, 1 mL/min, 240 nm, 10/90, CH₃CN/0,1% H₃PO₄, 4,54 min (95,6 %); mp: 205-207 °C; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 1,89 - 2,10 (m, 1H), 2,37 (qd, J = 4,3, 13,2 Hz, 1H), 2,63 (br, s., 1H), 2,80 - 3,02 (m, 1H), 3,73 (s, 2H), 4,12 - 4,30 (m, 1H), 4,30 - 4,48 (m, 3H), 5,10 (dd, J = 5,1, 13,2 Hz, 1H), 7,29 - 7,47 (m, 2H), 7,52 (dd, J = 4,2, 8,3 Hz, 1H), 7,60 - 7,76 (m, 2H), 7,84 (s, 1H), 7,97 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 8,32 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 8,75 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 8,87 (dd, J = 1,7, 4,2 Hz, 1H), 10,99 (s, 1H); ¹³C NMR (DMSO-d₆) δ 22,48, 31,18, 42,16, 42,31, 47,03, 51,55, 121,53, 122,02, 122,91, 127,07, 127,52, 127,72, 128,72, 130,36, 131,21, 134,66, 135,61, 142,32, 143,73, 146,73, 150,07, 167,87, 169,99, 170,98, 172,86. LCMS: MH = 443; Anal. calc. para C₂₅H₂₂N₄O₄ + 1,6 H₂O: C, 63,71%; H, 5,39 %; N, 11,89%. Encontrado: C, 63,71%; H, 5,25 %; N, 11,99%.

30

5.90 [2-(2,6-DIOXO-PIPERIDIN-3-IL)-1,3-DIOXO-2,3-DIHDRO-1H-ISOINDOL-5-ILMETIL]-AMIDA DE ÁCIDO CICLOPROPANOCARBOXÍLICO



35

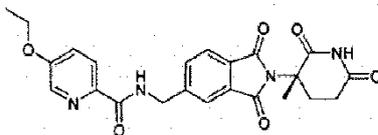
A una mezcla agitada de clorhidrato de 5-aminometil-2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-isoindol-1,3-diona (1,00 g, 3,10 mmol) y cloruro de ciclopropanocarbonilo (0,32 g, 3,10 mmol) en THF (35 mL), se le agregó trietilamina (0,88 mL, 6,20 mmol) a temperatura ambiente bajo nitrógeno. Se calentó la mezcla a 40 °C durante 6 h y después se enfrió a ta. Se filtró la mezcla y se diluyó el filtrado con EtOAc (100 mL). Se lavó la capa orgánica con HCl ac. dil. (100 mL), agua (2 x 75 mL), se secó (MgSO₄) y se concentró al vacío para dar [2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-amida de ácido ciclopropanocarboxílico como un sólido blanco (0,69 g, 63 % de rendimiento): HPLC: Waters Symmetry C₁₈, 5 µm, 3,9 x 150 mm, 1 mL/min, 240 nm, 25/75 CH₃CN/0,1% H₃PO₄, 2,96 min (98,96 %); mp: 163-165 °C; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 0,62 - 0,78 (m, 4H), 1,63 (m, 1H), 1,95 - 2,17 (m, 1H), 2,53 - 2,67 (m, 2H), 2,79 - 3,00 (m, 1H), 4,46 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 5,15 (dd, J = 5,4, 12,9 Hz, 1H), 7,67-7,79 (m, 2H), 7,89 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 8,77 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 11,13 (s, 1H); ¹³C NMR (DMSO-d₆) δ 6,44, 13,57, 21,99, 30,93, 42,05, 48,99, 121,83, 123,54, 129,74, 131,60, 133,35, 147,77, 166,99, 167,13, 169,82, 172,73, 172,94; Anal. calc. para C₁₈H₁₇N₃O₅ + 0,2 H₂O: C, 60,23; H, 4,89; N, 11,71. Encontrado: C, 60,16; H, 4,54; N, 11,70.

40

45

5.91 [2-(3-METIL-2,6-DIOXO-PIPERIDIN-3-IL)-1,3-DIOXO-2,3-DIHDRO-1H-ISOINDOL-5-ILMETIL]-AMIDA DE ÁCIDO 5-ETOXI-PIRIDIN-2-CARBOXÍLICO (como referencia)

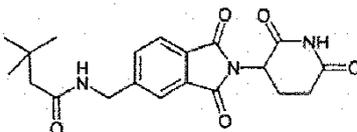
50



Se calentó una mezcla agitada de ácido 5-etoxi-piridin-2-carboxílico (0,33 g, 2,00 mmol) y CDI (0,36 g, 2,20 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (20 mL) a 40 °C bajo nitrógeno. Después de 1 h, se agregó clorhidrato de 5-aminometil-2-(3-metil-2,6-dioxo-piperidin-3-il)-isoindol-1,3-diona (0,68 g, 2,00 mmol) y se calentó la mezcla a 40 °C durante 1,5 h. Se enfrió la mezcla a ta y se le agregó agua (40 mL). Se filtraron los sólidos y se disolvieron en CH₂Cl₂ (10 mL). Se purificó el producto bruto mediante cromatografía en columna (0-5 % MeOH/CH₂Cl₂, gradiente, se eluyó el producto con MeOH al 3 %). Se combinaron las fracciones de producto y se concentraron para dar [2-(3-metil-2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-amida de ácido 5-etoxi-piridin-2-carboxílico como un sólido blanco (0,69 g, 77 % de rendimiento): HPLC: Waters Symmetry C₁₈, 5 µm, 3,9 x 150 mm, 1 mL/min, 240 nm, 40/60 CH₃CN/0,1% H₃PO₄, 4,98 min (95,90 %); mp: 145-147 °C; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 1,37 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H), 1,88 (s, 3H), 2,01 - 2,07 (m, 1H), 2,54 - 2,71 (m, 3H), 4,19 (dd, *J* = 6,9, 13,8 Hz, 2H), 4,61 (d, *J* = 6,3 Hz, 2H), 7,53 (dd, *J* = 3,0, 8,7 Hz, 1H), 7,77 - 7,82 (m, 3H), 7,99 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 8,31 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 9,40 (t, *J* = 6,3 Hz, 1H), 11,00 (s, 1H); ¹³C NMR (DMSO-d₆) δ 12,70, 19,30, 26,90, 27,40, 40,60, 57,00, 62,40, 119,60, 120,00, 121,40, 121,70, 127,80, 129,60, 131,80, 135,10, 140,50, 145,90, 155,30, 162,30, 166,10, 166,20, 170,40, 170,50; LCMS: MH = 451; Anal. calc. para C₂₃H₂₂N₄O₆ + 0,5 H₂O: C, 60,13; H, 5,05; N, 12,19. Encontrado: C, 59,95; H, 4,91; N, 12,04.

5.92 N-[2-(2,6-DIOXO-PIPERIDIN-3-IL)-1,3-DIOXO-2,3-DIHIRO-1H-ISOINDOL-5-ILMETIL]-3,3-DIMETIL-BUTIRAMIDA (como referencia)

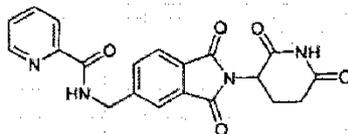
20



A una mezcla agitada de clorhidrato de 5-aminometil-2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-isoindol-1,3-diona (0,97 g, 3,00 mmol) y cloruro de *t*-butilacetilo (0,40 g, 3,00 mmol) en CH₂Cl₂ (20 mL), se le agregó DIPEA (1,05 mL, 6,00 mmol) a temperatura ambiente bajo nitrógeno. Después de 18 h, se lavó la solución con HCl ac. dil. (2 x 50 mL), agua (2 x 50 mL), se secó (MgSO₄) y después se concentró. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía en columna (0-5 % de MeOH/CH₂Cl₂). Se combinaron las fracciones de producto, se concentraron y se trituraron en EtOAc durante 18 h. Se secó el producto al vacío para dar N-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-3,3-dimetil-butiramida como un sólido blanco (0,39 g, 34 % de rendimiento): HPLC: Waters Symmetry C₁₈, 5 µm, 3,9 x 150 mm, 1 mL/min, 240 nm, 40/60 CH₃CN/0,1% H₃PO₄, 3,13 min (95,97 %); mp: 232-234 °C; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 0,97 (s, 9H, CH₃, CH₃, CH₃), 1,97 - 2,17 (m, 3H, CHH, CH₂), 2,53 - 2,69 (m, 2H, CHH, CHH), 2,77 - 3,01 (m, 1H, CHH), 4,43 (d, *J* = 5,9 Hz, 2H, CH₂), 5,14 (dd, *J* = 5,4, 12,7 Hz, 1H, CH), 7,71 - 7,83 (m, 2H, Ar), 7,89 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H, Ar), 8,46 (t, *J* = 5,9 Hz, 1H, NH), 11,12 (s, 1H, NH); ¹³C NMR (DMSO-d₆) δ 21,99, 29,68, 30,52, 30,93, 41,87, 48,66, 48,99, 121,91, 123,45, 129,69, 131,57, 133,41, 147,87, 166,97, 167,10, 169,83, 171,11, 172,73; LCMS: MH = 386; Anal. calc. para C₂₀H₂₃N₃O₅: C, 62,33; H, 6,02; N, 10,90. Encontrado: C, 61,96; H, 5,95; N, 10,75.

5.93 [2-(2,6-DIOXO-PIPERIDIN-3-IL)-1,3-DIOXO-2,3-DIHIRO-1H-ISOINDOL-5-ILMETIL]-AMIDA DE ÁCIDO PIRIDIN-2-CARBOXÍLICO (como referencia)

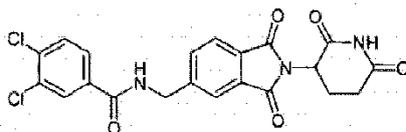
40



A una mezcla agitada de clorhidrato de 5-aminometil-2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-isoindol-1,3-diona (0,97 g, 3,00 mmol) y clorhidrato de cloruro de piridin-2-carbonilo (0,64 g, 3,60 mmol) en THF (50 mL), se le agregó TEA (1,46 mL, 10,50 mmol) a temperatura ambiente bajo nitrógeno. Se retiró el disolvente al vacío y se disolvió el residuo en CH₂Cl₂ (100 mL). Se lavó la capa orgánica con agua (100 mL), salmuera (100 mL), se secó (MgSO₄) y después se concentró. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía en columna (0-5 % de MeOH/CH₂Cl₂). Se combinaron las fracciones de producto, se concentraron y se secaron al vacío para proporcionar [2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1,3-dioxo-

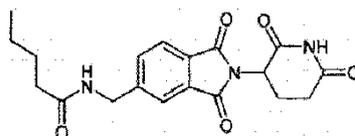
2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-amida de ácido piridin-2-carboxílico como un sólido blanco (0,58 g, 49 % de rendimiento): HPLC: Waters Symmetry C₁₈, 5 µm, 3,9 x 150 mm, 1 mL/min, 240 nm, 40/60 CH₃CN/0,1% H₃PO₄, 2,17 min (99,35 %); mp: 212-214 °C; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 2,02 - 2,06 (m, 1H, CHH), 2,43 - 2,62 (m, 2H, CHH, CHH), 2,81 - 2,96 (m, 1H, CHH), 4,66 (d, *J* = 6,4 Hz, 2H, CH₂), 5,14 (dd, *J* = 5,3, 12,6 Hz, 1H, CH), 7,61 - 7,66 (m, 1H, Ar), 7,80 - 7,90 (m, 3H, Ar), 7,97 - 8,07 (m, 2H, Ar), 8,67 - 8,69 (m, 1H, Ar), 9,64 (t, *J* = 6,4 Hz, 1H, NH), 11,12 (s, 1H, NH); ¹³C NMR (DMSO-d₆) δ 21,99, 30,92, 42,37, 48,98, 122,07, 122,11, 123,52, 126,73, 129,79, 131,57, 133,58, 137,86, 147,49, 148,54, 149,71, 164,29, 166,99, 167,14, 169,81, 172,72; Anal. calc. para C₂₀H₁₆N₄O₅ + 0,05 H₂O: C, 61,08; H, 4,13; N, 14,25. Encontrado: C, 60,81; H, 3,82; N, 14,15.

10 **5.94** **3,4-DICLORO-N-[2-(2,6-DIOXO-PIPERIDIN-3-IL)-1,3-DIOXO-2,3-DIHIRO-1H-ISOINDOL-5-ILMETIL]-BENZAMIDA** (como referencia)



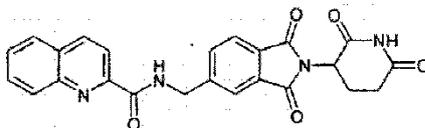
15 A una mezcla agitada de clorhidrato de 5-aminometil-2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-isoindol-1,3-diona (0,97 g, 3,00 mmol) y cloruro de 3,4-diclorobenzoilo (0,69 g, 3,30 mmol) en THF (20 mL), se le agregó DIPEA (1,05 mL, 6,00 mmol) a temperatura ambiente bajo nitrógeno. Se calentó la mezcla a 40 °C durante 18 h y después se enfrió a ta. Se retiró el disolvente al vacío y se disolvió el residuo en EtOAc (100 mL). Se lavó la capa orgánica con HCl ac. dil. (2 x 150 mL), NaHCO₃ sat. (2 x 150 mL) y agua (100 mL), se secó (MgSO₄) y después se concentró. Se secó el producto al vacío para dar 3,4-dicloro-N-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-benzamida como un sólido blanco (1,23 g, 89 % de rendimiento): HPLC: Waters Symmetry C₁₈, 5 µm, 3,9 x 150 mm, 1 mL/min, 240 nm, 40/60 CH₃CN/0,1% H₃PO₄, 9,40 min (98,44 %); mp: 253-255 °C; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 2,03 - 2,07 (m, 1H, CHH), 2,43 - 2,62 (m, 2H, CHH, CHH), 2,81 - 2,96 (m, 1H, CHH), 4,65 (d, *J* = 5,7 Hz, 2H, CH₂), 5,15 (dd, *J* = 5,2, 12,5 Hz, 1H, CH), 7,77 - 7,92 (m, 5H, Ar), 8,14 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H, Ar), 9,40 (t, *J* = 5,7 Hz, 1H, NH), 11,13 (s, 1H, NH); ¹³C NMR (DMSO-d₆) δ 21,99, 30,93, 42,77, 49,01, 122,14, 123,57, 127,62, 129,27, 129,90, 130,81, 131,36, 131,62, 133,55, 134,23, 134,29, 147,07; Anal. calc. para C₂₁H₁₅N₃O₅Cl₂: C, 54,80; H, 3,28; N, 9,13. Encontrado: C, 54,76; H, 3,29; N, 8,87.

30 **5.95** **[2-(2,6-DIOXO-PIPERIDIN-3-IL)-1,3-DIOXO-2,3-DIHIRO-1H-ISOINDOL-5-ILMETIL]-AMIDA DE ÁCIDO PENTANOICO** (como referencia)



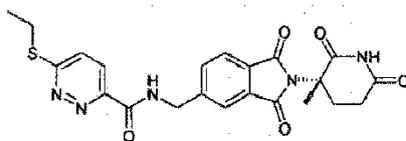
35 A una mezcla agitada de clorhidrato de 5-aminometil-2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-isoindol-1,3-diona (0,97 g, 3,00 mmol) y cloruro de pentanoilo (0,36 g, 3,00 mmol) en MeCN (20 mL), se le agregó DIPEA (1,05 mL, 6,00 mmol) a temperatura ambiente bajo nitrógeno. Después de 1 h, se retiró el disolvente al vacío y se disolvió el residuo en EtOAc (100 mL). Se lavó la capa orgánica con HCl ac. dil. (2 x 150 mL), agua (100 mL), se secó (MgSO₄) y después se concentró. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía en columna (0-5 % de MeOH/CH₂Cl₂). Se combinaron las fracciones de producto, se concentraron y se trituraron en Et₂O durante 18 h. Se secó el producto al vacío para dar [2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-amida de ácido pentanoico como un sólido blanco (0,77 g, 35% de rendimiento): HPLC: Waters Symmetry C₁₈, 5 µm, 3,9 x 150 mm, 1 mL/min, 240 nm, 40/60 CH₃CN/0,1% H₃PO₄, 2,71 min (95,58 %); mp: 184-186 °C; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 0,81 - 0,95 (m, 3H, CH₃), 1,28 (dq, *J* = 7,3, 14,8 Hz, 2H, CH₂), 1,41 - 1,64 (m, 2H, CH₂), 1,97 - 2,13 (m, 1H, CHH), 2,17 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H, CH₂), 2,53 - 2,70 (m, 2H, CHH, CHH), 2,77 - 2,99 (m, 1H, CHH), 4,43 (d, *J* = 6,0 Hz, 2H, CH₂), 5,15 (dd, *J* = 5,4, 12,9 Hz, 1H, CH), 7,67 - 7,81 (m, 2H, Ar), 7,88 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H, Ar), 8,50 (t, *J* = 5,9 Hz, 1H, NH), 11,13 (s, 1H, NH); ¹³C NMR (DMSO-d₆) δ 13,68, 21,79, 21,99, 27,37, 30,93, 34,98, 41,87, 48,99, 121,78, 123,48, 129,71, 131,59, 133,28, 147,84, 166,97, 167,12, 169,82, 172,47, 172,73; LCMS: MH = 372; Anal. calc. para C₁₉H₂₁N₃O₅: C, 61,45; H, 5,70; N, 11,31. Encontrado: C, 61,12; H, 5,54; N, 11,15.

50 **5.96** **[2-(2,6-DIOXO-PIPERIDIN-3-IL)-1,3-DIOXO-2,3-DIHIRO-1H-ISOINDOL-5-ILMETIL]-AMIDA DE ÁCIDO QUINOLIN-2-CARBOXILICO** (como referencia)



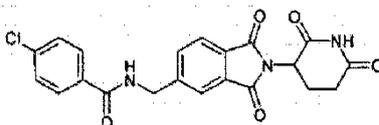
A una mezcla agitada de clorhidrato de 5-aminometil-2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-isoindol-1,3-diona (0,97 g, 3,00 mmol) y cloruro de quinolin-2-carbonilo (0,57 g, 3,00 mmol) en MeCN (20 mL), se le agregó DIPEA (1,05 mL, 6,00 mmol) a temperatura ambiente bajo nitrógeno. Se retiró el disolvente al vacío y se disolvió el residuo en CH₂Cl₂ (100 mL). Se lavó la capa orgánica con agua (100 mL), salmuera (100 mL), se secó (MgSO₄) y después se concentró. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía en columna (0-5 % de MeOH/CH₂Cl₂). Se combinaron las fracciones de producto, se concentraron y se trituraron en Et₂O durante 18 h. Se aisló el producto mediante filtración y se secó al vacío para dar [2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-amida de ácido quinolin-2-carboxílico como un sólido blanco (1,15 g, 76 % de rendimiento): HPLC: Waters Symmetry C₁₈, 5 μm, 3,9 x 150 mm, 1 mL/min, 240 nm, 40/60 CH₃CN/0,1% H₃PO₄, 2,08 min (96,58 %); mp: 205-207 °C; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 1,93 - 2,16 (m, 1H, CHH), 2,53 - 2,70 (m, 2H, CHH, CHH), 2,77 - 3,02 (m, 1H, CHH), 4,74 (d, J = 6,4 Hz, 2H, CH₂), 5,15 (dd, J = 5,3, 12,8 Hz, 1H, CH), 7,66 - 7,82 (m, 1H, Ar), 7,82 - 7,99 (m, 4H, Ar), 8,03 - 8,25 (m, 3H, Ar), 8,59 (d, J = 8,1 Hz, 1H, Ar), 9,75 (t, J = 6,4 Hz, 1H, NH), 11,12 (s, 1H, NH); ¹³C NMR (DMSO-d₆) δ 21,99, 30,92, 42,55, 48,99, 118,74, 122,24, 123,55, 128,15, 128,89, 129,15, 129,84, 130,60, 131,59, 133,67, 137,94, 146,05, 147,44, 149,89, 164,48, 169,82, 172,73; LCMS: MH = 448; Anal. calc. para C₂₄H₁₈N₄O₅: C, 65,15; H, 4,10; N, 12,68. Encontrado: C, 65,05; H, 4,05; N, 12,58.

5.97 [2-(3-METIL-2,6-DIOXO-PIPERIDIN-3-IL)-1,3-DIOXO-2,3-DIHIDRO-1H-ISOINDOL-5-ILMETIL]AMIDA DE ÁCIDO 6-ETILSULFANIL-PIRIDAZIN-3 CARBOXÍLICO (como referencia)



Se calentó una mezcla agitada de ácido 6-etilsulfanil-piridazin-3-carboxílico (0,37 g, 2,00 mmol) y CDI (0,36 g, 2,20 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (20 mL) a 40 °C bajo nitrógeno. Después de 1 h, se agregó clorhidrato de 5-aminometil-2-(3-metil-2,6-dioxo-piperidin-3-il)-isoindol-1,3-diona (0,68 g, 2,00 mmol) y se calentó la mezcla a 40 °C durante 1,5 h. Se enfrió la mezcla a ta y se le agregó agua (40 mL). Después de 3 h, se aisló el producto mediante filtración, se lavó con agua (10 mL) y se secó al vacío para dar [2-(3-metil-2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-amida de ácido 6-etilsulfanil-piridazin-3-carboxílico como un sólido blanco (0,76 g, 81 % de rendimiento): HPLC: Waters Symmetry C₁₈, 5 μm, 3,9 x 150 mm, 1 mL/min, 240 nm, 40/60 CH₃CN/0,1% H₃PO₄, 5,24 min (95,32 %); mp: 160-162 °C; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 1,38 (t, J = 7,3 Hz, 3H, CH₃), 1,88 (s, 3H, CH₃), 1,95 - 2,14 (m, 1H, CHH), 2,52 - 2,61 (m, 2H, CHH, CHH), 2,61 - 2,79 (m, 1H, CHH), 3,24 - 3,43 (m, 2H, CH₂), 4,66 (d, J = 6,2 Hz, 2H, CH₂), 7,74 - 7,87 (m, 4H, Ar), 7,96 (d, J = 8,9 Hz, 1H, Ar), 9,97 (t, J = 6,2 Hz, 1H, NH), 11,02 (s, 1H, NH); ¹³C NMR (DMSO-d₆) δ 12,67, 19,51, 22,51, 27,07, 27,60, 40,92, 57,25, 120,31, 121,67, 123,40, 125,41, 128,17, 129,87, 132,06, 145,52, 148,23, 161,45, 163,51, 166,22, 166,37, 170,65, 170,71; LCMS: MH = 468; Anal. calc. para C₂₂H₂₁N₅O₅S + 0,2 H₂O: C, 56,09; H, 4,58; N, 14,87. Encontrado: C, 55,86; H, 4,59; N, 14,72.

5.98 4-CLORO-N-[2-(2,6-DIOXO-PIPERIDIN-3-IL)-1,3-DIOXO-2,3-DIHIDRO-1H-ISOINDOL-5-ILMETIL]-BENZAMIDA (como referencia)

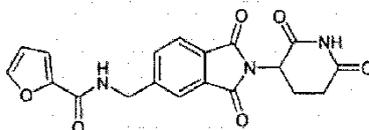


A una mezcla agitada de clorhidrato de 5-aminometil-2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-isoindol-1,3-diona (0,97 g, 3,00 mmol) y cloruro de 4-clorobenzoilo (0,53 g, 3,30 mmol) en THF (20 mL), se le agregó DIPEA (1,05 mL, 6,00 mmol) a temperatura ambiente bajo nitrógeno. Se calentó la mezcla a 40 °C durante 18 h y después se enfrió a ta. Se retiró el disolvente al vacío y se disolvió el residuo en EtOAc (100 mL). Se lavó la capa orgánica con HCl ac. dil. (2 x 150 mL), agua (100 mL), se secó (MgSO₄) y después se concentró. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía en columna (0-5 % de MeOH/CH₂Cl₂). Se combinaron las fracciones de producto, se concentraron y se trituraron en Et₂O

(50 mL) durante 18 h. Se aisló el producto mediante filtración y se secó al vacío para dar 4-cloro-N-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-benzamida como un sólido blanco (0,80 g, 63 % de rendimiento): HPLC: Waters Symmetry C₁₈, 5 µm, 3,9 x 150 mm, 1 mL/min, 240 nm, 40/60 CH₃CN/0,1% H₃PO₄, 4,97 min (97,05 %); mp: 178-180 °C; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 1,92 - 2,15 (m, 1H, CHH), 2,54 - 2,71 (m, 2H, CHH, CHH), 2,77 - 3,02 (m, 1H, CHH), 4,65 (d, J = 5,9 Hz, 2H, CH₂), 5,15 (dd, J = 5,5, 12,8 Hz, 1H, CH), 7,53 - 7,63 (m, 2H, Ar), 7,74 - 7,87 (m, 2H, Ar), 7,87 - 8,03 (m, 3H, Ar), 9,31 (t, J = 5,9 Hz, 1H, NH), 11,13 (s, 1H, NH); ¹³C NMR (DMSO-d₆) δ 21,99, 30,93, 42,67, 48,99, 122,01, 123,55, 128,50, 129,21, 129,84, 131,62, 132,64, 133,47, 136,30, 147,38, 165,40, 166,96, 167,10, 169,80, 172,72; LCMS: MH = 426/428; Anal. calc. para C₂₁H₁₆N₃O₅Cl: C, 58,98; H, 3,82; N, 9,83. Encontrado: C, 58,67; H, 3,67; N, 9,53.

10

5.99 [2-(2,6-DIOXO-PIPERIDIN-3-IL)-1,3-DIOXO-2,3-DIHDRO-1H-ISOINDOL-5-ILMETIL]-AMIDA DE ÁCIDO FURAN-2-CARBOXILICO (como referencia)

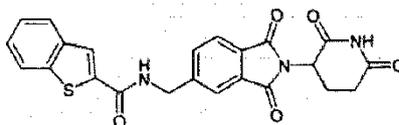


15

A una mezcla agitada de clorhidrato de 5-aminometil-2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-isoindol-1,3-diona (0,97 g, 3,00 mmol) y cloruro de furan-2-carbonilo (0,39 g, 3,00 mmol) en CH₂Cl₂ (20 mL), se le agregó DIPEA (1,05 mL, 6,00 mmol) a temperatura ambiente bajo nitrógeno. Después de 18 h, se aisló el producto mediante filtración, se lavó con CH₂Cl₂ (10 mL) y se secó al vacío para dar [2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-amida de ácido furan-2-carboxílico como un sólido blanco (0,86 g, 75 % de rendimiento): HPLC: Waters Symmetry C₁₈, 5 µm, 3,9 x 150 mm, 1 mL/min, 240 nm, 40/60 CH₃CN/0,1 % H₃PO₄, 2,11 min (96,16 %); mp: 180-182 °C; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 1,94 - 2,17 (m, 1H, CHH), 2,53 - 2,70 (m, 2H, CHH, CHH), 2,77 - 3,02 (m, 1H, CHH), 4,59 (d, J = 6,0 Hz, 2H, CH₂), 5,15 (dd, J = 5,4, 12,7 Hz, 1H, CH), 6,65 (dd, J = 1,8, 3,5 Hz, 1H, Ar), 7,15 (d, J = 3,6 Hz, 1H, Ar), 7,74 - 7,85 (m, 2H, Ar), 7,85 - 7,97 (m, 2H, Ar), 9,12 (t, J = 6,1 Hz, 1H, NH), 11,12 (s, 1H, NH); ¹³C NMR (DMSO-d₆) δ 21,99, 30,93, 41,87, 48,99, 111,93, 113,86, 121,97, 123,54, 129,81, 131,59, 133,44, 145,28, 147,39, 147,52, 157,93, 166,97, 167,10, 169,80, 172,72; LCMS: MH = 382; Anal. calc. para C₁₉H₁₅N₃O₆ + 0,1 H₂O: C, 59,56; H, 4,00; N, 10,97. Encontrado: C, 59,26; H, 3,45; N, 10,80.

30

5.100 [2-(2,6-DIOXO-PIPERIDIN-3-IL)-1,3-DIOXO-2,3-DIHDRO-1H-ISOINDOL-5-ILMETIL]-AMIDA DE ÁCIDO BENZO[b]TIOFENO-2-CARBOXÍLICO (como referencia)

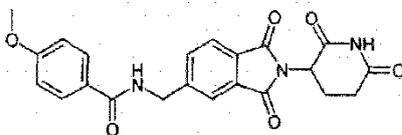


35

A una mezcla agitada de clorhidrato de 5-aminometil-2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-isoindol-1,3-diona (0,97 g, 3,00 mmol) y cloruro de benzo[b]tiofen-2-carbonilo (0,59 g, 3,00 mmol) en MeCN (20 mL), se le agregó DIPEA (1,05 mL, 6,00 mmol) a temperatura ambiente bajo nitrógeno. Después de 1 h, se retiró el disolvente al vacío y se disolvió el residuo en EtOAc (100 mL). Se lavó la capa orgánica con HCl ac. dil. (2 x 150 mL), agua (100 mL), se secó (MgSO₄) y después se concentró. Se secó el producto al vacío para dar [2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-amida de ácido benzo[b]tiofen-2-carboxílico como un sólido blanco (0,75 g, 56% de rendimiento): HPLC: Waters Symmetry C₁₈, 5 µm, 3,9 x 150 mm, 1 mL/min, 240 nm, 40/60 CH₃CN/0,1% H₃PO₄, 7,03 min (96,23 %); mp: 318-320 °C; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 1,96-2,17 (m, 1H, CHH), 2,54 - 2,68 (m, 2H, CHH, CHH), 2,78 - 3,00 (m, 1H, CHH), 4,68 (d, J = 5,9 Hz, 2H, CH₂), 5,15 (dd, J = 5,4, 12,7 Hz, 1H, CH), 7,39 - 7,55 (m, 2H, Ar), 7,79 - 8,10 (m, 5H, Ar), 8,16 (s, 1H, Ar), 9,50 (t, J = 5,9 Hz, 1H, NH), 11,13 (s, 1H, NH); ¹³C NMR (DMSO-d₆) δ 21,99, 30,93, 42,64, 49,01, 122,07, 122,83, 123,63, 124,97, 125,25, 126,32, 129,93, 131,66, 133,54, 139,10, 139,27, 140,25, 147,13, 161,80, 166,96, 167,10, 169,82, 172,73; LCMS: MH = 448; Anal. calc. para C₂₃H₁₇N₃O₅S: C, 61,74; H, 3,83; N, 9,39. Encontrado: C, 61,59; H, 3,53; N, 9,29.

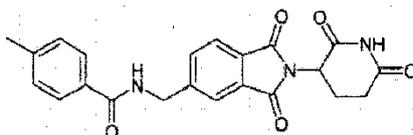
50

5.101 N-[2-(2,6-DIOXO-PIPERIDIN-3-IL)-1,3-DIOXO-2,3-DIHDRO-1H-ISOINDOL-5-ILMETIL]-4-METOXI-BENZAMIDA (como referencia)



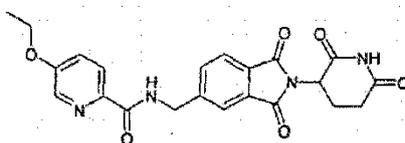
A una mezcla agitada de clorhidrato de 5-aminometil-2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-isoindol-1,3-diona (0,97 g, 3,00 mmol) y cloruro de 4-metoxi-benzoilo (0,51 g, 3,00 mmol) en MeCN (20 mL), se le agregó DIPEA (1,05 mL, 6,00 mmol) a temperatura ambiente bajo nitrógeno. Después de 1 h, se aisló el producto mediante filtración, se lavó con MeCN (10 mL) y se secó al vacío para dar N-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-4-metoxibenzamida como un sólido blanco (0,99 g, 79 % de rendimiento): HPLC: Waters Symmetry C₁₈, 5 μm, 3,9 x 150 mm, 1 mL/min, 240 nm, 40/60 CH₃CN/0,1% H₃PO₄, 3,58 min (97,92 %); mp: 215-217 °C; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 1,94 - 2,20 (m, 1H, CHH), 2,39 - 2,70 (m, 2H, CHH, CHH), 2,78 - 3,04 (m, 1H, CHH), 3,82 (s, 3H, CH₃), 4,63 (d, J = 5,9 Hz, 2H, CH₂), 5,14 (dd, J = 5,4, 12,7 Hz, 1H, CH), 7,02 (d, J = 8,9 Hz, 2H, Ar), 7,76 - 7,97 (m, 5H, Ar), 9,08 (t, J = 5,9 Hz, 1H, NH), 11,12 (s, 1H, NH); ¹³C NMR (DMSO-d₆) δ 21,99, 30,93, 42,55, 48,99, 55,37, 113,60, 121,91, 123,53, 126,11, 129,11, 129,74, 131,59, 133,40, 147,87, 161,75, 165,91, 167,00, 167,15, 169,82, 172,73; LCMS: MH = 422; Anal. calc. para C₂₂H₁₉N₃O₆: C, 62,70; H, 4,54; N, 9,97. Encontrado: C, 62,40; H, 4,46; N, 10,12.

15 **5.102** **N-[2-(2,6-DIOXO-PIPERIDIN-3-IL)-1,3-DIOXO-2,3-DIHIDRO-1H-ISOINDOL-5-ILMETIL]-4-METILBENZAMIDA** (como referencia)



A una mezcla agitada de clorhidrato de 5-aminometil-2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-isoindol-1,3-diona (0,97 g, 3,00 mmol) y cloruro de 4-metil-benzoilo (0,46 g, 3,00 mmol) en MeCN (20 mL), se le agregó DIPEA (1,05 mL, 6,00 mmol) a temperatura ambiente bajo nitrógeno. Después de 1 h, se retiró el disolvente al vacío y se disolvió el residuo en EtOAc (100 mL). Se lavó la capa orgánica con HCl ac. dil. (2 x 150 mL), agua (100 mL), se secó (MgSO₄) y después se concentró. Se trituró el producto en Et₂O (50 mL) durante 18 h, después se filtró y se secó al vacío para dar N-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-4-metil-benzamida como un sólido blanco (0,85 g, 70 % de rendimiento): HPLC: Waters Symmetry C₁₈, 5 μm, 3,9 x 150 mm, 1 mL/min, 240 nm, 40/60 CH₃CN/0,1% H₃PO₄, 4,48 min (96,54 %); mp: 194-196 °C; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 1,97 - 2,14 (m, 1H, CHH), 2,36 (s, 3H, CH₃), 2,44 - 2,71 (m, 2H, M₀₁), 2,78 - 3,04 (m, 1H, CHH), 4,63 (d, J = 5,9 Hz, 2H, CH₂), 5,14 (dd, J = 5,4, 12,9 Hz, 1H, CH), 7,30 (d, J = 7,9 Hz, 2H, Ar), 7,75 - 7,86 (m, 4H, Ar), 7,90 (d, J = 7,6 Hz, 1H, Ar), 9,14 (t, J = 5,9 Hz, 1H, NH), 11,12 (s, 1H, NH); ¹³C NMR (DMSO-d₆) δ 20,96, 21,99, 30,93, 42,57, 49,01, 121,95, 123,53, 127,27, 128,91, 129,77, 131,14, 131,60, 133,42, 141,37, 147,73, 166,30, 166,99, 167,13, 169,80, 172,72; LCMS: MH = 406; Anal. calc. para C₂₂H₁₉N₃O₅ + 0,1 H₂O: C, 64,89; H, 4,75; N, 10,32. Encontrado: C, 64,72; H, 4,70; N, 10,15.

35 **5.103** **[2-(2,6-DIOXO-PIPERIDIN-3-IL)-1,3-DIOXO-2,3-DIHIDRO-1H-ISOINDOL-5-ILMETIL]-AMIDA DE ÁCIDO 5-ETOXI-PIRIDIN-2-CARBOXÍLICO** (como referencia)

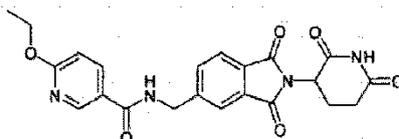


Se calentó una mezcla agitada de ácido 5-etoxi-piridin-2-carboxílico (0,50 g, 3,00 mmol) y CDI (0,54 g, 3,30 mmol) en N,N-dimetilformamida (20 mL) a 40 °C bajo nitrógeno. Después de 1 h, se agregó metanosulfonato de 5-aminometil-2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-isoindol-1,3-diona (1,15 g, 3,00 mmol) y se calentó la mezcla a 40 °C durante 1,5 h. Se enfrió la mezcla a ta y se le agregó agua (40 mL). Después de 2 h, se aislaron los sólidos mediante filtración. Se disolvió el producto en MeOH (200 mL) y se trató con carbono decolorante. Se retiró el carbono mediante filtración y se concentró el filtrado hasta que se observó precipitación. Se aisló el producto mediante filtración, se lavó con MeOH (5 mL) y se secó al vacío para dar [2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-amida de ácido 5-etoxi-piridin-2-carboxílico como un sólido blanco (0,89 g, 68 % de rendimiento): HPLC: Waters Symmetry C₁₈, 5 μm, 3,9 x 150 mm, 1 mL/min, 240 nm, 40/60 CH₃CN/0,1% H₃PO₄, 4,24 min (99,33 %); mp: 185-187 °C; ¹H NMR

(DMSO- d_6) δ 1,37 (t, J = 7,0 Hz, 3H, CH₃), 1,95 - 2,16 (m, 1H, CHH), 2,40 - 2,70 (m, 2H, CHH, CHH), 2,78 - 3,01 (m, 1H, CHH), 4,19 (q, J = 7,0 Hz, 2H, CH₂), 4,63 (d, J = 6,2 Hz, 2H, CH₂), 5,14 (dd, J = 5,4, 12,9 Hz, 1H, CH), 7,53 (dd, J = 2,9, 8,8 Hz, 1H, Ar), 7,74 - 7,93 (m, 3H, Ar), 8,00 (d, J = 8,7 Hz, 1H, Ar), 8,32 (d, J = 2,5 Hz, 1H, Ar), 9,42 (t, J = 6,4 Hz, 1H, NH), 11,11 (s, 1H, NH); ¹³C NMR (DMSO- d_6) δ 14,40, 21,99, 30,93, 42,30, 48,99, 64,07, 121,27, 122,07, 123,39, 123,50, 129,74, 131,54, 133,54, 136,79, 142,16, 147,74, 156,99, 164,09, 167,00, 167,15, 169,80, 172,73; LCMS: MH = 437; Anal. calc. para C₂₂H₂₀N₄O₆: C, 60,55; H, 4,62; N, 12,84. Encontrado: C, 60,19; H, 4,53; N, 12,71.

5.104 **N-[2-(2,6-DIOXO-PIPERIDIN-3-IL)-1,3-DIOXO-2,3-DIHI-DRO-1H-ISOINDOL-5-ILMETIL]-6-ETOXI-NICOTINAMIDA** (como referencia)

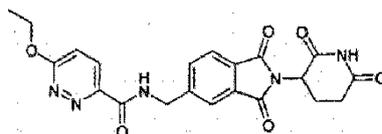
10



Se calentó una mezcla agitada de ácido 6-etoxi-nicotínico (0,50 g, 3,00 mmol) y CDI (0,54 g, 3,30 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (20 mL) a 40 °C bajo nitrógeno. Después de 1 h, se agregó metanosulfonato de 5-aminometil-2-(2,6-dioxo-piperidin-3-yl)-isoindol-1,3-diona (1,15 g, 3,00 mmol) y se calentó la mezcla a 40 °C durante 1,5 h. Se enfrió la mezcla a ta y se le agregó agua (40 mL). Se retiró el disolvente al vacío y se purificó el producto bruto mediante cromatografía en columna (EtOAc/hexanos). Se combinaron las fracciones de producto, se concentraron y se trituró el residuo en Et₂O (20 mL) durante 18 h. Se aisló el producto mediante filtración y se secó al vacío para dar *N*-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-yl)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-6-etoxi-nicotinamida como un sólido blanco (1,11 g, 85% de rendimiento): HPLC: Waters Symmetry C₁₈, 5 μ m, 3,9 x 150 mm, 1 mL/min, 240 nm, 40/60 CH₃CN/0,1% H₃PO₄, 3,04 min (98,73 %); mp: 243-245 °C; ¹H NMR (DMSO- d_6) δ 1,33 (t, J = 7,1 Hz, 3H, CH₃), 1,96 - 2,16 (m, 1H, CHH), 2,41 - 2,69 (m, 2H, CHH, CHH), 2,79 - 3,00 (m, 1H, CHH), 4,37 (q, J = 7,1 Hz, 2H, CH₂), 4,65 (d, J = 5,9 Hz, 2H, CH₂), 5,15 (dd, J = 5,4, 12,7 Hz, 1H, CH), 6,88 (dd, J = 0, 7, 8,8 Hz, 1H, Ar), 7,77 - 7,94 (m, 3H, Ar), 8,16 (dd, J = 2,6, 8,7 Hz, 1H, Ar), 8,71 (dd, J = 0,8, 2,5 Hz, 1H, Ar), 9,21 (t, J = 5,9 Hz, 1H, NH), 11,12 (s, 1H, NH); ¹³C NMR (DMSO- d_6) δ 14,41, 21,99, 30,93, 42,51, 49,01, 61,84, 110,27, 121,99, 123,04, 123,55, 129,82, 131,62, 133,44, 138,18, 147,13, 147,48, 164,79, 165,00, 166,97, 167,12, 169,80, 172,72; LCMS: MH = 437; Anal. calc. para C₂₂H₂₀N₄O₆ + 0,1 H₂O: C, 60,30; H, 4,65; N, 12,78. Encontrado: C, 60,08; H, 4,62; N, 12,77.

5.105 **[2-(2,6-DIOXO-PIPERIDIN-3-IL)-1,3-DIOXO-2,3-DIHI-DRO-1H-ISOINDOL-5-ILMETIL]-AMIDA DE ÁCIDO 6-ETOXI-PIRIDAZIN-3-CARBOXÍLICO** (como referencia)

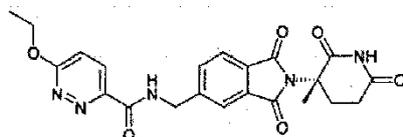
30



Se calentó una mezcla agitada de ácido 6-etoxi-piridazin-3-carboxílico (0,50 g, 3,00 mmol) y CDI (0,54 g, 3,30 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (20 mL) a 40 °C bajo nitrógeno. Después de 1 h, se agregó metanosulfonato de 5-aminometil-2-(2,6-dioxo-piperidin-3-yl)-isoindol-1,3-diona (1,15 g, 3,00 mmol) y se calentó la mezcla a 40 °C durante 1,5 h. Se enfrió la mezcla a ta y se le agregó agua (40 mL). Después de 1 h, se aisló el producto mediante filtración, se lavó con agua (10 mL) y se secó al vacío para dar [2-(2,6-dioxo-piperidin-3-yl)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-amida de ácido 6-etoxi-piridazin-3-carboxílico como un sólido blanco (1,15 g, 88 % de rendimiento): HPLC: Waters Symmetry C₁₈, 5 μ m, 3,9 x 150 mm, 1 mL/min, 240 nm, 30/70 CH₃CN/0,1% H₃PO₄, 6,89 min (98,61 %); mp: 238-240 °C; ¹H NMR (DMSO- d_6) δ 1,42 (t, J = 7,1 Hz, 3H, CH₃), 1,96-2,14 (m, 1H, CHH), 2,42 - 2,69 (m, 2H, CHH, CHH), 2,78 - 3,01 (m, 1H, CHH), 4,58 (q, J = 7,0 Hz, 2H, CH₂), 4,68 (d, J = 6,2 Hz, 2H, CH₂), 5,14 (dd, J = 5,4, 12,9 Hz, 1H, CH), 7,35 (d, J = 9,1 Hz, 1H, Ar), 7,76 - 7,95 (m, 3H, Ar), 8,09 (d, J = 9,1 Hz, 1H, Ar), 9,85 (t, J = 6,2 Hz, 1H, NH), 11,12 (s, 1H, NH); ¹³C NMR (DMSO- d_6) δ 14,28, 21,99, 30,93, 42,39, 48,99, 63,47, 117,91, 122,10, 123,53, 128,83, 129,82, 131,59, 133,57, 147,30, 149,11, 162,93, 165,86, 166,99, 167,13, 169,83, 172,75; LCMS: MH = 438; Anal. calc. para C₂₁H₁₉N₅O₆: C, 57,66; H, 4,38; N, 16,01. Encontrado: C, 57,32; H, 4,16; N, 15,80.

