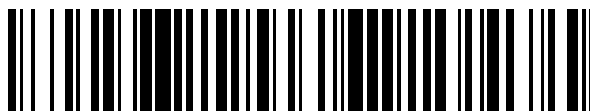


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 755 748**

51 Int. Cl.:

C07D 401/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **26.07.2013** **PCT/US2013/052292**

87 Fecha y número de publicación internacional: **30.01.2014** **WO14018866**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.07.2013** **E 13747572 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.09.2019** **EP 2877462**

54 Título: **Procedimientos para preparar compuestos de isoindolin-1,3-diona**

30 Prioridad:

27.07.2012 US 201261676759 P

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

23.04.2020

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

TRAVERSE, JOHN, F.;
FEIGELSON, GREGG, BRIAN;
RUCHELMAN, ALEXANDER, L.;
LIU, JIHONG;
LIU, HONGFENG;
MA, CHENGJUN;
LIU, DANYANG y
ZHANG, STEVEN

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 755 748 T3

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

DESCRIPCIÓN

Procedimientos para preparar compuestos de isoindolin-1,3-diona

I. Referencia cruzada a solicitud relacionada

Esta solicitud reclama la prioridad de la solicitud provisional estadounidense n.º 61/676.759, presentada el 27 de julio de 2012;

II. Campo

En el presente documento se proporcionan procedimientos para preparar un compuesto de isoindolin-1,3-diona, o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo; o una sal, solvato, hidrato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo.

III. Antecedentes

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

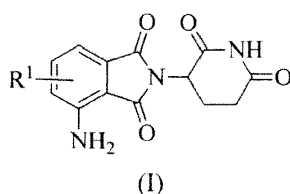
Una variedad de otras enfermedades y trastornos también se asocian con o se caracterizan por angiogénesis no deseada. Por ejemplo, se ha implicado la angiogénesis potenciada o no regulada en un número de enfermedades y afecciones médicas, que incluyen, pero no limitadas a, enfermedades neovasculares oculares, enfermedades neovasculares coroidea, enfermedades neovasculares de la retina, rubeosis (neovascularización del ángulo), enfermedades virales, enfermedades genéticas, enfermedades inflamatorias, enfermedades alérgicas y enfermedades autoinmunes. Los ejemplos de tales enfermedades y afecciones incluyen, pero no se limitan a, retinopatía diabética, retinopatía del prematuro, rechazo de injerto corneal, glaucoma neovascular, fibroplasia retrolental, artritis y vitreoretinopatía proliferativa.

Se ha informado que determinados compuestos de isoindol-1,3-diona, por ejemplo 4-amino-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il) isoindolin-1,3-diona son capaces de controlar la angiogénesis o inhibir la producción de TNF- α , y son útiles en el tratamiento y prevención de diversas enfermedades y afecciones. Véase la patente estadounidense n.º 5.635.517.

Se han descrito procedimientos para preparar determinados compuestos de isoindolin-1,3-diona, por ejemplo, en las patentes estadounidense n.ºs 5.635.517; 6.395.754; 8.012.997; y 7.994.327; todavía existe la necesidad de procedimientos eficaces para preparar compuestos de isoindolin-1,3-diona.

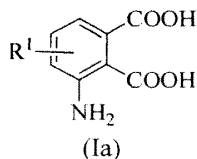
IV. Compendio

En el presente documento se proporciona un procedimiento para preparar un compuesto de Fórmula I:



o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo; o una sal, solvato, hidrato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo;

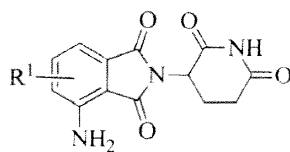
que comprende la etapa de hacer reaccionar un compuesto de Fórmula Ia:



con 3-aminopiperidin-2,6-diona, o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo; o una sal del mismo; para formar el compuesto de Fórmula I;

en donde R¹ es hidrógeno, hidroxilo u -OR^{1a}; y R^{1a} es un grupo protector de hidroxilo.