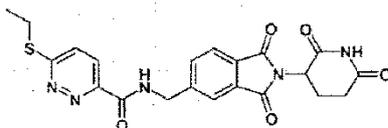
5.106 **[2-(3-METIL-2,6-DIOXO-PIPERIDIN-3-IL)-1,3-DIOXO-2,3-DIHI-DRO-1H-ISOINDOL-5-ILMETIL]-AMIDA DE ÁCIDO 6-ETOXI-PIRIDAZIN-3-CARBOXÍLICO** (como referencia)

50



Se calentó una mezcla agitada de ácido 6-etoxi-piridazin-3-carboxílico (0,34 g, 2,00 mmol) y CDI (0,36 g, 2,20 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (20 mL) a 40 °C bajo nitrógeno. Después de 1 h, se agregó clorhidrato de 5-aminometil-2-(3-
 5 metil-2,6-dioxo-piperidin-3-il)-isoindol-1,3-diona (0,68 g, 2,00 mmol) y se calentó la mezcla a 40 °C durante 1,5 h. Se enfrió la mezcla a ta y se le agregó agua (40 mL). Después de 1 h, se aisló el producto mediante filtración, se lavó con agua (10 mL) y se secó al vacío para dar [2-(3-metil-2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-
 10 ilmetil]-amida de ácido 6-etoxi-piridazin-3-carboxílico como un sólido blanco (0,54 g, 60 % de rendimiento): HPLC: Waters Symmetry C₁₈, 5 µm, 3,9 x 150 mm, 1 mL/min, 240 nm, 30/70 CH₃CN/0,1% H₃PO₄, 9,24 min (99,01 %); mp: 126-128 °C; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 1,41 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H, CH₃), 1,88 (s, 3H, CH₃), 1,97 - 2,13 (m, 1H, CHH), 2,52 - 2,62 (m, 2H, CHH, CHH), 2,61 - 2,78 (m, 1H, CHH), 4,58 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H, CH₂), 4,65 (d, *J* = 6,2 Hz, 2H, CH₂), 7,35 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H, Ar), 7,81 (s, 3H, Ar), 8,08 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H, Ar), 9,84 (t, *J* = 6,3 Hz, 1H, NH), 11,01 (s, 1H, NH); ¹³C NMR (DMSO-d₆) δ 14,28, 21,00, 28,57, 29,09, 42,38, 58,75, 63,47, 117,91, 121,75, 123,16, 128,80, 129,65, 131,37, 133,53, 147,14, 149,10, 162,90, 165,86, 167,73, 167,88, 172,14, 172,19; LCMS: MH = 452; Anal. calc. para
 15 C₂₂H₂₁N₅O₆ + 0,25 H₂O: C, 57,96; H, 4,75; N, 15,36. Encontrado: C, 57,66; H, 4,61; N, 15,14.

5.107 [2-(2,6-DIOXO-PIPERIDIN-3-IL)-1,3-DIOXO-2,3-DIHIRO-1H-ISOINDOL-5-ILMETIL]-AMIDA DE ÁCIDO 6-ETILSULFANIL-PIRIDAZIN-3-CARBOXÍLICO (como referencia)

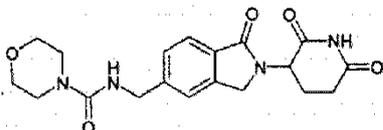


20

Se calentó una mezcla agitada de ácido 6-etilsulfanil-piridazin-3-carboxílico (0,37 g, 2,00 mmol) y CDI (0,36 g, 2,20 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (20 mL) a 40 °C bajo nitrógeno. Después de 1 h, se agregó metanosulfonato de 5-aminometil-2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-isoindol-1,3-diona (0,77 g, 2,00 mmol) y se calentó la mezcla a 40 °C durante
 25 1,5 h. Se enfrió la mezcla a ta y se le agregó agua (40 mL). Después de 2 h, se aisló el producto mediante filtración, se lavó con agua (10 mL) y se secó al vacío para dar [2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-
 30 ilmetil]-amida de ácido 6-etilsulfanil-piridazin-3-carboxílico como un sólido blanco (0,78 g, 86% de rendimiento): HPLC: Waters Symmetry C₁₈, 5 µm, 3,9 x 150 mm, 1 mL/min, 240 nm, 40/60 CH₃CN/0,1% H₃PO₄, 4,43 min (96,78 %); mp: 205-207 °C; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 1,38 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H, CH₃), 1,98 - 2,13 (m, 1H, CHH), 2,43 - 2,69 (m, 2H, CHH, CHH), 2,79-3,00 (m, 1H, CHH), 3,24 - 3,42 (m, 2H, CH₂), 4,69 (d, *J* = 6,2 Hz, 2H, CH₂), 5,15 (dd, *J* = 5,3, 12,8 Hz, 1H, CH), 7,75 - 7,93 (m, 4H, Ar), 7,97 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H, Ar), 9,98 (t, *J* = 6,3 Hz, 5H, NH), 11,13 (s, 1H, NH); ¹³C NMR (DMSO-d₆) δ 14,18, 21,99, 24,01, 30,93, 42,42, 48,99, 122,15, 123,53, 124,92, 126,89, 129,85, 131,57, 133,60, 147,19, 149,74, 162,99, 165,00, 166,97, 167,12, 169,82, 172,73; LCMS: MH = 454; Anal. calc. para C₂₁H₁₉N₅O₅S: C, 55,62; H, 4,22; N, 15,44. Encontrado: C, 55,43; H, 4,09; N, 15,22.

35

5.108 [2-(2,6-DIOXO-PIPERIDIN-3-IL)-1-OXO-2,3-DIHIRO-1H-ISOINDOL-5-ILMETIL]-AMIDA DE ÁCIDO MORFOLIN-4-CARBOXÍLICO



40

A una mezcla agitada de 3-(5-aminometil-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piperidin-2,6-diona (0,37 g, 1 mmol) y trietilamina (0,30 mL, 2,2 mmol) en acetonitrilo (10 mL) se le agregó cloruro de morfolin-4-carbonilo (0,12 mL, 1,05 mmol) a temperatura ambiente bajo nitrógeno. Después de 4 h, se filtró la mezcla de reacción y se enjuagó con acetonitrilo (30 mL) y se concentró el filtrado en el rotavapor. Se agitó el residuo con una mezcla de 20 mL de
 45 acetonitrilo y agua (1:1). Se filtró la suspensión resultante para dar [2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-amida de ácido morfolin-4-carboxílico como un sólido blanco (0,08 g, 20 % de rendimiento): HPLC: columna Waters Nova-Pak C18, 3,9x150 mm, 4 µm; gradiente CH₃CN/0,1% H₃PO₄ ac., 10 min, 1,0 mL/min, 4,8 min

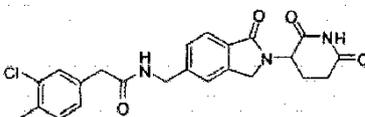
(96 %); mp: 208-210 °C; ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 1,92 - 2,07 (m, 1H, CHH), 2,39 (qd, $J = 4,4, 13,3$ Hz, 1H, CHH), 2,55 - 2,66 (m, 1H, CHH), 2,84 - 2,99 (m, 1H, CHH), 3,27 - 3,32 (m, 4H, CH_2+CH_2), 3,52 - 3,59 (m, 4H, CH_2+CH_2), 4,25 - 4,49 (m, 4H, CH_2+CH_2), 5,11 (dd, $J = 5,0, 13,3$ Hz, 1H, CHN), 7,22 (t, $J = 5,8$ Hz, 1H, Ar), 7,40 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H, Ar), 7,47 (s, 1H, NH), 7,67 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H, Ar), 10,98 (s, 1H, NH); ^{13}C NMR (DMSO- d_6) δ 22,51, 31,20, 43,54, 43,86, 47,10, 51,56, 65,92, 121,88, 122,77, 126,89, 130,11, 142,23, 145,28, 157,57, 168,02, 171,01, 172,86; LCMS: MH = 387; Anal. calc. para $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_5 + 0,6 \text{ H}_2\text{O}$: C, 57,45; H, 5,89; N, 14,10. Encontrado: C, 57,10; H, 6,07; N, 13,97.

5.109 ESQUEMA DE SÍNTESIS GENERAL A

10 Se calentó una mezcla de ácido carboxílico adecuado (1,0 mmol) y CDI (0,17 g, 1,05 mmol) en DMF (10 mL) a 40 °C durante 2 horas. Después, se le agregó metanosulfonato de 3-(5-aminometil-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piperidin-2,6-diona (0,37 g, 1,0 mmol) y se agitó la mezcla durante 6 horas más. Se enfría la mezcla y se evapora al vacío, y se purifica el residuo mediante HPLC preparativa. Se puede utilizar el esquema de síntesis A para preparar los siguientes compuestos.

15

5.109.1 2-(3-CLORO-4-METILFENIL)-N-((2-(2,6-DIOXOPIPERIDIN-3-IL)-1-OXOISOINDOLIN-5-IL)METIL)ACETAMIDA (como referencia)

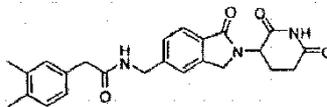


20

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

5.109.2 2-(3,4-DIMETILFENIL)-N-((2-(2,6-DIOXOPIPERIDIN-3-IL)-1-OXOISOINDOLIN-5-IL)METIL)ACETAMIDA (como referencia)

25

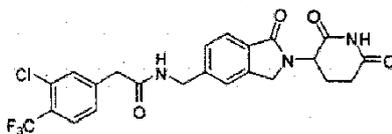


Utilizando el esquema de síntesis A, se puede preparar 2-(3,4-dimetilfenil)-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)acetamida a partir de ácido 2-(3,4-dimetilfenil)acético.

30

5.109.3 2-(3-CLORO-4-(TRIFLUOROMETIL)FENIL)-N-((2-(2,6-DIOXOPIPERIDIN-3-IL)-1-OXOISOINDOLIN-5-IL)METIL)ACETAMIDA (como referencia)

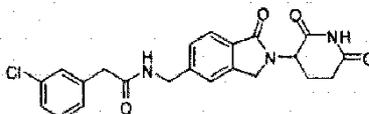
35



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

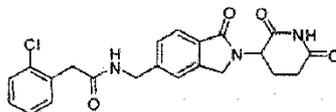
5.109.4 2-(3-CLOROFENIL)-N-((2-(2,6-DIOXOPIPERIDIN-3-IL)-1-OXOISOINDOLIN-5-IL)METIL)ACETAMIDA (como referencia)

40



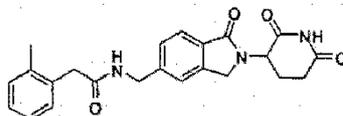
Utilizando el esquema de síntesis A, se puede preparar 2-(3-clorofenil)-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)acetamida a partir de ácido 2-(3-clorofenil)acético.

5 **5.109.5** **2-(2-CLOROFENIL)-N-((2-(2,6-DIOXOPIPERIDIN-3-IL)-1-OXOISOINDOLIN-5-IL)METIL)ACETAMIDA**
(como referencia)



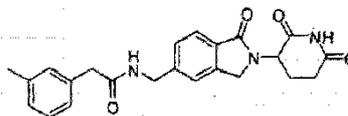
10 Utilizando el esquema de síntesis A, se puede preparar 2-(2-clorofenil)-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)acetamida a partir de ácido 2-(3-clorofenil)acético.

15 **5.109.6** **N-((2-(2,6-DIOXOPIPERIDIN-3-IL)-1-OXOISOINDOLIN-5-IL)METIL)-2-O-TOLILACETAMIDA** (como referencia)



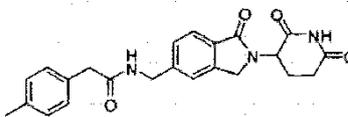
Utilizando el esquema de síntesis A, se puede preparar N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2-o-tolilacetamida a partir de ácido o-tolilacético.

20 **5.109.7** **N-((2-(2,6-DIOXOPIPERIDIN-3-IL)-1-OXOISOINDOLIN-5-IL)METIL)-2-M-TOLILACETAMIDA** (como referencia)



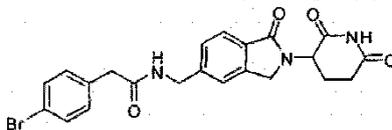
25 Utilizando el esquema de síntesis A, se puede preparar N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2-m-tolilacetamida a partir de ácido m-tolilacético.

30 **5.109.8** **N-((2-(2,6-DIOXOPIPERIDIN-3-IL)-1-OXOISOINDOLIN-5-IL)METIL)-2-P-TOLILACETAMIDA** (como referencia)



35 Utilizando el esquema de síntesis A, se puede preparar N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2-p-tolilacetamida a partir de ácido p-tolilacético.

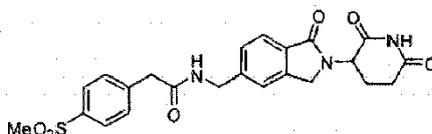
5.109.9 **2-(4-BROMOFENIL)-N-((2-(2,6-DIOXOPIPERIDIN-3-IL)-1-OXOISOINDOLIN-5-IL)METIL)ACETAMIDA**
(como referencia)



Utilizando el esquema de síntesis A, se puede preparar 2-(4-bromofenil)-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)acetamida a partir de ácido 2-(4-bromofenil)acético.

5

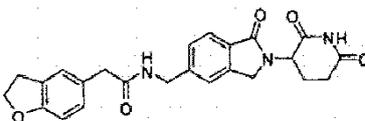
5.109.10 N-((2-(2,6-DIOXOPIPERIDIN-3-IL)-1-OXOISOINDOLIN-5-IL)METIL)-2-(4-(METILSULFONIL)FENIL)ACETAMIDA (como referencia)



10

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

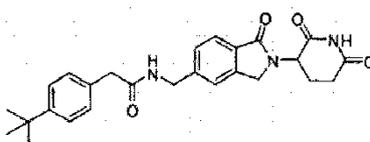
5.109.11 2-(2,3-DIHIROBENZOFURAN-5-IL)-N-((2-(2,6-DIOXOPIPERIDIN-3-IL)-1-OXOISOINDOLIN-5-IL)METIL)ACETAMIDA (como referencia)



Utilizando el esquema de síntesis A, se puede preparar 2-(2,3-dihidrobenzofuran-5-il)-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)acetamida a partir de ácido 2-(2,3-dihidrobenzofuran-5-il)acético.

20

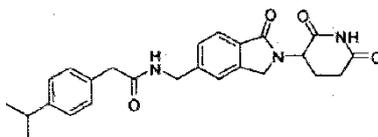
5.109.12 2-(4-TERC-BUTILFENIL)-N-((2-(2,6-DIOXOPIPERIDIN-3-IL)-1-OXOISOINDOLIN-5-IL)METIL)ACETAMIDA (como referencia)



25

Utilizando el esquema de síntesis A, se puede preparar 2-(4-*tert*-butilfenil)-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)acetamida a partir de ácido 2-(4-*tert*-butilfenil)acético.

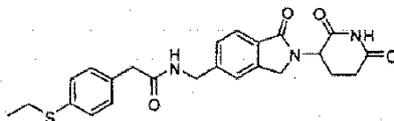
5.109.13 2-(4-ISO-PROPILFENIL)-N-((2-(2,6-DIOXOPIPERIDIN-3-IL) 1-OXOISOINDOLIN-5-IL)METIL)ACETAMIDA (como referencia)



Utilizando el esquema de síntesis A, se puede preparar 2-(4-*iso*-propilfenil)-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)acetamida a partir de ácido 2-(4-*iso*-propilfenil)acético.

35

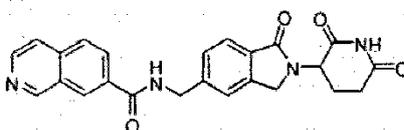
5.109.14 N-((2-(2,6-DIOXOPIPERIDIN-3-IL)-1-OXOISOINDOLIN-5-IL)METIL)-2-(4-(ETILTIO)FENIL)ACETAMIDA
(como referencia)



5

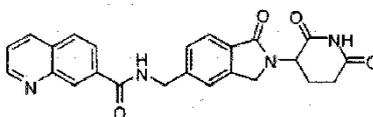
Utilizando el esquema de síntesis A, se puede preparar N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2-(4-(etiltio)fenil)acetamida a partir de ácido 2-(4-(etiltio)fenil)acético.

5.109.15 N-((2-(2,6-DIOXOPIPERIDIN-3-IL)-1-OXOISOINDOLIN-5-IL)METIL)ISOQUINOLIN-7-CARBOXAMIDA
10 (como referencia)



Utilizando el esquema de síntesis A, se puede preparar N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)isoquinolin-7-carboxamida a partir de ácido isoquinolin-7-carboxílico.

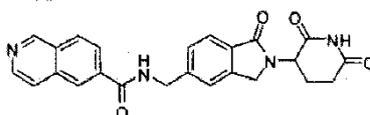
5.109.16 N-((2-(2,6-DIOXOPIPERIDIN-3-IL)-1-OXOISOINDOLIN-5-IL)METIL)QUINOLIN-7-CARBOXAMIDA (como referencia)



20

Utilizando el esquema de síntesis A, se puede preparar N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)quinolin-7-carboxamida a partir de ácido quinolin-7-carboxílico.

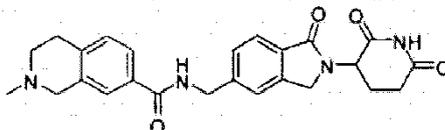
5.109.17 N-((2-(2,6-DIOXOPIPERIDIN-3-IL)-1-OXOISOINDOLIN-5-IL)METIL)ISOQUINOLIN-6-CARBOXAMIDA
(como referencia)



30 Utilizando el esquema de síntesis A, se puede preparar N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)isoquinolin-6-carboxamida a partir de ácido isoquinolin-6-carboxílico.

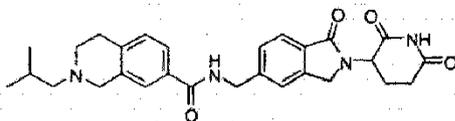
5.109.18 N-((2-(2,6-DIOXOPIPERIDIN-3-IL)-1-OXOISOINDOLIN-5-IL)METIL)-2-METIL-1,2,3,4-TETRAHIDROISOQUINOLIN-7-CARBOXAMIDA (como referencia)

35



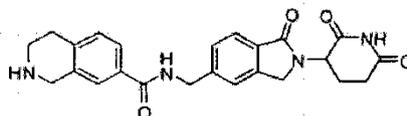
Utilizando el esquema de síntesis A, se puede preparar N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-carboxamida a partir de ácido 2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-carboxílico.

5.109.19 N-((2-(2,6-DIOXOPIPERIDIN-3-IL)-1-OXOISOINDOLIN-5-IL)METIL)-2-ISOBUTIL-1,2,3,4-TETRAHIDROISOQUINOLIN-7-CARBOXAMIDA (como referencia)



Utilizando el esquema de síntesis A, se puede preparar N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2-isobutil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-carboxamida a partir de ácido 2-isobutil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-carboxílico.

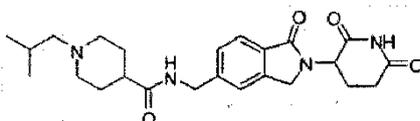
5.109.20 N-((2-(2,6-DIOXOPIPERIDIN-3-IL)-1-OXOISOINDOLIN-5-IL)METIL)-1,2,3,4-TETRAHIDROISOQUINOLIN-7-CARBOXAMIDA (como referencia)



Etapa 1: Utilizando el esquema de síntesis A, se puede preparar 7-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de *tert*-butilo a partir de ácido 2-(*tert*-butoxicarbonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-carboxílico.

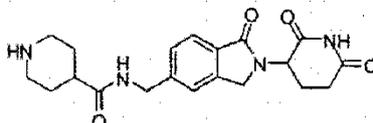
Etapa 2: Se trató una mezcla de 7-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de *tert*-butilo (0,53 g, 1,0 mmol) en cloruro de metileno (100 mL) con HCl (5 mL de una solución 2N en éter dietílico) y se agitó a temperatura ambiente durante 48 horas. Se evaporó la mezcla al vacío y se trituró en acetato de etilo (10 mL), se filtró y se secó al vacío.

5.109.21 N-((2-(2,6-DIOXOPIPERIDIN-3-IL)-1-OXOISOINDOLIN-5-IL)METIL)-1-ISOBUTILPIPERIDIN-4-CARBOXAMIDA



Utilizando el esquema de síntesis A, se preparó N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-1-isobutilpiperidin-4-carboxamida a partir de ácido 1-isobutilpiperidin-4-carboxílico.

5.109.22 N-((2-(2,6-DIOXOPIPERIDIN-3-IL)-1-OXOISOINDOLIN-5-IL)METIL)PIPERIDIN-4-CARBOXAMIDA



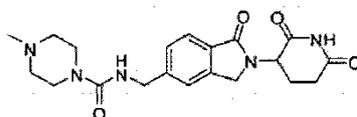
Etapa 1: Utilizando el esquema de síntesis A, se puede preparar 4-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metilcarbamoil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo a partir de ácido 1-(*tert*-butoxicarbonil)piperidin-4-carboxílico.

Etapa 2: Se trató una mezcla de cloruro de 4-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metilcarbamoil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,48 g, 1,0 mmol) en cloruro de metileno (100 mL) con HCl (5 mL de una solución 2N en éter dietílico) y se agitó a temperatura ambiente durante 48 horas. Se evaporó la mezcla al vacío y se trituró en acetato de etilo (10 mL), se filtró y se secó al vacío.

5.110 ESQUEMA DE SÍNTESIS GENERAL B

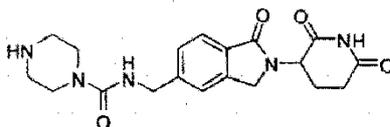
Se enfrió una mezcla del material de partida amino adecuado (4,0 mmol), TEA (0,80 g, 8,0 mmol) y piridina (0,31 g, 4,0 mmol) a 0 °C. Después, se le agregó fosgeno (1,9 mL de una solución del 20 % en tolueno) o clorocarbonato de *p*-nitrofenilo (0,77 g, 3,8 mmol) y se continuó agitando durante 30 minutos. Después, se le agregaron metanosulfonato de 3-(5-aminometil-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piperidin-2,6-diona (1,1 g, 3,0 mmol) y TEA (0,80 g, 8,0 mmol) y se agitó la mezcla durante 6 horas más. Se enfría la mezcla y se evapora al vacío, y se purifica el residuo mediante HPLC preparativa. Los siguientes compuestos se pueden realizar utilizando el esquema de síntesis B.

10 **5.110.1 N-((2-(2,6-DIOXOPIPERIDIN-3-IL)-1-OXOISOINDOLIN-5-IL)METIL)-4-METILPIPERAZIN-1-CARBOXAMIDA**



15 Utilizando el esquema de síntesis B, se puede preparar N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-4-metilpiperazin-1-carboxamida a partir de 1-metilpiperazina.

5.110.2 N-((2-(2,6-DIOXOPIPERIDIN-3-IL)-1-OXOISOINDOLIN-5-IL)METIL)PIPERAZIN-1-CARBOXAMIDA

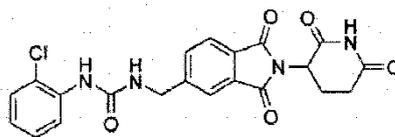


20

Etapa 1: Utilizando el esquema de síntesis A, se puede preparar 4-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metilcarbamoil)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo a partir de piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo.

Etapa 2: Se trató una mezcla de cloruro de 4-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metilcarbamoil)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,49 g, 1,0 mmol) en cloruro de metileno (100 mL) con HCl (5 mL de una solución 2N en éter dietílico) y se agitó a temperatura ambiente durante 48 horas. Se evaporó la mezcla al vacío y se trituró en acetato de etilo (10 mL), se filtró y se secó al vacío.

30 **5.111 1-(2-CLORO-FENIL)-3-[2-(2,6-DIOXO-PIPERIDIN-3-IL)-1,3-DIOXO-2,3-DIHI-DRO-1H-ISOINDOL-5-ILMETIL]-UREA (como referencia)**



Etapa 1: Se calentó una mezcla de anhídrido 4-bromoftálico (10,0 g, 44,1 mmol), clorhidrato de *rac*- α -aminoglutarimida (7,25 g, 44,0 mmol) y acetato de sodio (3,61 g, 44,0 mmol) en ácido acético (150 mL) a reflujo durante la noche. Se enfrió la mezcla de reacción a temperatura ambiente y se evaporó el disolvente al vacío. Se agitó el residuo en agua (170 mL) durante 3 horas, y se filtró el sólido resultante, se lavó con agua adicional (80 mL) y se secó al vacío para dar 13,8 g de 5-bromo-2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-isoindol-1,3-diona, con un rendimiento del 93 %; ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 2,03-2,10 (m, 1H), 2,43-2,63 (m, 2H), 2,82-2,97 (m, 1H), 5,17 (dd, $J = 12,8$ Hz, $J = 5,3$ Hz, 1H), 7,85-7,88 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 8,10 (dd, $J = 7,9$ Hz, $J = 1,7$ Hz, 1H), 8,16 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 11,15 (s, 1H); ^{13}C NMR (DMSO- d_6) δ 21,9, 30,9, 49,2, 125,3, 126,4, 128,5, 130,1, 133,2, 137,6, 165,9, 166,4, 169,7, 172,7; Anal. calc. para $\text{C}_{13}\text{H}_9\text{N}_2\text{O}_4\text{Br}$: C, 46,32; H, 2,69; N, 8,31. Encontrado: C, 46,23; H, 2,47; N, 8,41.

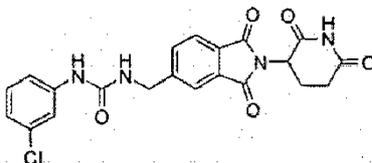
Etapa 2: Se desgasificó DMF (300 mL) a través de purga de nitrógeno durante 1 hora y se le agregaron 5-bromo-2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-isoindol-1,3-diona (13,7 g, 40,6 mmol), cianuro de zinc (2,86 g, 24,4 mmol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0,74 g, 0,80 mmol) y 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (0,90 g, 1,6 mmol). Se calentó la mezcla de reacción a 120 °C durante 3 horas, se enfrió a 60 °C y se filtró a través de Celite. Se lavó el filtro con DMF adicional (160 mL) y se evaporó el filtrado al vacío. Se agitó el residuo en agua (300 mL) durante 2 días y se

filtró, se lavó con más agua y se secó al vacío. Se trituro el sólido resultante con acetona (300 mL) durante 1 hora y se filtró, se lavó el sólido con acetona adicional (300 mL) y se secó al vacío. Se sometió a reflujo el sólido resultante en metanol durante 1 hora, se enfrió a temperatura ambiente, se filtró y se lavó con metanol adicional, se secó para dar 11,1 g de 2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-carbonitrilo, con un rendimiento del 96 %; mp > 260 °C; ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 2,03-2,12 (m, 1H), 2,43-2,64 (m, 2H), 2,83-2,97 (m, 1H), 5,22 (dd, J = 12,8 Hz, J = 5,2 Hz, 1H), 8,12 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,38 (dd, J = 7,8 Hz, J = 1,4 Hz, 1H), 8,49 (s, 1H), 11,17 (s, 1H); ¹³C NMR (DMSO-*d*₆) δ 21,8, 30,9, 49,3, 117,0, 117,4, 124,2, 127,3, 131,8, 134,5, 139,1, 165,6, 165,9, 169,5, 172,7; Anal. calc. para C₁₄H₉N₃O₄ + 0,3 H₂O: C, 58,26; H, 3,35; N, 14,56. Encontrado: C, 58,01; H, 3,01; N, 14,37.

Etapa 3: Se hidrogenó una mezcla de 2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-carbonitrilo (1,00 g, 3,53 mmol), HCl 4 N (4,5 mL), Pd-C al 10 % (0,1 g) y carbono decolorante (0,06 g) en DMF (30 mL) a 50 psi durante la noche. Se le agregó agua (5 mL) y se filtró la mezcla de reacción a través de Celite. Se lavó el filtro con metanol (10 mL). Se concentró el filtrado y se coevaporó el residuo con etanol (4 x 5 mL). Se trituro el sólido resultante con etanol (5 mL) durante 1 hora, se filtró, se lavó con etanol adicional (10 mL) y se secó para dar 0,97 g de clorhidrato de 5-aminometil-2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-isoindol-1,3-diona como un sólido blanco, con un rendimiento del 85 %; mp > 260 °C; ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 2,05-2,12 (m, 1H), 2,45-2,63 (m, 2H), 2,83-2,98 (m, 1H), 4,24 (s, 2H), 5,18 (dd, J = 12,6 Hz, J = 5,4 Hz, 1H), 7,96-8,03 (m, 2H), 8,11 (s, 1H), 8,73 (br, 3H), 11,15 (s, 1H); ¹³C NMR (DMSO-*d*₆) δ 22,0, 30,9, 41,7, 49,1, 123,6, 123,9, 131,0, 131,5, 135,4, 141,5, 166,8, 166,9, 169,8, 172,7; Anal. Calc. para C₁₄H₁₄N₃O₄Cl + 0,15 H₂O: C, 51,51; H, 4,42; N, 12,87. Encontrado: C, 51,16; H, 4,40; N, 12,59.

Etapa 4: Una mezcla de clorhidrato de 5-aminometil-2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-isoindol-1,3-diona (0,97 g, 3,0 mmol), isocianato de 2-clorofenilo (0,36 mL, 3,0 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (1,05 mL, 6,00 mmol) en THF (20 mL) se agitó a 40 °C durante la noche. Se enfrió la mezcla de reacción a temperatura ambiente y se retiró el disolvente al vacío. Se disolvió el residuo en acetato de etilo (100 mL) y se lavó con HCl acuoso diluido (2 x 150 mL) y agua (2 x 150 mL). Durante este lavado, se precipitó un sólido. Se filtró y se lavó con más agua. Se secó la fase orgánica del filtrado (MgSO₄) y se retiró el disolvente al vacío. Se agitaron los sólidos combinados en éter durante 3 horas y se filtraron para dar 1,2 g del producto, con un rendimiento del 92 %; mp 238-240 °C; HPLC, Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 mm, 5 µm, 1 mL/min, 240 nm, 40/60 CH₃CN/0,1 % H₃PO₄, 4,34 (98,10%); ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 1,99-2,08 (m, 1H), 2,50-2,63 (m, 2H), 2,82-2,95 (m, 1H), 4,51 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 5,15 (dd, J = 12,6 Hz, J = 5,3 Hz, 1H), 6,94-7,43 (m, 3H), 7,65 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 7,79-8,14 (m, 4H), 8,24 (s, 1H), 11,13 (s, 1H); ¹³C NMR (DMSO-*d*₆) δ 22,0, 30,9, 42,6, 49,0, 121,1, 121,6, 121,7, 122,8, 123,6, 127,5, 129,1, 129,8, 131,7, 133,3, 136,5, 148,2, 154,9, 167,0, 167,2, 169,8, 172,7; Anal. Calc. para C₂₁H₁₇N₄O₅Cl + 0,1 H₂O: C, 56,98; H, 3,92; N, 12,66. Encontrado: C, 56,71; H, 4,05; N, 12,33.

5.112 1-(3-CLORO-FENIL)-3-[2-(2,6-DIOXO-PIPERIDIN-3-IL)-1,3-DIOXO-2,3-DIHI-DRO-1H-ISOINDOL-5-ILMETIL]-UREA (como referencia)

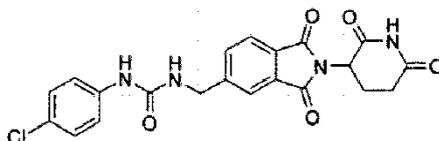


35

Una mezcla de clorhidrato de 5-aminometil-2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-isoindol-1,3-diona (0,97 g, 3,0 mmol), isocianato de 3-clorofenilo (0,37 mL, 3,0 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (1,05 mL, 6,00 mmol) en THF (20 mL) se agitó a 40 °C durante la noche. Se enfrió la mezcla de reacción a temperatura ambiente y se retiró el disolvente al vacío. Se disolvió el residuo en acetato de etilo (150 mL), se lavó con HCl acuoso diluido (2 x 150 mL) y agua (2 x 150 mL), se secó (MgSO₄) y se evaporó. Se agitó el sólido resultante en éter durante 3 horas y se filtraron para dar 1,2 g del producto, con un rendimiento del 92 %; mp 214-216 °C; HPLC, Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 mm, 5 µm, 1 mL/min, 240 nm, 40/60 CH₃CN/0,1 % H₃PO₄, 4,58 (98,39%); ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 1,99-2,07 (m, 1H), 2,50-2,62 (m, 2H), 2,82-2,95 (m, 1H), 4,47 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 5,14 (dd, J = 12,5 Hz, J = 5,1 Hz, 1H), 6,93-6,98 (m, 2H), 7,22-7,28 (m, 2H), 7,66-7,91 (m, 4H), 8,96 (s, 1H), 11,12 (s, 1H); ¹³C NMR (DMSO-*d*₆) δ 22,0, 30,9, 42,7, 49,0, 116,2, 117,2, 120,8, 121,7, 123,5, 129,7, 130,2, 131,6, 133,1, 133,2, 141,9, 148,5, 155,1, 167,0, 167,2, 169,8, 172,7; Anal. Calc. para C₂₁H₁₇N₄O₅Cl + 0,1 H₂O: C, 56,98; H, 3,92; N, 12,66. Encontrado: C, 56,96; H, 3,70; N, 12,29.

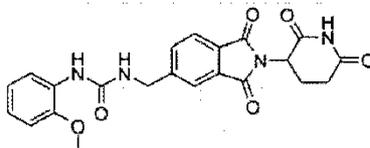
5.113 1-(4-CLORO-FENIL)-3-[2-(2,6-DIOXO-PIPERIDIN-3-IL)-1,3-DIOXO-2,3-DIHI-DRO-1H-ISOINDOL-5-ILMETIL]-UREA (como referencia)

50



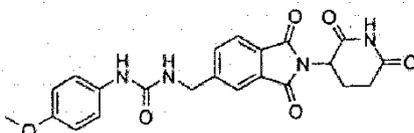
Una mezcla de clorhidrato de 5-aminometil-2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-isoindol-1,3-diona (0,97 g, 3,0 mmol), isocianato de 4-clorofenilo (0,38 mL, 3,0 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (1,05 mL, 6,00 mmol) en THF (20 mL) se agitó a 40 °C durante 2 días. Se enfrió la mezcla de reacción a temperatura ambiente. Se filtró el sólido, se lavó con agua (20 mL), se lavó con acetato de etilo (20 mL) y se secó para dar 0,64 g del producto, con un rendimiento del 48 %; mp 278-280 °C; HPLC, Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 mm, 5 µm, 1 mL/min, 240 nm, 40/60 CH₃CN/0,1 % H₃PO₄, 4,18 (98,85%); ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 2,03-2,07 (m, 1H), 2,46-2,62 (m, 2H), 2,82-2,96 (m, 1H), 4,47 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 5,14 (dd, J = 12,5 Hz, J = 5,2 Hz, 1H), 6,91 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 7,26 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,44 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 7,77-7,91 (m, 3H), 8,89 (s, 1H), 11,13 (s, 1H); ¹³C NMR (DMSO-*d*₆) δ 22,0, 30,9, 42,7, 49,0, 119,3, 121,7, 123,5, 124,7, 128,5, 129,7, 131,6, 133,2, 139,3, 148,6, 155,1, 167,0, 167,2, 169,8, 172,7; Anal. Calc. para C₂₁H₁₇N₄O₅Cl + 0,3 H₂O: C, 56,52; H, 3,98; N, 12,55. Encontrado: C, 56,19; H, 3,78; N, 12,28.

5.114 1-[2-(2,6-DIOXO-PIPERIDIN-3-IL)-1,3-DIOXO-2,3-DIHIDRO-1H-ISOINDOL-5-ILMETIL]-3-(2-METOXI-FENIL)-UREA (como referencia)



Una mezcla de clorhidrato de 5-aminometil-2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-isoindol-1,3-diona (0,97 g, 3,0 mmol), isocianato de 2-metoxifenilo (0,40 mL, 3,0 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (1,05 mL, 6,00 mmol) en THF (20 mL) se agitó a 40 °C durante la noche. Se enfrió la mezcla de reacción a temperatura ambiente y se retiró el disolvente al vacío. Se suspendió el residuo en una mezcla bifásica de acetato de etilo (150 mL) y HCl acuoso diluido (150 mL). Se filtró el sólido y se lavó con agua (50 mL). Se cromatografió el sólido resultante utilizando un gradiente de metanol-CH₂Cl₂, eluyendo el producto a 5:95 de metanol-CH₂Cl₂ para dar el producto (0,090 g, 7 % de rendimiento); mp 276-278 °C; HPLC, Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 mm, 5 µm, 1 mL/min, 240 nm, 30/70 CH₃CN/0,1 % H₃PO₄, 8,93 (98,32%); ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 2,02-2,09 (m, 1H), 2,46-2,62 (m, 2H), 2,83-2,95 (m, 1H), 3,84 (s, 3H), 4,48 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 5,15 (dd, J = 12,8 Hz, J = 5,3 Hz, 1H), 6,83-6,99 (m, 3H), 7,51 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 7,78-8,11 (m, 5H), 11,13 (s, 1H); ¹³C NMR (DMSO-*d*₆) δ 22,0, 30,9, 42,5, 49,0, 55,6, 110,59, 118,11, 120,4, 121,3, 121,6, 123,5, 129,1, 129,7, 131,6, 133,2, 147,4, 148,6, 155,2, 167,0, 167,2, 169,8, 172,7; Anal. calc. para C₂₂H₂₀N₄O₆ + 1,2 H₂O: C, 57,69; H, 4,93; N, 12,23. Encontrado: C, 57,63; H, 4,19; N, 11,84.

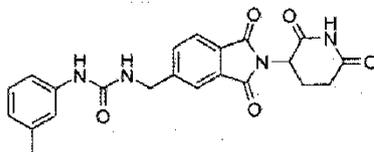
5.115 1-[2-(2,6-DIOXO-PIPERIDIN-3-IL)-1,3-DIOXO-2,3-DIHIDRO-1H-ISOINDOL-5-ILMETIL]-3-(4-METOXI-FENIL)-UREA (como referencia)



Una mezcla de clorhidrato de 5-aminometil-2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-isoindol-1,3-diona (0,97 g, 3,0 mmol), isocianato de 4-metoxifenilo (0,39 mL, 3,0 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (1,05 mL, 6,00 mmol) en THF (20 mL) se agitó a 40 °C durante 2 días. Se enfrió la mezcla de reacción a temperatura ambiente y se retiró el disolvente al vacío. Se disolvió el residuo en acetato de etilo (150 mL) y se lavó con HCl acuoso diluido (2 x 150 mL) y agua (2 x 150 mL). Se retiró el disolvente al vacío y se cromatografió el sólido resultante utilizando un gradiente de metanol-CH₂Cl₂, eluyendo el producto a 5:95 de metanol-CH₂Cl₂, para dar 0,57 g del producto, con un rendimiento del 44 %; mp 241-243 °C; HPLC, Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 mm, 5 µm, 1 mL/min, 240 nm, 30/70 CH₃CN/0,1 % H₃PO₄, 5,69 (98,79%); ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 2,04-2,08 (m, 1H), 2,49-2,63 (m, 2H), 2,85-2,90 (m, 1H), 3,69 (s, 3H), 4,45 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 5,15 (dd, J = 12,6 Hz, J = 5,1 Hz, 1H), 6,75 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 6,80-6,84 (m, 2H), 7,29-7,32 (m, 2H), 7,77-7,91 (m, 3H), 8,51 (s, 1H), 11,13 (s, 1H); ¹³C NMR (DMSO-*d*₆) δ 22,0, 30,9, 42,6, 49,0, 55,1, 113,8, 119,6, 121,7, 123,5, 129,6,

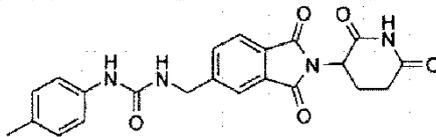
131,6, 133,2, 133,3, 148,9, 154,1, 155,5, 167,0, 167,2, 169,8, 172,7; Anal. calc. para $C_{22}H_{20}N_4O_6$: C, 60,55; H, 4,62; N, 12,84. Encontrado: C, 60,22; H, 4,35; N, 12,62.

5.116 1-[2-(2,6-DIOXO-PIPERIDIN-3-IL)-1,3-DIOXO-2,3-DIHI-DRO-1H-ISOINDOL-5-ILMETIL]-3-M-TOLIL-UREA
5 (como referencia)



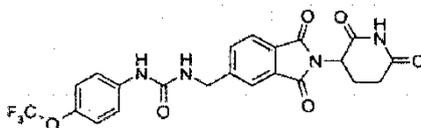
Se agitó una mezcla de clorhidrato de 5-aminometil-2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-isoindol-1,3-diona (0,97 g, 3,0 mmol),
10 isocianato de m-tolilo (0,38 mL, 3,0 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (1,05 mL, 6,00 mmol) en acetonitrilo (20 mL) a temperatura ambiente durante 1 hora. Se filtró el sólido, se lavó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

20 5.117 1-[2-(2,6-DIOXO-PIPERIDIN-3-IL)-1,3-DIOXO-2,3-DIHI-DRO-1H-ISOINDOL-5-ILMETIL]-3-P-TOLIL-UREA
(como referencia)



25 Se agitó una mezcla de clorhidrato de 5-aminometil-2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-isoindol-1,3-diona (0,97 g, 3,0 mmol), isocianato de p-tolilo (0,38 mL, 3,0 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (1,05 mL, 6,00 mmol) en CH_2Cl_2 (20 mL) a temperatura ambiente durante la noche. Se filtró el sólido y se lavó con CH_2Cl_2 adicional (20 mL). Se agitó el sólido en metanol durante la noche, se calentó a reflujo durante 3 horas y se filtró. Se concentró el filtrado y se agitó el residuo en acetato de etilo y se filtró. Se combinaron los sólidos para dar 0,70 g del producto, con un rendimiento del 56 %;
30 mp 238-240 °C; HPLC, Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 mm, 5 µm, 1 mL/min, 240 nm, 40/60 $CH_3CN/0,1\%$ H_3PO_4 , 4,66 (98,56%); 1H NMR (DMSO- d_6) δ 1,99-2,10 (m, 1H), 2,21 (s, 3H), 2,47-2,63 (m, 2H), 2,83-2,95 (m, 1H), 4,46 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 5,15 (dd, J = 12,6 Hz, J = 5,1 Hz, 1H), 6,79 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 7,03 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,29 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,78-7,91 (m, 3H), 8,59 (s, 1H), 11,12 (s, 1H); ^{13}C NMR (DMSO- d_6) δ 20,3, 22,0, 30,9, 42,6, 49,0, 117,94, 121,7, 123,5, 129,0, 129,6, 130,0, 131,6, 133,2, 137,7, 148,9, 155,3, 167,0, 167,2, 169,8, 172,7; Anal. calc. para
35 $C_{22}H_{20}N_4O_5 + 0,1 H_2O$: C, 62,58; H, 4,82; N, 13,27. Encontrado: C, 62,37; H, 4,55; N, 12,92.

5.118 1-[2-(2,6-DIOXO-PIPERIDIN-3-IL)-1,3-DIOXO-2,3-DIHI-DRO-1H-ISOINDOL-5-ILMETIL]-3-(4-TRIFLUOROMETOXIFENIL)-UREA (como referencia)

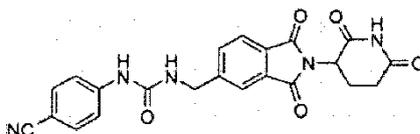


40

Una mezcla de clorhidrato de 5-aminometil-2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-isoindol-1,3-diona (0,97 g, 3,0 mmol), isocianato de 4-(trifluorometoxi)-fenilo (0,45 mL, 3,0 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (1,05 mL, 6,00 mmol) en THF (20 mL) se agitó a 40 °C durante la noche. Se enfrió la mezcla de reacción a temperatura ambiente y se retiró el disolvente al
45 vacío. Se disolvió el residuo en acetato de etilo (150 mL) y se lavó con HCl acuoso diluido (2 x 150 mL) y agua (2 x 150 mL). Se retiró el disolvente al vacío y se agitó el residuo en éter (20 mL) durante la noche. Se filtró el sólido

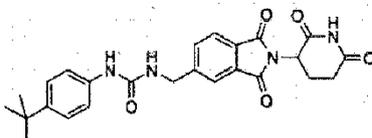
resultante para dar el producto (1,3 g, 89 % de rendimiento); mp 226-228 °C; HPLC, Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 mm, 5 µm, 1 mL/min, 240 nm, 40/60 CH₃CN/0,1 % H₃PO₄, 9,50 (98,37%); ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 2,02-2,09 (m, 1H), 2,47-2,63 (m, 2H), 2,83-2,95 (m, 1H), 4,48 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 5,15 (dd, J = 12,6 Hz, J = 5,1 Hz, 1H), 6,93 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,49-7,54 (m, 2H), 7,79-7,91 (m, 3H), 8,96 (s, 1H), 11,13 (s, 1H); ¹³C NMR (DMSO-*d*₆) δ 22,0, 30,9, 42,6, 49,0, 118,9, 120,16 (q, J = 254 Hz), 121,6, 121,7, 123,5, 129,7, 131,6, 133,2, 139,59, 142,1, 148,6, 155,2, 167,0, 167,2, 169,8, 172,7; Anal. calc. para C₂₂H₁₇N₄O₆F₃: C, 53,88; H, 3,49; N, 11,42. Encontrado: C, 53,80; H, 3,15; N, 11,25.

5.119 1-(4-CIANO-FENIL)-3-[2-(2,6-DIOXO-PIPERIDIN-3-IL)-1,3-DIOXO-2,3-DIHI-DRO-1H-ISOINDOL-5-ILMETIL]-UREA (como referencia)



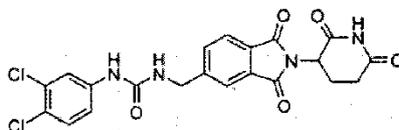
Se agitó una mezcla de clorhidrato de 5-aminometil-2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-isoindol-1,3-diona (0,97 g, 3,0 mmol), isocianato de 4 cianofenilo (0,43 g, 3,0 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (1,05 mL, 6,00 mmol) en CH₂Cl₂ (20 mL) a temperatura ambiente durante 2 días. Se filtró el sólido y se lavó con CH₂Cl₂ adicional (20 mL). Se agitó el sólido en acetato de etilo durante 3 horas y se filtró. Se purificó el residuo mediante HPLC preparativa utilizando un gradiente de acetonitrilo-agua, eluyendo el producto a 35:65 de acetonitrilo-agua, lo que proporcionó 0,56 g del producto, con un rendimiento del 43 %; mp 265-267 °C; HPLC, Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 mm, 5 µm, 1 mL/min, 240 nm, 30/70 CH₃CN/0,1 % H₃PO₄, 8,97 (97,25%); ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 2,04-2,08 (m, 1H), 2,50-2,63 (m, 2H), 2,83-2,95 (m, 1H), 4,49 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 5,15 (dd, J = 12,9 Hz, J = 5,4 Hz, 1H), 7,18 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 7,58-7,69 (m, 4H), 7,79-7,91 (m, 3H), 9,38 (s, 1H), 11,12 (s, 1H); ¹³C NMR (DMSO-*d*₆) δ 22,0, 30,9, 42,6, 49,0, 102,6, 117,6, 119,4, 121,7, 123,5, 129,7, 131,6, 133,1, 133,2, 144,8, 148,3, 154,8, 167,0, 167,2, 169,8, 172,7; Anal. calc. para C₂₂H₁₇N₅O₅ + 0,4 H₂O: C, 60,25; H, 4,09; N, 15,97. Encontrado: C, 59,87; H, 3,70; N, 15,87.

5.120 1-(4-TERC-BUTIL-FENIL)-3-[2-(2,6-DIOXO-PIPERIDIN-3-IL)-1,3-DIOXO-2,3-DIHI-DRO-1H-ISOINDOL-5-ILMETIL]-UREA (como referencia)



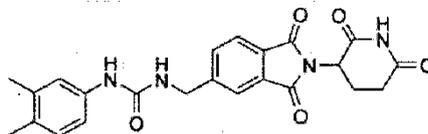
Una mezcla de clorhidrato de 5-aminometil-2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-isoindol-1,3-diona (0,97 g, 3,0 mmol), isocianato de 4-(terc-butil)-fenilo (0,52 g, 3,0 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (1,05 mL, 6,00 mmol) en THF (20 mL) se agitó a 40 °C durante la noche. Se enfrió la mezcla de reacción a temperatura ambiente y se retiró el disolvente al vacío. Se disolvió el residuo en acetato de etilo (100 mL), se lavó con HCl acuoso diluido (2 x 150 mL) y agua (2 x 150 mL), se secó (MgSO₄) y se evaporó. Se agitó el sólido en éter durante la noche, se filtró para dar 0,34 g del producto, con un rendimiento del 24 %; mp 207-209 °C; HPLC, Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 mm, 5 µm, 1 mL/min, 240 nm, 50/50 CH₃CN/0,1 % H₃PO₄, 4,87 (95,56%); ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 1,24 (s, 9H), 2,02-2,09 (m, 1H), 2,49-2,63 (m, 2H), 2,83-2,95 (m, 1H), 4,47 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 5,15 (dd, J = 12,6 Hz, J = 5,1 Hz, 1H), 6,79 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 7,22-7,33 (m, 4H), 7,78-7,91 (m, 3H), 8,96 (s, 1H), 11,12 (s, 1H); ¹³C NMR (DMSO-*d*₆) δ 22,0, 30,9, 31,2, 33,8, 42,6, 49,0, 117,7, 121,6, 123,5, 125,2, 129,6, 131,6, 133,2, 137,6, 143,5, 148,9, 155,3, 167,0, 167,2, 169,8, 172,7; Anal. calc. para C₂₅H₂₆N₄O₅ + 0,15 H₂O: C, 64,55; H, 5,70; N, 12,04. Encontrado: C, 64,17; H, 5,44; N, 11,90.

5.121 1-(3,4-DICLORO-FENIL)-3-[2-(2,6-DIOXO-PIPERIDIN-3-IL)-1,3-DIOXO-2,3-DIHI-DRO-1H-ISOINDOL-5-ILMETIL]-UREA (como referencia)



Una mezcla de clorhidrato de 5-aminometil-2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-isoindol-1,3-diona (0,97 g, 3,0 mmol), isocianato de 3,4-diclorofenilo (0,56 g, 3,0 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (1,05 mL, 6,00 mmol) en piridina (20 mL) se agitó a 40 °C durante la noche. Se enfrió la mezcla de reacción a temperatura ambiente y se retiró el disolvente al vacío. Se suspendió el residuo en una mezcla bifásica de CH_2Cl_2 (150 mL) y agua (150 mL) y se agitó durante 2 horas. Se filtró el sólido, se lavó con más agua (50 mL) y se secó. Se agitó el sólido resultante en metanol (200 mL) a temperatura ambiente durante 1 hora, se filtró y se secó. Se sometió a reflujo este material en metanol (2 x 200 mL) durante 3 horas, se filtró y se secó. Se cromatografió el sólido resultante utilizando un gradiente de metanol- CH_2Cl_2 (con 0,1 % de trietilamina), eluyendo 0,23 g del producto a 7:93 de metanol- CH_2Cl_2 (con 0,1 % de trietilamina), con un rendimiento del 16 %; mp 290-292 °C; HPLC, Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 mm, 5 μm , 1 mL/min, 240 nm, 40/60 $\text{CH}_3\text{CN}/0,1\%$ H_3PO_4 , 10,50 (97,00%); ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 2,03-2,07 (m, 1H), 2,56-2,62 (m, 2H), 2,82-2,94 (m, 1H), 4,47 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 5,15 (dd, J = 12,6 Hz, J = 5,4 Hz, 1H), 7,05 (t, J = 6,1 Hz, 1H), 7,29 (dd, J = 8,8 Hz, J = 2,4 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,77-7,91 (m, 4H), 9,11 (s, 1H), 11,13 (s, 1H); ^{13}C NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 22,0, 30,9, 42,7, 49,0, 117,9, 118,9, 121,7, 122,4, 123,5, 129,7, 130,4, 130,9, 131,6, 133,3, 140,6, 148,4, 155,0, 167,0, 167,2, 169,8, 172,7; Anal. calc. para $\text{C}_{21}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_5\text{Cl}_2 + 0,25\text{H}_2\text{O}$: C, 52,57; H, 3,47; N, 11,68. Encontrado: C, 52,22; H, 3,25; N, 11,56.

5.122 1-(3,4-DIMETIL-FENIL)-3-[2-(2,6-DIOXO-PIPERIDIN-3-IL)-1,3-DIOXO-2,3-DIHI-DRO-1H-ISOINDOL-5-ILMETIL]-UREA (como referencia)



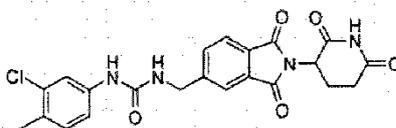
20

Una mezcla de clorhidrato de 5-aminometil-2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-isoindol-1,3-diona (0,97 g, 3,0 mmol), isocianato de 3,4-dimetilfenilo (0,42 mL, 3,0 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (1,05 mL, 6,00 mmol) en THF (20 mL) se agitó a 40 °C durante 2 días. Se enfrió la mezcla de reacción a temperatura ambiente. Se filtró el sólido, se lavó con agua (20 mL), se lavó con acetato de etilo (20 mL) y se secó para dar 1,0 g del producto, con un rendimiento del 78 %; mp 238-240 °C; HPLC, Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 mm, 5 μm , 1 mL/min, 240 nm, 40/60 $\text{CH}_3\text{CN}/0,1\%$ H_3PO_4 , 5,35 (98,53%); ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 2,03-2,07 (m, 1H), 2,12 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 2,46-2,62 (m, 2H), 2,82-2,96 (m, 1H), 4,45 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 5,14 (dd, J = 12,6 Hz, J = 5,3 Hz, 1H), 6,77 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 6,96 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,09-7,18 (m, 2H), 7,77-7,91 (m, 3H), 8,52 (s, 1H), 11,12 (s, 1H); ^{13}C NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 18,6, 19,6, 22,0, 30,9, 42,6, 49,0, 115,5, 119,3, 121,7, 123,5, 128,8, 129,5, 129,6, 131,6, 133,2, 136,1, 137,9, 148,9, 155,3, 167,0, 167,2, 169,8, 172,7; Anal. calc. para $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_5 + 0,4\text{H}_2\text{O}$: C, 62,55; H, 5,20; N, 12,69. Encontrado: C, 62,22; H, 5,12; N, 12,39.

30

5.123 1-(3-CLORO-4-METIL-FENIL)-3-[2-(2,6-DIOXO-PIPERIDIN-3-IL)-1,3-DIOXO-2,3-DIHI-DRO-1H-ISOINDOL-5-ILMETIL]-UREA (como referencia)

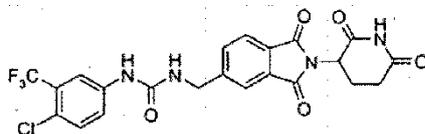
35



Una mezcla de clorhidrato de 5-aminometil-2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-isoindol-1,3-diona (0,97 g, 3,0 mmol), isocianato de 3-cloro-4-metilfenilo (0,41 mL, 3,0 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (1,05 mL, 6,00 mmol) en THF (20 mL) se agitó a 40 °C durante la noche. Se enfrió la mezcla de reacción a temperatura ambiente y se retiró el disolvente al vacío. Se agitó el residuo en una mezcla bifásica de CH_2Cl_2 (150 mL) y agua (150 mL), y se retiró el disolvente orgánico al vacío. Se filtró el sólido resultante y se agitó en metanol (100 mL) a temperatura ambiente durante la noche, se filtró y se secó para dar el producto como un sólido blanco (1,2 g, 88 % de rendimiento); mp 243-245 °C; HPLC, Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 mm, 5 μm , 1 mL/min, 240 nm, 40/60 $\text{CH}_3\text{CN}/0,1\%$ H_3PO_4 , 8,42 (98,48%); ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 2,04-2,09 (m, 1H), 2,24 (s, 3H), 2,47-2,64 (m, 2H), 2,83-2,96 (m, 1H), 4,47 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 5,16 (dd, J = 12,3 Hz, J = 4,9 Hz, 1H), 6,92 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 7,13-7,21 (m, 2H), 7,66-7,92 (m, 4H), 8,86 (s, 1H), 11,14 (s, 1H); ^{13}C NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 18,7, 22,0, 30,9, 42,7, 49,0, 116,5, 117,8, 121,7, 123,5, 127,5, 129,7, 131,0, 131,6, 133,0, 133,2, 139,5, 148,6, 155,1, 167,0, 167,2, 169,8, 172,7; Anal. Calc. para $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{N}_4\text{O}_5\text{Cl} + 0,4\text{H}_2\text{O}$: C, 57,19; H, 4,32; N, 12,12. Encontrado: C, 56,80; H, 4,12; N, 11,75.

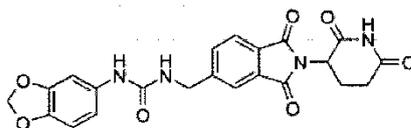
50

5.124 1-(4-CLORO-3-METIL-FENIL)-3-[2-(2,6-DIOXO-PIPERIDIN-3-IL)-1,3-DIOXO-2,3-DIHI-DRO-1H-ISOINDOL-5-

ILMETIL]-UREA (como referencia)

5 Se agitó una mezcla de clorhidrato de 5-aminometil-2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-isoindol-1,3-diona (0,97 g, 3,0 mmol), isocianato de 4-cloro-3-(trifluorometil)-fenilo (0,66 g, 3,0 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (1,05 mL, 6,00 mmol) en CH₂Cl₂ (20 mL) a temperatura ambiente durante 2 días. Se filtró el sólido, se lavó con CH₂Cl₂ adicional (20 mL) y se secó para dar 1,0 g del producto, con un rendimiento del 68 %; mp 285-287 °C; HPLC, Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 mm, 5 µm, 1 mL/min, 240 nm, 50/50 CH₃CN/0,1 % H₃PO₄, 6,01 (95,01%); ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 2,02-2,09 (m, 1H), 2,46-2,63 (m, 2H), 2,84-2,94 (m, 1H), 4,49 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 5,15 (dd, J = 12,6 Hz, J = 5,4 Hz, 1H), 7,09 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 7,54-7,65 (m, 2H), 7,79-7,94 (m, 3H), 8,06 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 9,29 (s, 1H), 11,13 (s, 1H); ¹³C NMR (DMSO-*d*₆) δ 22,0, 30,9, 42,7, 49,0, 116,3 (q, J = 6,0 Hz), 122,8 (q, J = 270 Hz), 121,6, 121,7, 122,5, 123,5, 126,6 (q, J = 30 Hz), 129,7, 131,8, 131,6, 133,2, 139,9, 148,4, 155,0, 167,0, 167,2, 169,8, 172,7; Anal. calc. para C₂₀H₁₆N₄O₅ClF₃ + 0,5 H₂O: C, 51,03; H, 3,31; N, 10,82. Encontrado: C, 50,68; H, 2,96; N, 10,55.

15

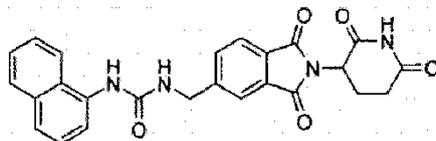
5.125 1-BENZO[1,3]DIOXOL-5-IL-3-[2-(2,6-DIOXO-PIPERIDIN-3-IL)-1,3-DIOXO-2,3-DIHI-DRO-1H-ISOINDOL-5-ILMETIL]-UREA (como referencia)

20

Se agitó una mezcla de clorhidrato de 5-aminometil-2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-isoindol-1,3-diona (0,97 g, 3,0 mmol), isocianato de 3,4-(metilendioxi)-fenilo (0,49 g, 3,0 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (1,05 mL, 6,00 mmol) en cloruro de metileno (20 mL) a temperatura ambiente durante 1 hora. Se filtró el sólido, se lavó con cloruro de metileno adicional (20 mL) y se secó al vacío, lo que proporcionó 0,86 g del producto, con un rendimiento del 64 %; mp 200-202 °C; HPLC, Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 mm, 5 µm, 1 mL/min, 240 nm, 40/60 CH₃CN/0,1 % H₃PO₄, 3,10 (96,75%); ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 2,02-2,09 (m, 1H), 2,48-2,63 (m, 2H), 2,83-2,94 (m, 1H), 4,45 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 5,15 (dd, J = 12,6 Hz, J = 5,1 Hz, 1H), 5,93 (s, 2H), 6,70-6,80 (m, 3H), 7,16 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,77-7,91 (m, 3H), 8,62 (s, 1H), 11,13 (s, 1H); ¹³C NMR (DMSO-*d*₆) δ 22,0, 30,9, 42,6, 49,0, 110,6, 100,6, 108,0, 110,5, 121,7, 123,5, 129,6, 131,6, 133,2, 134,7, 141,6, 147,1, 148,8, 155,4, 167,0, 167,2, 169,8, 172,7; Anal. calc. para C₂₂H₁₈N₄O₇ + 0,1 H₂O: C, 58,43; H, 4,06; N, 12,39. Encontrado: C, 58,20; H, 3,78; N, 12,21.

25

30

5.126 1-[2-(2,6-DIOXO-PIPERIDIN-3-IL)-1,3-DIOXO-2,3-DIHI-DRO-1H-ISOINDOL-5-ILMETIL]-3-NAFTALEN-1-IL-UREA (como referencia)

35

Se calentó una mezcla de clorhidrato de 5-aminometil-2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-isoindol-1,3-diona (1,0 g, 3,1 mmol), isocianato de 1-naftilo (0,52 g, 3,1 mmol) y trietilamina (0,63 g, 6,2 mmol) en THF (35 mL) a 40 °C bajo nitrógeno, con agitación, durante 21 horas. Se enfrió la mezcla a temperatura ambiente y se dividió entre acetato de etilo (100 mL) y HCl acuoso diluido (100 mL), y se lavó la fase orgánica con agua (2 x 100 mL), se secó (MgSO₄) y se evaporó. Se cromatografió el residuo utilizando un gradiente de cloruro de metileno-metanol, eluyendo el producto a 19:1 de cloruro de metileno-metanol. Se purificó adicionalmente este material mediante HPLC preparativa, utilizando un isocrat de 40-60 de acetonitrilo-agua, y proporcionó 0,3 g como un sólido blanco (21 %); mp 229-231 °C; HPLC, Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 mm, 5 µm, 1 mL/min, 240 nm, 40/60 CH₃CN/0,1 % H₃PO₄, 4,76 (96,81%); ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 1,96-2,03 (m, 1H), 2,40-2,56 (m, 2H), 2,76-2,89 (m, 1H), 4,48 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 5,09 (dd, J = 12,6 Hz, J = 5,4 Hz, 1H),

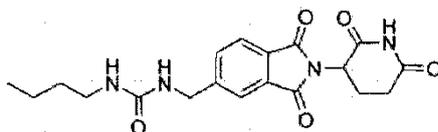
40

45

7,17 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 7,36 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,44-7,54 (m, 3H), 7,76-7,89 (m, 5H), 8,04 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,68 (s, 1H), 11,06 (s, 1H); ^{13}C NMR (DMSO- d_6) δ 22,0, 30,9, 42,7, 49,0, 117,2, 121,5, 121,7, 122,5, 123,5, 125,5, 125,8, 125,9, 128,3, 129,7, 131,6, 133,2, 133,7, 134,8, 148,7, 155,8, 167,0, 167,2, 169,8, 172,7; Anal. calc. para $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_5 + 0,2 \text{ H}_2\text{O}$: C, 65,27; H, 4,47; N, 12,18. Encontrado: C, 65,32; H, 4,17; N, 12,14.

5

5.127 1-BUTIL-3-[2-(2,6-DIOXO-PIPERIDIN-3-IL)-1,3-DIOXO-2,3-DIHI-DRO-1H-ISOINDOL-5-ILMETIL]-UREA
(como referencia)

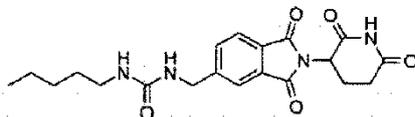


10

Se agitó una mezcla de clorhidrato de 5-aminometil-2-(2,6-dioxo-piperidin-3-yl)-isoindol-1,3-diona (0,97 g, 3,0 mmol), isocianato de butilo (0,33 mL, 3,0 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (1,05 mL, 6,00 mmol) en acetonitrilo (20 mL) a temperatura ambiente durante 1 hora. Se concentró la mezcla de reacción. Se disolvió el residuo en acetato de etilo (100 mL), se lavó con HCl acuoso diluido (2 x 150 mL) y agua (2 x 150 mL), se secó (MgSO_4) y se evaporó al vacío.

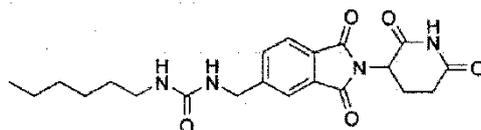
15 Se purificó el residuo mediante HPLC preparativa utilizando un isocrát de 35:65 de acetonitrilo-agua, lo que proporcionó 0,20 g del producto, con un rendimiento del 17 %; mp 171-173 °C; HPLC, Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 mm, 5 μm , 1 mL/min, 240 nm, 35/65 $\text{CH}_3\text{CN}/0,1\% \text{ H}_3\text{PO}_4$, 3,13 (97,37%); ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 0,87 (t, J = 6,9 Hz, 3H), 1,21-1,41 (m, 4H), 2,02-2,10 (m, 1H), 2,46-2,63 (m, 2H), 2,83-2,91 (m, 1H), 2,94-3,04 (m, 2H), 4,36 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 5,14 (dd, J = 12,6 Hz, J = 5,4 Hz, 1H), 6,07 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 6,51 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 7,71-7,88 (m, 3H), 11,12 (s, 1H); ^{13}C NMR (DMSO- d_6) δ 13,7, 19,5, 22,0, 30,9, 32,1, 39,0, 42,7, 49,0, 121,5, 123,4, 129,5, 131,5, 133,0, 149,5, 158,0, 167,0, 167,2, 169,8, 172,7; Anal. calc. para $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_5$: C, 59,06; H, 5,74; N, 14,50. Encontrado: C, 58,84; H, 5,73; N, 14,29.

5.128 1-[2-(2,6-DIOXO-PIPERIDIN-3-IL)-1,3-DIOXO-2,3-DIHI-DRO-1H-ISOINDOL-5-ILMETIL]-3-PENTIL-UREA
(como referencia)



30 Se agitó una mezcla de clorhidrato de 5-aminometil-2-(2,6-dioxo-piperidin-3-yl)-isoindol-1,3-diona (0,97 g, 3,0 mmol), isocianato de pentilo (0,39 mL, 3,0 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (1,05 mL, 6,00 mmol) en CH_2Cl_2 (20 mL) a temperatura ambiente durante la noche. Se filtró el sólido, se lavó con CH_2Cl_2 adicional (20 mL) y con metanol (20 mL). Se secó para dar 0,54 g del producto, con un rendimiento del 45 %; mp 176-178 °C; HPLC, Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 mm, 5 μm , 1 mL/min, 240 nm, 40/60 $\text{CH}_3\text{CN}/0,1\% \text{ H}_3\text{PO}_4$, 3,15 (98,59%); ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 0,86 (t, J = 6,6 Hz, 3H), 1,18-1,42 (m, 6H), 2,02-2,10 (m, 1H), 2,46-2,63 (m, 2H), 2,83-3,03 (m, 3H), 4,46 (d, J = 6,3 Hz, 2H), 5,15 (dd, J = 12,9 Hz, J = 5,4 Hz, 1H), 6,07 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 6,51 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 7,71-7,88 (m, 3H), 11,12 (s, 1H); ^{13}C NMR (DMSO- d_6) δ 13,9, 21,9, 22,0, 28,6, 29,6, 30,9, 39,3, 42,7, 48,9, 121,5, 123,4, 129,5, 131,5, 133,1, 149,5, 158,0, 167,0, 167,2, 169,8, 172,7; Anal. calc. para $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_5$: C, 59,99; H, 6,04; N, 13,99. Encontrado: C, 59,65; H, 5,89; N, 13,86.

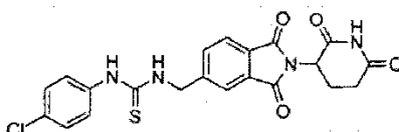
40 5.129 1-[2-(2,6-DIOXO-PIPERIDIN-3-IL)-1,3-DIOXO-2,3-DIHI-DRO-1H-ISOINDOL-5-ILMETIL]-3-HEXIL-UREA
(como referencia)



45 Una mezcla de clorhidrato de 5-aminometil-2-(2,6-dioxo-piperidin-3-yl)-isoindol-1,3-diona (0,97 g, 3,0 mmol), isocianato de hexilo (0,43 mL, 3,0 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (1,05 mL, 6,00 mmol) en THF (20 mL) se agitó a 40 °C durante la noche. Se enfrió la mezcla de reacción a temperatura ambiente y se retiró el disolvente al vacío. Se disolvió el

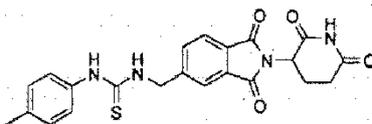
residuo en acetato de etilo (150 mL), se lavó con HCl acuoso diluido (2 x 150 mL) y agua (2 x 150 mL), se secó (MgSO₄) y se evaporó. Se purificó el residuo mediante HPLC preparativa utilizando un isocrat de 55:45 de acetonitrilo-agua, lo que proporcionó 0,67 g del producto, con un rendimiento del 54%; mp 162-164 °C; HPLC, Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 mm, 5 µm, 1 mL/min, 240 nm, 40/60 CH₃CN/0,1 % H₃PO₄, 3,41 (99,34%); ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 0,85 (t, J = 6,3 Hz, 3H), 1,24-1,36 (m, 8H), 2,03-2,07 (m, 1H), 2,45-2,62 (m, 2H), 2,82-2,91 (m, 1H), 2,96-3,03 (m, 2H), 4,36 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 5,14 (dd, J = 12,5 Hz, J = 5,3 Hz, 1H), 6,07 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 6,52 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 7,71-7,76 (m, 2H), 7,87 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 11,12 (s, 1H); ¹³C NMR (DMSO-d₆) δ 13,9, 22,0, 22,1, 26,0, 29,9, 30,9, 31,0, 39,37, 42,8, 49,0, 121,6, 123,4, 129,5, 131,5, 133,1, 149,5, 158,0, 167,1, 167,2, 169,8, 172,7; Anal. calc. para C₂₁H₂₆N₄O₅ + 0,15 H₂O: C, 60,46; H, 6,35; N, 13,43. Encontrado: C, 60,17; H, 6,23; N, 13,57.

5.130 1-(4-CLORO-FENIL)-3-[2-(2,6-DIOXO-PIPERIDIN-3-IL)-1,3-DIOXO-2,3-DIHI-DRO-1H-ISOINDOL-5-ILMETIL]-TIOUREA (como referencia)



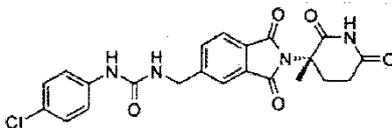
Una mezcla de clorhidrato de 5-aminometil-2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-isoindol-1,3-diona (0,97 g, 3,0 mmol), isotiocianato de 4-clorofenilo (0,51 g, 3,0 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (1,05 mL, 6,00 mmol) en THF (20 mL) se agitó a 40 °C durante la noche. Se enfrió la mezcla de reacción a temperatura ambiente y se retiró el disolvente al vacío. Se disolvió el residuo en acetato de etilo (100 mL), se lavó con HCl acuoso diluido (2 x 150 mL) y agua (2 x 150 mL), se secó (MgSO₄) y se evaporó al vacío. Se agitó el sólido resultante en éter durante la noche y se filtró. Se purificó el sólido mediante HPLC preparativa utilizando un isocrat de 40:60 acetonitrilo-agua. Se agitó el sólido así obtenido en éter, se filtró para dar 0,75 g del producto, con un rendimiento del 55 %; mp 239-241 °C; HPLC, Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 mm, 5 µm, 1 mL/min, 240 nm, 40/60 CH₃CN/0,1 % H₃PO₄, 6,19 (95,49%); ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 2,03-2,10 (m, 1H), 2,46-2,63 (m, 2H), 2,84-2,96 (m, 1H), 4,91 (d, J = 5,4 Hz, 2H), 5,15 (dd, J = 12,9 Hz, J = 5,4 Hz, 1H), 7,37-7,40 (m, 2H), 7,45-7,48 (m, 2H), 7,80-7,84 (m, 2H), 7,89-7,91 (m, 1H), 8,46 (s, 1H), 9,89 (s, 1H), 11,13 (s, 1H); ¹³C NMR (DMSO-d₆) δ 22,0, 30,9, 46,8, 49,0, 121,9, 123,4, 125,1, 128,3, 128,5, 129,7, 131,4, 133,4, 138,0, 147,2, 167,0, 167,2, 169,8, 172,7, 181,2; Anal. calc. para C₂₁H₁₇N₄O₄SCl: C, 55,20; H, 3,75; N, 12,26. Encontrado: C, 54,81; H, 3,51; N, 12,05.

5.131 1-[2-(2,6-DIOXO-PIPERIDIN-3-IL)-1,3-DIOXO-2,3-DIHI-DRO-1H-ISOINDOL-5-ILMETIL]-3-P-TOLIL-TIOUREA (como referencia)



Se calentó una mezcla de clorhidrato de 5-aminometil-2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-isoindol-1,3-diona (0,97 g, 3,0 mmol), p-tolilisotiocianato (0,45 g, 3,0 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (1,05 mL, 6,00 mmol) en THF (20 mL) a 40 °C y se agitó durante la noche. Se enfrió la mezcla de reacción a temperatura ambiente y se retiró el disolvente al vacío. Se disolvió el residuo en acetato de etilo (100 mL) y se lavó con HCl acuoso diluido (2 x 150 mL) y agua (2 x 150 mL). Se filtró el sólido. Se evaporó la capa orgánica del filtrado bifásico y se combinó el residuo con el sólido que se había filtrado. Se agitó este sólido en éter durante la noche y se filtró. Se agitó el sólido resultante en DMF (10 mL), se filtró, se lavó con DMF adicional y agua. Se agitó el sólido en éter y se filtró, lo que proporcionó 0,31 g del producto, con un rendimiento del 24 %; mp 246-248 °C; HPLC, Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 mm, 5 µm, 1 mL/min, 240 nm, 40/60 CH₃CN/0,1 % H₃PO₄, 6,47 (96,05%); ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 2,02-2,10 (m, 1H), 2,38 (s, 3H), 2,46-2,63 (m, 2H), 2,83-2,96 (m, 1H), 4,89 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 5,15 (dd, J = 12,9 Hz, J = 5,4 Hz, 1H), 7,12-7,26 (m, 4H), 7,79-7,95 (m, 3H), 8,23 (t, 1H), 9,71 (s, 1H), 11,13 (s, 1H); ¹³C NMR (DMSO-d₆) δ 20,5, 22,0, 30,9, 46,9, 49,0, 121,9, 123,4, 124,1, 129,3, 129,6, 131,4, 133,4, 134,1, 136,0, 147,6, 167,0, 167,2, 169,8, 172,7, 181,1; Anal. calc. para C₂₂H₂₀N₄O₄S + 0,1 H₂O: C, 60,29; H, 4,65; N, 12,78. Encontrado: C, 60,10; H, 4,36; N, 12,67.

5.132 1-(4-CLORO-FENIL)-3-[2-(3S)-(3-METIL-2,6-DIOXO-PIPERIDIN-3-IL)-1,3-DIOXO-2,3-DIHI-DRO-1H-ISOINDOL-5-ILMETIL]-UREA (como referencia)



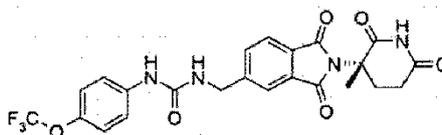
Etapa 1: Se calentó a reflujo una mezcla de anhídrido 4-bromoftálico (7,53 g, 33,2 mmol), bromhidrato de (3S)-3-amino-3-metil-piperidin-2,6-diona (8,00 g, 44,1 mmol) y acetato de sodio (2,72 g, 33,2 mmol) en ácido acético (150 mL) durante 24 horas. Se enfrió la mezcla de reacción a temperatura ambiente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

Etapa 2: Se desgasificó DMF (160 mL) a través de purga de nitrógeno durante 1 hora y se le agregaron 5-bromo-2-[(3S)-3-metil-2,6-dioxo-piperidin-3-il]-isoindol-1,3-diona (6,31 g, 18,0 mmol), cianuro de zinc (1,26 g, 10,8 mmol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (0,33 g, 0,40 mmol) y 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (0,4 g, 0,7 mmol). Se calentó la mezcla de reacción a 120 °C durante 3 horas, se enfrió a 60 °C y se filtró a través de Celite. Se lavó el filtro con DMF adicional (100 mL) y se evaporó el filtrado al vacío. Se agitó el residuo en agua (200 mL) durante 2 días y se filtró, se lavó con más agua (50 mL) y se secó. Se trituró el sólido resultante con acetona (50 mL) y se agitó durante 1 hora, y se filtró y se lavó con acetona adicional (40 mL). El secado proporcionó 4,7 g de 2-[(3S)-3-metil-2,6-dioxo-piperidin-3-il]-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-carbonitrilo, con un rendimiento del 88 %; HPLC, Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 mm, 5 μm, 1 mL/min, 240 nm, 30/70 CH₃CN/0,1 % H₃PO₄, 5,21 (98,40%); ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 1,89 (s, 3H), 2,02-2,10 (m, 1H), 2,51-2,73 (m, 3H), 8,03 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,33 (dd, J = 7,8 Hz, J = 1,5 Hz, 1H), 8,40 (s, 1H), 11,06 (s, 1H); ¹³C NMR (DMSO-*d*₆) δ 21,0, 28,5, 28,9, 59,1, 116,7, 117,4, 123,8, 126,9, 131,7, 134,4, 138,8, 166,3, 166,6, 171,8, 172,2.

Etapa 3: Se hidrogenó una mezcla de 2-[(3S)-3-metil-2,6-dioxo-piperidin-3-il]-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-carbonitrilo (4,70 g, 15,8 mmol), HCl 4N (21 mL) y Pd-C al 10 % (1,88 g) en CH₃OH (200 mL) bajo 50 psi de H₂ durante 16 horas. Se le agregó agua (24 mL) y se filtró la mezcla de reacción a través de Celite. Se lavó el filtro con metanol adicional (50 mL). Se concentró el filtrado y se secó para dar 3,5 g de clorhidrato de 5-aminometil-2-[(3S)-3-metil-2,6-dioxo-piperidin-3-il]-isoindol-1,3-diona, con un rendimiento del 66 %; HPLC, Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 mm, 5 μm, 1 mL/min, 240 nm, 30/70 CH₃CN/0,1 % H₃PO₄, 1,00 (97,70%); ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 1,91 (s, 3H), 2,03-2,10 (m, 1H), 2,49-2,61 (m, 2H), 2,66-2,75 (m, 1H), 4,23 (s, 2H), 7,89-8,03 (m, 3H), 8,68 (br, 3H), 11,04 (s, 1H); ¹³C NMR (DMSO-*d*₆) δ 20,9, 28,6, 29,0, 41,6, 58,9, 123,2, 123,5, 130,8, 131,4, 135,3, 141,2, 167,5, 167,6, 172,1, 172,2.

Etapa 4: Una mezcla de clorhidrato de 5-aminometil-2-[(3S)-3-metil-2,6-dioxo-piperidin-3-il]-isoindol-1,3-diona (0,51 g, 1,5 mmol), isocianato de 4-clorofenilo (0,19 mL, 1,5 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0,52 mL, 3,0 mmol) en acetonitrilo (20 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se concentró la mezcla de reacción y se disolvió el residuo en acetato de etilo (100 mL), se lavó con HCl acuoso diluido (2 x 150 mL) y agua (2 x 150 mL), se secó (MgSO₄) y se evaporó al vacío. Se cromatografió el residuo utilizando un gradiente de metanol-CH₂Cl₂, eluyendo el producto a 4:96 de metanol-CH₂Cl₂. Se agitó el sólido resultante en éter durante la noche, se filtró y se secó para dar 0,39 g del producto, con un rendimiento del 57 %; mp 245-247 °C; HPLC, Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 mm, 5 μm, 1 mL/min, 240 nm, 45/55 CH₃CN/0,1 % H₃PO₄, 4,76 (99,33%); ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 1,89 (s, 3H), 1,99-2,08 (m, 1H), 2,54-2,60 (m, 2H), 2,63-2,72 (m, 1H), 4,45 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 6,89 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 7,25-7,29 (m, 2H), 7,42-7,46 (m, 2H), 7,75-7,83 (m, 3H), 8,87 (s, 1H), 11,02 (s, 1H); ¹³C NMR (DMSO-*d*₆) δ 21,0, 28,6, 29,1, 42,6, 58,7, 119,3, 121,3, 123,1, 124,7, 128,4, 129,5, 131,3, 133,2, 139,3, 148,4, 155,1, 167,8, 167,9, 172,1, 172,2; Anal. calc. para C₂₂H₁₉N₄O₅Cl: C, 58,09; H, 4,21; N, 12,32. Encontrado: C, 57,70; H, 4,20; N, 11,99.

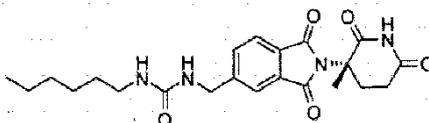
5.133 1-[2-[(3S)-3-METIL-2,6-DIOXO-PIPERIDIN-3-IL]-1,3-DIOXO-2,3-DIHI-DRO-1H-ISOINDOL-5-ILMETIL]-3-(4-TRIFLUOROMETOXI-FENIL)-UREA (como referencia)



Una mezcla de clorhidrato de 5-aminometil-2-[(3S)-3-metil-2,6-dioxo-piperidin-3-il]-isoindol-1,3-diona (0,40 g, 1,2 mmol), isocianato de 4-(trifluorometoxi)fenilo (0,18 mL, 1,2 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0,41 mL, 2,4 mmol) en acetonitrilo (20 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se concentró la mezcla de reacción y se disolvió el residuo en acetato de etilo (100 mL). Se lavó la fase orgánica con HCl acuoso diluido (2 x 150 mL) y agua

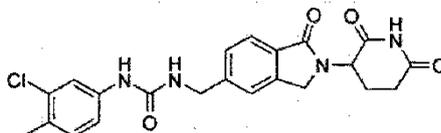
(2 x 150 mL), se secó (MgSO₄) y se evaporó al vacío. Se agitó el sólido resultante en éter durante la noche, se filtró y se secó para dar 0,54 g del producto, con un rendimiento del 90 %; mp 168-170 °C; HPLC, Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 mm, 5 µm, 1 mL/min, 240 nm, 50/50 CH₃CN/0,1 % H₃PO₄, 6,04 (98,93%); ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 1,89 (s, 3H), 2,02-2,08 (m, 1H), 2,52-2,60 (m, 2H), 2,63-2,72 (m, 1H), 4,46 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 6,91 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,48-7,53 (m, 2H), 7,75-7,83 (m, 3H), 8,95 (s, 1H), 11,02 (s, 1H); ¹³C NMR (DMSO-d₆) δ 21,0, 28,6, 29,1, 42,6, 58,7, 118,9, 120,2 (q, J = 254 Hz), 121,3, 121,6, 123,1, 129,5, 131,4, 133,2, 139,6, 142,1, 148,4, 155,1, 167,8, 167,9, 172,1, 172,2; Anal. calc. para C₂₃H₁₉N₄O₆F₃: C, 54,77; H, 3,80; N, 11,11. Encontrado: C, 54,57; H, 3,44; N, 10,93.

10 **5.134** 1-HEXIL-3-[2-[(3S)-3-METIL-2,6-DIOXO-PIPERIDIN-3-IL]-1,3-DIOXO-2,3-DIHDRO-1H-ISOINDOL-5-ILMETIL]-UREA (como referencia)



15 Una mezcla de clorhidrato de 5-aminometil-2-[(3S)-3-metil-2,6-dioxo-piperidin-3-il]-isoindol-1,3-diona (0,51 g, 1,5 mmol), isocianato de hexilo (0,22 mL, 1,5 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0,52 mL, 3,00 mmol) en acetonitrilo (20 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se concentró la mezcla de reacción y se disolvió el residuo en acetato de etilo (100 mL), se lavó con HCl acuoso diluido (2 x 150 mL) y agua (2 x 150 mL), se secó (MgSO₄) y se evaporó al vacío. Se agitó el sólido resultante en éter durante la noche, se filtró y se secó para dar 0,50 g del producto, con un rendimiento del 78 %; mp 195-197 °C; HPLC, Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 mm, 5 µm, 1 mL/min, 240 nm, 45/55 CH₃CN/0,1 % H₃PO₄, 4,25 (98,51%); ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 0,85 (t, J = 6,6 Hz, 3H), 1,24-1,30 (m, 6H), 1,32-1,38 (m, 2H), 1,89 (s, 3H), 2,02-2,08 (m, 1H), 2,53-2,60 (m, 2H), 2,63-2,76 (m, 1H), 2,99 (dd, J = 12,9 Hz, J = 6,6 Hz, 2H), 4,34 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 6,06 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 6,50 (t, J = 6,3 Hz, 1H), 7,68-7,80 (m, 3H), 11,02 (s, 1H); ¹³C NMR (DMSO-d₆) δ 13,9, 21,0, 22,0, 26,0, 28,6, 29,1, 29,9, 31,0, 39,3, 42,7, 58,7, 121,2, 123,0, 129,3, 131,3, 133,0, 149,4, 158,0, 167,8, 167,9, 172,1, 172,2; Anal. calc. para C₂₂H₂₈N₄O₅ + 0,10 H₂O: C, 61,41; H, 6,61; N, 13,02. Encontrado: C, 61,16; H, 6,66; N, 12,70.

30 **5.135** 1-(3-CLORO-4-METIL-FENIL)-3-[2-(2,6-DIOXO-PIPERIDIN-3-IL)-1-OXO-2,3-DIHDRO-1H-ISOINDOL-5-ILMETIL]-UREA (como referencia)



Etapas 1: Se calentó una mezcla agitada mecánicamente de ácido 4-bromo-2-metil-benzoico (100 g, 465 mmol), yodometano (95 g, 670 mmol) y bicarbonato de sodio (112 g, 1340 mmol) en DMF (325 mL) a 80 °C durante la noche. Se enfrió la mezcla de reacción a temperatura ambiente y se dividió entre agua (1500 mL) y 4:1 de hexanos:acetato de etilo (1500 mL). Se lavó la capa orgánica con agua y se secó (Na₂SO₄). Se retiró el disolvente al vacío para dar 110 g de éster metílico de ácido 4-bromo-2-metil-benzoico como un aceite, con un rendimiento del 100 %; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 2,51 (s, 3H), 3,84 (s, 3H), 7,40-7,78 (m, 3H).

Etapas 2: Se calentó una mezcla mecánicamente agitada de éster metílico de ácido 4-bromo-2-metil-benzoico (115 g, 500 mmol), N-bromosuccinimida (90 g, 500 mmol) y AIBN (3,1 g) en acetonitrilo (700 mL) durante 45 minutos a reflujo suave, y se mantuvo a reflujo durante 21 horas. Se enfrió la mezcla de reacción a temperatura ambiente, se diluyó con bisulfito de sodio acuoso saturado, y se concentró al vacío. Se dividió el residuo entre agua y 1:1 de hexanos:acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con agua, salmuera y se filtró a través de una almohadilla de gel de sílice. Se retiró el disolvente al vacío para dar una mezcla de aceite/sólido, que se digirió en éter y se filtró. Se cromatografió el filtrado en gel de sílice utilizando un gradiente de hexanos-acetato de etilo, eluyendo el producto a 4:1 de hexanos-acetato de etilo y se obtuvieron 102 g de éster metílico de ácido 4-bromo-2-bromometil-benzoico, con un rendimiento del 66 %; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 3,87 (s, 3H), 4,99 (s, 2H), 7,67-7,97 (m, 3H).

Etapas 3: Se trató una mezcla agitada mecánicamente de éster metílico de ácido 4-bromo-2-bromometil-benzoico (121 g, 390 mmol) y clorhidrato de 3-amino-piperidin-2,6-diona (64,2 g, 390 mmol) en DMF (400 mL) por goteo con trietilamina (98,5 g, 980 mmol) durante 75 minutos. Después de finalizar el agregado, se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche. Se inactivó la mezcla secuencialmente con ácido acético (50mL), agua

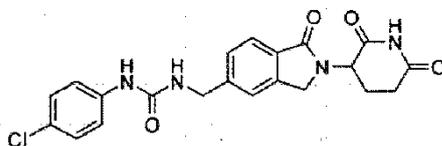
(2500mL) y una mezcla 1:1 de acetato de etilo y hexanos (600 mL). Después de agitar la mezcla durante 20 minutos, se filtró el sólido, se lavó con agua y se secó al aire durante la noche. Se agitó el sólido en ácido acético (200 mL) y se sometió a reflujo durante 2 horas. Se enfrió la mezcla a temperatura ambiente y se filtró. Se lavó el sólido con ácido acético adicional, hexanos y se secó al aire durante la noche para dar 25,4 g de 3-(5-bromo-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piperidin-2,6-diona como un sólido gris, con un rendimiento del 20 %; $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) δ 1,97-2,04 (m, 1H), 2,32-2,46 (m, 1H), 2,56-2,63 (m, 1H), 2,85-2,97 (m, 1H), 4,34 (d, J = 17,7 Hz, 1H), 4,47 (d, J = 17,7 Hz, 1H), 5,11 (dd, J = 13,2 Hz, J = 5,1 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,72 (dd, J = 8,1 Hz, J = 1,5 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 11,00 (s, 1H).