En el presente documento también se proporciona un procedimiento para preparar un compuesto de Fórmula I:

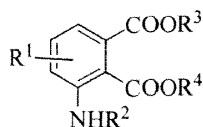


(I)

o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo; o una sal, solvato, hidrato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo;

que comprende las etapas de:

- 5 (i) hacer reaccionar un compuesto de Fórmula IIa:

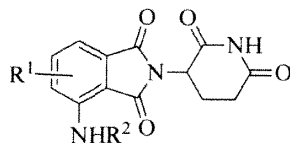


(IIa)

en donde:

R² es un grupo protector de amino; y

- 10 R³ y R⁴ son cada uno independientemente hidrógeno o un grupo protector de carboxilo; con 3-aminopiperidin-2,6-diona, o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo; o una sal del mismo; para formar un compuesto de Fórmula II:



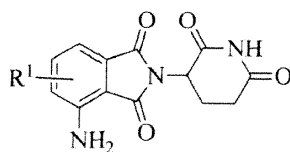
(II)

o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo; y

- (ii) desproteger el compuesto de Fórmula II para formar el compuesto de Fórmula I;

- 15 en donde R¹ es hidrógeno, hidroxilo u -OR¹ᵃ; y R¹ᵃ es un grupo protector de hidroxilo.

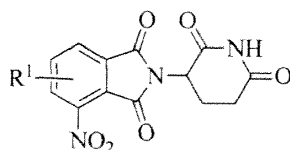
Además, en el presente documento se proporciona un procedimiento para preparar un compuesto de Fórmula I:



(I)

o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo; o una sal, solvato, hidrato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo;

- 20 que comprende la etapa de reducir un compuesto de Fórmula III:

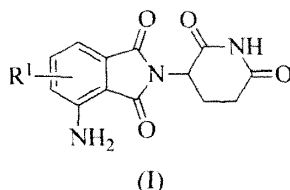


(III)

para formar el compuesto de Fórmula I;

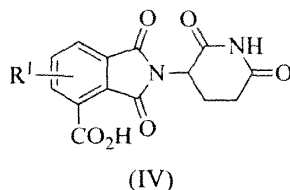
en donde R^1 es hidroxilo o $-OR^{1a}$; y R^{1a} es un grupo protector de hidroxilo.

Además, en el presente documento se proporciona un procedimiento para preparar un compuesto de Fórmula I:



o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo; o una sal, solvato, hidrato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo;

que comprende la etapa de convertir el grupo carboxilo de un compuesto de Fórmula IV:



a un grupo amino, para formar así el compuesto de Fórmula I;

en donde R^1 es hidrógeno, hidroxilo u $-OR^{1a}$; y R^{1a} es un grupo protector de hidroxilo.

La presente invención se refiere a los siguientes procedimientos:

Procedimiento 1: Un procedimiento para preparar un compuesto de Fórmula I (tal como se definió anteriormente) o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo, o una sal, solvato, hidrato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo, que comprende la etapa de hacer reaccionar un compuesto de Fórmula Ia (tal como se definió anteriormente) con 3-aminopiperidin-2,6-diona, o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo, o una sal del mismo, para formar el compuesto de Fórmula I, en donde R^1 es hidroxilo.

Procedimiento 2: Un procedimiento para preparar un compuesto de Fórmula I (tal como se definió anteriormente) o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo, o una sal, solvato, hidrato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo, que comprende la etapa de (i) hacer reaccionar un compuesto de Fórmula IIa (tal como se definió anteriormente) con 3-aminopiperidin-2,6-diona, o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo, o una sal del mismo, para formar un compuesto de Fórmula II (tal como se definió anteriormente), y (ii) desproteger el compuesto de Fórmula II para formar el compuesto de Fórmula I, en donde R^1 es hidroxilo.

Procedimiento 3: Un procedimiento para preparar un compuesto de Fórmula I (tal como se definió anteriormente) o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo, o una sal, solvato, hidrato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo, que comprende la etapa de hacer reaccionar un compuesto de Fórmula III (tal como se definió anteriormente) mediante hidrogenación catalítica para formar el compuesto de Fórmula I, en donde R^1 es hidroxilo.