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

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

Etapa 6: Se calentó una mezcla de clorhidrato de 3-(5-aminometil-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piperidin-2,6-diona (0,50 g, 1,6 mmol), isocianato de 3-cloro-4-metilfenilo (0,27 g, 1,6 mmol) y TEA (0,32 g, 3,2 mmol) en THF (25 mL) a 40 °C con agitación bajo N_2 . Después de 3 horas, se le agregó una parte adicional de 3-cloro-4-metilisocianato (0,17 g, 1,1 mmol) y se continuó agitando durante 2 horas. Se filtró la mezcla y se lavó el filtrado con acetato de etilo. Se trituró el sólido con 10 mL de 1:1 acetona-DMF y se filtró. Se lavó el filtro con acetona y se secó el sólido al vacío, lo que proporcionó 430 mg del producto, con un rendimiento del 60 %; mp 258-260 °C; HPLC, Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 mm, 5 μm , 1 mL/min, 240 nm, 40/60 $\text{CH}_3\text{CN}/0,1\%$ H_3PO_4 , 4,49 (98,75%); $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) δ 1,90-1,96 (m, 1H), 2,16 (s, 3H), 2,25-2,39 (m, 1H), 2,50-2,55 (m, 1H), 2,78-2,91 (m, 1H), 4,24 (d, J = 18,0 Hz, 1H), 4,33-4,41 (m, 3H), 5,04 (dd, J = 13,5 Hz, J = 4,5 Hz, 1H), 6,73 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 7,04-7,13 (m, 2H), 7,36-7,44 (m, 2H), 7,59-7,44 (m, 2H), 8,69 (s, 1H), 10,92 (s, 1H); $^{13}\text{C NMR}$ (DMSO- d_6) δ 18,7, 22,5, 31,2, 42,8, 47,1, 51,5, 116,4, 117,6, 121,9, 122,9, 126,9, 127,4, 130,3, 131,0, 133,0, 139,6, 142,4, 144,7, 155,1, 167,9, 171,0, 172,9; Anal. calc. para $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{ClN}_4\text{O}_4$: C, 59,93; H, 4,80; N, 12,71. Encontrado: C, 59,77; H, 4,61; N, 12,69.

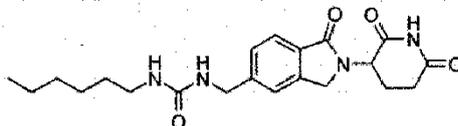
5.136 1-(4-CLORO-FENIL)-3-[2-(2,6-DIOXO-PIPERIDIN-3-IL)-1-OXO-2,3-DIHI-DRO-1H-ISOINDOL-5-ILMETIL]-UREA (como referencia)



Se calentó una mezcla de clorhidrato de 3-(5-aminometil-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piperidin-2,6-diona (0,50 g, 1,6 mmol), isocianato de 4-clorofenilo (0,25 g, 1,6 mmol) y TEA (0,32 g, 3,2 mmol) en THF (25 mL) a 40 °C con agitación bajo N_2 . Después de 3 horas, se le agregó una parte adicional de isocianato de 4-clorofenilo (0,17 g, 1,1 mmol) y se continuó agitando durante 2 horas. Se filtró la mezcla y se lavó el filtrado con acetato de etilo. Se purificó el sólido mediante HPLC preparativa utilizando un isocrato de 35:65 de acetonitrilo-agua, lo que proporcionó 0,22 g del producto, con un rendimiento del 32 %; mp 270-272 °C; HPLC, Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 mm, 5 μm , 1 mL/min, 240 nm, 40/60 $\text{CH}_3\text{CN}/0,1\%$ H_3PO_4 , 3,28 (95,95%); $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) δ 1,96-2,03 (m, 1H), 2,35-2,41 (m, 1H), 2,57-2,62 (m, 1H), 2,85-2,96 (m, 1H), 4,31 (d, J = 15,0 Hz, 1H), 4,41-4,48 (m, 3H), 5,11 (dd, J = 13,5 Hz, J = 4,5 Hz, 1H), 6,81 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 7,24-7,52 (m, 6H), 7,70 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 8,81 (s, 1H), 10,99 (s, 1H); $^{13}\text{C NMR}$ (DMSO- d_6) δ 22,5, 31,2, 42,8, 47,1, 51,5, 119,2, 121,9, 122,9, 124,6, 126,9, 128,4, 130,3, 139,4, 142,4, 144,7,

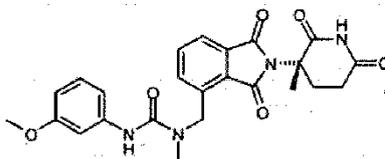
155,1, 167,9, 171,0, 172,9; Anal. calc. para $C_{21}H_{19}ClN_4O_4 + 0,2 H_2O$: C, 58,60; H, 4,54; N, 13,02. Encontrado: C, 58,50; H, 4,15; N, 12,69.

5.137 1-[2-(2,6-DIOXO-PIPERIDIN-3-IL)-1-OXO-2,3-DIHI-DRO-1H-ISOINDOL-5-ILMETIL]-3-HEXIL-UREA (como referencia)

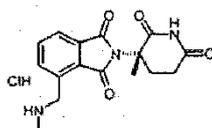


Se calentó una mezcla de clorhidrato de 3-(5-aminometil-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piperidin-2,6-diona (0,50 g, 1,6 mmol), isocianato de hexilo (0,20 g, 1,6 mmol) y TEA (0,32 g, 3,2 mmol) en THF (25 mL) a 40 °C con agitación bajo N_2 . Después de 3 horas, se le agregó una parte adicional de isocianato de hexilo (0,20 g, 1,6 mmol) y se continuó agitando durante 20 horas. Se filtró la mezcla y se lavó el sólido filtrado con acetato de etilo y se secó al vacío, lo que proporcionó 0,60 g del producto, con un rendimiento del 92 %; mp 234-236 °C; HPLC, Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 mm, 5 μ m, 1 mL/min, 240 nm, 35/65 $CH_3CN/0,1\% H_3PO_4$, 3,57 (96,04%); 1H NMR (DMSO- d_6) δ 0,86 (t, J = 7,5 Hz, 3H), 1,25-1,38 (m, 8H), 1,99-2,02 (m, 1H), 2,37-2,41 (m, 1H), 2,56-2,62 (m, 1H), 2,87-3,03 (m, 3H), 4,26-4,32 (m, 3H), 4,43 (d, J = 18,0 Hz, 1H), 5,10 (dd, J = 13,5 Hz, J = 4,5 Hz, 1H), 5,96 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 6,39 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 7,3 8 (d, J = 7,5, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,66 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 10,98 (s, 1H); ^{13}C NMR (DMSO- d_6) δ 13,9, 22,1, 22,5, 26,0, 29,9, 31,0, 31,1, 39,3, 42,9, 47,0, 51,5, 121,7, 122,8, 126,8, 130,1, 142,3, 145,6, 158,0, 168,0, 171,0, 172,9; Anal. calc. para $C_{21}H_{28}N_4O_4 + 0,1 H_2O$: C, 62,70; H, 7,07; N, 13,93. Encontrado: C, 62,66; H, 6,89; N, 13,87.

5.138 (3'S)-3-(3'-METOXI-FENIL)-1-METIL-1-[2-(3-METIL-2',6'-DIOXO-PIPERIDIN-3'-IL)-1,3-DIOXO-2,3-DIHI-DRO-1H-ISOINDOL-4-ILMETIL]-UREA (como referencia)



5.138.1 CLORHIDRATO DE (3'S)-4-METILAMINOMETIL-2-(3'-METIL-2',6'-DIOXO-PIPERIDIN-3'-IL)-ISOINDOL-1,3-DIONA



Etapa 1: Se agregó una solución de hidróxido de potasio (1,3 g, 23,1 mmol) en agua (5 mL) a una solución agitada de éster dimetilico de 3-[(t-butoxicarbonil-metil-amino)-metil]ftálico (2,6 g, 7,7 mmol) en metanol (35 mL). Se agitó la solución resultante a temperatura ambiente durante la noche. Se concentró la mezcla y se le agregó agua (30 mL). Se lavó la mezcla resultante con éter (30 mL). Se acidificó la capa acuosa con HCl 4N a pH=2. Se extrajo la mezcla con CH_2Cl_2 (3X40 mL) y se secó. Se retiró el disolvente para dar una mezcla de ácido 3-[(t-butoxicarbonil-metil-amino)-metil]-ftálico y éster monometílico, que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

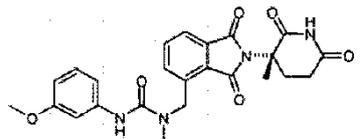
Etapa 2: Se sometió a reflujo una mezcla de ácido 3-[(t-butoxicarbonil-metil-amino)-metil]ftálico (2,5 g, 7,71 mmol) y bromhidrato de (3S)-3-amino-3-metilpiperidin-2,6-diona monohidrato (2,0 g, 8,48 mmol) en piridina (40 mL) durante la noche. Se enfrió y se concentró la mezcla. Se disolvió el residuo en EtOAc (100 mL) y agua (50 mL). Se lavó la solución de EtOAc con agua (50 mL), ácido cítrico 1N (50 mL), agua (50 mL), $NaHCO_3$ sat. (50 mL), agua (50 mL) y salmuera (50 mL) y se secó ($MgSO_4$). Se retiró el disolvente y se purificó el residuo mediante cromatografía (SiO_2 , CH_2Cl_2 :EtOAc 9:1) para dar terc-butiléster de ácido (3'S)-metil-[2-(3'-metil-2',6'-dioxo-piperidin-3'-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-ilmetil]-carbámico (0,99 g, 31 %).

Etapa 3: Se agregó HCl 2N/éter (3 mL) a una solución agitada de terc-butiléster de ácido (3S)-metil-[2-(3'-metil-2',6'-

dioxo-piperidin-3'-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-ilmetil]-carbámico (0,99 g, 2,4 mmol) en cloruro de metileno (20 mL). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante la noche. Se le agregó éter (20 mL) y se filtró la mezcla y se secó para proporcionar clorhidrato de (3' S)-4-metilaminometil-2-(3'-metil-2',6'-dioxo-piperidin-3'-il)-isoindol-1,3-diona (0,73 g, 87 %): ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 11,04 (s, 1H), 9,56 (s, 2H), 8,05-7,88 (m, 3H), 4,56-4,45 (m, 2H), 2,73-2,53 (m, 6H), 2,10-2,04 (m, 1H), 2,02 (s, 3H); ¹³C NMR (DMSO-d₆) δ 172,15, 171,96, 168,08, 167,31, 136,48, 134,68, 131,26, 130,23, 129,05, 123,59, 58,84, 54,88, 45,73, 32,42, 29,09, 28,55, 21,04.

5.138.2 (3'S)-3-(3-METOXI-FENIL)-1-METIL-1-[2-(3'-METIL-2',6'-DIOXO-PIPERIDIN-3'-IL)-1,3-DIOXO-2,3-DIHIDRO-1H-ISOINDOL-4-ILMETIL]-UREA

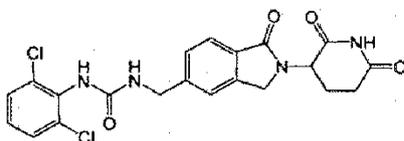
10



Se agregó 3-metoxifenilisocianato (0,4 g, 2,6 mmol) a una suspensión agitada de clorhidrato de (3'S)-4-metilaminometil-2-(3'-metil-2',6'-dioxo-piperidin-3'-il)-isoindol-1,3-diona y trietilamina (0,3 g, 3,0 mmol) en THF (30 mL). Se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 2 horas. Se concentró la mezcla de reacción y se disolvió el residuo en cloruro de metileno (70 mL), se lavó con HCl 1N (30 mL), agua (2X30 mL) y salmuera (30 mL), y se secó (MgSO₄). Se retiró el disolvente y se purificó el residuo mediante cromatografía (SiO₂, CH₂Cl₂: EtOAc 8:2) para dar (3'S)-3-(3-metoxi-fenil)-1-metil-1-[2-(3'-metil-2',6'-dioxo-piperidin-3'-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-ilmetil]-urea (0,7 g, 74 %): mp 166-168°C; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 11,03 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 7,83 (t, J=7,5 Hz, 1H), 7,75 (d, J=6,6 Hz, 1H), 7,58 (d, J=7,3 Hz, 1H), 7,19-7,07 (m, 3H), 6,55-6,51 (m, 1H), 4,98 (s, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,03 (s, 3H), 2,72-2,51 (m, 3H), 2,10-2,04 (m, 1H), 1,91 (s, 3H); ¹³C NMR (DMSO-d₆) δ 172,46, 172,44, 168,70, 167,99, 159,59, 155,88, 141,87, 138,74, 135,11, 132,51, 131,98, 129,20, 127,57, 121,78, 112,38, 107,68, 105,78, 59,01, 55,15, 47,67, 35,39, 29,38, 28,86, 21,31; Anal. calc. para C₂₄H₂₄N₄O₆: C, 62,06; H, 5,21; N, 12,06. Encontrado: C, 62,15; H, 5,32; N, 11,71.

25

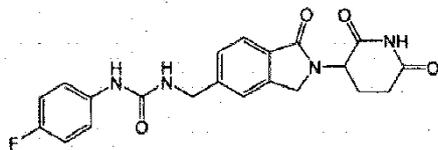
5.139 1-(2,6-DICLORO-FENIL)-3-[2-(2,6-DIOXO-PIPERIDIN-3-IL)-1-OXO-2,3-DIHIDRO-1H-ISOINDOL-5-ILMETIL]-UREA (como referencia)



30

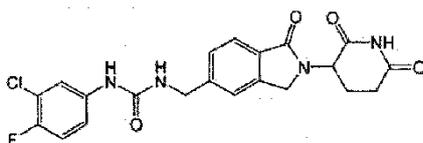
A una mezcla agitada de clorhidrato de 3-(5-aminometil-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piperidin-2,6-diona (0,423 g, 1,15 mmol) e isocianato de 2,6-diclorofenilo (0,216 g, 1,15 mmol) en acetonitrilo (10 mL), se le agregó trietilamina (0,32 mL, 2,30 mmol) a temperatura ambiente bajo nitrógeno. Después de 1 h, se le agregó HCl ac. 1N (10 mL) y se agitó la mezcla durante 10 min. Se aisló el producto mediante filtración, se lavó con HCl ac. 1N (20 mL), acetonitrilo (20 mL) y se secó durante la noche al vacío para dar 1-(2,6-dicloro-fenil)-3-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-urea como un sólido blanco (0,156 g, 29% de rendimiento): HPLC: Waters Symmetry C₁₈, 5 μm, 3,9 x 150 mm, 1 mL/min, 240 nm, 30/70 CH₃CN/0,1% H₃PO₄, 3,74 min (99,7 %); mp: 238-240 °C; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 1,93 - 2,08 (m, 1H, CH), 2,31 - 2,47 (m, 1H, CH), 2,60 (d, J= 17,0 Hz, 1H, CH), 2,84 - 3,01 (m, 1H, CH), 4,24 - 4,51 (m, 4H, CH₂, CH₂), 5,11 (dd, J = 5,0, 13,3 Hz, 1H, NCH), 6,96 (t, J = 5,9 Hz, 1H, NH), 7,23 - 7,33 (m, 1H, Ar), 7,42 - 7,57 (m, 4H, Ar), 7,69 (d, J = 7,7 Hz, 1H, Ar), 8,19 (s, 1H, NH), 10,99 (s, 1H, NH); ¹³C NMR (DMSO-d₆) δ 22,48, 31,20, 43,02, 47,07, 51,56, 121,66, 122,85, 126,73, 128,12, 128,38, 130,23, 133,88, 134,07, 142,30, 144,96, 155,13, 167,96, 171,01, 172,86; LCMS: MH = 461, 463; Anal. calc. para C₂₁H₁₈N₄O₄Cl₂ + 0,1 H₂O: C, 54,47; H, 3,96; N, 12,10; Cl, 15,31. Encontrado: C, 54,12; H, 3,71; N, 11,85; Cl, 15,31.

5.140 1-[2-(2,6-DIOXO-PIPERIDIN-3-IL)-1-OXO-2,3-DIHIDRO-1H-ISOINDOL-5-ILMETIL]-3-(4-FLUORO-FENIL)-UREA (como referencia)



A una mezcla agitada de metanosulfonato de 3-(5-aminometil-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piperidin-2,6-diona (0,50 g, 1,80 mmol) e isocianato de 4-fluorofenilo (0,25 g, 1,80 mmol) en acetonitrilo (20 mL), se le agregó trietilamina (0,51 mL, 3,60 mmol) a temperatura ambiente bajo nitrógeno. Después de 1 h, se le agregó HCl ac. 1N (20 mL) y se agitó la mezcla durante 10 min. Se aisló el producto mediante filtración, se lavó con HCl ac. 1N (20 mL), acetonitrilo (20 mL) y se secó durante la noche al vacío para dar 1-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-3-(4-fluoro-fenil)-urea como un sólido blancuzco (0,51 g, 68 % de rendimiento): HPLC: Waters Symmetry C₁₈, 5 μm, 3,9 x 150 mm, 1 mL/min, 240 nm, 40/60 CH₃CN/0,1% H₃PO₄, 2,13 min (98,98 %); mp: 262-264 °C; ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 1,92 - 2,13 (m, 1 H), 2,29 - 2,47 (m, 1 H), 2,54 - 2,69 (m, 1 H), 2,82 - 3,00 (m, 1 H), 4,31 (d, *J*=17,4 Hz, 1 H), 4,37 - 4,55 (m, 3 H), 5,11 (dd, *J*=13,2, 5,1 Hz, 1 H), 6,73 (t, *J*=5,9 Hz, 1 H), 7,06 (t, *J*=8,9 Hz, 2 H), 7,37 - 7,48 (m, 3 H), 7,52 (s, 1 H), 7,70 (d, *J*=7,9 Hz, 1 H), 8,67 (s, 1 H), 10,99 (s, 1 H); ¹³C NMR (DMSO-*d*₆) δ 22,5, 31,2, 42,8, 47,1, 51,6, 115,1 (d, *J*=22,0 Hz), 119,4 (d, *J*=6,6 Hz), 121,9, 122,9, 126,9, 130,3, 136,8, 142,4, 144,9, 155,3 (d, *J*=4,4 Hz), 158,5, 168,0, 171,0, 172,9; LCMS: MH = 411; Anal. calc. para C₂₁H₁₉FN₄O₄: C, 61,46; H, 4,67; N, 13,65. Encontrado: C, 61,44; H, 4,53; N, 13,46.

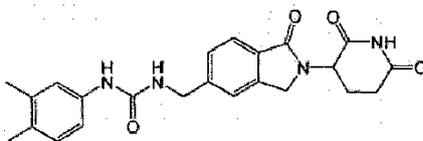
5.141 1-(3-CLORO-4-FLUORO-FENIL)-3-[2-(2,6-DIOXO-PIPERIDIN-3-IL)-1-OXO-2,3-DIHI-DRO-1H-ISOINDOL-5-ILMETIL]-UREA (como referencia)



20

A una mezcla agitada de metanosulfonato de 3-(5-aminometil-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piperidin-2,6-diona (0,50 g, 1,80 mmol) e isocianato de 3-cloro-4-fluorofenilo (0,31 g, 1,80 mmol) en acetonitrilo (20 mL), se le agregó trietilamina (0,51 mL, 3,60 mmol) a temperatura ambiente bajo nitrógeno. Después de 1 h, se le agregó HCl ac. 1N (20 mL) y se agitó la mezcla durante 10 min. Se aisló el producto mediante filtración, se lavó con HCl ac. 1N (20 mL), acetonitrilo (20 mL) y se secó durante la noche al vacío para dar 1-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-3-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-urea como un sólido blanco (0,47 g, 78 % de rendimiento): HPLC: Waters Symmetry C₁₈, 5 μm, 3,9 x 150 mm, 1 mL/min, 240 nm, 40/60 CH₃CN/0,1% H₃PO₄, 3,40 min (98,65 %); mp: 224-226 °C; ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 1,93 - 2,08 (m, 1 H), 2,29 - 2,47 (m, 1 H), 2,55 - 2,66 (m, 1 H), 2,81 - 3,01 (m, 1 H), 4,31 (m, *J*=17,2 Hz, 1 H), 4,37 - 4,53 (m, 3 H), 5,11 (dd, *J*=13,2, 5,1 Hz, 1 H), 6,86 (t, *J*=5,9 Hz, 1 H), 7,18 - 7,33 (m, 2 H), 7,44 (d, *J*=7,9 Hz, 1 H), 7,52 (s, 1 H), 7,70 (d, *J*=7,9 Hz, 1 H), 7,78 (dd, *J*=6,8, *J*=1,7 Hz, 1 H), 8,88 (s, 1 H), 10,99 (s, 1 H); ¹³C NMR (DMSO-*d*₆) δ 22,5, 31,1, 42,7, 47,0, 51,5, 116,6 (d, *J*=22,0 Hz), 117,8 (d, *J*=6,6 Hz), 119,0 (d, *J*=11,0 Hz), 121,9, 122,9, 126,9, 130,3, 137,7 (d, *J*=3,3 Hz), 142,3, 144,6, 150,2, 153,4, 155,0, 167,9, 170,9, 172,8; LCMS: MH = 445/447; Anal. calc. para C₂₁H₁₈ClFN₄O₄: C, 56,70; H, 4,08; N, 12,59. Encontrado: C, 56,54; H, 3,93; N, 12,23.

5.142 1-(3,4-DIMETIL-FENIL)-3-[2-(2,6-DIOXO-PIPERIDIN-3-IL)-1-OXO-2,3-DIHI-DRO-1H-ISOINDOL-5-ILMETIL]-UREA (como referencia)

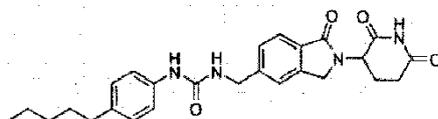


40

A una mezcla agitada de metanosulfonato de 3-(5-aminometil-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piperidin-2,6-diona (0,37 g, 1,00 mmol) e isocianato de 3,4-dimetilfenilo (0,15 g, 1,00 mmol) en acetonitrilo (10 mL), se le agregó trietilamina (0,28 mL, 2,00 mmol) a temperatura ambiente bajo nitrógeno. Después de 1 h, se le agregó HCl ac. 1N (20 mL) y se agitó la mezcla durante 10 min. Se aisló el producto mediante filtración, se lavó con HCl ac. 1N (20 mL),

acetonitrilo (20 mL) y se secó durante la noche al vacío para dar 1-(3,4-dimetil-fenil)-3-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-urea como un sólido blanco (0,30 g, 71% de rendimiento): HPLC: Waters Symmetry C₁₈, 5 µm, 3,9 x 150 mm, 1 mL/min, 240 nm, 40/60 CH₃CN/0,1% H₃PO₄, 3,02 min (97,86 %); mp: 254-256 °C; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 1,93 - 2,06 (m, 1H), 2,12 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 2,30 - 2,47 (m, 1H), 2,60 (d, J = 17,2 Hz, 1H), 2,82 - 3,00 (m, 1H), 4,31 (d, J=17,4 Hz, 1H), 4,36 - 4,50 (m, 3H), 5,11 (dd, J = 5,0, 13,3 Hz, 1H), 6,66 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 6,96 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,11 (dd, J = 1,7, 8,1 Hz, 1H), 7,18 (s, 1H), 7,44 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,69 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 8,41 (s, 1H), 10,98 (s, 1H); ¹³C NMR (DMSO-d₆) δ 18,60, 19,62, 22,49, 31,20, 42,77, 47,10, 51,56, 115,35, 119,15, 121,86, 122,91, 126,89, 128,67, 129,49, 130,26, 136,08, 138,03, 142,36, 144,96, 155,26, 167,95, 170,98, 172,85; Anal. calc. para C₂₃H₂₄N₄O₄: C, 65,70; H, 5,75; N, 13,33. Encontrado: C, 65,48; H, 5,62; N, 13,20.

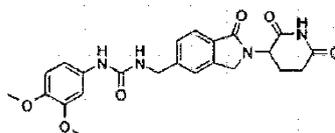
5.143 1-(3,4-DIMETOXI-FENIL)-3-[2-(2,6-DIOXO-PIPERIDIN-3-IL)-1-OXO-2,3-DIHI-DRO-1H-ISOINDOL-5-ILMETIL]-UREA (como referencia)



15

Se agregó TEA (0,28 ml, 2 mmol) a una mezcla agitada de 3-(5-aminometil-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piperidin-2,6-diona (0,37 g, 1 mmol) y 1-isocianato-4-pentil-benceno (0,16 ml, 1 mmol) en acetonitrilo (10 mL) bajo nitrógeno. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 h, tiempo durante el cual siguió siendo una suspensión. Después, se controló la reacción y se determinó que estaba completa. Se agregó una solución acuosa de HCl al 3,5 % (10 mL) y se agitó la mezcla durante 10 minutos. Se aisló el sólido mediante filtración y se lavó el sólido con HCl ac. al 3,5 % adicional (20 mL) y acetonitrilo (20 mL), lo que proporcionó 1-(3,4-dimetoxi-fenil)-3-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-urea como un sólido blanco (370 mg, 80 %). HPLC: Waters Symmetry C-18, 3,9 X 150 mm, 5 micro, 1 mL/min, 240 nm, 50/50 CH₃CN/ 0,1% H₃PO₄ en H₂O: t_R = 6,40 min (97%); mp. 286-288 °C, ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 0,85 (t, J = 6,9 Hz, 3H, CH₃), 1,12 - 1,38 (m, 4H, CH₂+CH₂), 1,52 (quin, J = 7,3 Hz, 2H, CH₂), 1,86 - 2,09 (m, 1H, CHH), 2,29 - 2,43 (m, 1H, CHH), 2,44 - 2,48 (m, 2H, CH₂), 2,62 (br, s., 1H, CHH), 2,82 - 3,01 (m, 1H, CHH), 4,24 - 4,50 (m, 4H, CH₂+CH₂), 5,11 (dd, J = 5,0, 13,1 Hz, 1H, CHN), 6,67 (t, J = 5,9 Hz, 1H, Ar), 7,03 (d, J = 8,5 Hz, 2H, Ar), 7,30 (d, J = 8,5 Hz, 2H, Ar), 7,44 (d, J = 7,9 Hz, 1H, Ar), 7,51 (s, 1H, NH), 7,69 (d, J = 7,9 Hz, 1H, Ar), 8,50 (s, 1H, NH), 10,98 (s, 1H, NH); ¹³C NMR (DMSO-d₆) δ 13,92, 21,94, 22,49, 30,80, 31,18, 34,39, 42,76, 47,10, 51,56, 117,87, 121,85, 122,91, 126,88, 128,35, 130,26, 135,00, 137,99, 142,38, 144,94, 155,28, 167,95, 170,99, 172,85 LCMS MH = 463. Anal. calc. para: C₂₆H₃₀N₄O₄ + 0,1 H₂O: C, 67,25, H, 6,56, N, 12,07; encontrado: C, 67,08, H, 6,33, N, 12,01.

5.144 1-(3,4-DIMETOXI-FENIL)-3-[2-(2,6-DIOXO-PIPERIDIN-3-IL)-1-OXO-2,3-DIHI-DRO-1H-ISOINDOL-5-ILMETIL]-UREA (como referencia)

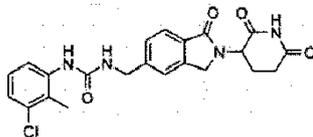


Se agregó TEA (0,28 ml, 2 mmol) a una mezcla agitada de 3-(5-aminometil-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piperidin-2,6-diona (0,37 g, 1 mmol) y 4-isocianato-1,2-dimetoxibenceno (0,15 ml, 1 mmol) en acetonitrilo (10 mL) bajo nitrógeno. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 h, tiempo durante el cual siguió siendo una suspensión. Después, se controló la reacción y se determinó que estaba completa. Se agregó una solución acuosa de HCl al 3,5 % (10 mL) y se agitó la mezcla durante 10 minutos. Se aisló el sólido mediante filtración y se lavó el sólido con HCl ac. al 3,5 % adicional (20 mL) y acetonitrilo (20 mL), lo que proporcionó 1-(3,4-dimetoxifenil)-3-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-urea como un sólido blanco (400 mg, 91%). HPLC: Waters Symmetry C-18, 3,9 X 150 mm, 5 micro, 1 mL/min, 240 nm, 30/70 CH₃CN/ 0,1% H₃PO₄ en H₂O: t_R = 2,43 min (97%); mp. 216-218 °C. ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 1,79 - 2,12 (m, 1H, CHH), 2,25 - 2,47 (m, 1H, CHH), 2,62 (br, s., 1H, CHH), 2,81 - 3,01 (m, 1H, CHH), 3,69 (d, J = 6,0 Hz, 6H, OCH₃+OCH₃), 4,24 - 4,53 (m, 4H, CH₂+CH₂), 5,11 (dd, J = 5,0, 13,1 Hz, 1H, CHN), 6,64 (t, J = 5,9 Hz, 1H, Ar), 6,82 (s, 2H, Ar), 7,18 (s, 1H, Ar), 7,44 (d, J = 7,7 Hz, 1H, Ar), 7,51 (s, 1H, NH), 7,69 (d, J = 7,9 Hz, 1H, Ar), 8,46 (s, 1H, NH), 10,98 (s, 1H, NH); ¹³C NMR (DMSO-d₆) δ 22,49, 31,20, 42,77, 47,12, 51,56, 55,28, 55,88, 103,55, 109,60, 112,56, 121,83, 122,91, 126,85, 130,25, 134,15, 142,36, 143,51, 145,03, 148,73, 155,35, 167,95, 170,99, 172,85. LCMS MH = 453. Anal. calc. para: C₂₃H₂₄N₄O₆ C, 61,06, H, 5,35, N, 12,38,

encontrado: C, 59,84, H, 4,87, N, 12,13.

5.145 1-(3-CLORO-2-METIL-FENIL)-3-[2-(2,6-DIOXO-PIPERIDIN-3-IL)-1-OXO-2,3-DIHI-DRO-1H-ISOINDOL-5-ILMETIL]-UREA (como referencia)

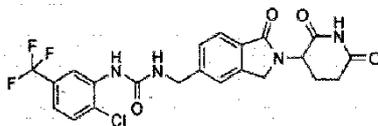
5



Se agregó TEA (0,28 ml, 2 mmol) a una mezcla agitada de 3-(5-aminometil-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piperidin-2,6-diona (0,37 g, 1 mmol) y 1-cloro-3-isocianato-2-metil-benceno (0,13 ml, 1 mmol) en acetonitrilo (10 mL) bajo nitrógeno. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 h, tiempo durante el cual siguió siendo una suspensión. Después, se controló la reacción y se determinó que estaba completa. Se agregó una solución acuosa de HCl al 3,5 % (10 mL) y se agitó la mezcla durante 10 minutos. Se aisló el sólido mediante filtración y se lavó el sólido con HCl ac. al 3,5 % adicional (20 mL) y acetonitrilo (20 mL), lo que proporcionó 1-(3-cloro-2-metilfenil)-3-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-urea como un sólido blanco (400 mg, 91 %). HPLC: Waters Symmetry C-18, 3,9 X 150 mm, 5 micro, 1 mL/min, 240 nm, 40/60 CH₃CN/ 0,1% H₃PO₄ en H₂O: t_R = 3,23 min (97%); mp. 252-254 °C ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 1,93 - 2,08 (m, 5H, CHH), 2,25 (s, 3H, CH₃), 2,33 - 2,47 (m, 1H, CHH), 2,61-2,64 (m, 1H, CHH), 2,82 - 3,01 (m, 1H, CHH), 4,25 - 4,55 (m, 4H, CH₂+CH₂), 5,11 (dd, J = 5,1, 13,2 Hz, 1H, NCH), 6,98 - 7,20 (m, 3H, Ar), 7,46 (d, J = 7,9 Hz, 1H, Ar), 7,53 (s, 1H, NH), 7,67 - 7,83 (m, 2H, Ar), 8,02 (s, 1H, NH), 10,99 (s, 1H, NH); ¹³C NMR (DMSO-d₆) δ 14,62, 22,49, 31,20, 42,90, 47,12, 51,58, 120,32, 121,96, 123,01, 125,74, 126,78, 126,95, 130,35, 133,39, 139,61, 142,42, 144,61, 155,31, 167,93, 170,99, 172,86. LCMS MH = 441. Anal. calc. para: C₂₂H₂₁ClN₄O₃+ 0,05 HCl: C, 59,69, H, 4,79, N, 12,66, Cl, 8,41, encontrado: C, 59,44, H, 4,57, N, 12,51, Cl, 8,43.

5.146 1-(2-CLORO-5-TRIFLUOROMETIL-FENIL)-3-[2-(2,6-DIOXO PIPERIDIN-3-IL)-1-OXO-2,3-DIHI-DRO-1H-ISOINDOL-5-ILMETIL]-UREA (como referencia)

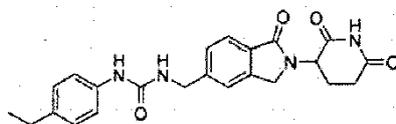
25



Se agregó TEA (0,28 ml, 2 mmol) a una mezcla agitada de 3-(5-aminometil-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piperidin-2,6-diona (0,37 g, 1 mmol) y 1-cloro-2-isocianato-4-trifluorometil-benceno (0,15 ml, 1 mmol) en acetonitrilo (10 mL) bajo nitrógeno. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 h, tiempo durante el cual siguió siendo una suspensión. Después, se controló la reacción y se determinó que estaba completa. Se agregó una solución acuosa de HCl al 3,5 % (10 mL) y se agitó la mezcla durante 10 minutos. Se aisló el sólido mediante filtración y se lavó el sólido con HCl ac. al 3,5 % adicional (20 mL) y acetonitrilo (20 mL), lo que proporcionó 1-(2-cloro-5-trifluorometil-fenil)-3-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-urea como un sólido blanco (240 mg, 49 %). HPLC: Waters Symmetry C-18, 3,9 X 150 mm, 5 micro, 1 mL/min, 240 nm, 40/60 CH₃CN/ 0,1% H₃PO₄ en H₂O: t_R = 7,88 min (99%); mp. 240-242 °C; ¹H NMR(DMSO-d₆) δ 1,93 - 2,06 (m, 1H, CHH), 2,39 (qd, J = 4,3, 13,2 Hz, 1H, CHH), 2,63 (br, s, 1H, CHH), 2,82 - 3,02 (m, 1H, CHH), 4,24 - 4,55 (m, 4H, CH₂+CH₂), 5,12 (dd, J = 5,0, 13,1 Hz, 1H, NCH), 7,30 (dd, J = 1,6, 8,4 Hz, 1H, Ar), 7,47 (d, J = 7,9 Hz, 1H, Ar), 7,55 (s, 1H, Ar), 7,69 (dd, J = 8,0, 15,4 Hz, 2H, Ar), 7,78 (t, J = 5,7 Hz, 1H, Ar), 8,49 (s, 1H, NH), 8,66 (s, 1H, NH), 10,99 (s, 1H, NH). ¹³C NMR (DMSO-d₆) δ 22,49, 31,20, 42,80, 47,13, 51,58, 116,19, 116,25, 118,54, 122,07, 123,06, 124,60, 125,64, 127,02, 127,90, 128,32, 130,23, 130,49, 137,51, 142,49, 143,95, 154,67, 167,89, 170,98, 172,85. LCMS MH = 495; Anal. calc. para: C₂₂H₁₈ClF₃N₄O₄+ 0,05 HCl: C, 53,20, H, 3,66, N, 7,49, Cl, 11,28, encontrado: C, 53,08, H, 3,39, N, 7,64, Cl, 11,29.

5.147 1-[2-(2,6-DIOXO-PIPERIDIN-3-IL)-1-OXO-2,3-DIHI-DRO-1H-ISOINDOL-5-ILMETIL]-3-(4-ETIL-FENIL)-UREA (como referencia)

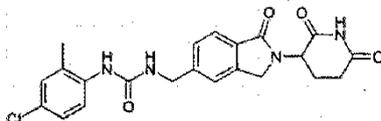
45



Se agregó TEA (0,3 ml, 2,2 mmol) a una mezcla agitada de 3-(5-aminometil-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piperidin-2,6-diona (0,32 g, 0,85 mmol) y 1-etil-4-isocianato-benceno (0,14 ml, 1 mmol) en acetonitrilo (20 mL) bajo nitrógeno. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 h, tiempo durante el cual siguió siendo una suspensión. Después, se controló la reacción y se determinó que estaba completa. Se agregó una solución acuosa de HCl al 3,5 % (10 mL) y se agitó la mezcla durante 10 minutos. Se aisló el sólido mediante filtración y se lavó el sólido con HCl ac. al 3,5 % adicional (20 mL) y acetonitrilo (20 mL), lo que proporcionó 1-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-3-(4-etil-fenil)-urea como un sólido blanco (230 mg, 64 %). HPLC: Waters Symmetry C-18, 3,9 X 150 mm, 5 micro, 1 mL/min, 240 nm, 40/60 CH₃CN/ 0,1% H₃PO₄ en H₂O: t_R = 3,53 min (98%); mp. 263-265 °C, ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 1,94 - 2,06 (m, 1H, CHH), 2,38 (qd, J = 4,2, 13,1 Hz, 1H, CHH), 2,60 (d, J = 17,0 Hz, 1H, CHH), 2,84 - 3,00 (m, 1H, CHH), 4,26 - 4,50 (m, 4H, CH₂+CH₂), 5,03 (s, 2H, CH₂), 5,11 (dd, J=5,0, 13,1 Hz, 1H, CHN), 6,64 (t, J= 5,9 Hz, 1H, Ar), 6,90 (d, J = 8,9 Hz, 2H, Ar), 7,26 - 7,48 (m, 8H, Ar), 7,51 (s, 1H, NH), 7,69 (d, J = 7,9 Hz, 1H, Ar), 8,43 (s, 1H, NH), 10,99 (s, 1H, NH); ¹³C NMR (DMSO-d₆) δ 22,49, 31,20, 42,79, 47,10, 51,56, 69,38, 114,92, 119,44, 121,85, 122,91, 126,88, 127,59, 127,68, 128,35, 130,25, 133,73, 137,26, 142,36, 145,00, 153,02, 155,41, 167,95, 170,99, 172,86; LCMS MH = 421. Anal. calc. para: C₂₃H₂₄N₄O₄ + 0,15 CH₃CN: C, 65,60, H, 5,78, N, 13,62, encontrado: C, 65,42, H 5,69, N 13,24.

5.148 1-(4-CLORO-2-METIL-FENIL)-3-[2-(2,6-DIOXO-PIPERIDIN-3-IL)-1-OXO-2,3-DIHI-DRO-1H-ISOINDOL-5-ILMETIL]-UREA (como referencia)

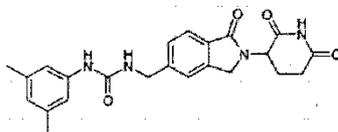
20



Se agregó TEA (0,28 ml, 2 mmol) a una mezcla agitada de 3-(5-aminometil-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piperidin-2,6-diona (0,37 g, 1 mmol) y 4-cloro-1-isocianato-2-metil-benceno (0,17 mg, 1 mmol) en acetonitrilo (10 mL) bajo nitrógeno. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 h, tiempo durante el cual siguió siendo una suspensión. Después, se controló la reacción y se determinó que estaba completa. Se agregó una solución acuosa de HCl al 3,5 % (10 mL) y se agitó la mezcla durante 10 minutos. Se aisló el sólido mediante filtración y se lavó el sólido con HCl ac. al 3,5 % adicional (20 mL) y acetonitrilo (20 mL), lo que proporcionó 1-(4-cloro-2-metil-fenil)-3-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-urea como un sólido blanco (380 mg, 90 %). HPLC: Waters Symmetry C-18, 3,9 X 150 mm, 5 micro, 1 mL/min, 240 nm, 40/60 CH₃CN/ 0,1% H₃PO₄ en H₂O: t_R = 3,6 min (99%); mp. 256-258 °C. ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 1,93 - 2,08 (m, 1H, CHH), 2,19 (s, 3H, CH₃), 2,31 - 2,47 (m, 1H, CHH), 2,63 (br. s., 1H, CHH), 2,82 - 3,00 (m, 1H, CHH), 4,27 - 4,51 (m, 4H, CH₂, CH₂), 5,11 (dd, J = 5,2, 13,3 Hz, 1H, CHN), 7,09 - 7,24 (m, 3H, Ar), 7,46 (d, J = 7,7 Hz, 1H, Ar), 7,53 (s, 1H, NH), 7,71 (d, J = 7,7 Hz, 1H, Ar), 7,87 (d, J = 3,4 Hz, 1H, Ar), 7,90 (s, 1H, NH), 10,99 (s, 1H, NH); ¹³C NMR (DMSO-d₆) δ 17,61, 22,49, 31,20, 42,83, 47,12, 51,58, 121,64, 121,98, 122,99, 125,36, 125,77, 126,97, 129,04, 129,46, 130,36, 137,14, 142,42, 144,58, 155,22, 167-92, 170,99, 172,85; LCMS MH = 441. Anal. calc. para: C₂₂H₂₁ClN₄O₄ + 0,2 H₂O: C, 59,45, H, 4,85, N, 12,60, Cl, 7,98; encontrado: C, 59,21, H, 4,71, N 12,46, Cl, 8,21.

5.149 1-(3,5-DIMETIL-FENIL)-3-[2-(2,6-DIOXO-PIPERIDIN-3-IL)-1-OXO-2,3-DIHI-DRO-1H-ISOINDOL-5-ILMETIL]-UREA (como referencia)

40

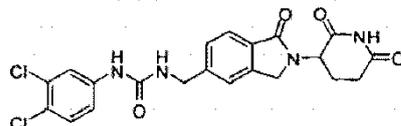


Se agregó TEA (0,28 ml, 2 mmol) a una mezcla agitada de 3-(5-aminometil-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piperidin-2,6-diona (0,37 g, 1 mmol) y 1-isocianato-3,5-dimetilbenceno (0,17 mg, 1 mmol) en acetonitrilo (10 mL) bajo nitrógeno. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 h, tiempo durante el cual siguió siendo una suspensión. Después, se controló la reacción y se determinó que estaba completa. Se agregó una solución acuosa de HCl al 3,5 % (10 mL) y se agitó la mezcla durante 10 minutos. Se aisló el sólido mediante filtración y se lavó el sólido con HCl ac. al 3,5 % adicional (20 mL) y acetonitrilo (20 mL), lo que proporcionó 1-(3,5-dimetilfenil)-3-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-urea como un sólido blanco (280 mg, 67 %). HPLC: Waters Symmetry C-18, 3,9 X 150 mm, 5 micro, 1 mL/min, 240 nm, 40/60 CH₃CN/ 0,1% H₃PO₄ en H₂O: t_R = 3,4 min (96%); mp. 289-291 °C, ¹H NMR

(DMSO- d_6) δ 1,92 - 2,06 (m, 1H, CHH), 2,19 (s, 6H, CH_3+CH_3), 2,38 (qd, $J = 4,4, 13,1$ Hz, 1H, CHH), 2,54 - 2,66 (m, 1H, CHH), 2,80 - 3,02 (m, 1H, CHH), 4,17 - 4,58 (m, 4H, CH_2+CH_2), 5,11 (dd, $J = 5,2, 13,3$ Hz, 1H, CHN), 6,54 (s, 1H, Ar), 6,69 (t, $J = 5,9$ Hz, 1H, Ar), 7,03 (s, 2H, Ar), 7,44 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H, Ar), 7,51 (s, 1H, NH), 7,69 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H, Ar), 8,45 (s, 1H, NH), 10,98 (s, 1H, NH). ^{13}C NMR (DMSO- d_6) δ 21,12, 22,49, 31,20, 42,76, 47,10, 51,56, 115,54, 121,88, 122,78, 122,93, 126,91, 130,27, 137,49, 140,19, 142,38, 144,93, 155,21, 167,95, 170,99, 172,85; LCMS MH = 421. Anal. calc. para: $C_{23}H_{24}N_4O_4 + 0,1 H_2O$: C, 65,42, H, 5,78, N, 13,27; encontrado: C, 65,15, H, 5,58, N 13,18.

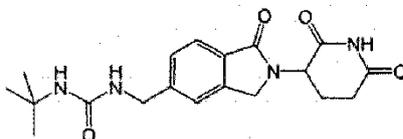
5.150 1-(3,4-DICLORO-FENIL)-3-[2-(2,6-DIOXO-PIPERIDIN-3-IL)-1-OXO-2,3-DIHI-DRO-1H-ISOINDOL-5-ILMETIL]-UREA (como referencia)

10



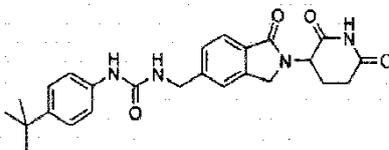
Se le agregó 3,4-diclorofenilisocianato (0,19 g, 1,0 mmol) a una mezcla de clorhidrato de 3-(5-(aminometil)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona (0,31 g, 1,0 mmol) en DMF (20 mL), seguido del agregado por goteo de trietilamina (0,31 mL). Después de 1 h, se le agregó agua (20 mL). Se filtró el precipitado sólido y se lavó con HCl acuoso al 4 % y se secó al vacío, lo que proporcionó 1-(3,4-dicloro-fenil)-3-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-urea como un sólido blanco (0,43 g, 60 % de rendimiento); mp 238-240 °C; HPLC, Waters Symmetry C₁₈, 5 μ m, 3,9 x 150 mm, 1 mL/min, 240 nm, 40/60 $CH_3CN/0,1\%$ H_3PO_4 , 7,87 (99,70%) 1H NMR (DMSO- d_6) δ 1,98-2,01 (m, 1H), 2,33-2,46 (m, 1H), 2,57-2,62 (m, 1H), 2,86-3,00 (m, 1H), 4,34 (d, 1H, $J=17,4$), 4,35-4,79 (m, 3H), 5,11 (dd, 1H, $J=13,2, J=5,4$), 6,93 (t, 1H, $J=5,7$), 7,27 (dd, 1H, $J=8,7, J=2,4$), 7,46 (m, 3H), 7,70 (d, 1H, $J=7,8$), 7,86 (d, 1H, $J=2,1$), 9,00 (s, 1H), 10,97 (s, 1H). ^{13}C NMR (DMSO- d_6) δ 22,5, 31,2, 42,8, 47,1, 51,5, 117,8, 118,9, 121,9, 122,3, 122,9, 123,0, 127,0, 130,3, 130,9, 140,6, 142,4, 144,5, 154,9, 167,9, 171,0, 172,9. Anal. calc. para $C_{21}H_{18}Cl_2N_4O_4 + 0,9 CH_2Cl_2$: C, 48,92; H, 3,71; N, 10,42. Encontrado: C, 48,87; H, 3,48; N, 10,73.

25 5.151 1-TERC-BUTIL-3-[2-(2,6-DIOXO-PIPERIDIN-3-IL)-1-OXO-2,3-DIHI-DRO-1H-ISOINDOL-5-ILMETIL]-UREA (como referencia)



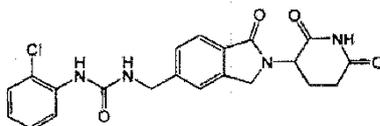
A una mezcla agitada de clorhidrato de 3-(5-(aminometil)-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piperidin-2,6-diona (0,50 g, 1,60 mmol) e isocianato de terc-butilo (0,19 mL, 1,60 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (10 mL), se le agregó trietilamina (0,45 mL, 3,20 mmol) a temperatura ambiente bajo nitrógeno. Después de 18 h, se agregó agua (200 mL) y se extrajo el producto con CH_2Cl_2 (5 x 100 mL). Se combinaron las capas orgánicas, se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron al vacío. Se trituró el residuo resultante en Et_2O (50 mL) durante 18 h. Se aisló el producto mediante filtración y se secó al vacío para dar 1-terc-butil-3-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-urea como un sólido blanco (0,24 g, 40 % de rendimiento): HPLC: Waters Symmetry C₁₈, 5 μ m, 3,9 x 150 mm, 1 mL/min, 240 nm, 20/80 $CH_3CN/0,1\%$ H_3PO_4 , 7,51 min (98,18 %); mp: 260-262 °C; 1H NMR (DMSO- d_6) δ 1,24 (s, 9H, 3 CH_3), 1,89 - 2,11 (m, 1H, CHH), 2,28 - 2,48 (m, 1H, CHH), 2,60 (d, $J = 17,6$ Hz, 1H, CHH), 2,80 - 3,04 (m, 1H, CHH), 4,17 - 4,36 (m, 3H, CHH, CH_2), 4,44 (d, $J = 17,4$ Hz, 1H, CHH), 5,11 (dd, $J = 5,0, 13,1$ Hz, 1H, CH), 5,78 (s, 1H, Ar), 6,20 (t, $J = 5,9$ Hz, 1H, NH), 7,37 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H, Ar), 7,44 (s, 1H, NH), 7,67 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H, Ar), 10,98 (s, 1H, NH); ^{13}C NMR (DMSO- d_6) δ 22,50, 29,30, 31,21, 42,58, 47,10, 49,11, 51,56, 121,73, 122,87, 126,75, 130,14, 142,32, 145,55, 157,28, 167,98, 171,00, 172,85; LCMS: MH = 373; Anal. calc. para $C_{19}H_{24}N_4O_4$: C, 61,28; H, 6,50; N, 15,04. Encontrado: C, 61,00; H, 6,57; N, 15,03.

45 5.152 1-(4-TERC-BUTIL-FENIL)-3-[2-(2,6-DIOXO-PIPERIDIN-3-IL)-1-OXO-2,3-DIHI-DRO-1H-ISOINDOL-5-ILMETIL]-UREA (como referencia)



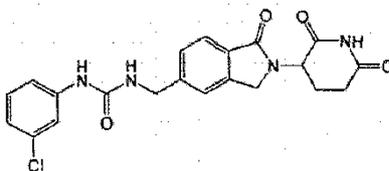
A una mezcla agitada de metanosulfonato de 3-(5-aminometil-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piperidin-2,6-diona (0,37 g, 1,0 mmol) e isocianato de 4-(terc-butil)fenilo (0,18 g, 1,0 mmol) en DMF (20 mL) se le agregó trietilamina (0,22 g, 2,2 mmol) a ta bajo nitrógeno. Después de 2 h, se agregó HCl acuoso al 4 % (30 ml), se filtraron los sólidos y se secaron al vacío, lo que proporcionó 1-(4-terc-butil-fenil)-3-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-urea como un sólido blanco, (0,34 g, 76 % de rendimiento); mp 254-256 °C; HPLC, Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 mm, 5 µm, 1 ml/min, 240 nm, 40/60 CH₃CN/0,1 % H₃PO₄, 7,71 (96,94 %); ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 1,24 (s, 9H), 1,97-2,01 (m, 1H), 2,35-2,45 (m, 1H), 2,54-2,62 (m, 1H), 2,85-2,97 (m, 1H), 4,30 (d, 2H, J= 17,3 Hz), 4,45 (d, 2H, J= 17,3 Hz), 5,10 (dd, 1H, J= 12,9 Hz, J= 4,5 Hz), 6,68 (t, 1H, J= 4,8 Hz), 7,23 (dd, 2H, J= 8,4 Hz, J= 1,5), 7,31 (dd, 2H, J= 8,4 Hz, J= 1,5 Hz), 7,44 (d, 1H, J= 7,8 Hz), 7,51 (s, 1H), 7,69 (d, 1H, J= 7,8 Hz), 8,54 (s, 1H), 10,98 (s, 1H); ¹³C NMR (DMSO-*d*₆) δ 22,5, 31,2, 31,3, 33,8, 42,7, 47,1, 51,6, 117,6, 121,8, 122,9, 125,2, 126,9, 130,3, 137,7, 142,4, 143,4, 144,9, 155,3, 167,9, 170,9, 172,8; LCMS: MH = 449; Anal. calc. para C₂₅H₂₈N₄O₄ + 0,5 H₂O: C, 65,63; H, 6,39; N, 12,25. Encontrado: C, 65,24; H, 6,17; N, 12,29.

15 **5.153 1-(2-CLORO-FENIL)-3-[2-(2,6-DIOXO-PIPERIDIN-3-IL)-1-OXO-2,3-DIHDRO-1H-ISOINDOL-5-ILMETIL]-UREA (como referencia)**



20 A una mezcla agitada de clorhidrato de 3-(5-aminometil-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piperidin-2,6-diona (0,50 g, 1,40 mmol) e isocianato de 2-clorofenilo (0,16 mL, 1,40 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (10 mL), se le agregó trietilamina (0,38 mL, 2,7 mmol) a temperatura ambiente bajo nitrógeno. Después de 2 h, se le agregó HCl ac. 1 N (40 mL) y se aislaron los sólidos mediante filtración y se lavaron con agua (20 mL). Se trituró el producto bruto en EtOAc (50 mL) durante 0,5 h. Se aisló el producto mediante filtración y se secó al vacío para dar 1-(2-cloro-fenil)-3-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-urea como un sólido blanco (0,56 g, 97 % de rendimiento); HPLC: Waters Symmetry C₁₈, 5 µm, 3,9 x 150 mm, 1 mL/min, 240 nm, 30/70 CH₃CN/0,1% H₃PO₄, 6,35 min (98,37 %); mp: 235-237 °C; ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 1,77 - 2,14 (m, 1H, CHH), 2,23 - 2,47 (m, 1H, CHH), 2,60 (d, J = 17,2 Hz, 1H, CHH), 2,77 - 3,04 (m, 1H, CHH), 4,32 (d, J = 17,4 Hz, 1H, CHH), 4,39 - 4,61 (m, 3H, CHH, CH₂), 5,11 (dd, J = 4,9, 13,2 Hz, 1H, CH), 6,88 - 7,04 (m, 1H, Ar), 7,15 - 7,32 (m, 1H, Ar), 7,34 - 7,50 (m, 2H, Ar), 7,54 (s, 1H, NH), 7,58 (t, J = 5,8 Hz, 1H, NH), 7,71 (d, J = 7,7 Hz, 1H, Ar), 8,17 (d, J = 6,0 Hz, 2H, Ar), 10,98 (s, 1H, NH); ¹³C NMR (DMSO-*d*₆) δ 22,50, 31,21, 42,83, 47,14, 51,59, 120,86, 121,28, 122,01, 122,61, 123,03, 127,00, 127,45, 129,08, 130,44, 136,57, 142,48, 144,30, 154,83, 167,92, 171,00, 172,85; LCMS: MH = 427/ 429; Anal. calc. para C₂₁H₁₉N₄O₄Cl: C, 59,09; H, 4,49; N, 13,13; Cl, 8,31. Encontrado: C, 59,86; H, 4,26; N, 12,88; Cl, 8,32.

35 **5.154 1-(3-CLORO-FENIL)-3-[2-(2,6-DIOXO-PIPERIDIN-3-IL)-1-OXO-2,3-DIHDRO-1H-ISOINDOL-5-ILMETIL]-UREA (como referencia)**

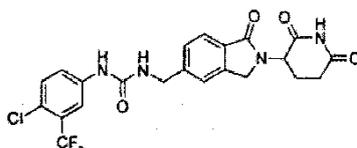


40 A una mezcla agitada de clorhidrato de 3-(5-aminometil-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piperidin-2,6-diona (0,50 g, 1,40 mmol) e isocianato de 3-clorofenilo (0,16 mL, 1,40 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (10 mL), se le agregó trietilamina (0,38 mL, 2,7 mmol) a temperatura ambiente bajo nitrógeno. Después de 2 h, se le agregó HCl ac. 1 N (40 mL) y se aislaron los sólidos mediante filtración y se lavaron con agua (20 mL). Se trituró el producto bruto en EtOAc (50 mL) durante 0,5 h. Se aisló el producto mediante filtración y se secó al vacío para dar 1-(3-cloro-fenil)-3-[2-

(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-urea como un sólido blancuzco (0,52 g, 90% de rendimiento): HPLC: Waters Symmetry C₁₈, 5 µm, 3,9 x 150 mm, 1 mL/min, 240 nm, 30/70 CH₃CN/0,1% H₃PO₄, 9,26 min (96,05 %); mp: 215-217 °C; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 1,88 - 2,12 (m, 1H, CHH), 2,27 - 2,47 (m, 1H, CHH), 2,60 (d, J = 17,2 Hz, 1H, CHH), 2,77 - 3,03 (m, 1H, CHH), 4,31 (d, J = 17,4 Hz, 1H, CHH), 4,37 - 4,54 (m, 3H, CHH, CH₂), 5,11 (dd, J = 5,1, 13,2 Hz, 1H, CH), 6,85 (t, J = 5,9 Hz, 1H, NH), 6,90 - 7,07 (m, 1H, Ar), 7,10 - 7,34 (m, 2H, Ar), 7,45 (d, J = 7,9 Hz, 1H, Ar), 7,52 (s, 1H, Ar), 7,61 - 7,78 (m, 2H, Ar), 8,88 (s, 1H, NH), 10,98 (s, 1H, NH); ¹³C NMR (DMSO-d₆) δ 22,50, 31,21, 42,80, 47,13, 51,59, 116,12, 117,10, 120,73, 121,91, 122,94, 126,91, 130,22, 130,33, 133,09, 141,95, 142,39, 144,64, 155,00, 167,93, 171,00, 172,85; LCMS: MH = 427/ 429; Anal. calc. para C₂₁H₁₉N₄O₄Cl: C, 59,09; H, 4,49; N, 13,13; Cl, 8,31. Encontrado: C, 58,82; H, 4,22; N, 13,03; Cl, 8,32.

10

5.155 1-(4-CLORO-3-TRIFLUOROMETIL-FENIL)-3-[2-(2,6-DIOXO-PIPERIDIN-3-IL)-1-OXO-2,3-DIHDRO-1H-ISOINDOL-5-ILMETIL]-UREA (como referencia)



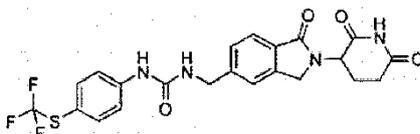
15

Se agregó TEA (0,28 g, 2,8 mmol) a una mezcla de metanosulfonato de 3-(5-aminometil-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piperidin-2,6-diona (0,5g, 1,4mmol) e isocianato de 4-cloro-3-(trifluorometil)fenilo (0,31 g, 1,4 mmol) en DMF (30 mL) a 0 °C. Se agitó la mezcla a 0 °C durante 3 h y después, se le agregó HCl acuoso al 4 % (30 mL). Se filtró el precipitado sólido y se secó al vacío, lo que proporcionó 1-(4-cloro-3-trifluorometil-fenil)-3-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-urea como un sólido blanco (0,57 g, 86 % de rendimiento); mp 261-263 °C; HPLC, Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 mm, 5 µm, 1 ml/min, 240 nm, 40/60 CH₃CN/0,1 % H₃PO₄, 8,57 (98,52 %); ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 1,98-2,02 (m, 1H), 2,13-2,46 (m, 1H), 2,58-2,63 (m, 1H), 2,86-2,98 (m, 1H), 4,28-4,48 (m, 4H), 5,11 (dd, 1H, J= 13,2 Hz, J= 5,1 Hz), 6,98 (t, 1H, J= 6,0 Hz), 7,45 (d, 1H, J= 8,1 Hz), 7,54 (d, 2H, J= 11,7 Hz), 7,61 (dd, 1H, J= 8,7 Hz, J=2,1 Hz), 7,70 (d, 1H, J= 7,8 Hz), 8,09 (d, 1H, J= 2,4 Hz), 9,18 (s, 1H), 10,99 (s, 1H); ¹³C NMR (DMSO-d₆) δ 22,5, 31,2, 42,8, 47,1, 51,6, 116,2 (q, J= 5,6 Hz), 121,5, 121,9, 122,4, 122,8 (q, J= 271 Hz), 122,9, 126,6 (q, J= 30 Hz), 126,9, 130,3, 131,8, 140,0, 142,4, 144,5, 154,9, 167,9, 171,0, 172,8; LCMS: MH = 495, 497; Anal. calc. para C₂₂H₁₈ClF₃N₄O₄ + 0,1 H₂O: C, 53,20; H, 3,69; N, 11,28. Encontrado: C, 52,83; H, 3,47; N, 11,15.

20

25

5.156 1-[2-(2,6-DIOXO-PIPERIDIN-3-IL)-1-OXO-2,3-DIHDRO-1H-ISOINDOL-5-ILMETIL]-3-(4-TRIFLUOROMETILSULFANIL-FENIL)-UREA (como referencia)

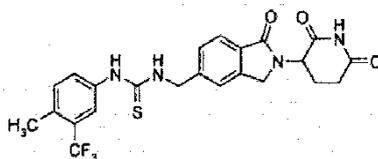


35

Se agregó TEA (0,28 g, 2,8 mmol) a una mezcla de metanosulfonato de 3-(5-aminometil-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piperidin-2,6-diona (0,50 g, 1,4 mmol) e isocianato de 4-(trifluorometil)fenilo (0,31 g, 1,4 mmol) en acetonitrilo (30 mL) a 0 °C. Se agitó la reacción a 0 °C durante 2 h, y después se le agregó HCl acuoso al 4 % (30 mL). Se filtró el precipitado sólido y se secó al vacío, lo que proporcionó 1-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-3-(4-trifluorometilsulfanil-fenil)-urea como un sólido blanco (0,34 g, 51 % de rendimiento); mp 218-220 °C; HPLC, Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 mm, 5 µm, 1 ml/min, 240 nm, 50/50 CH₃CN/0,1 % H₃PO₄, 3,18 (97,19%); ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 1,97-2,02 (m, 1H), 2,31-2,46 (m, 1H), 2,57-2,63 (m, 1H), 2,87-2,98 (m, 1H), 4,28-4,48 (m, 4H), 5,11 (dd, 1H, J= 13,2 Hz, J= 5,1 Hz), 6,92 (t, 1H, J= 6,0 Hz), 7,45 (d, 1H, J= 8,1 Hz), 7,52-7,64 (m, 5H), 7,70 (d, 1H, J= 7,8 Hz), 9,08 (s, 1H), 10,98 (s, 1H); ¹³C NMR (DMSO-d₆) δ 22,5, 31,2, 42,8, 47,1, 51,5, 113,0, 118,4, 121,9, 122,9, 126,9, 129,6 (q, J= 306 Hz), 130,3, 137,3, 142,4, 143,6, 144,5, 154,8, 167,9, 171,0, 172,8; LCMS: MH = 493; Anal. calc. para C₂₂H₁₉F₃N₄O₄S + 0,2 H₂O: C, 53,27; H, 3,94; N, 11,29. Encontrado: C, 53,06; H, 3,59; N, 11,12.

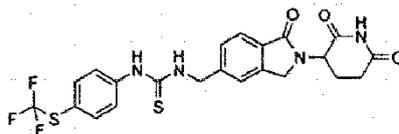
45

5.157 1-[2-(2,6-DIOXO-PIPERIDIN-3-IL)-1-OXO-2,3-DIHDRO-1H-ISOINDOL-5-ILMETIL]-3-(4-METIL-3-TRIFLUOROMETIL-FENIL-TIOUREA (como referencia)



Se agregó TEA (0,28 g, 2,8 mmol) a una mezcla de metanosulfonato de 3-(5-aminometil-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piperidin-2,6-diona (0,50 g, 1,4 mmol) e isotiocianato de -(trifluorometil)-4-metilfenilo (0,30g, 1,4 mmol) en acetonitrilo (30 mL) a 0 °C. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 60 h y después se le agregó solución acuosa de HCl al 10 % (30 mL). Se filtró el precipitado sólido y se secó al vacío, lo que proporcionó 1-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-3-(4-metil-3-trifluorometil-fenil)-tiourea como un sólido blanco (0,50 g, 76 % de rendimiento); mp 238-240 °C; HPLC, Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 mm, 5 µm, 1 ml/min, 240 nm, 40/60 CH₃CN/0,1 % H₃PO₄, 8,02 (98,09 %); ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 1,99-2,07 (m, 1H), 2,27-2,47 (m, 4H), 2,58-2,63 (m, 1H), 2,86-2,98 (m, 1H), 4,32 (d, 1H, J= 17,4 Hz), 4,46 (d, 1H, J= 17,4 Hz), 4,87 (d, 2H, J= 5,4 Hz), 5,11 (dd, 1H, J= 13,2 Hz, J= 5,1 Hz), 7,38 (d, 1H, J= 8,4 Hz), 7,48 (d, 1H, J= 7,8 Hz), 7,55-7,60 (m, 2H), 7,71 (d, 1H, J= 7,8 Hz), 7,85 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 9,83 (s, 1H), 10,99 (s, 1H); ¹³C NMR (DMSO-*d*₆) δ 18,1, 22,5, 31,2, 47,1, 51,6, 120,4, 122,1, 122,9, 124,3 (q, J= 272), 126,6, 126,8, 127,0, 127,1, 127,4, 130,4, 131,3, 132,4, 137,5, 143,2, 167,9, 171,0, 172,8, 181,2; LCMS: MH = 491; Anal. calc. para C₂₂H₁₉F₃N₄O₄S: C, 56,32; H, 4,32; N, 11,42. Encontrado: C, 56,31; H, 4,12; N, 11,36.

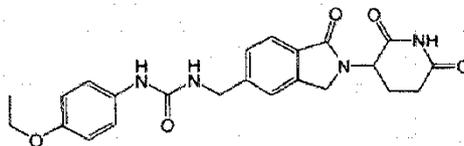
5.158 1-[2-(2,6-DIOXO-PIPERIDIN-3-IL)-1-OXO-2,3-DIHIRO-1H-ISOINDOL-5-ILMETIL]-3-(4-TRIFLUOROMETILSULFANIL-FENIL)-TIOUREA (como referencia)



20

Se agregó TEA (0,28 g, 2,8 mmol) a una mezcla de metanosulfonato de 3-(5-aminometil-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piperidin-2,6-diona (0,50 g, 1,4 mmol) e isocianato de -(trifluorometiltio)fenilo (0,33 g, 1,4 mmol) en acetonitrilo (30 mL) a 0 °C. Se agitó la mezcla a 0 °C durante 16 h y después, se le agregó una solución acuosa de HCl al 4 % (30 mL). Se filtró el precipitado sólido y se secó al vacío, lo que proporcionó 1-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-3-(4-trifluorometilsulfanil-fenil)-tiourea como un sólido blanco (0,33 g, 48 % de rendimiento); mp 229-231 °C; HPLC, Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 mm, 5 µm, 1 ml/min, 240 nm, 50/50 CH₃CN/0,1 % H₃PO₄, 4,08 (98,31 %); ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 1,98-2,04 (m,1H), 2,32-2,47 (m,1H), 2,57-2,63 (m,1H), 2,86-2,98 (m,1H), 4,32 (d,1H, J= 17,4 Hz), 4,46 (d,1H, J= 17,4 Hz), 4,89 (d,2H, J= 5,4 Hz), 5,12 (dd,1H, J= 13,2 Hz, J= 5,1 Hz), 7,48 (d,1H, J= 8,4 Hz), 7,56 (s,1H), 7,64-7,73 (m,5H), 8,60 (s,1H), 10,02 (s,1H), 10,99 (s,1H); ¹³C NMR (DMSO-*d*₆) δ 22,5, 31,2, 47,0, 47,1, 51,6, 116,2, 122,2, 122,8, 122,9, 127,2, 129,6 (q, J= 306), 130,5, 136,8, 142,3, 142,7, 143,0, 167,9, 171,0, 172,8, 180,8; LCMS: MH = 509; Anal. calc. para C₂₂H₁₉F₃N₄O₃S₂ + 0,1 H₂O: C, 51,78; H, 3,79; N, 10,98. Encontrado: C, 51,55; H, 3,55; N, 10,85.

5.159 1-[2-(2,6-DIOXO-PIPERIDIN-3-IL)-1-OXO-2,3-DIHIRO-1H-ISOINDOL-5-ILMETIL]-3-(4-ETOXI-FENIL)-UREA (como referencia)

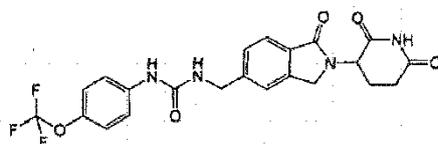


A una mezcla agitada de metanosulfonato de 3-(5-aminometil-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piperidin-2,6-diona (0,50 g, 1,40 mmol) e isocianato de 4-etoxifenilo (0,20 mL, 1,40 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (10 mL), se le agregó trietilamina (0,38 mL, 2,7 mmol) a temperatura ambiente bajo nitrógeno. Después de 2 h, se le agregó HCl ac. 1 N (15 mL) y se aislaron los sólidos mediante filtración, se lavaron con agua (30 mL). Se suspendieron los sólidos brutos en EtOAc (15 mL) durante 4 h, después se filtraron, se lavaron con EtOAc (15 mL) y se secaron al vacío para dar 1-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-3-(4-etoxi-fenil)-urea como un sólido blancuzco

(0,66 g, 100 % de rendimiento): HPLC: Waters Symmetry C₁₈, 5 µm, 3,9 x 150 mm, 1 mL/min, 240 nm, gradiente de 10/90 a 90/10 CH₃CN/0,1% H₃PO₄ durante 15 min, 7,43 min (99,34 %); mp: 277-279 °C; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 1,29 (t, J = 7,0 Hz, 3H, CH₃), 1,85 - 2,14 (m, 1H, CHH), 2,23 - 2,47 (m, 1H, CHH), 2,59 (d, J = 17,6 Hz, 1H, CHH), 2,79 - 3,07 (m, 1H, CHH), 3,94 (q, J = 7,0 Hz, 2H, CH₂), 4,23 - 4,36 (m, 1H, CHH), 4,36 - 4,55 (m, 3H, CHH, CH₂), 5,11 (dd, J = 4,9, 13,2 Hz, 1H, CH), 6,62 (t, J = 5,9 Hz, 1H, NH), 6,80 (d, J = 8,9 Hz, 2H, Ar), 7,29 (d, J = 8,9 Hz, 2H, Ar), 7,44 (d, J = 7,9 Hz, 1H, Ar), 7,51 (s, 1H, Ar), 7,69 (d, J = 7,7 Hz, 1H, Ar), 8,40 (s, 1H, NH), 10,98 (s, 1H, NH); ¹³C NMR (DMSO-d₆) δ 14,72, 22,49, 31,20, 42,79, 47,10, 51,56, 63,04, 114,44, 119,52, 121,85, 122,91, 126,88, 130,25, 133,39, 142,36, 145,03, 153,24, 155,44, 167,96, 170,99, 172,86; LCMS: MH = 437; Anal. calc. para C₂₃H₂₄N₄O₅: C, 63,29; H, 5,54; N, 12,84. Encontrado: C, 63,27; H, 5,46; N, 12,73.

10

5.160 1-[2-(2,6-DIOXO-PIPERIDIN-3-IL)-1-OXO-2,3-DIHDRO-1H-ISOINDOL-5-ILMETIL]-3-(4-TRIFLUOROMETOXI-FENIL)-UREA (como referencia)



15

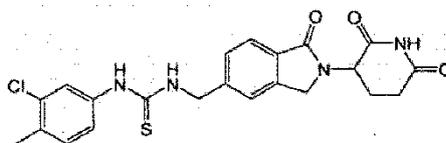
A una mezcla agitada de metanosulfonato de 3-(5-aminometil-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piperidin-2,6-diona (0,50 g, 1,40 mmol) e isocianato de 4-(trifluorometoxi)fenilo (0,20 mL, 1,40 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (10 mL), se le agregó trietilamina (0,38 mL, 2,7 mmol) a temperatura ambiente bajo nitrógeno. Después de 2 h, se le agregó HCl ac. 1 N (15 mL) y se aislaron los sólidos mediante filtración y se lavaron con agua (30 mL). Se suspendieron los sólidos brutos en EtOAc (15 mL) durante 4 h, después se filtraron, se lavaron con EtOAc (15 mL) y se secaron al vacío para dar 1-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-3-(4-trifluorometoxi-fenil)-urea como un sólido blancuzco (0,43 g, 67% de rendimiento): HPLC: Waters Symmetry C₁₈, 5 µm, 3,9 x 150 mm, 1 mL/min, 240 nm, entre 10/90 y 90/10 CH₃CN/ gradiente de H₃PO₄ al 0,1 % durante 15 min, 8,87 min (98,89 %); mp: 269-271 °C; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 1,85 - 2,13 (m, 1H, CHH), 2,25 - 2,47 (m, 1H, CHH), 2,60 (d, J = 17,2 Hz, 1H, CHH), 2,79 - 3,08 (m, 1H, CHH), 4,22 - 4,38 (d, J = 17,4 Hz, 1H, CHH), 4,38 - 4,57 (m, 3H, CHH, CH₂), 5,11 (dd, J = 5,0, 13,1 Hz, 1H, CH), 6,81 (t, J = 5,9 Hz, 1H, NH), 7,23 (d, J = 8,7 Hz, 2H, Ar), 7,45 (d, J = 7,9 Hz, 1H, Ar), 7,48 - 7,60 (m, 3H, Ar), 7,70 (d, J = 7,7 Hz, 1H, Ar), 8,87 (s, 1H, NH), 10,99 (s, 1H, NH); ¹³C NMR (DMSO-d₆) δ 22,49, 31,18, 42,79, 47,12, 51,56, 120,08 (q, M₀₃), 118,80, 120,08 (q, J = 250 Hz), 121,56, 121,86, 122,93, 126,88, 130,30, 139,71, 142,07, 142,38, 144,69, 155,10, 167,93, 170,99, 172,85; LCMS: MH = 477; Anal. calc. para C₂₂H₁₉N₄O₅F₃: C, 55,47; H, 4,02; N, 11,76; F, 11,96. Encontrado: C, 55,27; H, 3,88; N, 11,73; F, 11,99.

20

25

30

5.161 1-(3-CLORO-4-METIL-FENIL)-3-[2-(2,6-DIOXO-PIPERIDIN-3-IL)-1-OXO-2,3-DIHDRO-1H-ISOINDOL-5-ILMETIL]-TIOUREA (como referencia)



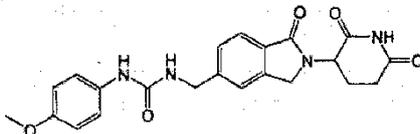
35

Se agregó TEA (0,28 g, 2,8 mmol) a una mezcla de metanosulfonato de 3-(5-aminometil-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piperidin-2,6-diona (0,50 g, 1,4 mmol) e isocianato de 3-cloro-4-metilfenilo (0,26 g, 1,4 mmol) en acetonitrilo (30 mL) a 0 °C. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 3 h y después se le agregó solución acuosa de HCl al 10 % (30 mL). Se filtró el precipitado sólido y se secó al vacío, lo que proporcionó 1-(3-cloro-4-metil-fenil)-3-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-tiourea como un sólido blanco (0,52 g, 84% de rendimiento); mp 240-242 °C; HPLC, Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 mm, 5 µm, 1ml/min, 240 nm, 40/60 CH₃CN/0,1 % H₃PO₄, 7,11 (97,48 %); ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 1,95 - 2,06 (m, 1H, CHH), 2,29 (s, 3H, CH₃), 2,35 - 2,47 (m, 1H, CHH), 2,55 - 2,67 (m, 1H, CHH), 2,84 - 3,00 (m, 1H, CHH), 4,32 (d, 1H, CHH), 4,46 (d, 1H, CHH), 4,86 (d, J = 5,1 Hz, 2H, CH₂ y CHH), 5,11 (dd, 1H, CH), 7,25 (dd, 1H, Ar), 7,28 (d, 1H, Ar), 7,47 (d, 1H, Ar), 7,54 (s, 1H, Ar), 7,61 (s, 1H, Ar), 7,70 (d, 1H, Ar), 8,37 (t, 1H, NH), 9,73 (s, 1H, NH), 11,00 (s, 1H, NH); ¹³C NMR (DMSO-d₆) δ 18,96, 22,49, 31,20, 47,13, 51,58, 122,14, 122,88, 123,48, 127,13, 130,39, 130,97, 131,12, 132,67, 138,29, 142,27, 143,32, 167,92, 170,99, 172,86, 181,00; LCMS: MH = 457/459; Anal. calc. para C₂₂H₂₁ClN₄O₃S: C, 57,83; H, 4,63; N, 12,26, Encontrado: C, 57,57; H, 4,51; N, 12,21.

40

45

50

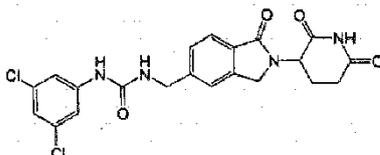
5.162 1-[2-(2,6-DIOXO-PIPERIDIN-3-IL)-1-OXO-2,3-DIHIPO-1H-ISOINDOL-5-ILMETIL]-3-(4-METOXI-FENIL)-UREA (como referencia)

5

Se agregó TEA (0,28 g, 2,8 mmol) a una mezcla de metanosulfonato de 3-(5-aminometil-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piperidin-2,6-diona (0,50 g, 1,4 mmol) e isocianato de 4-metoxifenilo (0,21 g, 1,4 mmol) en acetonitrilo (30 mL) a 0 °C. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2 h y después se le agregó solución acuosa de HCl al 10 % (30 mL). Se filtró el precipitado sólido y se secó al vacío, lo que proporcionó 1-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-3-(4-metoxi-fenil)-urea como un sólido blanco (0,48 g, 84% de rendimiento); mp 255-257 °C; HPLC, Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 mm, 5 µm, 1 ml/min, 240 nm, 30/70 CH₃CN/0,1 % H₃PO₄, 6,39 (99,34 %); ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 1,93 - 2,06 (m, 1H, CHH), 2,29 - 2,47 (m, 1H, CHH), 2,54 - 2,66 (m, 1H, CHH), 2,83 - 2,99 (m, 1H, CHH), 3,69 (s, 3H, CH₃), 4,30 (d, 1H, CHH), 4,36 - 4,50 (m, 3H, CH₂ y CHH), 5,11 (dd, 1H, CH), 6,65 (t, 1H, NH), 6,81 (d, J = 8,9 Hz, 2H, Ar), 7,31 (d, 2H, Ar), 7,44 (d, 1H, Ar), 7,51 (s, 1H, Ar), 7,69 (d, 1H, Ar), 8,44 (s, 1H, NH), 10,99 (s, 1H, NH); ¹³C NMR (DMSO-d₆) δ 8,60, 22,49, 31,20, 42,79, 45,69, 47,10, 51,56, 55,12, 113,86, 119,50, 121,85, 122,91, 126,88, 130,25, 133,50, 142,36, 145,03, 153,98, 155,45, 167,96, 170,99, 172,86; LCMS: MH = 423; Anal. calc. para C₂₂H₂₂N₄O₅ + 0,1 H₂O: C, 62,55; H, 5,25; N, 13,26. Encontrado: C, 62,12; H, 5,36; N, 13,21.

5.163 1-(3,5-DICLORO-FENIL)-3-[2-(2,6-DIOXO-PIPERIDIN-3-IL)-1-OXO-2,3-DIHIPO-1H-ISOINDOL-5-ILMETIL]-UREA (como referencia)

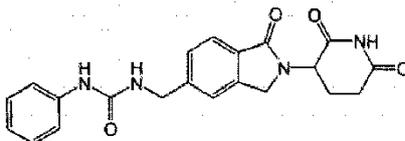
20



A una mezcla agitada de metanosulfonato de 3-(5-aminometil-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piperidin-2,6-diona (0,37 g, 1,0 mmol) e isocianato de 3,5-diclorofenilo (0,19 g, 1,0 mmol) en acetonitrilo (10 mL), se le agregó trietilamina (0,28 mL, 2,0 mmol) a temperatura ambiente bajo nitrógeno. Después de 18 h, se le agregó HCl ac. 1 N (10 mL) y se aislaron los sólidos mediante filtración y se lavaron con agua (40 mL). Se trituraron los sólidos en EtOAc (10 mL) durante 18 h, después se aislaron mediante filtración, se lavaron con EtOAc (40 mL) y se secaron al vacío para dar 1-(3,5-diclorofenil)-3-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-urea como un sólido blanco (0,36 g, 78 % de rendimiento): HPLC: Waters Symmetry C₁₈, 5 µm, 3,9 x 150 mm, 1 mL/min, 240 nm, gradiente de 10/90 a 90/10 CH₃CN/0,1% H₃PO₄ durante 15 min, 9,14 min (96,29 %); mp: 274-276 °C; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 1,86 - 2,12 (m, 1H, CHH), 2,24 - 2,47 (m, 1H, CHH), 2,60 (d, J = 16,4 Hz, 1H, CHH), 2,77 - 3,05 (m, 1H, CHH), 4,31 (d, J = 17,4 Hz, 1H, CHH), 4,38 - 4,56 (m, 3H, CHH, CH₂), 5,11 (dd, J = 5,1, 13,2 Hz, 1H, CH), 7,00 (t, J = 5,9 Hz, 1H, NH), 7,08 (t, J = 1,7 Hz, 1H, Ar), 7,44 (d, J = 7,7 Hz, 1H, Ar), 7,48 - 7,59 (m, 3H, Ar), 7,70 (d, J = 7,7 Hz, 1H, Ar), 9,08 (s, 1H, NH), 10,99 (s, 1H, NH); ¹³C NMR (DMSO-d₆) δ 22,49, 31,20, 42,83, 47,12, 51,58, 115,78, 120,16, 121,92, 122,94, 126,92, 130,35, 133,93, 142,39, 142,93, 144,43, 154,77, 167,92, 170,98, 172,85; LCMS: MH = 461/463/465; Anal. calc. para C₂₁H₁₈N₄O₄Cl₂: C, 54,68; H, 3,93; N, 12,15; Cl, 15,37. Encontrado: C, 54,61; H, 3,78; N, 11,84; Cl, 15,10.

5.164 1-[2-(2,6-DIOXO-PIPERIDIN-3-IL)-1-OXO-2,3-DIHIPO-1H-ISOINDOL-5-ILMETIL]-3-FENIL-UREA (como referencia)

40

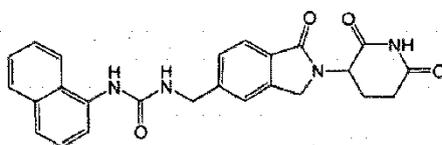


A una mezcla agitada de metanosulfonato de 3-(5-aminometil-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piperidin-2,6-diona (0,37 g, 1,0 mmol) e isocianato de fenilo (0,12 g, 1,0 mmol) en acetonitrilo (10 mL), se le agregó trietilamina (0,28 mL, 2,0 mmol) a temperatura ambiente bajo nitrógeno. Después de 2 h, se le agregó HCl ac. 1 N (10 mL) y se aislaron los

sólidos mediante filtración y se lavaron con agua (20 mL). Se trituraron los sólidos en EtOAc (10 mL) durante 18 h, después se aislaron mediante filtración, se lavaron con EtOAc (40 mL) y se secaron al vacío para dar 1-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-3-fenil-urea como un sólido blanco (0,38 g, 97% de rendimiento): HPLC: Waters Symmetry C₁₈, 5 µm, 3,9 x 150 mm, 1 mL/min, 240 nm, gradiente de 10/90 a 90/10 CH₃CN/0,1% H₃PO₄ durante 15 min, 6,94 min (96,31 %); mp: 243-245 °C; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 1,88 - 2,12 (m, 1H, CHH), 2,27 - 2,47 (m, 1H, CHH), 2,59 (d, J = 17,6 Hz, 1H, CHH), 2,77 - 3,06 (m, 1H, CHH), 4,31 (d, J = 17,4 Hz, 1H, CHH), 4,37 - 4,56 (m, 3H, CHH, CH₂), 5,11 (dd, J = 5,0, 13,1 Hz, 1H, CH), 6,73 (t, J = 5,9 Hz, 1H, Ar), 6,82 - 6,98 (m, 1H, Ar), 7,22 (t, J = 7,9 Hz, 2H, Ar), 7,33 - 7,49 (m, 3H, Ar), 7,52 (s, 1H, NH), 7,70 (d, J = 7,7 Hz, 1H, Ar), 8,62 (s, 1H, NH), 10,98 (s, 1H, NH); ¹³C NMR (DMSO-d₆) δ 22,49, 31,20, 42,76, 47,12, 51,56, 117,72, 121,13, 121,86, 122,93, 126,88, 128,61, 130,29, 140,36, 142,39, 144,85, 155,22, 167,95, 170,99, 172,85; LCMS: MH = 393; Anal. calc. para C₂₁H₂₀N₄O₄: C, 64,28; H, 5,14; N, 14,28. Encontrado: C, 64,23; H, 4,94; N, 14,20.

5.165 1-[2-(2,6-DIOXO-PIPERIDIN-3-IL)-1-OXO-2,3-DIHI-DRO-1H-ISOINDOL-5-ILMETIL]-3-NAFTALEN-1-IL-UREA (como referencia)

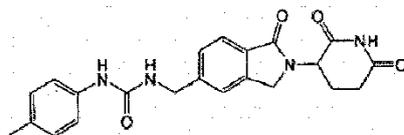
15



A una mezcla agitada de metanosulfonato de 3-(5-aminometil-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piperidin-2,6-diona (0,37 g, 1,00 mmol) e isocianato de 1-naftilo (0,17g, 1,00 mmol) en acetonitrilo (30 mL) a 0 °C se le agregó TEA (0,20g, 2,0 mmol) por goteo durante 10 min. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 3 h y después se le agregó solución acuosa de HCl al 10 % (30 mL). Se filtró el precipitado sólido y se secó al vacío, lo que proporcionó 1-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-3-naftalen-1-il-urea como un sólido blanco (0,39 g, 89% de rendimiento); mp 250-252 °C; HPLC, Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 mm, 5 µm, 1 ml/min, 240 nm, 40/60 CH₃CN/0,1 % H₃PO₄, 6,96 (97,91 %); ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 1,94 - 2,06 (m, 1H, CHH), 2,29 - 2,47 (m, 1H, CHH), 2,54 - 2,67 (m, 1H, CHH), 2,84 - 3,00 (m, 1H, CHH), 4,26 - 4,46 (m, 2H, CHH), 4,50 (d, J = 4,9 Hz, 2H, CH₂ y CHH), 5,11 (dd, 1H, CH), 7,17 (t, 1H, NH), 7,38 - 7,62 (m, 6H, Ar), 7,72 (d, J = 7,7 Hz, 1H, Ar), 7,90 (d, 1H, Ar), 8,01 (d, 1H, Ar), 8,12 (d, 1H, Ar), 8,69 (s, 1H, NH), 10,99 (s, 1H, NH); ¹³C NMR (DMSO-d₆) δ 22,49, 31,20, 42,95, 47,13, 51,58, 116,73, 121,38, 121,98, 122,26, 123,00, 125,43, 125,61, 125,74, 125,89, 126,97, 128,34, 130,36, 133,69, 134,98, 142,45, 144,72, 155,66, 167,95, 170,99, 172,85; LCMS: MH = 443; Anal. calc. para C₂₅H₂₂N₄O₄: C, 67,86; H, 5,01; N, 12,66. Encontrado: C, 67,50; H, 4,96; N, 12,34.

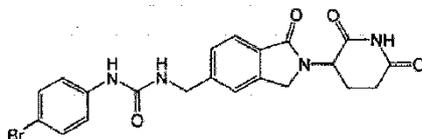
5.166 1-[2-(2,6-DIOXO-PIPERIDIN-3-IL)-1-OXO-2,3-DIHI-DRO-1H-ISOINDOL-5-ILMETIL]-3-P-TOLIL-UREA (como referencia)

35



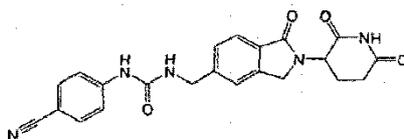
A una mezcla agitada de metanosulfonato de 3-(5-aminometil-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piperidin-2,6-diona (0,37 g, 1,00 mmol) e isocianato de p-tolilo- (0,13g, 1,00 mmol) en acetonitrilo (30 mL) a 0 °C se le agregó TEA (0,20g, 2,0 mmol) por goteo durante 10 min. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1,5 h y después se le agregó solución acuosa de HCl al 10 % (30 mL). Se filtró el precipitado sólido, se lavó con agua (20 mL) y se secó al vacío, lo que proporcionó 1-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-3-p-tolil-urea como un sólido blanco (0,19 g, 46 % de rendimiento); mp 267-269 °C; HPLC, Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 mm, 5 µm, 1 ml/min, 240 nm, 30/70 CH₃CN/0,1 % H₃PO₄, 4,30 (99,66 %); ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 1,91 - 2,08 (m, 1H, CHH), 2,21 (s, 3H, CH₃), 2,28 - 2,47 (m, 1H, CHH), 2,53 - 2,68 (m, 1H, CHH), 2,80 - 3,02 (m, 1H, CHH), 4,31 (d, 1H, CHH), 4,36 - 4,52 (m, 3H, CH₂ y CHH), 5,11 (dd, J = 4,8, 13,1 Hz, 1H, CH), 6,69 (t, 1H, NH), 7,02 (d, 2H, Ar), 7,29 (d, J = 8,1 Hz, 2H, Ar), 7,42 (d, 1H, Ar), 7,51 (s, 1H, Ar), 7,69 (d, 1H, Ar), 8,52 (s, 1H, NH), 10,98 (s, 1H, NH); ¹³C NMR (DMSO-d₆) δ 20,28, 22,49, 31,20, 42,76, 45,72, 47,12, 51,56, 117,84, 121,86, 122,91, 126,89, 129,01, 129,84, 130,27, 137,81, 142,38, 144,93, 155,28, 167,95, 170,99, 172,85; LCMS: MH = 407; Anal. calc. para C₂₂H₂₂N₄O₄: C, 65,01; H, 5,46; N, 13,78. Encontrado: C, 64,75; H, 5,48; N, 13,66.