V. Descripción detallada

A menos que se defina de otro modo, todos los términos técnicos y científicos utilizados en el presente documento tienen el mismo significado que los entendidos comúnmente por un experto en la técnica.

A. Definiciones

Para facilitar la comprensión de la descripción expuesta en el presente documento, se definen a continuación varios términos. Generalmente, la nomenclatura utilizada en el presente documento y los procedimientos de laboratorio en química orgánica descritos en el presente documento son los bien conocidos y comúnmente empleados en la técnica.

Los términos "procedimiento" y "método" se usan indistintamente para referirse a un método descrito en el presente documento para una preparación de compuesto. La descripción también abarca modificaciones a los procedimientos y métodos descritos en el presente documento (por ejemplo, productos de partida, reactivos, grupos protectores, disolventes, temperaturas, tiempos de reacción y/o purificación) que son bien conocidos por los expertos en la técnica comunes.

Los términos "añadir", "hacer reaccionar" y "mezclar" se usan indistintamente para referirse a poner en contacto un reactante, reactivo, disolvente, catalizador, o un grupo reactivo con otro reactante, reactivo, disolvente, catalizador, o grupo reactivo. A menos que se especifique de otro modo, los reactantes, reactivos, disolventes, catalizadores y

grupos reactivos pueden añadirse individualmente, simultáneamente o por separado, y/o pueden añadirse en cualquier orden a menos que se especifique específicamente. Pueden añadirse en presencia o ausencia de calor, y opcionalmente pueden añadirse bajo una atmósfera inerte (por ejemplo, N₂ o Ar). En determinadas realizaciones, el término "hacer reaccionar" también puede referirse a formación *in situ* o reacción intramolecular donde los grupos reactivos están en la misma molécula.

El término "proteger" o "protección" se refiere a poner en contacto un grupo funcional, tal como un grupo amino, un grupo hidroxilo y un grupo carboxilo, con un reactivo para formar un grupo protector en ese grupo funcional.

El término "desproteger" o "desprotección" se refiere a un procedimiento de restauración de un grupo funcional, tal como un grupo amino, un grupo hidroxilo y un grupo carboxilo, en un compuesto eliminando un grupo protector en ese grupo funcional.

El término "grupo protector de amino" se refiere a un grupo protector adecuado para evitar reacciones no deseadas en un grupo amino. Los ejemplos de grupos protectores de amino incluyen, pero no se limitan a, formilo, acetilo (Ac), trifluoroacetilo, nitrofenilacetilo, benzoilo (Bz), metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, *tert*-butoxicarbonilo (Boc), 1-metil-1-(4-bifenilil)-etoxicarbonilo (Bpoc), aliloxicarbonilo (Alloc), benciloxicarbonilo (Cbz), *p*-metoxibencilcarbonilo (Moz), 9-fluorenilmetoxicarbonilo (Fmoc), 2-trimetilsililetoxicarbonilo (Teoc), tosilo (Ts) y nitrobenenosulfonilo. Se describen ejemplos adicionales de grupos protectores de amino en Greene's Protective Groups in Organic Synthesis, 4ª edición, John Wiley & Sons, Nueva York, 2007.

El término "grupo protector de carboxilo" se refiere a un grupo protector adecuado para evitar reacciones no deseadas en un grupo carboxilo. Los ejemplos de grupos protectores de carboxilo incluyen, pero no se limitan a, metilo, 9-fluorenilmetilo, metoximetilo, metiltiommetilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrofuranilo, metoxietoximetilo, 2-(trimetilsilil)etoximetilo, benciloximetilo, etilo, 2,2,2-tricloroetilo, 2-(trimetilsilil)etilo, 2-metiltioetilo, *t*-butilo (*t*Bu), ciclopentilo, ciclohexilo, alilo, cinamilo, fenilo, bencilo (Bn), trifenilmetilo (tritilo), difenilmetilo, trimetilsililo, trietilsililo, *t*-butildimetilsililo, fenildimetilsililo y di-*t*-butildimetilsililo. Se describen ejemplos adicionales de grupos protectores de carboxilo en Greene's Protective Groups in Organic Synthesis, 4ª edición, John Wiley & Sons, Nueva York, 2007.