50

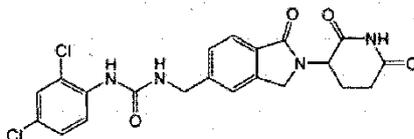
5.167 1-(4-BROMO-FENIL)-3-[2-(2,6-DIOXO-PIPERIDIN-3-IL)-1-OXO-2,3-DIHI-DRO-1H-ISOINDOL-5-ILMETIL]-UREA (como referencia)

5

A una mezcla agitada de metanosulfonato de 3-(5-aminometil-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piperidin-2,6-diona (0,37 g, 1,00 mmol) e isocianato de 4-bromofenilo (0,20g, 1,00 mmol) en acetonitrilo (30 mL) a 0 °C se le agregó TEA (0,20 g, 2,0 mmol) por goteo durante 10 min. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2 h y después se le agregó solución acuosa de HCl al 10 % (30 mL). Se filtró el precipitado sólido, se lavó con agua (30 mL) y se secó al vacío, lo que proporcionó 1-(4-bromo-fenil)-3-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-urea como un sólido blanco (0,42 g, 89 % de rendimiento); mp 278-280 °C; HPLC, Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 mm, 5 µm, 1 ml/min, 240 nm, 40/60 CH₃CN/0,1 % H₃PO₄, 3,00 (99,50 %); ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 1,93 - 2,06 (m, 1H, CHH), 2,29 - 2,46 (m, 1H, CHH), 2,54 - 2,67 (m, 1H, CHH), 2,81 - 3,02 (m, 1H, CHH), 4,30 (d, 1H, CHH), 4,36 - 4,52 (m, 3H, CH₂ y CHH), 5,11 (dd, J = 4,8, 13,1 Hz, 1H, CH), 6,80 (t, J = 5,7 Hz, 1H, NH), 7,31 - 7,47 (m, 5H, Ar), 7,51 (s, 1H, Ar), 7,69 (d, 1H, Ar), 8,81 (s, 1H, NH), 10,98 (s, 1H, NH); ¹³C NMR (DMSO-d₆) δ 22,49, 31,20, 42,77, 47,12, 51,56, 112,42, 119,66, 121,88, 122,93, 126,89, 130,30, 131,32, 139,81, 142,38, 144,69, 155,03, 167,93, 170,99, 172,85; LCMS: MH = 472; Anal. calc. para C₂₁H₁₉BrN₄O₄: C, 53,52; H, 4,06; N, 11,89. Encontrado: C, 53,32; H, 3,97; N, 11,77.

5.168 1-(4-CIANO-FENIL)-3-[2-(2,6-DIOXO-PEPERIDIN-3-IL)-1-OXO-2,3-DIHI-DRO-1H-ISOINDOL-5-ILMETIL]-UREA (como referencia)

A una mezcla agitada de metanosulfonato de 3-(5-aminometil-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piperidin-2,6-diona (0,37 g, 1,0 mmol) e isocianato de 4-cianofenilo (0,14 g, 1,0 mmol) en acetonitrilo (10 mL), se le agregó trietilamina (0,28 mL, 2,0 mmol) a temperatura ambiente bajo nitrógeno. Después de 18 h, se le agregó HCl ac. 1 N (15 mL) y se aislaron los sólidos mediante filtración, se lavaron con agua (40 mL). Se purificó el producto bruto mediante HPLC prep. (MeCN/ H₂O, gradiente de 10/90 a 90/10 durante 15 min). Se combinaron las fracciones de producto, se trituraron en Et₂O, después se filtraron y se secaron al vacío para dar 1-(4-ciano-fenil)-3-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-urea como un sólido blanco (0,16 g, 38 % de rendimiento): HPLC: Waters Symmetry C₁₈, 5 µm, 3,9 x 150 mm, 1 mL/min, 240 nm, gradiente de 10/90 a 90/10 CH₃CN/0,1% H₃PO₄ durante 15 min, 7,31 min (97,64 %); mp: 258-260 °C; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 1,86 - 2,06 (m, 1H, CHH), 2,27 - 2,47 (m, 1H, CHH), 2,60 (d, J = 17,0 Hz, 1H, CHH), 2,78 - 3,03 (m, 1H, CHH), 4,31 (d, J = 17,2 Hz, 1H, CHH), 4,38 - 4,59 (m, 3H, CHH, CH₂), 5,11 (dd, J = 4,9, 13,2 Hz, 1H, CH), 7,00 (t, J = 5,7 Hz, 1H, NH), 7,45 (d, J = 7,9 Hz, 1H, Ar), 7,52 (s, 1H, Ar), 7,56 - 7,63 (m, 2H, Ar), 7,64 - 7,82 (m, 3H, Ar), 9,23 (s, 1H, NH), 10,99 (s, 1H, NH); ¹³C NMR (DMSO-d₆) δ 22,49, 31,20, 42,79, 47,12, 51,56, 102,50, 117,56, 119,40, 121,89, 122,96, 126,91, 130,36, 133,15, 142,39, 144,39, 144,84, 154,68, 167,92, 170,98, 172,85; LCMS: MH = 418; Anal. calc. para C₂₂H₁₉N₅O₄: C, 62,76; H, 4,64; N, 16,63. Encontrado: C, 62,65; H, 4,55; N, 16,69.

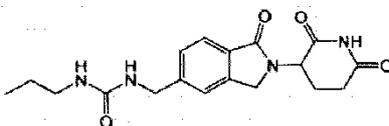
5.169 1-(2,4-DICLORO-FENIL)-3-[2-(2,6-DIOXO-PIPERIDIN-3-IL)-1-OXO-2,3-DIHI-DRO-1H-ISOINDOL-5-ILMETIL]-UREA (como referencia)

A una mezcla agitada de metanosulfonato de 3-(5-aminometil-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piperidin-2,6-diona (0,37 g, 1,0 mmol) e isocianato de 2,4-diclorofenilo (0,19 g, 1,0 mmol) en acetonitrilo (10 mL), se le agregó trietilamina (0,28 mL, 2,0 mmol) a temperatura ambiente bajo nitrógeno. Después de 2 h, se le agregó HCl ac. 1 N (15 mL) y se

aislaron los sólidos mediante filtración, se lavaron con agua (3 x 20 mL) y se secaron al vacío para dar 1-(2,4-dicloro-fenil)-3-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-urea como un sólido blanco (0,44 g, 96 % de rendimiento): HPLC: Waters Symmetry C₁₈, 5 µm, 3,9 x 150 mm, 1 mL/min, 240 nm, gradiente de 10/90 a 90/10 CH₃CN/0,1% H₃PO₄ durante 15 min, 8,99 min (96,51 %); mp: 265-267 °C; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 1,89 - 2,06 (m, 1H, CHH), 2,29 - 2,47 (m, 1H, CHH), 2,54 - 2,70 (m, 1H, CHH), 2,78 - 3,06 (m, 1H, CHH), 4,32 (d, J = 17,4 Hz, 1H, CHH), 4,38 - 4,53 (m, 3H, CHH, CH₂), 5,11 (dd, J = 5,0, 13,3 Hz, 1H, CH), 7,33 (dd, J = 2,5, 9,1 Hz, 1H, Ar), 7,46 (d, J = 7,7 Hz, 1H, Ar), 7,53 (s, 1H, Ar), 7,57 (d, J = 2,5 Hz, 1H, Ar), 7,62 (t, J = 5,8 Hz, 1H, NH), 7,71 (d, J = 7,7 Hz, 1H, Ar), 8,20 (d, J = 8,9 Hz, 1H, Ar), 8,26 (s, 1H, NH), 10,99 (br, s., 1H, NH); ¹³C NMR (DMSO-d₆) δ 22,49, 31,20, 42,82,47,13, 51,58, 121,63, 121,92, 122,02, 123,04, 125,33, 126,99, 127,50, 128,39, 130,45, 135,81, 142,48, 144,12, 154,67, 167,90, 170,99, 172,86; LCMS: MH = 461/463/465; Anal. calc. para C₂₁H₁₈N₄O₄Cl₂: C, 54,68; H, 3,93; N, 12,15; Cl, 15,37. Encontrado: C, 54,37; H, 3,84; N, 12,15; Cl, 15,50.

5.170 1-[2-(2,6-DIOXO-PIPERIDIN-3-IL)-1-OXO-2,3-DIHDRO-1H-ISOINDOL-5-ILMETIL]-3-PROPIL-UREA (como referencia)

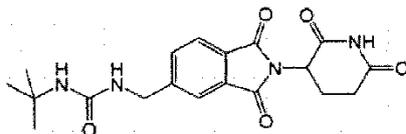
15



A una mezcla agitada de metanosulfonato de 3-(5-aminometil-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piperidin-2,6-diona (0,37 g, 1,0 mmol) e isocianato de propilo (0,09 mL, 1,0 mmol) en acetonitrilo (10 mL), se le agregó trietilamina (0,28 mL, 2,0 mmol) a temperatura ambiente bajo nitrógeno. Después de 2 h, se le agregó HCl ac. 1 N (15 mL) y se aislaron los sólidos mediante filtración, se lavaron con agua (2 x 20 mL). Se extrajo el producto con EtOAc (3 x 50 mL) y CH₂Cl₂ (3 x 50 mL). Se combinaron las capas orgánicas, se concentraron y se trituró el residuo en Et₂O (20 mL). Se aisló el producto mediante filtración y se secó al vacío para dar 1-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-3-propil-urea como un sólido blanco (0,20 g, 53 % de rendimiento): HPLC: Waters Symmetry C₁₈, 5 µm, 3,9 x 150 mm, 1 mL/min, 240 nm, gradiente de 10/90 a 90/10 CH₃CN/0,1% H₃PO₄ durante 15 min, 5,84 min (98,91 %); mp: 250-252 °C; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 0,84 (t, J = 7,4 Hz, 3H, CH₃), 1,22 - 1,59 (m, 2H, CH₂), 1,85 - 2,10 (m, 1H, CHH), 2,25 - 2,47 (m, 1H, CHH), 2,60 (d, J = 17,4 Hz, 1H, CHH), 2,78 - 3,10 (m, 3H, CH₂, CHH), 4,21 - 4,37 (m, 3H, CH₂, CHH), 4,44 (d, J = 17,4 Hz, 1H, CHH), 5,11 (dd, J = 5,1, 13,2 Hz, 1H, CH), 5,99 (t, J = 5,7 Hz, 1H, NH), 6,40 (t, J = 5,9 Hz, 1H, NH), 7,38 (d, J = 7,7 Hz, 1H, Ar), 7,45 (s, 1H, Ar), 7,67 (d, J = 7,9 Hz, 1H, Ar), 10,98 (s, 1H, NH); ¹³C NMR (DMSO-d₆) δ 11,32, 22,49, 23,19, 31,20, 41,18, 42,92, 47,09, 51,55, 121,73, 122,83, 126,78, 130,11, 142,29, 145,55, 158,02, 167,98, 171,01, 172,86; LCMS: MH = 359; Anal. calc. para C₁₈H₂₂N₄O₄: C, 60,32; H, 6,19; N, 15,63. Encontrado: C, 60,21; H, 6,15; N, 15,51.

5.171 1-TERC-BUTIL-3-[2-(2,6-DIOXO-PIPERIDIN-3-IL)-1,3-DIOXO-2,3-DIHDRO-1H-ISOINDOL-5-ILMETIL]-UREA (como referencia)

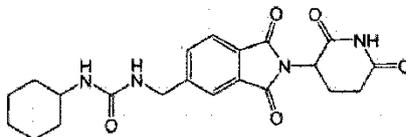
35



A una mezcla agitada de clorhidrato de 5-aminometil-2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-isoindol-1,3-diona (1,00 g, 3,10 mmol) e isocianato de t-butilo (0,31 g, 3,10 mmol) en THF (35 mL), se le agregó trietilamina (0,88 mL, 6,20 mmol) a temperatura ambiente bajo nitrógeno. Se calentó la mezcla a 40 °C durante 18 h y después se enfrió a ta. Se filtró la mezcla y se diluyó el filtrado con EtOAc (100 mL). Se lavó la capa orgánica con HCl ac. dil. (100 mL), agua (2 x 100 mL), se secó (MgSO₄) y se concentró. Se purificó el producto bruto mediante HPLC prep. (35/65 CH₃CN/H₂O). Se combinaron las fracciones de producto, se concentraron y se secaron al vacío para proporcionar 1-terc-butil-3-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-urea como un sólido blanco (0,40 g, 84 % de rendimiento); HPLC: Waters Symmetry C₁₈, 5 µm, 3,9 x 150 mm, 1 mL/min, 240 nm, 30/70 CH₃CN/0,1% H₃PO₄, 4,89 min (97,00 %); mp: 202-204 °C; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 1,24 (s, 9H), 1,97 - 2,14 (m, 1H), 2,53 - 2,71 (m, 2H), 2,79 - 3,02 (m, 1H), 4,34 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 5,14 (dd, J = 5,4, 12,9 Hz, 1H), 5,89 (s, 1H), 6,34 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 7,65 - 7,79 (m, 2H), 7,87 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 11,08 (s, 1H); ¹³C NMR (DMSO-d₆) δ 22,0, 29,2, 30,9, 42,3, 48,9, 49,2, 121,4, 123,4, 129,5, 131,5, 133,0, 149,6, 157,3, 167,0, 167,2, 169,8, 172,7; Anal. calc. para C₁₉H₂₂N₄O₅ + 0,3 H₂O: C, 58,24; H, 5,81; N, 14,30. Encontrado: C, 58,15; H, 5,52; N, 14,16.

45

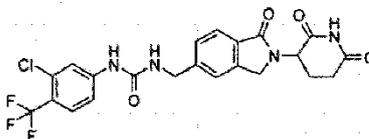
50

5.172 1-CICLOHEXIL-3-[2-(2,6-DIOXO-PIPERIDIN-3-IL)-1,3-DIOXO-2,3-DIHI-DRO-1H-ISOINDOL-5-ILMETIL]-UREA (como referencia)

5

A una mezcla agitada de clorhidrato de 5-aminometil-2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-isoindol-1,3-diona (1,00 g, 3,10 mmol) e isocianato de ciclohexilo (0,39 g, 3,10 mmol) en THF (35 mL), se le agregó trietilamina (0,88 mL, 6,20 mmol) a temperatura ambiente bajo nitrógeno. Se calentó la mezcla a 40 °C durante 18 h y después se enfrió a ta. Se filtró la mezcla y se diluyó el filtrado con EtOAc (100 mL). Se lavó la capa orgánica con HCl ac. dil. (100 mL), agua (2 x 100 mL), se secó (MgSO₄) y se concentró. Se purificó el producto bruto mediante HPLC prep. (40/60 CH₃CN/H₂O). Se combinaron las fracciones de producto, se concentraron y se secaron al vacío para proporcionar 1-ciclohexil-3-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-urea como un sólido blanco (0,65 g, 77% de rendimiento): HPLC: Waters Symmetry C₁₈, 5 µm, 3,9 x 150 mm, 1 mL/min, 240 nm, 40/60 CH₃CN/0,1% H₃PO₄, 3,16 min (99,05 %); mp: 208-210 °C; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 1,01 - 1,36 (m, 5H), 1,46 - 1,83 (m, 5H), 2,00 - 2,14 (m, 1H), 2,53 - 2,66 (m, 2H), 2,79 - 3,01 (m, 1H), 3,34 - 3,44 (m, 1H), 4,36 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 5,14 (dd, J = 5,3, 12,8 Hz, 1H), 6,00 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 6,42 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 7,67 - 7,79 (m, 2H), 7,87 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 11,12 (s, 1H); ¹³C NMR (DMSO-d₆) δ 22,01, 24,50, 25,27, 30,93, 33,23, 42,67,47,97, 48,97, 121,54, 123,39, 129,50, 131,53, 133,07, 149,49, 157,28, 167,05, 167,22, 169,83, 172,73; LCMS: MH = 413; Anal. calc. para C₂₁H₂₄N₄O₅ + 0,2 H₂O: C, 60,76; H, 5,90; N, 13,47. Encontrado: C, 60,61; H, 5,74; N, 13,31.

20

5.173 1-(3-CLORO-4-(TRIFLUOROMETIL)FENIL)-3-((2-(2,6-DIOXOPIPERIDIN-3-IL)-1-OXISOINDOLIN-5-IL)METIL)UREA (como referencia)

25

A una solución de 3-cloro-4-(trifluorometil)anilina (0,60 g, 3,07 mmol), piridina (0,24 g, 3,07 mmol) y DIEA (1,10 ml, 6,14 mmol) en acetonitrilo (5 mL) se le agregó fosgeno (1,54 mL, 2,91 mmol, 20 % en tolueno) a través de jeringa a 0 °C. Después de 30 min, se agregó metanosulfonato de (2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metanaminio (0,84 g, 2,27 mmol) en una parte, seguido de DIEA adicional (1,1 ml, 6,14 mmol). Se agitó la suspensión resultante durante 1,5 h y se dejó calentar a temperatura ambiente. Después de 1,5 h, se inactivó la reacción mediante el agregado de HCl 1 N (20 ml) y se filtró el sólido precipitado, se lavó con agua y se secó al aire. Se purificó adicionalmente el producto bruto mediante resuspensión con acetonitrilo (10 mL), seguido de precipitación a partir de DMF (5 mL)/agua. Se aisló el producto mediante filtración, se lavó con Et₂O y se secó al vacío para dar 1-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-3-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)urea como un sólido blancuzco (420 mg, 40 %). HPLC: Waters Symmetry C₁₈, 5 µm, 3,9 x 150 mm, 1 ml/min, 240 nm, 45/55, CH₃CN/0,1% H₃PO₄, 4,76 min (98,7 %); mp: 274-276 °C; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 1,90 - 2,16 (m, 1H), 2,26 - 2,45 (m, 1H), 2,59 (d, J = 19,6 Hz, 1H), 2,82 - 3,00 (m, 1H), 4,25 - 4,52 (m, 4H), 5,11 (dd, J = 5,0, 13,3 Hz, 1H), 7,05 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 7,39 - 7,49 (m, 2H), 7,53 (s, 1H), 7,69 (dd, J = 4,2, 8,2 Hz, 2H), 7,91 (s, 1H), 9,32 (s, 1H), 10,98 (s, 1H); ¹³C NMR (DMSO-d₆) δ 22,50, 31,20, 42,83, 47,12, 51,58, 115,58, 118,19, 118,60, 118,98, 121,44, 121,94, 122,96, 125,05, 126,93, 128,31, 128,38, 130,38, 131,14, 142,41, 144,32, 145,28, 154,66, 167,92, 171,00, 172,85. LCMS: MH = 495; Anal. calc. para C₂₂H₁₈ClF₃N₄O₄ + 0,28 H₂O: C, 52,86 %; H, 3,74 %; N, 11,21 %; Cl, 7,09 %; F, 11,40 %. Encontrado: C, 52,60 %; H, 3,41 %; N, 11,01 %; Cl, 7,23 %; F, 11,63 %.

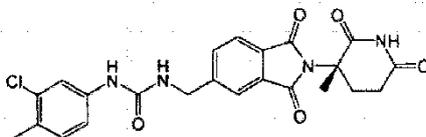
30

35

40

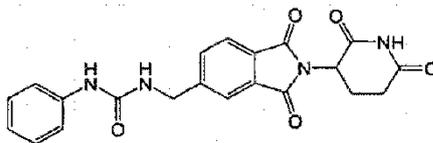
5.174 1-(3-CLORO-4-METIL-FENIL)-3-[2-(3-METIL-2,6-DIOXO-PIPERIDIN-3-IL)-1,3-DIOXO-2,3-DIHI-DRO-1H-ISOINDOL-5-ILMETIL]-UREA (como referencia)

45



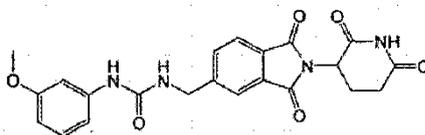
A una mezcla agitada de clorhidrato de 5-aminometil-2-(3-metil-2,6-dioxo-piperidin-3-il)-isoindol-1,3-diona (0,50 g, 1,50 mmol) e isocianato de 3-cloro-4-metil-fenilo (0,25 g, 1,50 mmol) en THF (25 mL), se le agregó trietilamina (0,42 mL, 3,00 mmol) a temperatura ambiente bajo nitrógeno. Después de 2 h, se le agregó HCl ac. al 2 % (75 mL). Se extrajo el producto con EtOAc (75 mL) y se separó la capa orgánica y se lavó con agua (2 x 75 mL), se secó (MgSO₄) y se concentró al vacío para dar 1-(3-cloro-4-metil-fenil)-3-[2-(3-metil-2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-urea como un sólido blanco (0,40 g, 58 % de rendimiento): HPLC: Waters Symmetry C₁₈, 5 μm, 3,9 x 150 mm, 1 mL/min, 240 nm, 50/50 CH₃CN/0,1% H₃PO₄, 4,37 min (98,73 %); mp: 232-234 °C; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 1,89 (s, 3H), 1,98 - 2,13 (m, 1H), 2,23 (s, 3H), 2,52 - 2,79 (m, 3H), 4,44 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 6,89 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 7,08 - 7,21 (m, 2H), 7,64 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,72 - 7,88 (m, 3H), 8,82 (s, 1H), 11,01 (s, 1H); ¹³C NMR (DMSO-d₆) δ 18,74, 21,02, 28,58, 29,11, 42,65, 58,76, 116,53, 117,74, 121,37, 123,13, 127,53, 129,49, 131,02, 131,37, 132,97, 133,21, 139,49, 148,47, 155,10, 167,77, 167,93, 172,13, 172,21; LCMS: MH = 469/471; Anal. calc. para C₂₃H₂₁ClN₄O₅: C, 58,91; H, 4,51; N, 11,95. Encontrado: C, 58,63; H, 4,40; N, 11,82.

15 **5.175 1-[2-(2,6-DIOXO-PIPERIDIN-3-IL)-1,3-DIOXO-2,3-DIHI-DRO-1H-ISOINDOL-5-ILMETIL]-3-FENIL-UREA**
(como referencia)



20 A una mezcla agitada de clorhidrato de 5-aminometil-2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-isoindol-1,3-diona (0,97 g, 3,00 mmol) e isocianato de fenilo (0,36 g, 3,30 mmol) en THF (20 mL), se le agregó DIPEA (1,05 mL, 6,00 mmol) a temperatura ambiente bajo nitrógeno. Se calentó la mezcla a 40 °C durante 18 h y después se enfrió a ta. Se retiró el disolvente al vacío y se disolvió el residuo en EtOAc (100 mL). Se lavó la capa orgánica con HCl ac. dil. (2 x 150 mL), agua (100 mL), se secó (MgSO₄) y después se concentró. Se secó el producto al vacío para dar 1-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-3-fenil-urea como un sólido blanco (0,77 g, 63 % de rendimiento): HPLC: Waters Symmetry C₁₈, 5 μm, 3,9 x 150 mm, 1 mL/min, 240 nm, 40/60 CH₃CN/0,1% H₃PO₄, 2,38 min (99,57 %); mp: 288-290 °C; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 1,99 - 2,07 (m, 1H, CHH), 2,44 - 2,62 (m, 2H, CHH, CHH), 2,82 - 2,96 (m, 3H, CHH, CH₂), 4,47 (d, J = 5,9 Hz, 2H, CH₂), 5,15 (dd, J = 5,3, 12,5 Hz, 1H, CH), 6,82 - 6,93 (m, 2H, Ar), 7,22 (t, J = 7,6 Hz, 2H, Ar), 7,40 (d, J = 8,0 Hz, 2H, Ar), 7,78 - 7,91 (m, 3H, Ar, NH), 8,72 (s, 1H, NH), 11,13 (s, 1H, NH); ¹³C NMR (DMSO-d₆) δ 22,01, 30,93, 42,62, 48,99, 117,83, 121,26, 121,69, 123,48, 128,64, 129,67, 131,60, 133,21, 140,27, 148,79, 155,28, 167,03, 167,20, 169,83, 172,74; LCMS: MH = 407; Anal. calc. para C₂₁H₁₈N₄O₅ + 0,2 H₂O: C, 61,52; H, 4,52; N, 13,66. Encontrado: C, 61,33; H, 4,36; N, 13,46.

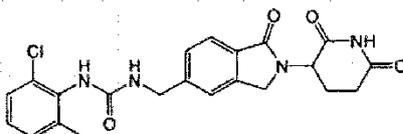
35 **5.176 1-[2-(2,6-DIOXO-PIPERIDIN-3-IL)-1,3-DIOXO-2,3-DIHI-DRO-1H-ISOINDOL-5-ILMETIL]-3-(3-METOXI-FENIL)-UREA**
(como referencia)



40 A una mezcla agitada de clorhidrato de 5-aminometil-2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-isoindol-1,3-diona (0,97 g, 3,00 mmol) e isocianato de 3-metoxifenilo (0,45 g, 3,30 mmol) en THF (20 mL), se le agregó DIPEA (1,05 mL, 6,00 mmol) a temperatura ambiente bajo nitrógeno. Se calentó la mezcla a 40 °C durante 18 h y después se enfrió a ta. Se retiró el disolvente al vacío y se disolvió el residuo en EtOAc (100 mL). Se lavó la capa orgánica con HCl ac. dil. (2 x 150 mL), agua (100 mL), se secó (MgSO₄) y después se concentró. Se trituró el residuo en Et₂O (50 mL) durante 3 h a ta, después se sometió a reflujo en acetona (50 mL) durante 1 h. Se aisló el producto mediante filtración y se secó al vacío para dar 1-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-3-(3-metoxi-fenil)-urea como un sólido blanco (0,08 g, 6% de rendimiento): HPLC: Waters Symmetry C₁₈, 5 μm, 3,9 x 150 mm, 1 mL/min, 240 nm,

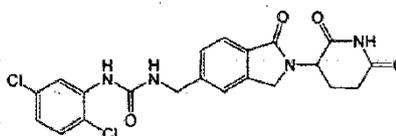
30/70 CH₃CN/0,1% H₃PO₄, 8,01 min (99,44 %); mp: 323-325 °C; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 2,03 - 2,09 (m, 1H, CHH), 2,49 - 2,63 (m, 2H, CHH, CHH), 2,85 - 2,91 (m, 1H, CHH), 3,70 (s, 3H, CH₃), 4,47 (d, J = 6,0 Hz, 2H, CH₂), 5,15 (dd, J = 5,4, 13,5 Hz, 1H, CH), 6,47 - 6,50 (m, 1H, Ar o NH), 6,82 - 6,91 (m, 2H, Ar o NH), 7,09 - 7,15 (m, 2H, Ar o NH), 7,78 - 7,91 (m, 3H, Ar o NH), 8,74 (s, 1H, NH), 11,12 (s, 1H, NH); ¹³C NMR (DMSO-d₆) δ 21,98, 30,90, 42,57, 48,96, 54,81, 103,52, 106,72, 110,14, 121,63, 123,47, 129,36, 129,65, 131,57, 133,17, 141,49, 143,07, 148,75, 155,16, 159,60, 167,02, 167,18, 169,80, 172,72; LCMS: MH = 437; Anal. calc. para C₂₂H₂₀N₄O₆: C, 58,38; H, 4,85; N, 12,38. Encontrado: C, 58,36; H, 4,45; N, 11,98.

5.177 1-(2-CLORO-6-METIL-FENIL)-3-[2-(2,6-DIOXO-PIPERIDIN-3-IL)-1-OXO-2,3-DIHDRO-1H-ISOINDOL-5-ILMETIL]-UREA (como referencia)



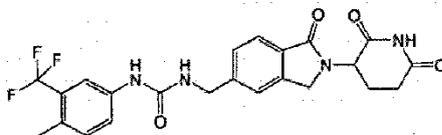
A una mezcla agitada de CC-16313 (0,412 g, 1,11 mmol) e isocianato de 2-cloro-6-metilfenilo (0,152 mL, 1,11 mmol) en acetonitrilo (10 mL), se le agregó trietilamina (0,31 mL, 2,23 mmol) a temperatura ambiente bajo nitrógeno. Después de 1 h, se le agregó HCl ac. 1N (10 mL) y se agitó la mezcla durante 10 min. Se aisló el producto mediante filtración, se lavó con HCl ac. 1N (20 mL), acetonitrilo (20 mL) y se secó durante la noche al vacío para dar 1-(2-cloro-6-metilfenil)-3-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-urea como un sólido blanco (0,37 g, 75 % de rendimiento): HPLC: Waters Symmetry C₁₈, 5 μm, 3,9 x 150 mm, 1 mL/min, 240 nm, 30/70 CH₃CN/0,1% H₃PO₄, 3,55 min (99,6 %); mp: 243-245 °C; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 1,90 - 2,10 (m, 1H, CH), 2,22 (s, 3H, CH₃), 2,32 - 2,47 (m, 1H, CH), 2,60 (d, J = 17,4 Hz, 1H, CH), 2,84 - 3,00 (m, 1H, CH), 4,25 - 4,50 (m, 4H, CH₂CH₂), 5,11 (dd, J = 5,1, 13,2 Hz, 1H, NCH), 6,88 (t, J = 5,9 Hz, 1H, NH), 7,09 - 7,24 (m, 2H, Ar), 7,31 (dd, J = 1,2, 7,6 Hz, 1H, Ar), 7,45 (d, J = 7,7 Hz, 1H, Ar), 7,51 (s, 1H, Ar), 7,69 (d, J = 7,7 Hz, 1H, Ar), 7,90 (s, 1H, NH), 10,99 (s, 1H, NH); ¹³C NMR (DMSO-d₆) δ 18,57, 22,48, 31,20, 43,02, 47,09, 51,56, 121,67, 122,85, 126,73, 126,94, 128,96, 130,20, 131,92, 134,59, 138,63, 142,30, 145,15, 155,60, 167,96, 171,01, 172,86; LCMS: MH = 441, 443; Anal. calc. para C₂₂H₂₁N₄O₄Cl: C, 59,93; H, 4,80; N, 12,71; Cl, 8,04. Encontrado: C, 59,61; H, 4,78; N, 12,55; Cl, 7,87.

5.178 1-(2,5-DICLORO-FENIL)-3-[2-(2,6-DIOXO-PIPERIDIN-3-IL)-1-OXO-2,3-DIHDRO-1H-ISOINDOL-5-ILMETIL]-UREA (como referencia)



A una mezcla agitada de CC-16313 (0,421 g, 1,14 mmol) e isocianato de 2,5-diclorofenilo (0,214 g, 1,14 mmol) en acetonitrilo (10 mL), se le agregó trietilamina (0,31 mL, 2,28 mmol) a temperatura ambiente bajo nitrógeno. Después de 1 h, se le agregó HCl ac. 1N (10 mL) y se agitó la mezcla durante 10 min. Se aisló el producto mediante filtración, se lavó con HCl ac. 1N (20 mL), acetonitrilo (20 mL) y se secó durante la noche al vacío para dar 1-(2,5-dicloro-fenil)-3-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-urea como un sólido blanco (0,41 g, 78% de rendimiento): HPLC: Waters Symmetry C₁₈, 5 μm, 3,9 x 150 mm, 1 mL/min, 240 nm, 40/60 CH₃CN/0,1% H₃PO₄, 5,34 min (99,3 %); mp: 269-271 °C; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 1,94 - 2,06 (m, 1H, CH), 2,30 - 2,47 (m, 1H, CH), 2,60 (d, J = 17,0 Hz, 1H, CH), 2,83 - 3,01 (m, 1H, CH), 4,27 - 4,52 (m, 4H, CH₂, CH₂), 5,12 (dd, J = 5,0, 13,3 Hz, 1H, NCH), 7,02 (dd, J = 2,5, 8,6 Hz, 1H, Ar), 7,41 - 7,51 (m, 2H, Ar), 7,54 (s, 1H, Ar), 7,67 - 7,79 (m, 2H, Ar y NHCH₂), 8,27 - 8,39 (m, 2H, NH y Ar), 10,99 (s, 1H, NH); ¹³C NMR (DMSO-d₆) δ 22,49, 31,20, 42,80, 47,13, 51,58, 101,19, 119,43, 121,92, 122,05, 123,06, 127,02, 130,38, 130,48, 131,83, 137,81, 142,49, 143,99, 154,58, 167,89, 170,98, 172,86, 183,55; LCMS: MH = 461,463; Anal. calc. para C₂₁H₁₈N₄O₄Cl₂: C, 54,68; H, 3,93; N, 12,15; Cl, 15,37. Encontrado: C, 54,46; H, 3,73; N, 12,00; Cl, 15,11.

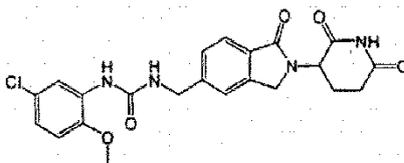
5.179 1-[2-(2,6-DIOXO-PIPERIDIN-3-IL)-1-OXO-2,3-DIHDRO-1H-ISOINDOL-5-ILMETIL]-3-(4-METIL-3-TRIFLUOROMETIL-FENIL)-UREA (como referencia)



A una mezcla agitada de CC-16313 (0,419 g, 1,13 mmol) e isocianato de 3-(trifluorometil)-4-metil-fenilo (0,177 mL, 1,13 mmol) en acetonitrilo (10 mL), se le agregó trietilamina (0,31 mL, 2,27 mmol) a temperatura ambiente bajo nitrógeno. Después de 1 h, se le agregó HCl ac. 1N (10 mL) y se agitó la mezcla durante 10 min. Se aisló el producto mediante filtración, se lavó con HCl ac. 1N (20 mL), acetonitrilo (20 mL) y se secó durante la noche al vacío para dar 1-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-3-(4-metil-3-trifluorometil-fenil)-urea como un sólido blanco (0,36 g, 67 % de rendimiento): HPLC: Waters Symmetry C₁₈, 5 μm, 3,9 x 150 mm, 1 mL/min, 240 nm, 40/60 CH₃CN/0,1% H₃PO₄, 5,88 min (99,5 %); mp: 273-275 °C; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 1,93 - 2,06 (m, 1H, CH), 2,27 - 2,46 (m, 4H, CH₃, CH), 2,60 (d, J = 17,0 Hz, 1H, CH), 2,82 - 3,01 (m, 1H, CH), 4,24 - 4,52 (m, 4H, CH₂, CH₂), 5,11 (dd, J = 5,0, 13,3 Hz, 1H, NCH), 6,84 (t, J = 5,9 Hz, 1H, NH), 7,27 (d, J = 8,5 Hz, 1H, Ar), 7,40 - 7,50 (m, 2H, Ar), 7,52 (s, 1H, Ar), 7,70 (d, J = 7,7 Hz, 1H, Ar), 7,90 (d, J = 2,1 Hz, 1H, Ar), 8,91 (s, 1H, NH), 10,99 (s, 1H, NH); ¹³C NMR (DMSO-d₆) δ 18,00, 22,49, 31,18, 42,79, 47,10, 51,56, 114,62 (q, J_{C-CF₃} = 5,8 Hz), 121,10, 121,88, 122,93, 124,52 (q, J_{CF₃} = 274 Hz), 126,89, 127,15, 127,53, 127,80, 130,30, 132,48, 138,69, 142,38, 144,71, 155,15, 167,93, 170,99, 172,85; LCMS: MH = 475; Anal. calc. para C₂₃R₂₁N₄O₄F₃: C, 58,23; H, 4,46; N, 11,81; F, 12,01. Encontrado: C, 57,99; H, 4,28; N, 11,83; F, 11,88.

5.180 1-(5-CLORO-2-METOXI-FENIL)-3-[2-(2,6-DIOXO-PIPERIDIN-3-IL)-1-OXO-2,3-DIHIDRO-1H-ISOINDOL-5-ILMETIL]-UREA (como referencia)

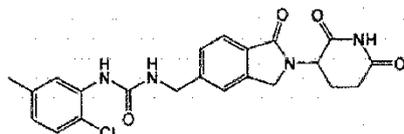
20



A una mezcla agitada de CC-16313 (0,433 g, 1,17 mmol) e isocianato de 5-cloro-2-metoxifenilo (0,215 g, 1,17 mmol) en acetonitrilo (10 mL), se le agregó trietilamina (0,33 mL, 2,34 mmol) a temperatura ambiente bajo nitrógeno. Después de 1,5 h, se le agregó HCl ac. 1N (10 mL) y se agitó la mezcla durante 10 min. Se aisló el producto mediante filtración, se lavó con HCl ac. 1N (20 mL), acetonitrilo (20 mL) y se secó durante la noche al vacío para dar 1-(5-cloro-2-metoxifenil)-3-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-urea como un sólido blanco (0,49 g, 91 % de rendimiento): HPLC: Waters Symmetry C₁₈, 5 μm, 3,9 x 150 mm, 1 mL/min, 240 nm, 40/60 CH₃CN/0,1% H₃PO₄, 3,95 min (99,4 %); mp: 283-285 °C; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 1,92 - 2,05 (m, 1H, CH), 2,27 - 2,47 (m, 1H, CH), 2,60 (d, J = 16,8 Hz, 1H, CH), 2,82 - 3,01 (m, 1H, CH), 3,84 (s, 3H, OCH₃), 4,24 - 4,53 (m, 4H, CH₂, CH₂), 5,11 (dd, J = 4,9, 13,2 Hz, 1H, NCH), 6,85 - 7,04 (m, 2H, Ar), 7,44 (d, J = 7,9 Hz, 1H, Ar), 7,49 - 7,60 (m, 2H, Ar y NH), 7,71 (d, J = 7,7 Hz, 1H, Ar), 8,22 (d, J = 2,5 Hz, 1H, Ar), 8,25 (s, 1H, NH), 10,99 (s, 1H, NH); ¹³C NMR (DMSO-d₆) δ 22,49, 31,20, 42,70, 47,12, 51,58, 56,05, 111,79, 117,02, 120,13, 121,94, 123,01, 124,28, 126,92, 130,39, 130,64, 142,46, 144,36, 146,01, 154,96, 167,90, 170,98, 172,85; LCMS: MH = 457, 459; Anal. calc. para C₂₂H₂₁N₄O₅Cl: C, 57,84; H, 4,63; N, 12,26; Cl, 7,76. Encontrado: C, 57,77; H, 4,55; N, 12,55; Cl, 7,74.

5.181 1-(2-CLORO-5-METIL-FENIL)-3-[2-(2,6-DIOXO-PIPERIDIN-3-IL)-1-OXO-2,3-DIHIDRO-1H-ISOINDOL-5-ILMETIL]-UREA (como referencia)

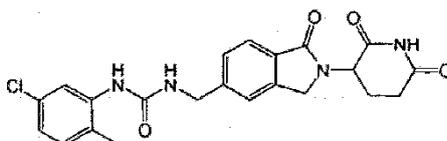
40



A una mezcla agitada de CC-16313 (0,426 g, 1,15 mmol) e isocianato de 2-cloro-5-metilfenilo (0,193 g, 1,15 mmol) en acetonitrilo (10 mL), se le agregó trietilamina (0,32 mL, 2,31 mmol) a temperatura ambiente bajo nitrógeno. Después de 1,2 h, se le agregó HCl ac. 1N (10 mL) y se agitó la mezcla durante 10 min. Se aisló el producto mediante filtración, se lavó con HCl ac. 1N (20 mL), acetonitrilo (20 mL) y se secó durante la noche al vacío para dar 1-(2-cloro-5-metil-

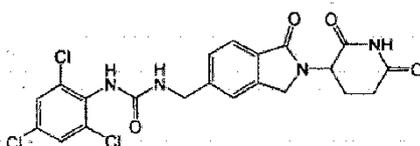
fenil)-3-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-urea como un sólido blanco (0,46 g, 90 % de rendimiento): HPLC: Waters Symmetry C₁₈, 5 µm, 3,9 x 150 mm, 1 mL/min, 240 nm, 40/60 CH₃CN/0,1% H₃PO₄, 3,75 min (99,5 %); mp: 278-280 °C; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 1,94 - 2,06 (m, 1H, CH), 2,25 (s, 3H, CH₃), 2,30 - 2,47 (m, 1H, CH), 2,60 (d, J = 16,8 Hz, 1H, CH), 2,83 - 3,02 (m, 1H, CH), 4,24 - 4,54 (m, 4H, CH₂, CH₂), 5,12 (dd, J = 5,0, 13,3 Hz, 1H, NCH), 6,78 (dd, J = 1,5, 8,1 Hz, 1H, Ar), 7,27 (d, J = 8,1 Hz, 1H, Ar), 7,46 (d, J = 7,9 Hz, 1H, Ar), 7,53 (s, 1H, Ar), 7,58 (t, J = 5,9 Hz, 1H, NH), 7,71 (d, J = 7,9 Hz, 1H, Ar), 8,01 (d, J = 1,3 Hz, 1H, Ar), 8,08 (s, 1H, NH), 10,99 (s, 1H, NH); ¹³C NMR (DMSO-d₆) δ 20,90, 22,49, 31,20, 42,82, 47,13, 51,58, 118,33, 121,28, 121,99, 123,01, 123,29, 126,99, 128,64, 130,41, 136,16, 136,86, 142,46, 144,34, 154,81, 167,92, 170,99, 172,85; LCMS: MH = 441, 443; Anal. calc. para C₂₂H₂₁N₄O₄Cl: C, 59,93; H, 4,80; N, 12,71; Cl, 8,04. Encontrado: C, 59,89; H, 4,63; N, 12,87; Cl, 7,95.

5.182 1-(5-CLORO-2-METIL-FENIL)-3-[2-(2,6-DIOXO-PIPERIDIN-3-IL)-1-OXO-2,3-DIHDRO-1H-ISOINDOL-5-ILMETIL]-UREA (como referencia)



A una mezcla agitada de CC-16313 (0,432 g, 1,17 mmol) e isocianato de 5-cloro-2-metilfenilo (0,16 mL, 1,15 mmol) en acetonitrilo (10 mL), se le agregó trietilamina (0,33 mL, 2,34 mmol) a temperatura ambiente bajo nitrógeno. Después de 1 h, se le agregó HCl ac. 1N (10 mL) y se agitó la mezcla durante 10 min. Se aisló el producto mediante filtración, se lavó con HCl ac. 1N (20 mL), acetonitrilo (20 mL) y se secó durante la noche al vacío para dar 1-(5-cloro-2-metilfenil)-3-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-urea como un sólido blanco (0,48 g, 93 % de rendimiento): HPLC: Waters Symmetry C₁₈, 5 µm, 3,9 x 150 mm, 1 mL/min, 240 nm, 40/60 CH₃CN/0,1% H₃PO₄, 3,67 min (99,1 %); mp: 358-360 °C; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 1,94 - 2,06 (m, 1H, CH), 2,17 (s, 3H, CH₃), 2,29 - 2,47 (m, 1H, CH), 2,60 (d, J = 17,0 Hz, 1H, CH), 2,83 - 3,01 (m, 1H, CH), 4,26 - 4,54 (m, 4H, CH₂, CH₂), 5,12 (dd, J = 4,9, 13,2 Hz, 1H, NCH), 6,90 (dd, J = 2,2, 8,0 Hz, 1H, Ar), 7,14 (d, J = 8,3 Hz, 1H, Ar), 7,30 (t, J = 5,8 Hz, 1H, NH), 7,46 (d, J = 7,9 Hz, 1H, Ar), 7,54 (s, 1H, Ar), 7,71 (d, J = 7,9 Hz, 1H, Ar), 7,91 (s, 1H, NH), 8,07 (d, J = 2,3 Hz, 1H, Ar), 10,99 (s, 1H, NH); ¹³C NMR (DMSO-d₆) δ 17,36, 22,49, 31,20, 42,80, 47,13, 51,58, 118,74, 121,03, 122,02, 123,00, 124,62, 126,99, 130,29, 130,41, 131,37, 139,52, 142,45, 144,42, 155,09, 167,92, 170,98, 172,85; LCMS: MH = 441,443; Anal. calc. para C₂₂H₂₁N₄O₄Cl: C, 59,93; H, 4,80; N, 12,71; Cl, 8,04. Encontrado: C, 59,96; H, 4,64; N, 12,83; Cl, 7,95.

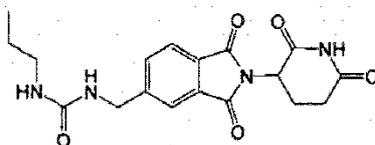
5.183 1-[2-(2,6-DIOXO-PIPERIDIN-3-IL)-1-OXO-2,3-DIHDRO-1H-ISOINDOL-5-ILMETIL]-3-(2,4,6-TRICLORO-FENIL)-URÉA (como referencia)



A una mezcla agitada de CC-16313 (0,450 g, 1,22 mmol) e isocianato de 2,4,6-triclorofenilo (0,271 g, 1,22 mmol) en acetonitrilo (10 mL), se le agregó trietilamina (0,34 mL, 2,44 mmol) a temperatura ambiente bajo nitrógeno. Después de 1 h, se le agregó HCl ac. 1N (10 mL) y se agitó la mezcla durante 10 min. Se aisló el producto mediante filtración, se lavó con HCl ac. 1N (20 mL), acetonitrilo (20 mL) y se secó durante la noche al vacío para dar 1-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-3-(2,4,6-tricloro-fenil)-urea como un sólido blanco (0,42 g, 69% de rendimiento): HPLC: Waters Symmetry C₁₈, 5 µm, 3,9 x 150 mm, 1 mL/min, 240 nm, 40/60 CH₃CN/0,1% H₃PO₄, 3,22 min (99,7 %); mp: 264-266 °C; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 1,91 - 2,06 (m, 1H, CH), 2,31 - 2,47 (m, 1H, CH), 2,60 (d, J = 17,0 Hz, 1H, CH), 2,83 - 3,02 (m, 1H, CH), 4,21 - 4,54 (m, 4H, CH₂, CH₂), 5,11 (dd, J = 4,9, 13,2 Hz, 1H, NCH), 7,01 (t, J = 5,9 Hz, 1H, NH), 7,44 (d, J = 7,9 Hz, 1H, Ar), 7,51 (s, 1H, Ar), 7,66 - 7,75 (m, 3H, Ar), 8,24 (s, 1H, NH), 10,99 (s, 1H, NH); ¹³C NMR (DMSO-d₆) δ 22,48, 31,20, 43,02, 47,07, 51,56, 121,66, 122,87, 126,72, 128,09, 130,23, 131,24, 133,34, 134,87, 142,29, 144,84, 154,97, 167,95, 170,99, 172,86; LCMS: MH = 495, 497; Anal. calc. para C₂₁H₁₇N₄O₄Cl₃: C, 50,51; H, 3,45; N, 11,22; Cl, 22,01. Encontrado: C, 50,28; H, 3,17; N, 11,13; Cl, 21,96.

5.184 1-[2-(2,6-DIOXO-PIPERIDIN-3-IL)-1,3-DIOXO-2,3-DIHDRO-1H-ISOINDOL-5-ILMETIL]-3-PROPIL-UREA (como referencia)

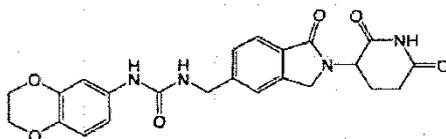
50



A una mezcla agitada de clorhidrato de 5-aminometil-2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-isoindol-1,3-diona (0,97 g, 3,00 mmol) e isocianato de propilo (0,26 g, 3,30 mmol) en THF (20 mL), se le agregó DIPEA (1,05 mL, 6,00 mmol) a temperatura ambiente bajo nitrógeno. Se calentó la mezcla a 40 °C durante 18 h y después se enfrió a ta. Se retiró el disolvente al vacío y se disolvió el residuo en EtOAc (100 mL). Se lavó la capa orgánica con HCl ac. dil. (2 x 150 mL), agua (2 x 150 mL), se secó (MgSO₄) y después se concentró. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía en columna (0-5 % de gradiente de MeOH/CH₂Cl₂ durante 15 min). Se combinaron las fracciones de producto, se concentraron y se trituraron en Et₂O/CH₂Cl₂ (50 mL) durante 18 h. Se aisló el producto mediante filtración, se secó al vacío para dar

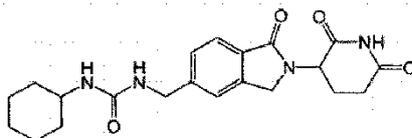
10 1-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-3-propil-urea como un sólido blanco (0,24 g, 29% de rendimiento): HPLC: Waters Symmetry C₁₈, 5 μM, 3,9 x 150 mm, 1 mL/min, 240 nm, 40/60 CH₃CN/0,1% H₃PO₄, 1,63 min (98,92 %); mp: 166-168 °C; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 0,83 (t, J = 7,3 Hz, 3H, CH₃), 1,31 - 1,46 (m, 2H, CH₂), 2,03 - 2,08 (m, 1H, CHH), 2,45 - 2,62 (m, 2H, CHH, CHH), 2,82 - 3,01 (m, 3H, CHH, CH₂), 4,36 (d, J = 5,9 Hz, 2H, CH₂), 5,14 (dd, J = 5,3, 12,6 Hz, 1H, CH), 6,10 (t, J = 5,7 Hz, 1H, NH), 6,53 (t, J = 6,0 Hz, 1H, NH), 7,71 - 7,89 (m, 3H, Ar), 11,13 (s, 1H, NH); ¹³C NMR (DMSO-d₆) δ 11,31, 22,01, 23,16, 30,94, 41,20, 42,74, 48,98, 121,54, 123,39, 129,51, 131,53, 133,07, 149,53, 158,03, 167,06, 167,24, 169,84, 172,74; LCMS: MH = 373; Anal. calc. para C₁₈H₂₀N₄O₅ + 0,1 H₂O: C, 57,78; H, 5,44; N, 14,97. Encontrado: C, 57,52; H, 5,37; N, 14,76.

5.185 1-(2,3-DIHIRO-BENZO[1,4]DIOXIN-6-IL)-3-[2-(2,6-DIOXO-PIPERIDIN-3-IL)-1-OXO-2,3-DIHIRO-1H-ISOINDOL-5-ILMETIL]-UREA (como referencia)



A una mezcla agitada de 3-(5-aminometil-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piperidin-2,6-diona (0,37 g, 1,00 mmol) y 6- isocianato-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxina (0,18 g, 1,00 mmol) en acetonitrilo (10 mL), se le agregó trietilamina (0,28 mL, 2,00 mmol) a temperatura ambiente bajo nitrógeno. Después de 2 h, se le agregó HCl ac. dil. (25 mL). Se recogieron los sólidos mediante filtración y se lavaron con agua (3 x 30 mL). Se suspendió el producto en EtOAc durante 24 h, después se filtró y se secó al vacío para dar 1-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-3-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-urea como un sólido blanco (0,41 g, 91 % de rendimiento): HPLC: columna Waters Nova-Pak C₁₈, 3,9x150 mm, 4 μm; 10/90 a 90/10 de gradiente de CH₃CN/H₃PO₄ ac. al 0,1 %, durante 15 min, 1,0 mL/min, 7,26 min (99,20 %); mp: 230-232 °C; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 1,86 - 2,10 (m, 1H, CHH), 2,27 - 2,47 (m, 1H, CHH), 2,59 (d, J = 17,6 Hz, 1H, CHH), 2,79 - 3,04 (m, 1H, CHH), 4,17 (q, J = 4,8 Hz, 4H, CH₂, CH₂), 4,30 (d, J = 17,4 Hz, 1H, CHH), 4,36 - 4,53 (m, 3H, CHH, CH₂), 5,11 (dd, J = 5,1, 13,2 Hz, 1H, CH), 6,62 (t, J = 5,9 Hz, 1H, NH), 6,66 - 6,83 (m, 2H, Ar), 7,05 (d, J = 2,1 Hz, 1H, Ar), 7,43 (d, J = 7,7 Hz, 1H, Ar), 7,50 (s, 1H, Ar), 7,69 (d, J = 7,7 Hz, 1H, Ar), 8,41 (s, 1H, NH), 10,98 (s, 1H, NH); ¹³C NMR (DMSO-d₆) δ 22,49, 31,18, 42,76, 47,10, 51,56, 63,81, 64,19, 107,05, 111,15, 116,66, 121,85, 122,91, 126,86, 130,26, 134,08, 137,90, 142,36, 142,99, 144,94, 155,28, 167,95, 170,99, 172,85; LCMS: MH = 451; Anal. calc. para C₂₃H₂₂N₄O₆: C, 61,33; H, 4,92; N, 12,44. Encontrado: C, 61,14; H, 4,82; N, 12,40.

40 5.186 1-CICLOHEXIL-3-[2-(2,6-DIOXO-PIPERIDIN-3-IL)-1-OXO-2,3-DIHIRO-1H-ISOINDOL-5-ILMETIL]-UREA (como referencia)



45 A una mezcla agitada de metanosulfonato de 3-(5-aminometil-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piperidin-2,6-diona (0,43 g, 1,16 mmol) e isocianato de ciclohexilo (0,148 mL, 1,16 mmol) en acetonitrilo (8 mL), se le agregó trietilamina

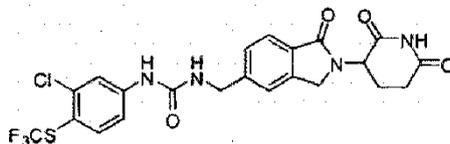
(0,32 mL, 2,33 mmol) a temperatura ambiente bajo nitrógeno. Después de 2 h, se le agregó HCl ac. dil. (10 mL). Se recogieron los sólidos mediante filtración y se lavaron con HCl ac. dil. (20 mL) y acetonitrilo (10 mL). Se secó el producto al vacío para dar 1-ciclohexil-3-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-urea como un sólido blanco (0,24 g, 52 % de rendimiento): HPLC: columna Waters Nova-Pak C18, 3,9x150 mm, 4 µm; 25/75 CH₃CN/H₃PO₄ ac. al 0,1 %, 10 min, 1,0 mL/min, 5,94 min (99,50 %); mp: 265-267 °C; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 0,99 - 1,36 (m, 5H, CH₂, CH₂, CH), 1,44 - 1,84 (m, 5H, CH₂, CH₂, CH), 1,92 - 2,06 (m, 1H, CH), 2,25 - 2,47 (m, 1H, CH), 2,59 (d, *J* = 17,4 Hz, 1H, CH), 2,82 - 3,02 (m, 1H, CH), 3,33 - 3,47 (m, 1H, CH), 4,22 - 4,50 (m, 4H, CH₂ y CH₂), 5,10 (dd, *J* = 5,0, 13,3 Hz, 1H, NCH), 5,88 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H, NH), 6,29 (t, *J* = 5,9 Hz, 1H, NH), 7,38 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H, Ar), 7,44 (s, 1H, Ar), 7,67 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H, Ar), 10,98 (s, 1H, NH); ¹³C NMR (DMSO-d₆) δ 22,49, 24,49, 25,28, 31,20, 33,28, 42,86, 47,09, 47,89, 51,55, 121,76, 122,84, 126,81, 130,13, 142,30, 145,51, 157,26, 167,98, 170,99, 172,85; LCMS: MH = 399; Anal. calc. para C₂₁H₂₆N₄O₄: C, 63,30; H, 6,58; N, 14,06. Encontrado: C, 63,30; H, 6,51; N, 13,76.

5.187 ESQUEMA DE SÍNTESIS GENERAL B (como referencia)

15 Los siguientes compuestos se pueden realizar utilizando el esquema sintético B, descrito anteriormente en la sección 5.110.

5.187.1 1-(3-CLORO-4-(TRIFLUOROMETILTIO)FENIL)-3-((2-(2,6-DIOXOPIPERIDIN-3-IL)-1-OXOISOINDOLIN-5-IL)METIL)UREA

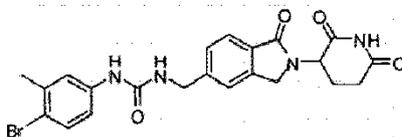
20



Utilizando el esquema de síntesis B, se puede preparar 1-(3-cloro-4-(trifluorometiltio)fenil)-3-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)urea a partir de 3-cloro-4-(trifluorometiltio)anilina.

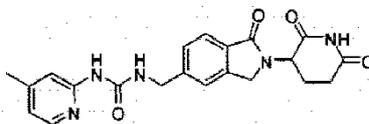
25

5.187.2 1-(4-BROMO-3-METILFENIL)-3-((2-(2,6-DIOXOPIPERIDIN-3-IL)-1-OXOISOINDOLIN-5-IL)METIL)UREA



30 Utilizando el esquema de síntesis B, se puede preparar 1-(4-bromo-3-metilfenil)-3-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)urea a partir de 4-bromo-3-metilaniлина.

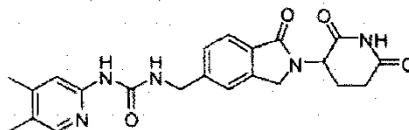
5.187.3 1-((2-(2,6-DIOXOPIPERIDIN-3-IL)-1-OXOISOINDOLIN-5-IL)METIL)-3-(4-METILPIRIDIN-2-IL)UREA



35

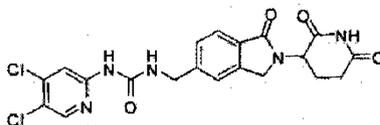
Utilizando el esquema de síntesis B, se puede preparar 1-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-3-(4-metilpiridin-2-il)urea a partir de 4-metilpiridin-2-amina.

40 5.187.4 1-(4,5-DIMETILPIRIDIN-2-IL)-3-((2-(2,6-DIOXOPIPERIDIN-3-IL)-1-OXOISOINDOLIN-5-IL)METIL)UREA



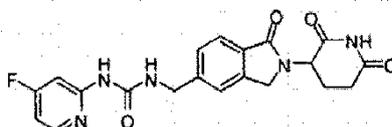
Utilizando el esquema de síntesis B, se puede preparar 1-(4,5-dimetilpiridin-2-il)-3-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)metil)urea a partir de 4,5-dimetilpiridin-2-amina.

5 **5.187.5 1-(4,5-DICLOROPIRIDIN-2-IL)-3-((2-(2,6-DIOXOPIPERIDIN-3-IL)-1-OXOISINDOLIN-5-IL)METIL)UREA**



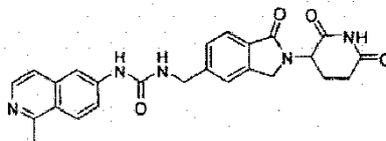
Utilizando el esquema de síntesis B, se puede preparar 1-(4,5-dicloropiridin-2-il)-3-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)metil)urea a partir de 4,5-dicloropiridin-2-amina.

15 **5.187.6 1-((2-(2,6-DIOXOPIPERIDIN-3-IL)-1-OXOISINDOLIN-5-IL)METIL)-3-(4-FLUOROPIRIDIN-2-IL)UREA**



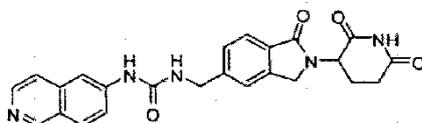
Utilizando el esquema de síntesis B, se puede preparar 1-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)metil)-3-(4-fluoropiridin-2-il)urea a partir de 4-fluoropiridin-2-amina.

20 **5.187.7 1-((2-(2,6-DIOXOPIPERIDIN-3-IL)-1-OXOISINDOLIN-5-IL)METIL)-3-(1-METILISOQUINOLIN-6-IL)UREA**



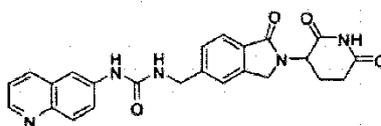
Utilizando el esquema de síntesis B, se puede preparar 1-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)metil)-3-(1-metilisoquinolin-6-il)urea a partir de 1-metilisoquinolin-6-amina.

25 **5.187.8 1-((2-(2,6-DIOXOPIPERIDIN-3-IL)-1-OXOISINDOLIN-5-IL)METIL)-3-(ISOQUINOLIN-6-IL)UREA**



Utilizando el esquema de síntesis B, se puede preparar 1-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)metil)-3-(isoquinolin-6-il)urea a partir de isoquinolin-6-amina.

30 **5.187.9 1-((2-(2,6-DIOXOPIPERIDIN-3-IL)-1-OXOISINDOLIN-5-IL)METIL)-3-(QUINOLIN-6-IL)UREA**

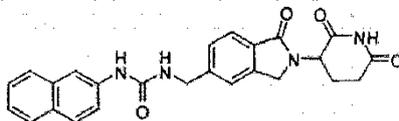


35

Utilizando el esquema de síntesis B, se puede preparar 1-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-3-(quinolin-6-il)urea a partir de quinolin-6-amina.

5.187.10 1-((2-(2,6-DIOXOPIPERIDIN-3-IL)-1-OXOISOINDOLIN-5-IL)METIL)-3-(NAFTALEN-2-IL)UREA

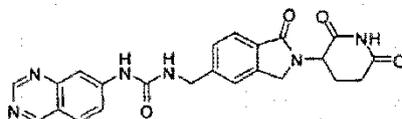
5



Utilizando el esquema de síntesis B, se puede preparar 1-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-3-(naftalen-2-il)urea a partir de naftalen-2-amina.

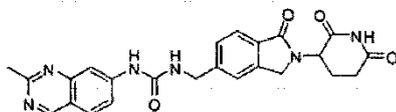
10

5.187.11 1-((2-(2,6-DIOXOPIPERIDIN-3-IL)-1-OXOISOINDOLIN-5-IL)METIL)-3-(QUINAZOLIN-7-IL)UREA



15 Utilizando el esquema de síntesis B, se puede preparar 1-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-3-(quinazolin-7-il)urea a partir de quinazolin-7-amina.

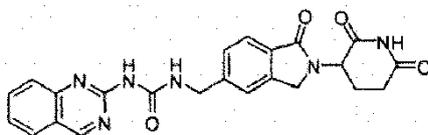
5.187.12 1-((2-(2,6-DIOXOPIPERIDIN-3-IL)-1-OXOISOINDOLIN-5-IL)METIL)-3-(2-METILQUINAZOLIN-7-IL)UREA



20

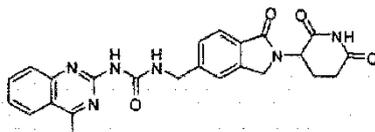
Utilizando el esquema de síntesis B, se puede preparar 1-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-3-(2-metilquinazolin-7-il)urea a partir de 2-metilquinazolin-7-amina.

25 5.187.13 1-((2-(2,6-DIOXOPIPERIDIN-3-IL)-1-OXOISOINDOLIN-5-IL)METIL)-3-(QUINAZOLIN-2-IL)UREA



30 Utilizando el esquema de síntesis B, se puede preparar 1-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-3-(quinazolin-2-il)urea a partir de quinazolin-2-amina.

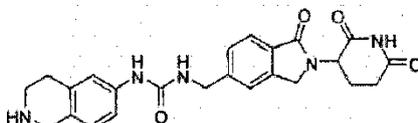
5.187.14 1-((2-(2,6-DIOXOPIPERIDIN-3-IL)-1-OXOISOINDOLIN-5-IL)METIL)-3-(4-METILQUINAZOLIN-2-IL)UREA



35

Utilizando el esquema de síntesis B, se puede preparar 1-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-3-(4-metilquinazolin-2-il)urea a partir de 4-metilquinazolin-2-amina.

5.187.15 1-((2-(2,6-DIOXOPIPERIDIN-3-IL)-1-OXOISOINDOLIN-5-IL)METIL)-3-(1,2,3,4-TETRAHIDROISOQUINOLIN-6-IL)UREA



5

Etapa 1: Utilizando el esquema de síntesis B, se puede preparar 6-(3-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)ureido)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de *tert*-butilo a partir de 6-amino-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de *tert*-butilo.

- 10 **Etapa 2:** Se trató una mezcla de 6-(3-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)ureido)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de *tert*-butilo (0,55 g, 1,0 mmol) en cloruro de metileno (100 mL) con HCl (5 mL de una solución 2N en éter dietílico) y se agitó a temperatura ambiente durante 48 horas. Se evaporó la mezcla al vacío y se trituró en acetato de etilo (10 mL), se filtró y se secó al vacío.

15 **5.188 ENSAYOS**

5.188.1 Ensayo de inhibición de TNF α en PMBC

- 20 Se obtuvieron células mononucleares de sangre periférica (PBMC) de donantes normales por Ficoll Hypaque (Pharmacia, Piscataway, NJ, EUA) centrifugación de densidad. Se cultivaron las células en RPMI 1640 (Life Technologies, Grand Island, NY, EUA) complementado con 10 % de AB+suero humano (Gemini Bio-products, Woodland, CA, EUA), L-glutamina 2 mM, 100 U/ml de penicilina y 100 μ g/ml de estreptomina (Life Technologies).

- 25 Se colocaron en placas PBMC (2×10^5 células) en placas de cultivo de tejido Costar de fondo plano de 96 pocillos (Corning, NY, EUA) por triplicado. Se estimularon las células con LPS (de *Salmonella abortus equi*, Sigma n.º de cat. L-1887, St. Louis, MO, EUA) con 1 ng/ml final sin o con compuestos. Se disolvieron los compuestos de la invención en DMSO (Sigma) y se realizaron diluciones adicionales en medio de cultivo inmediatamente después del uso. La concentración de DMSO final en todos los ensayos puede ser de aproximadamente 0,25 %. Se agregaron los compuestos a las células 1 hora antes de la estimulación con LPS. Después, se incubaron las células durante 18-20 horas a 37 °C en CO₂ al 5 %, y después se recogieron los sobrenadantes, se diluyeron con medio de cultivo y se sometieron a ensayo para detectar los niveles de TNF α mediante ELISA (Endogen, Boston, MA, EUA). Se calcularon los IC₅₀ utilizando regresión no lineal, respuesta a la dosis sigmoidea, limitando la parte superior al 100 % y la inferior al 0 %, lo que permite una pendiente variable (GraphPad Prism v3.02).

35 **5.188.2 Producción de IL-2 y MIP-3 α por linfocitos T**

- 40 En las PBMC, se eliminaron los monocitos adherentes colocando 1×10^8 PBMC en 10 ml de medio completo (RPMI 1640 complementado con suero bovino fetal inactivado con calor al 10 %, 2 mM de L-glutamina, 100 U/ml penicilina y 100 μ g/ml de estreptomina) por placa para cultivo de tejidos de 10 cm, en una incubadora a 37 °C, CO₂ al 5 % durante 30-60 minutos. Se enjuagó la placa con medio para eliminar todas las PBMC no adherentes. Se purificaron los linfocitos T mediante selección negativa utilizando el siguiente anticuerpo (Pharmingen) y mezcla Dynabead (Dyna) por cada 1×10^8 PBMC no adherente: 0,3 ml de microesferas de IgG antirratón de oveja, 15 μ l de anti-CD16, 15 μ l de anti-CD33, 15 μ l de anti-CD56, 0,23 ml de microesferas anti-CD19, 0,23 ml de microesferas anti-HLA clase II y 56 μ l de microesferas anti-CD14. Las células y la mezcla de microesferas/anticuerpo se giraron de extremo a extremo durante 45 30-60 minutos a 4°C. Se eliminaron los linfocitos T purificados de las microesferas utilizando un imán Dynal. El rendimiento típico fue de aproximadamente 50 % de linfocitos T, 87-95 % de CD3⁺ por citometría de flujo.

- 50 Se recubrieron placas de fondo plano de 96 pocillos de cultivo de tejido con anticuerpo anti-CD3 OKT3 a 5 μ g/ml en PBS, 100 μ l por pocillo, incubadas a 37 °C durante 3-6 horas, después se lavaron cuatro veces con medio completo 100 μ l/pocillo justo antes de agregar los linfocitos T. Se diluyeron los compuestos a 20 veces de final en una placa de 96 pocillos de cultivo de tejido de fondo redondo. Las concentraciones finales fueron de entre aproximadamente 10 μ M y aproximadamente 0,00064 μ M. Una solución madre 10 mM de compuestos de la invención se diluyó 1:50 en completo para la primera dilución 20x de 200 μ M en DMSO al 2 % y se diluyó en serie 1:5 en DMSO al 2 %. Se agregó el compuesto a 10 μ l por 200 μ l de cultivo, para dar una concentración final de DMSO del 0,1 %. Se incubaron los 55 cultivos a 37 °C, CO₂ al 5 % durante 2-3 días y se analizaron los sobrenadantes para IL-2 y MIP-3 α mediante ELISA (R&D Systems). Se normalizaron los niveles de IL-2 y MIP-3 α a la cantidad producida en presencia de una cantidad

de un compuesto de la invención, y se calcularon los EC₅₀ utilizando regresión no lineal, respuesta a la dosis sigmoidea, limitando la parte superior al 100 % y la inferior al 0 %, lo que permite una pendiente variable (GraphPad Prism v3.02).

5 **5.188.3 Ensayo de proliferación celular**

Se obtuvieron las líneas celulares Namalwa, MUTZ-5 y UT-7 de Deutsche Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen GmbH (Braunschweig, Alemania). Se obtuvo la línea celular KG-1 de la Colección de Cultivos Tipo de Estados Unidos (Manassas, VA, EUA). Se midió la proliferación celular indicada por incorporación de ³H-timidina en todas las líneas celulares del siguiente modo.

Se colocaron las células en placas de 96 pocillos a 6000 células por pocillo en el medio. Se pretrataron las células con compuestos a aproximadamente 100, 10, 1, 0,1, 0,01, 0,001, 0,0001 y 0 μM en una concentración final de DMSO a aproximadamente el 0,25 % por triplicado a 37 °C en una incubadora humidificada a CO₂ al 5 % durante 72 horas. Después se agregó un microcurie de ³H-timidina (Amersham) a cada pocillo, y se incubaron nuevamente las células a 37 °C en una incubadora humidificada a CO₂ al 5 % durante 6 horas. Se cosecharon las células en placas de filtro UniFilter GF/C (Perkin Elmer) utilizando un recolector de células (Tomtec) y se dejó que las placas se secan durante la noche. Se agregó Microscint 20 (Packard) (25 μl/pocillo) y se analizaron las placas en TopCount NXT (Packard). Se contó cada pocillo durante un minuto. Se calculó el porcentaje de inhibición de la proliferación celular promediando todos los triplicados y normalizando al control de DMSO (0 % de inhibición). Se analizó cada compuesto en cada línea celular en tres experimentos separados. Se calcularon los IC₅₀ finales utilizando regresión no lineal, respuesta a la dosis sigmoidea, limitando la parte superior al 100 % y la inferior al 0 %, lo que permite una pendiente variable. (GraphPad Prism v3.02).

25 **5.188.4 Inmunoprecipitación e inmunotransferencia**

Se trataron células Namalwa con DMSO o una cantidad de un compuesto de la invención durante 1 hora, después se estimularon con 10 U/ml de Epo (R&D Systems) durante 30 minutos. Se prepararon los lisados celulares y se inmunoprecipitaron con Ab de receptor Epo o se separaron inmediatamente mediante SDS-PAGE. Se sondearon las inmunotransferencias con Akt, fosfo-Akt (Ser473 o Thr308), fosfo-Gab1 (Y627), Gab1, IRS2, actina e IRF-1 Abs y se analizaron en un Storm 860 Imager utilizando el software ImageQuant (Molecular Dynamics),

5.188.5 Análisis de ciclo celular

Se trataron las células con DMSO o una cantidad de un compuesto de la invención durante la noche. La tinción con yoduro de propidio para el ciclo celular se realizó utilizando CycleTEST PLUS (Becton Dickinson) según el protocolo del fabricante. Después de la tinción, se analizaron las células mediante un citómetro de flujo FACSCalibur utilizando el software ModFit LT (Becton Dickinson).

40 **5.188.6 Análisis de apoptosis**

Se trataron las células con DMSO o una cantidad de un compuesto de la invención en diversos momentos, después se lavó con amortiguador de lavado de anexina-V (BD Biosciences). Se incubaron las células con proteína de unión de anexina-V y yoduro de propidio (BD Biosciences) durante 10 minutos. Se analizaron las muestras utilizando citometría de flujo.

5.188.7 Ensayo de luciferasa

Se transfectaron células Namalwa con 4 μg de AP1-luciferasa (Stratagene) cada 1 x 10⁶ células y 3 μl de reactivo Lipofectamina 2000 (Invitrogen) según las instrucciones del fabricante. Seis horas después de la transfección, se trataron las células con DMSO o una cantidad de un compuesto de la invención. Se evaluó la actividad de luciferasa utilizando amortiguador de lisis de luciferasa y sustrato (Promega) y se midió utilizando un luminómetro (Turner Designs).

55 **5.188.8 Detección de actividad antiproliferación**

La actividad de antiproliferación de los compuestos descritos en la presente se puede evaluar utilizando el siguiente protocolo ejemplar:

Día 1: Se sembraron las células en una placa de 96 pocillos con 50 ul/pocillo en FBS RPMI al 10 % (c/glutamina, sin pen-strip) durante la noche, con las siguientes células:

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

5 **Día 2:** Se diluyeron en serie los compuestos de 0,00001 µm~10 µm con 50 µl/pocillo (de 2x) y se agregaron a las placas por duplicado con control positivo relativo. Después, se incubaron las placas a 37 °C durante 72 horas.

Día 5: Se detectaron los resultados mediante el procedimiento CellTiter Glo. Se agregaron 100 µl/pocillo de reactivo CellTiter Glo a las placas y se incubaron durante 10 minutos a temperatura ambiente, y después se analizaron en el lector Top Count. El IC₅₀ de cada compuesto se basa en el resultado de dos experimentos individuales.

10

5.189 ENSAYO DE INHIBICIÓN DE TNFα (I)

En un experimento, se evaluó el efecto inhibidor de TNFα de determinados compuestos según un ensayo sustancialmente similar al descrito en 5.188.1 arriba.

15

Los compuestos analizados incluyeron los siguientes: 5-[(benzofuran-2-ilmetil)-amino]-metil]-2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-isoindol-1,3-diona; 3,4-dicloro-N-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-benzamida; éster hexílico de ácido [2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-carbámico; [2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-amida de ácido hexanoico; N-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-4-trifluorometoxibenzamida; [2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-amida de ácido tiofeno-2-carboxílico; N-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-4-metil-benzamida; éster terc-butílico de ácido 5-[[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-carbamoil]-pentanoico; ácido 5-[[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-carbamoil]-pentanoico; [2-[(3S)-3-metil-2,6-dioxo-piperidin-3-il]-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-amida de ácido hexanoico; [2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-amida de ácido heptanoico; 4-cloro-N-[2-[(3S)-3-metil-2,6-dioxo-piperidin-3-il]-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-benzamida; éster hexílico de ácido {2-[(3S)-3-metil-2,6-dioxo-piperidin-3-il]-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-carbámico; N-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-4-trifluorometoxi-benzamida; N-[2-[(3S)-3-metil-2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-4-trifluorometoxi-benzamida; [2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]amida de ácido furan-2-carboxílico; 2-(4-cloro-fenil)-N-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-acetamida; [2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-amida de ácido piridin-2-carboxílico; N-[2-[(3S)-3-metil-2,6-dioxo-piperidin-3-il]-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-4-trifluorometil-benzamida; N-[2-[(3S)-3-metil-2,6-dioxo-piperidin-3-il]-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-isonicotinamida; 4-fluoro-N-(2-[(3S)-3-metil-2,6-dioxo-piperidin-3-il]-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil)-benzamida; nicotinamida de N-[2-(3S)-3-metil-2,6-dioxo-piperidin-3-il]-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-6-trifluorometilo; [2-[(3S)-3-metil-2,6-dioxo-piperidin-3-il]-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-amida de ácido tiofeno-2-carboxílico; N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)metil)-4-(trifluorometil)benzamida; N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)metil)-4-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)benzamida; 4-bromo-N-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-benzamida; N-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]4-etil-benzamida; N-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-4-etoxi-benzamida; N-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-4-metanesulfonil-benzamida; N-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-4-iodo-benzamida; N-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-4-metilsulfanil-benzamida; N-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-4-etilsulfanil-benzamida; N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)metil)-2-(4-(trifluorometil)fenil)acetamida; 4-terc-butyl-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)metil)benzamida; 5-bromo-N-[[2-(3S)-3-metil-2,6-dioxopiperidin-3-il]-1,3-dioxoisoindolin-5-il]metil]picolinamida; N-[[2-(3S)-3-metil-2,6-dioxopiperidin-3-il]-1,3-dioxoisoindolin-5-il]metil]-4-(metilsulfonil)benzamida; 4-etil-N-[[2-(3S)-3-metil-2,6-dioxopiperidin-3-il]-1,3-dioxoisoindolin-5-il]metil]benzamida; N-[[2-(3S)-3-metil-2,6-dioxopiperidin-3-il]-1,3-dioxoisoindolin-5-il]metil]-4-(trifluorometil)benzamida; N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-4-(trifluorometil)benzamida; 4-etilsulfanil-N-[[2-(3S)-3-metil-2,6-dioxopiperidin-3-il]-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-benzamida; 4-etoxi-N-((2-(3S)-3-metil-2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil)-benzamida; 1-(3,4-dicloro-fenil)-3-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-urea; 1-(3,4-dimetil-fenil)-3-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-urea; 1-(3-cloro-4-metil-fenil)-3-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-urea; 1-[2-(2,6-Dioxo-piperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-3-hexil-urea; 1-(3-cloro-fenil)-3-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-urea; 1-(4-cloro-fenil)-3-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-urea; 1-(4-cloro-fenil)-3-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-urea; 1-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-3-

hexil-urea; 1-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-3-(4-metoxi-fenil)-urea; 1-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-3-(2-metoxifenil)-urea; 1-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-3-(4-trifluorometoxi-fenil)-urea; 1-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-3-naftalen-1-il-urea; 1-[2-(2,6-Dioxo-piperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-3-hexil-urea; 1-(4-cloro-3-metil-fenil)-3-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-urea; 1-(4-ciano-fenil)-3-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-urea; 1-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-3-p-tolil-urea; 1-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-3-m-tolil-urea; 1-butil-3-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-urea; 1-(4-cloro-fenil)-3-[2-(3S)-(3-metil-2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-urea; 1-hexil-3-[2-[(3S)-3-metil-2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-urea; y 1-[2-[(3S)-3-metil-2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-3-(4-trifluorometoxi-fenil)-urea.

Estos compuestos presentaron valores de IC₅₀ en el intervalo de 0,002 a 15 µM.

15 5.190 ENSAYO DE INHIBICIÓN DE TNFα (II)

En otro experimento, se evaluó el efecto inhibidor de TNFα de determinados compuestos según un ensayo sustancialmente similar al descrito en 5.188.1 arriba. Los compuestos analizados incluyeron los siguientes: N-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-4-trifluorometil-benzamida; N-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-6-trifluorometil-nicotinamida; N-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-3-trifluorometil-benzamida; 3,4-dicloro-N-[2-(3-metil-2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-benzamida; N-[2-(3-metil-2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-4-trifluorometoxi-benzamida; 2-(4-cloro-fenil)-N-[2-(3-metil-2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-acetamida; [2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-amida de ácido 5-metanosulfonil-piridin-2-carboxílico; [2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-amida de ácido 5-etilsulfanil-piridin-2-carboxílico; [2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-amida de ácido 5-etanosulfonil-piridin-2-carboxílico; [2-(3-metil-2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-amida de ácido 5-etanosulfonil-piridin-2-carboxílico; [2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-amida de ácido 5-etoxi-piridin-2-carboxílico; [2-(3-metil-2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-amida de ácido 5-etoxi-piridin-2-carboxílico; N-[2-(3-metil-2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-4-metilsulfanil-benzamida; [2-(3-metil-2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-amida de ácido 5-metilsulfanil-piridin-2-carboxílico; 6-etoxi-N-[2-(3-metil-2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-nicotinamida; 4-etanosulfonil-N-[2-(3-metil-2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-benzamida; N-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-4-etanosulfonil-benzamida; [2-(3-metil-2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-amida de ácido 6-etoxi-piridazina-3-carboxílico; [2-(3-metil-2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]amida de ácido 6-etilsulfanil-piridazina-3-carboxílico; N-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-2-(4-trifluorometilsulfanil-fenil)-acetamida; N-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-2-(4-trifluorometil-fenil)-acetamida; 3-cloro-N-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-4-metil-benzamida; 2-(3,4-dicloro-fenil)-N-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-acetamida; 4-cloro-N-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-benzamida; N-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-4-fluoro-benzamida; 3-cloro-N-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-benzamida; N-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-4-metanosulfonil-benzamida; N-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-4-etilsulfanil-benzamida; N-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-4-etanosulfonil-benzamida; 6-etoxi-piridazina-3-carboxílico ácido [2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-amida; N-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-6-etoxi-nicotinamida; N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2-(quinolin-6-il)acetamida; N-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-benzamida; N-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-4-etoxi-benzamida; 4-terc-butyl-N-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-benzamida; 1-(3,4-Diclorofenil)-3-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-urea; 1-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-3-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)urea; 1-(3-cloro-4-metil-fenil)-3-[2-(3-metil-2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-urea; 1-(4-terc-butyl-fenil)-3-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-urea; 1-(2-cloro-fenil)-3-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-urea; 1-(3-cloro-fenil)-3-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-urea; 1-(4-cloro-3-trifluorometil-fenil)-3-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-urea; 1-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-3-(4-trifluorometilsulfanil-fenil)-urea; 1-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-3-(4-metil-3-trifluorometil-fenil)-tiourea; 1-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-3-(4-trifluorometilsulfanil-fenil)-tiourea; 1-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-3-(4-etoxi-fenil)-urea; 1-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-

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

Estos compuestos presentaron valores de IC₅₀ en el intervalo de 0,0001 a 15 µM.

25

5.191 ENSAYO DE PRODUCCIÓN DE IL-2 (I)

En un experimento, se evaluó el efecto de la producción de IL-2 de determinados compuestos según un ensayo sustancialmente similar al descrito en 5.188.2 arriba.

30

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

55

Estos compuestos presentaron valores de EC₅₀ en el intervalo de 0,015 a 3 µM.

5.192 ENSAYO DE PRODUCCIÓN DE IL-2 (II)

En otro experimento, se evaluó el efecto de la producción de IL-2 de determinados compuestos según un ensayo

60

sustancialmente similar al descrito en 5.188.2 arriba.

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

25 Estos compuestos presentaron valores de EC₅₀ en el intervalo de 0,003 a 5 µM.

5.192 ACTIVIDAD ANTIPROLIFERATIVA CONTRA TUMOR DE PRÓSTATA (I)

En un experimento, se evaluó el efecto antiproliferativo de determinados compuestos utilizando células PC3 (tumor de próstata) según un ensayo de proliferación celular sustancialmente similar al descrito en 5.188.8 arriba.

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

45 Estos compuestos presentaron valores de IC₅₀ en el intervalo de 0,006-11 µM.

5.193 ACTIVIDAD ANTIPROLIFERATIVA CONTRA TUMOR DE PRÓSTATA (II)

En otro experimento, se evaluó el efecto antiproliferativo de determinados compuestos utilizando células PC3 (tumor de próstata) según un ensayo de proliferación celular sustancialmente similar al descrito en 5.188.8 arriba.

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

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

25

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

5.194 ACTIVIDAD ANTIPROLIFERATIVA CONTRA TUMOR DE COLON (I)

30 En un experimento, se evaluó el efecto antiproliferativo de determinados compuestos utilizando células Colo 205 (tumor de colon) según un ensayo de proliferación celular sustancialmente similar al descrito en 5.188.8 arriba.

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

Estos compuestos presentaron valores de IC₅₀ en el intervalo de 0,003 a 3,5 µM.

50 5.195 ACTIVIDAD ANTIPROLIFERATIVA CONTRA TUMOR DE COLON (II)

En otro experimento, se evaluó el efecto antiproliferativo de determinados compuestos utilizando células Colo 205 (tumor de colon) según un ensayo de proliferación celular sustancialmente similar al descrito en 5.188.8 arriba.

55 Los compuestos analizados incluyeron los siguientes: N-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-2-(4-trifluorometilsulfanil-fenil)-acetamida; N-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-2-(4-trifluorometil-fenil)-acetamida; 3-cloro-N-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-4-metil-benzamida; 2-(3,4-dicloro-fenil)-N-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-acetamida; N-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-4-etilsulfanil-benzamida; 4-terc-butil-N-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-benzamida; 1-(3,4-dicloro-fenil)-3-[2-(2,6-dioxo-

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

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

35

5.196 ACTIVIDAD ANTIPROLIFERATIVA CONTRA TUMOR DE PÁNCREAS (I)

En un experimento, se evaluó el efecto antiproliferativo de determinados compuestos utilizando células BxPC3 (tumor de páncreas) según un ensayo de proliferación celular sustancialmente similar al descrito en 5.188.8 arriba.

40

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

50

Estos compuestos presentaron valores de IC₅₀ en el intervalo de 0,01 a 10 µM.

55 5.197 ACTIVIDAD ANTIPROLIFERATIVA CONTRA TUMOR DE PÁNCREAS (II)

En otro experimento, se evaluó el efecto antiproliferativo de determinados compuestos utilizando células BxPC3 (tumor de páncreas) según un ensayo de proliferación celular sustancialmente similar al descrito en 5.188.8 arriba.

60 Los compuestos analizados incluyeron los siguientes: 3-cloro-N-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-

isoindol-5-ilmetil]-4-metil-benzamida; 2-(3,4-dicloro-fenil)-N-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-acetamida; N-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-4-etilsulfanil-benzamida; 4-terc-butyl-N-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-benzamida; 1-(3,4-dicloro-fenil)-3-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-urea; 1-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-3-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)urea; 1-(4-terc-butyl-fenil)-3-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-urea; 1-(2-cloro-fenil)-3-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-urea; 1-(3-cloro-fenil)-3-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-urea; 1-(4-cloro-3-trifluorometil-fenil)-3-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-urea; 1-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-3-(4-trifluorometilsulfanil-fenil)-urea; 1-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-3-(4-metil-3-trifluorometil-fenil)-tiourea; 1-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-3-(4-trifluorometilsulfanil-fenil)-tiourea; 1-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-3-(4-trifluorometoxi-fenil)-urea; 1-(3-cloro-4-metil-fenil)-3-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-tiourea; 1-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-3-(4-metoxi-fenil)-urea; 1-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-3-(4-fluoro-fenil)-urea; 1-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-3-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-urea; 1-(3,4-dimetil-fenil)-3-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-urea; 1-(3,5-dicloro-fenil)-3-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-urea; 1-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-3-fenil-urea; 1-(4-cloro-2-metil-fenil)-3-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-urea; 1-(3,4-dimetoxi-fenil)-3-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-urea; 1-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-urea; 1-(2,5-dicloro-fenil)-3-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-urea; 1-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-3-(4-metil-3-trifluorometil-fenil)-urea; 1-(5-cloro-2-metoxi-fenil)-3-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-urea; 1-(2-cloro-5-metil-fenil)-3-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-urea; 1-(5-cloro-2-metil-fenil)-3-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-urea; 1-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-3-(2,4,6-tricloro-fenil)-urea; 1-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-3-p-tolil-urea; 1-(4-bromo-fenil)-3-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-urea; 1-(2,4-dicloro-fenil)-3-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-urea; 1-(3-cloro-2-metil-fenil)-3-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-urea; 1-(2-cloro-5-trifluorometil-fenil)-3-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-urea; 1-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-3-(4-etil-fenil)-urea; y 1-(3,5-dimetil-fenil)-3-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-urea.

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

35 **5.198 ACTIVIDAD ANTIPROLIFERATIVA CONTRA TUMOR DE MAMA (I)**

En un experimento, se evaluó el efecto antiproliferativo de determinados compuestos utilizando células MDAMB321 (cáncer de mama) según un ensayo de proliferación celular sustancialmente similar al descrito en 5.188.8 arriba.

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

Estos compuestos presentaron valores de IC₅₀ en el intervalo de 0,0004 a 4,5 µM.

55 **5.199 ACTIVIDAD ANTIPROLIFERATIVA CONTRA TUMOR DE MAMA (II)**

En otro experimento, se evaluó el efecto antiproliferativo de determinados compuestos utilizando células MDAMB321 (cáncer de mama) según un ensayo de proliferación celular sustancialmente similar al descrito en 5.188.8 arriba.

60

Los compuestos analizados incluyeron los siguientes: N-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-2-(4-trifluorometilsulfanil-fenil)-acetamida; 3-cloro-N-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-4-metil-benzamida; 2-(3,4-dicloro-fenil)-N-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-acetamida; N-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-4-etilsulfanil-benzamida; 4-terc-butil-N-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-benzamida; 1-(3,4-dicloro-fenil)-3-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-urea; 1-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-3-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)urea; 1-(3-cloro-4-metil-fenil)-3-[2-(3-metil-2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-urea, 1-(4-terc-butil-fenil)-3-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-urea; 1-(2-cloro-fenil)-3-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-urea; 1-(3-cloro-fenil)-3-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-urea; 1-(4-cloro-3-trifluorometil-fenil)-3-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-urea; 1-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-3-(4-trifluorometilsulfanil-fenil)-urea; 1-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-3-(4-metil-3-trifluorometil-fenil)-tiourea; 1-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-3-(4-trifluorometilsulfanil-fenil)-tiourea; 1-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-3-(4-etoxi-fenil)-urea; 1-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-3-(4-trifluorometoxi-fenil)-urea; 1-(3-cloro-4-metil-fenil)-3-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-tiourea; 1-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-3-(4-metoxi-fenil)-urea; 1-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-3-(4-fluoro-fenil)-urea; 1-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-3-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-urea; 1-(3,4-dimetil-fenil)-3-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-urea; 1-(3,5-dicloro-fenil)-3-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-urea; 1-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-3-fenil-urea; 1-(4-cloro-2-metil-fenil)-3-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-urea; 1-(3,4-dimetoxi-fenil)-3-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-urea; 1-(2-cloro-6-metil-fenil)-3-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-urea; 1-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-3-naftalen-1-il-urea; 1-(2,5-dicloro-fenil)-3-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-urea; 1-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-3-(4-metil-3-trifluorometil-fenil)-urea; 1-(5-cloro-2-metoxi-fenil)-3-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-urea; 1-(2-cloro-5-metil-fenil)-3-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-urea; 1-(5-cloro-2-metil-fenil)-3-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-urea; 1-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-3-(2,4,6-tricloro-fenil)-urea; 1-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-3-p-tolil-urea; 1-(4-bromo-fenil)-3-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-urea; 1-(2,4-dicloro-fenil)-3-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-urea; 1-(3-cloro-2-metil-fenil)-3-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-urea; 1-(2-cloro-5-trifluorometil-fenil)-3-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-urea; 1-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-3-(4-etil-fenil)-urea; y 1-(3,5-dimetil-fenil)-3-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-urea.

Estos compuestos presentaron valores de IC₅₀ en el intervalo de 0,001 a 3 µM.

5.200 ACTIVIDAD ANTIPROLIFERATIVA ADICIONAL

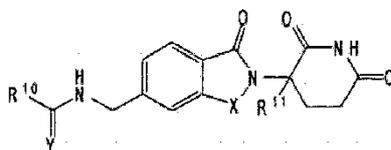
- 40 En otros experimentos, se evaluó el efecto antiproliferativo de determinados compuestos proporcionados en la presente utilizando células Namalwa, HN 5q, HT-1080, SK-MES-1 y PC-3 según un ensayo de proliferación celular sustancialmente similar al descrito en 5.188.3 arriba.
- 45 Los compuestos analizados presentaron valores de IC₅₀ en los intervalos de: entre 0,5 y 200 µM para las células Namalwa; entre 0,0001 y 10 µM para las células HN 5q; entre 0,01 y 20 µM para las células HT-1080; entre 0,001 y 30 µM para las células SK-MES-1; y entre 0,005 y 10 µM para las células PC-3. Estos resultados muestran que los compuestos proporcionados en la presente presentan un efecto antiproliferativo sobre diversas células de cáncer.
- 50 En otro experimento, se obtuvieron de ATCC dos líneas celulares de glioblastoma humano, T98G (glioblastoma multiforme; mutante p53) y U87MG (glioblastoma-astrocitoma de grado cerebral III; tipo salvaje p53) y dos líneas celulares de neuroblastoma humano, SH-SY5Y (derivado de sitio metastásico de médula ósea; trisomía de cromosoma 1q; MYCN amplificado) y SK-N-MC (derivado de sitio metastásico de área supraorbital; pseudodiploide con número de cromosomas modales de 46; tumorigénico en ratones lampiños). Estas líneas celulares crecieron; se congelaron
- 55 soluciones madre con número de pasaje bajo en nitrógeno líquido. Se reconstituyeron los compuestos en DMSO para obtener una solución madre 10 mM. Se colocaron en placas las células en placas de 96 pocillos a 5 x 10³ células/100 µl de medio por pocillo. Se dejó adherir las células durante la noche a 37 °C en una incubadora humidificada al 94 % con CO₂ al 5 %. Después de la incubación durante la noche, se trataron las células por triplicado con compuestos de CC principales a 100, 10, 0,1, 0,01, 0,001 y 0,0001 y 0 µM en una concentración final de DMSO al 0,1 % durante un
- 60 período de tratamiento de 72 horas. Se determinó la proliferación celular a través del ensayo de proliferación celular

de ^3H -timidina. Se calcularon los IC_{50} a partir de los datos transformados utilizando regresión no lineal, respuesta a la dosis sigmoidea utilizando GraphPad Prism v4.0.

Los compuestos analizados presentaron valores de IC_{50} en los intervalos de: entre 0,1 μM y aproximadamente 1 mM para células T98G; entre 0,05 y aproximadamente 150 μM para células U87MG; entre 0,0001 y 0,5 μM para SH-SY5Y; y entre 0,0001 y 0,1 μM para células SK-N-MC. Estos resultados también muestran que los compuestos proporcionados en la presente poseen actividad antiproliferativa contra diversas células de cáncer.

También se describen en la presente los siguientes ítems:

1. Un compuesto de fórmula (III):



(III)

o una sal, solvato, estereoisómero o profármaco farmacéuticamente aceptable de este, donde:

5

X es CH₂ o C=O;

Y es O o S;

R¹⁰ es:

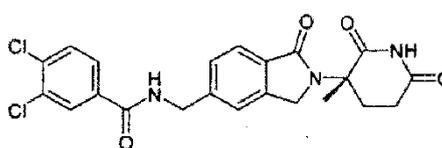
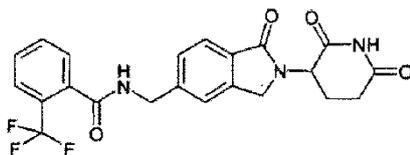
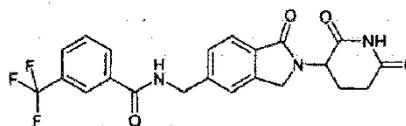
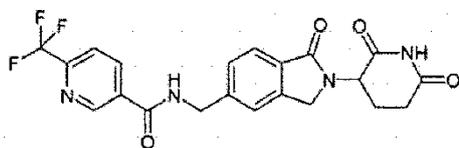
alquilo(C₁-C₁₀); alcoxi(C₁-C₁₀);

10 alquilo(C₀-C₁₀)-(heteroarilo o heterociclo de 5 a 10 miembros), donde dicho heteroarilo o heterociclo está opcionalmente sustituido con uno o más de: alquilo(C₁-C₆), este sustituido con uno o más halógenos; halógeno; oxo; alcoxi(C₁-C₆), este sustituido con uno o más halógenos; o -Z-alquilo(C₁-C₆), donde Z es S o SO₂, y donde dicho alquilo(C₁-C₆) puede estar opcionalmente sustituido con uno o más halógenos;

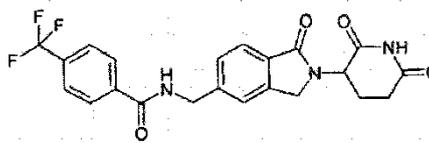
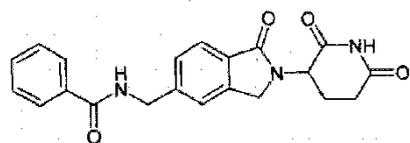
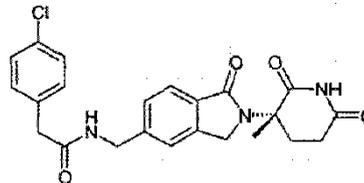
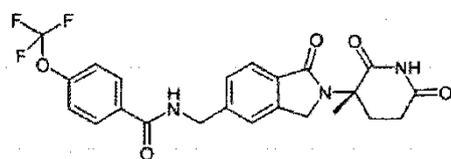
15 alquilo(C₀-C₁₀)-(arilo de 5 a 10 miembros), donde dicho arilo está opcionalmente sustituido con uno o más de: halógeno; alcoxi(C₁-C₆), este opcionalmente sustituido con uno o más halógenos; alquilo(C₁-C₆), este opcionalmente sustituido con uno o más halógenos; o -Z-alquilo(C₁-C₆), donde Z es S o SO₂, y donde dicho alquilo(C₁-C₆) puede estar opcionalmente sustituido con uno o más halógeno; o alquilo(C₁-C₆)-CO-O-R¹², donde R¹² es H o alquilo(C₁-C₆); y R¹¹ es H o alquilo(C₁-C₆).

20

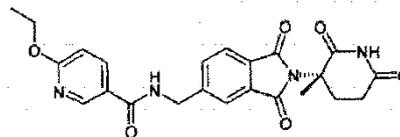
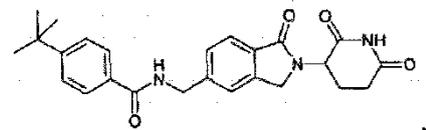
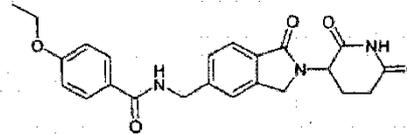
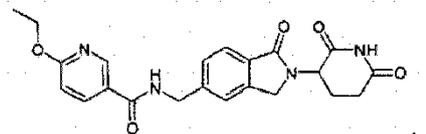
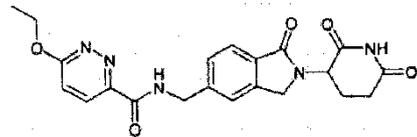
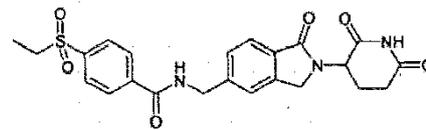
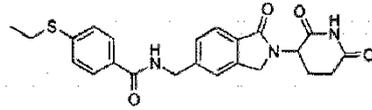
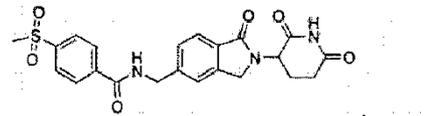
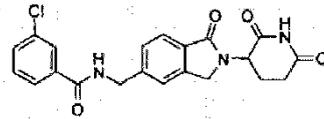
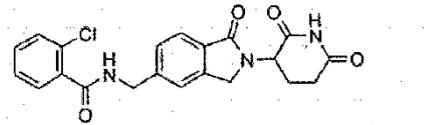
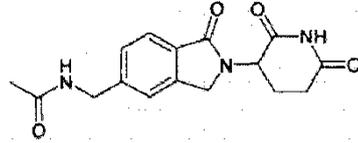
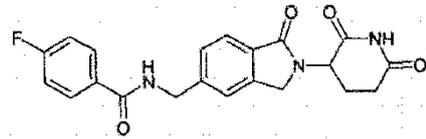
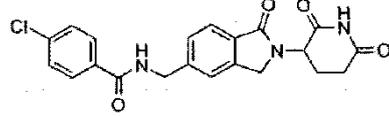
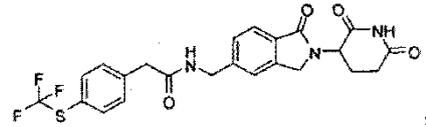
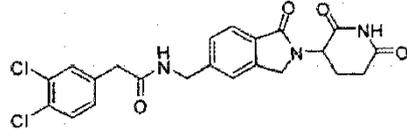
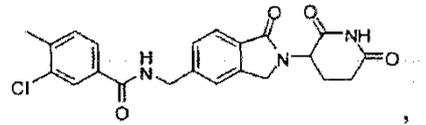
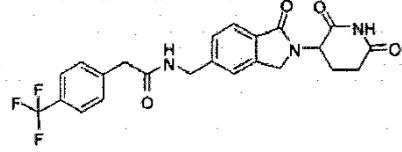
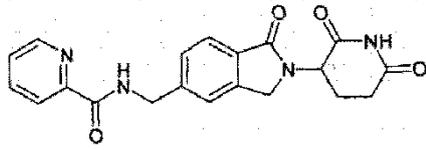
2. El compuesto del ítem 1, que es:

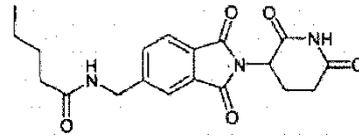
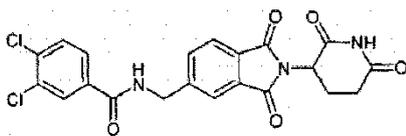
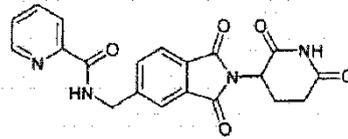
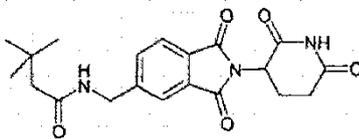
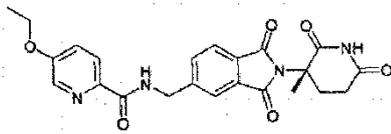
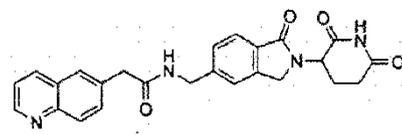
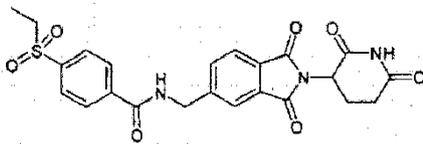
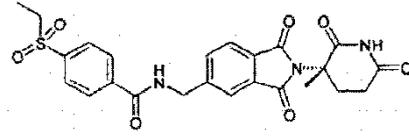
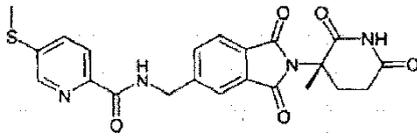
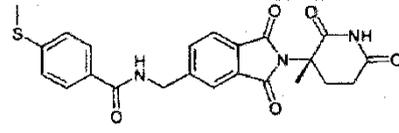
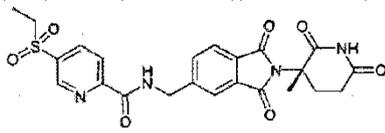
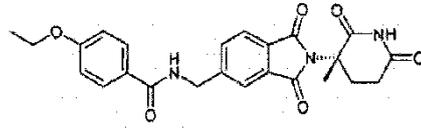
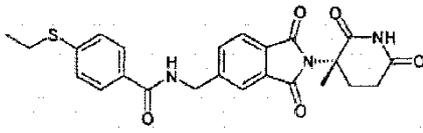
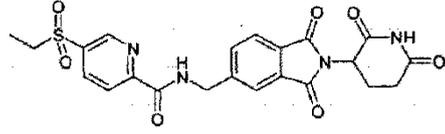
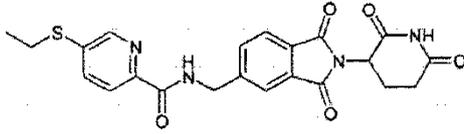
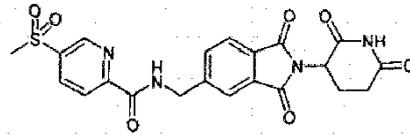
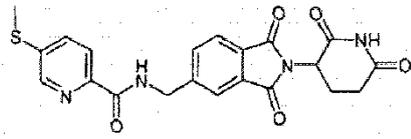


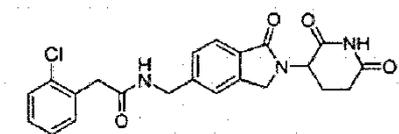
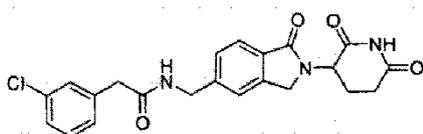
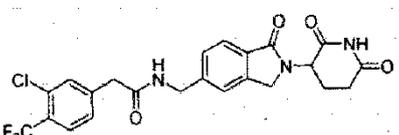
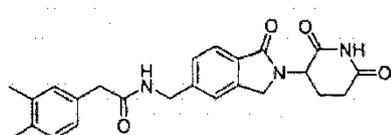
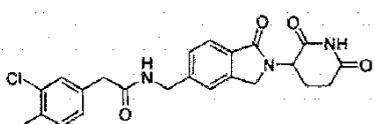
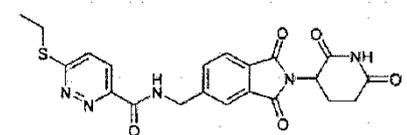
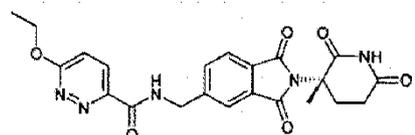
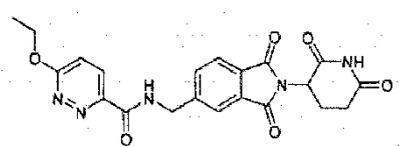
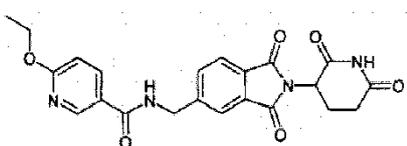
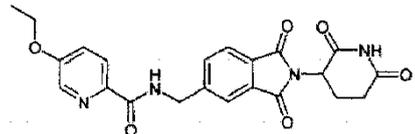
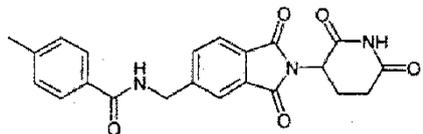
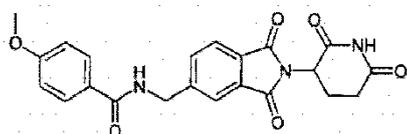
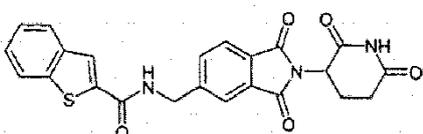
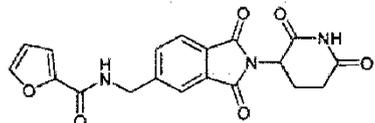
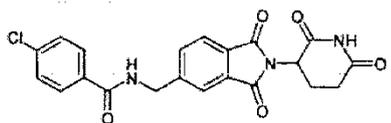
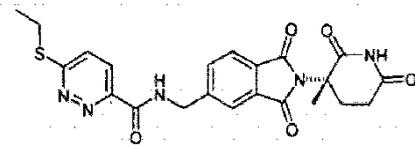
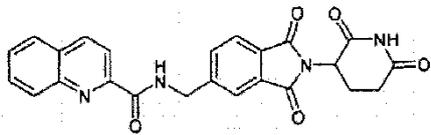
25

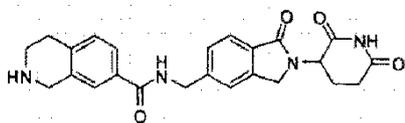
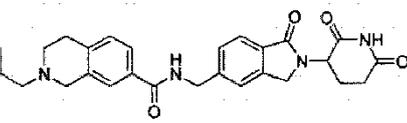
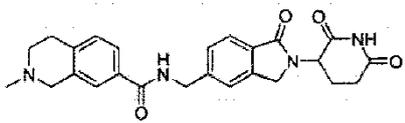
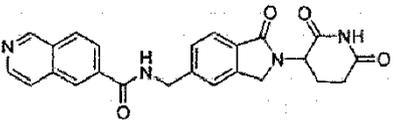
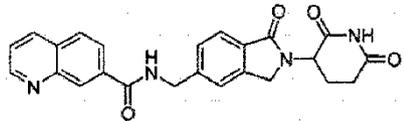
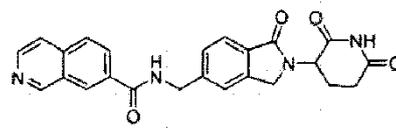
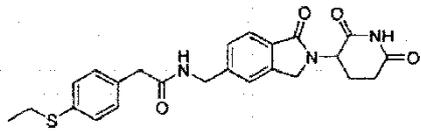
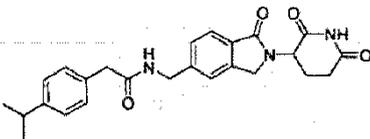
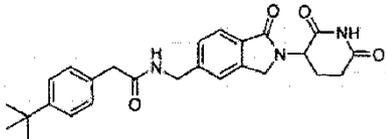
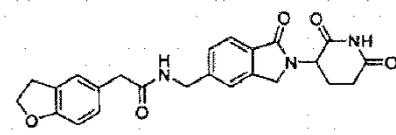
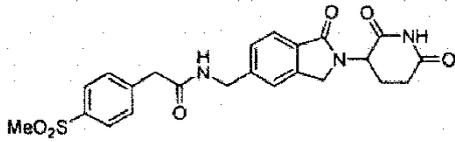
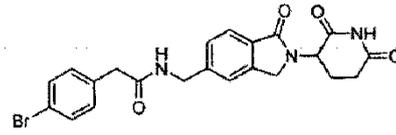
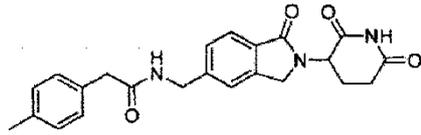
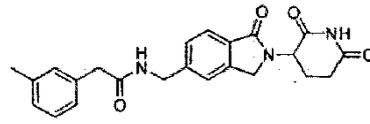
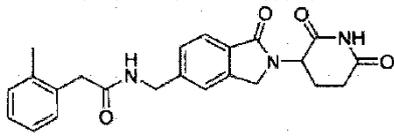


30







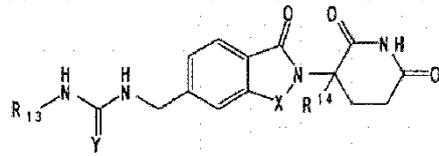


5

10

15

3. Un compuesto de fórmula (IV):



(IV)

o una sal, solvato, estereoisómero o profármaco farmacéuticamente aceptable de este, donde:

5 X es CH₂ o C=O;

Y es O o S;

R¹³ es:

alquilo(C₁-C₁₀); alcoxi(C₁-C₁₀);

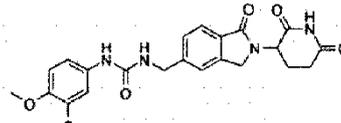
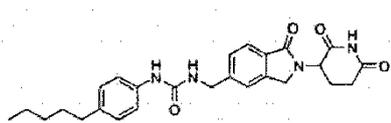
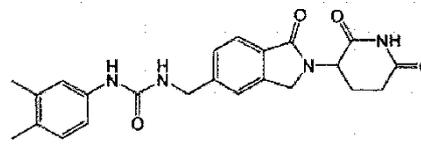
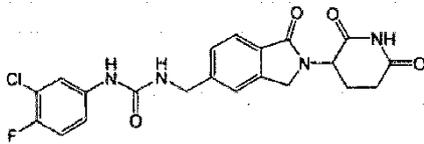
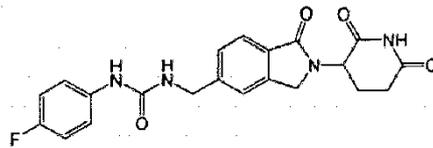
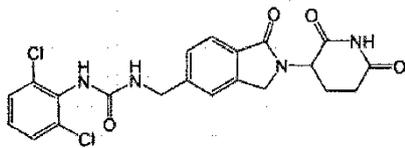
arilo o heteroarilo de 5 a 10 miembros, opcionalmente sustituido con uno o más de: halógeno; ciano; alquilendioxi(C₁-

10 C₆); alcoxi(C₁-C₆), este opcionalmente sustituido con uno o más halógenos; alquilo(C₁-C₆), este opcionalmente sustituido con uno o más halógenos; o alquilitio(C₁-C₆), este opcionalmente sustituido con uno o más halógenos; y

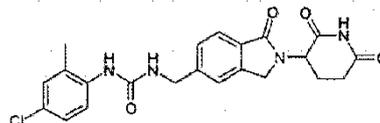
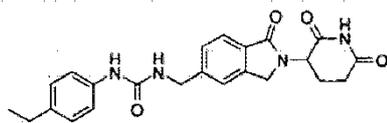
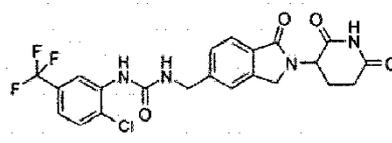
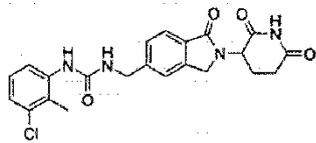
R¹⁴ es H o alquilo(C₁-C₆).

4. El compuesto del ítem 3, que es:

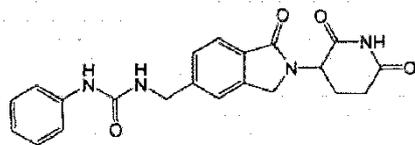
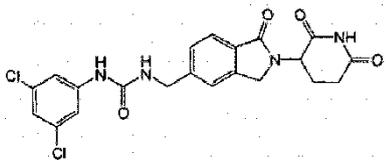
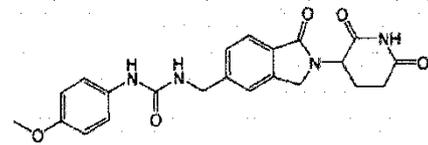
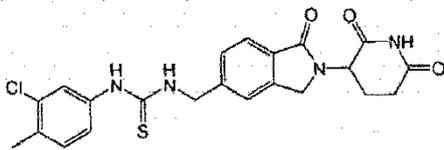
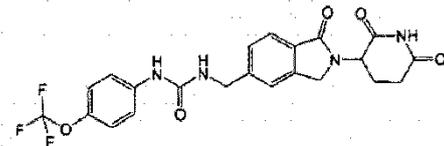
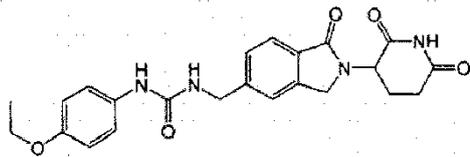
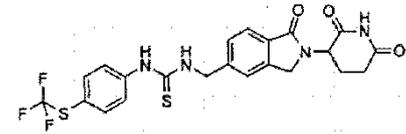
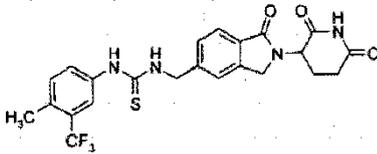
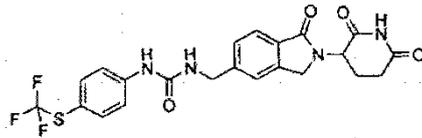
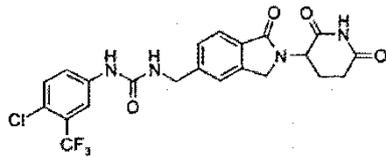
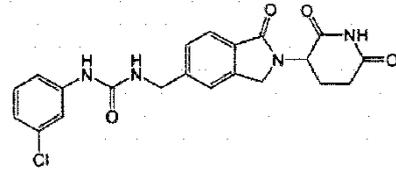
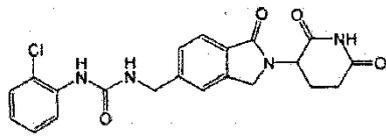
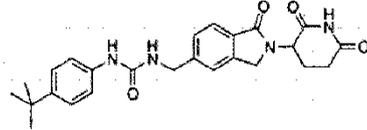
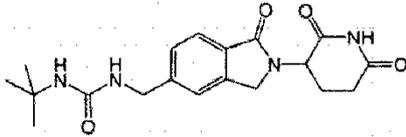
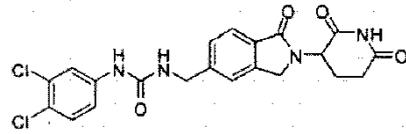
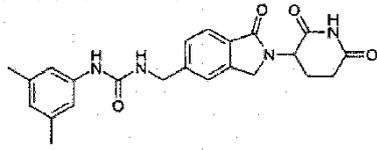
15

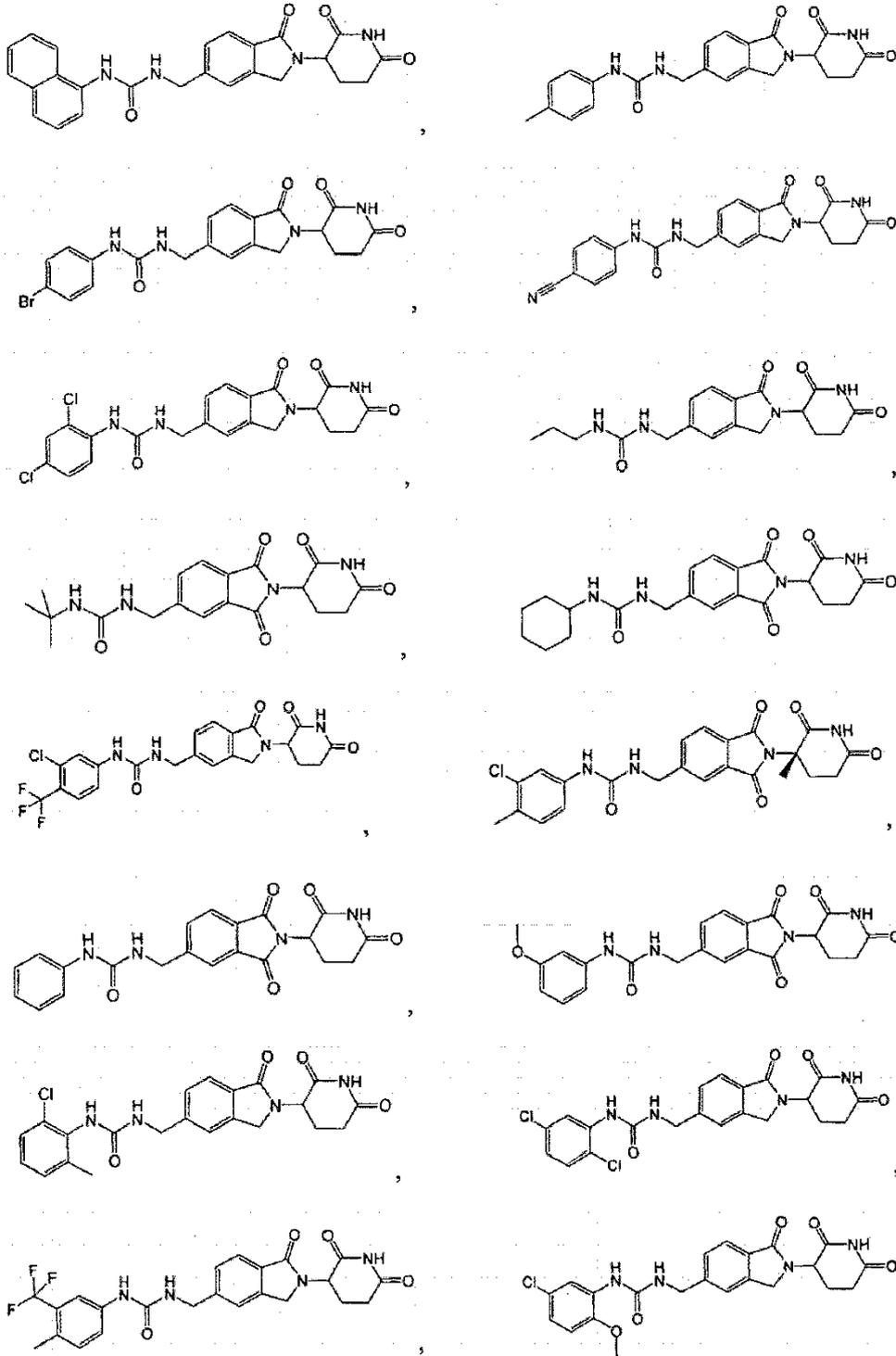


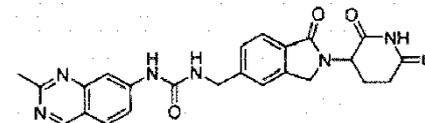
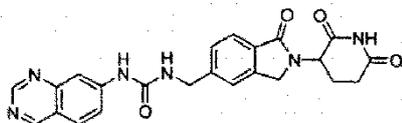
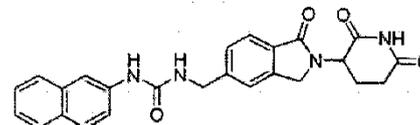
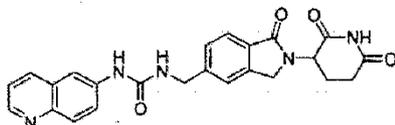
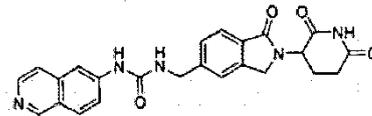
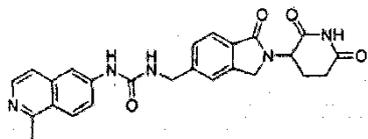
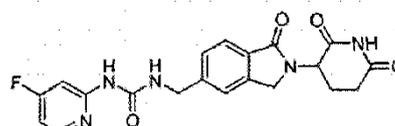
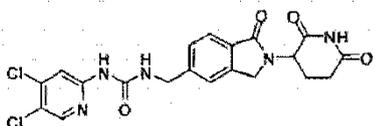
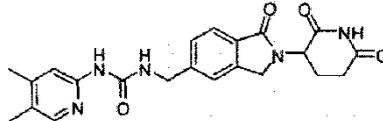
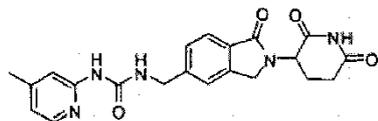
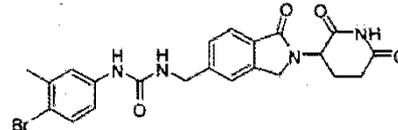
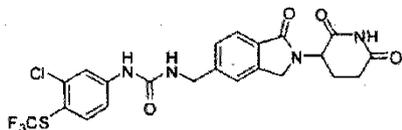
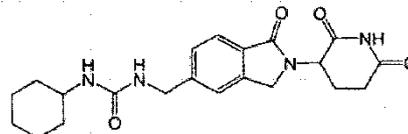
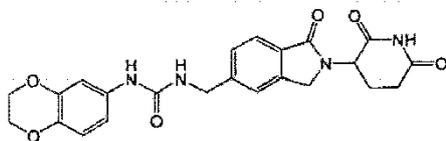
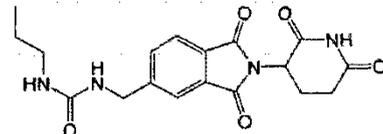
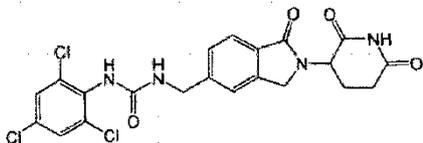
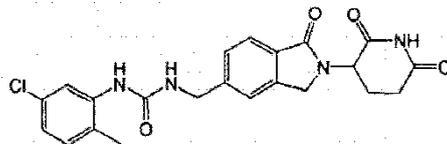
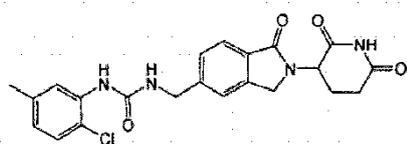
20

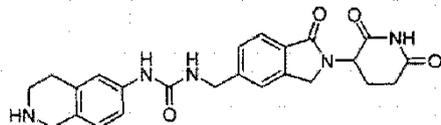
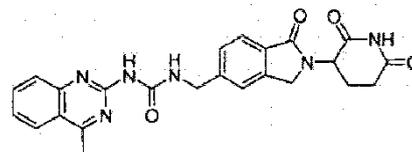
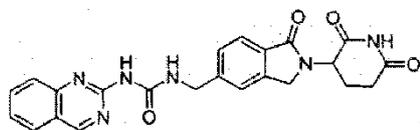


25









- 5 5. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto del ítem 1 o 3.
6. Un procedimiento para tratar, controlar o prevenir una enfermedad o un trastorno que comprende administrarle a un paciente que necesita dicho tratamiento, control o prevención una cantidad terapéutica o profilácticamente efectiva de un compuesto del ítem 1 o 3, donde la enfermedad o el trastorno es el cáncer, un trastorno asociado con la angiogénesis, dolor, degeneración macular o un síndrome relacionado, una enfermedad de la piel, un trastorno pulmonar, un trastorno relacionado con el asbesto, una enfermedad parasitaria, un trastorno por inmunodeficiencia, un trastorno del SNC, una lesión del SNC, aterosclerosis o un trastorno relacionado, sueño disfuncional o un trastorno relacionado, hemoglobinopatía o un trastorno relacionado, o un trastorno relacionado con TNF α .
- 10 7. El procedimiento del ítem 6, donde el cáncer es mieloma múltiple, leucemia o linfoma.
- 15 8. El procedimiento del ítem 6, donde el trastorno asociado con la angiogénesis es endometriosis, enfermedad de Crohn, insuficiencia cardíaca, insuficiencia cardíaca avanzada, deterioro renal, endotoxemia, síndrome de shock tóxico, osteoartritis, replicación retroviral, desgaste, meningitis, fibrosis, hipercalcemia, apoplejía, shock circulatorio, periodontitis, gingivitis, anemia macrocítica, anemia refractaria o síndrome de eliminación de 5-q.
- 20 9. El procedimiento del ítem 6, donde el dolor es dolor nociceptivo, dolor neuropático, dolor visceral, migraña, dolor de cabeza o dolor posoperatorio.
- 25 10. El procedimiento del ítem 9, donde el dolor neuropático es síndrome de dolor regional complejo, distrofia o neuropatía diabética.
- 30 11. El procedimiento del ítem 6, donde la degeneración macular o un síndrome relacionado es degeneración macular atrófica, degeneración macular exudativa, maculopatía relacionada con la edad, neovascularización coroidal, desprendimiento de epitelio de pigmento retiniano o atrofia del epitelio del pigmento retiniano.
- 35 12. El procedimiento del ítem 6, donde la enfermedad de la piel es queratosis.
13. El procedimiento del ítem 6, donde el trastorno pulmonar es hipertensión pulmonar, hipertensión pulmonar idiopática o enfermedad pulmonar obstructiva crónica.
- 40 14. El procedimiento del ítem 6, donde la enfermedad parasitaria es malaria, babesiosis, leishmaniosis, queratitis o esquistosomiasis.
- 45 15. El procedimiento del ítem 6, donde el trastorno por inmunodeficiencia es deficiencia de anticuerpos, deficiencia de inmunoglobulina, ataxia-tenlangiectasia, síndrome de linfocito desnudo, disgenesia reticular, hipogammaglobulinemia, agammaglobulinemia unida a X, síndrome de Wiscott-Aldrich o inmunodeficiencia combinada grave unida a X.
16. El procedimiento del ítem 6, donde el trastorno del SNC es esclerosis lateral amiotrófica, mal de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, esclerosis múltiple o síndrome de Tourette.
17. El procedimiento del ítem 6, donde el trastorno relacionado con el TNF α es artritis, síndrome de injerto

contra huésped, inflamación, enfermedad inflamatoria pulmonar crónica, lesión por reperfusión, infarto de miocardio, shock séptico, psoriasis, insuficiencia cardíaca congestiva, caquexia o asma.

18. El procedimiento del ítem 6, que además comprende la administración de uno o más agentes activos
5 adicionales.

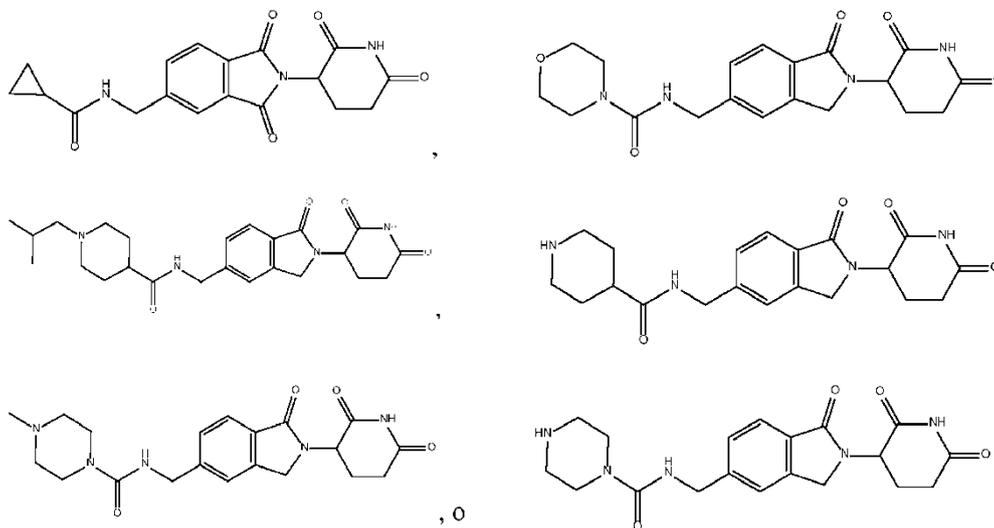
19. El procedimiento del ítem 6, donde el compuesto, o una sal, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable de este, se administra por vía oral o parenteral.

10 20. Una forma de dosificación unitaria única que comprende un compuesto del ítem 1 o 3.

21. La forma de dosificación unitaria única del ítem 20, que es adecuada para administración oral o parenteral.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que tiene la fórmula:



2. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la reivindicación 1.

3. Un compuesto conforme se define en la reivindicación 1 o una composición farmacéutica de la reivindicación 2 para utilizar en un procedimiento para tratar, controlar o prevenir el cáncer, un trastorno asociado con la angiogénesis, dolor, degeneración macular o un síndrome relacionado, una enfermedad de la piel, un trastorno pulmonar, un trastorno relacionado con el asbesto, una enfermedad parasitaria, un trastorno por inmunodeficiencia, un trastorno del SNC, una lesión del SNC, aterosclerosis o un trastorno relacionado, sueño disfuncional o un trastorno relacionado, hemoglobinopatía o un trastorno relacionado, o un trastorno relacionado con TNF α .

4. El compuesto o la composición farmacéutica para uso de la reivindicación 3, donde el cáncer es mieloma múltiple, leucemia o linfoma.

5. El compuesto o la composición farmacéutica para uso de la reivindicación 3, donde el trastorno asociado con la angiogénesis es endometriosis, enfermedad de Crohn, insuficiencia cardíaca, insuficiencia cardíaca avanzada, deterioro renal, endotoxemia, síndrome de shock tóxico, osteoartritis, replicación retroviral, desgaste, meningitis, fibrosis, hipercalcemia, apoplejía, shock circulatorio, periodontitis, gingivitis, anemia macrocítica, anemia refractaria o síndrome de eliminación de 5-q;

o donde el dolor es dolor nociceptivo, dolor neuropático, dolor visceral, migraña, dolor de cabeza o dolor posoperatorio, opcionalmente donde el dolor neuropático es síndrome de dolor regional complejo, distrofia o neuropatía diabética; o

donde la degeneración macular o un síndrome relacionado es degeneración macular atrófica, degeneración macular exudativa, maculopatía relacionada con la edad, neovascularización coroidea, desprendimiento de epitelio de pigmento retiniano o atrofia del epitelio del pigmento retiniano; o

donde la enfermedad de la piel es queratosis; o

donde el trastorno pulmonar es hipertensión pulmonar, hipertensión pulmonar idiopática o enfermedad pulmonar obstructiva crónica; o

donde la enfermedad parasitaria es malaria, babesiosis, leishmaniosis, queratitis o esquistosomiasis; o

donde el trastorno por inmunodeficiencia es deficiencia de anticuerpos, deficiencia de inmunoglobulina, ataxia-telangiectasia, síndrome de linfocito desnudo, disgenesia reticular, hipogammaglobulinemia, agammaglobulinemia unida a X, síndrome de Wiscott-Aldrich o inmunodeficiencia combinada grave unida a X; o

donde el trastorno del SNC es esclerosis lateral amiotrófica, mal de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, esclerosis múltiple o síndrome de Tourette; o

5 donde el trastorno relacionado con el TNF α es artritis, síndrome de injerto contra huésped, inflamación, enfermedad inflamatoria pulmonar crónica, lesión por reperfusión, infarto de miocardio, shock séptico, psoriasis, insuficiencia cardíaca congestiva, caquexia o asma.

6. El compuesto o la composición farmacéutica para uso en la reivindicación 3, que se prepara para administrarse junto con uno o más agentes activos adicionales.
- 10 7. El compuesto o la composición farmacéutica para uso en la reivindicación 3, que se prepara para administrarse por vía oral o parenteral.
8. Una forma de dosificación unitaria única que comprende un compuesto de la reivindicación 1.
- 15 9. La forma de dosificación unitaria única de la reivindicación 8, que es adecuada para administración oral o parenteral.
10. Un compuesto tal como se define en la reivindicación 1 para uso como un medicamento.
- 20