El término "grupo protector de hidroxilo" se refiere a un grupo protector adecuado para evitar reacciones no deseadas en un grupo hidroxilo. Los ejemplos de grupos protectores de hidroxilo incluyen, pero no se limitan a, alilo, metilo, 2-metoxietoximetilo (MEM), metoximetilo (MOM), metoxitiometilo, *t*-butoximetilo, tri-isopropilsililoximetilo (TOM), etilo, 1-etoxietilo, isopropilo, *t*-butilo, bencilo, tritilo (Tr), dimetoxitritilo (DMT), monometoxitritilo (MMT), *p*-metoxibencilo (PMB), acetilo, cloroacetilo, tricloroacetilo, trifluoroacetilo, pivaloilo (Piv), benzoilo, *p*-fenilbenzoilo, trimetilsililo (TMS), triisopropilsililo (TIPS), *t*-butildimetilsililo (TBDMS) y tetrahidropiranilo. Se describen ejemplos adicionales de grupos protectores de hidroxilo en Greene's Protective Groups in Organic Synthesis, 4ª edición, John Wiley & Sons, Nueva York, 2007. En determinadas realizaciones, el grupo protector de hidroxilo es un grupo sililo, incluyendo, pero no limitado a, trimetilsililo, triisopropilsililo y *t*-butildimetilsililo.

El término "solvato" se refiere a un complejo o agregado formado por una o más moléculas de un soluto, por ejemplo, un compuesto de isoindolin-1,3-diona, y una o más moléculas de un disolvente, que están presentes en una cantidad estequiométrica o no estequiométrica. Los disolventes adecuados incluyen, pero no se limitan a, agua, metanol, etanol, *n*-propanol, isopropanol y ácido acético. En determinadas realizaciones, el disolvente es farmacéuticamente aceptable. En una realización, el complejo o agregado está en forma cristalina. En otra realización, el complejo o agregado está en forma no cristalina. Cuando el disolvente es agua, el solvato es un hidrato. Los ejemplos de hidratos incluyen, pero no se limitan a, un hemihidrato, monohidrato, dihidrato, trihidrato, tetrahidrato y pentahidrato.

El término "aproximadamente" o "de manera aproximada" significa un error aceptable para un valor particular determinado por un experto en la técnica común, que depende en parte de cómo se mide o determina el valor. En determinadas realizaciones, el término "aproximadamente" o "de manera aproximada" significa en el ámbito de 1, 2, 3 o 4 desviaciones estándar.

El término "sustancialmente completo" cuando se refiere a una reacción significa que la reacción contiene no más de aproximadamente el 50%, no más de aproximadamente el 40%, no más de aproximadamente el 30%, no más de aproximadamente el 20%, no más de aproximadamente el 10%, no más de aproximadamente el 5%, no más de aproximadamente el 4%, no más de aproximadamente el 3%, no más de aproximadamente el 2%, no más de aproximadamente el 1%, no más de aproximadamente el 0,5%, no más de aproximadamente el 0,1%, o no más de aproximadamente el 0,05% de un producto de partida.

El término "sustancialmente libre" cuando se refiere a una composición que está "sustancialmente libre" de un compuesto significa que la composición contiene no más de aproximadamente el 20% en peso, no más de aproximadamente el 10% en peso, no más de aproximadamente el 5% en peso, no más de aproximadamente el 3% en peso, no más de aproximadamente el 1% en peso, no más de aproximadamente el 0,5% en peso, no más de aproximadamente el 0,2% en peso, no más de aproximadamente el 0,1% en peso, no más de aproximadamente el 0,01% en peso, no más de aproximadamente el 0,001% en peso, o no más de aproximadamente el 0,0001% en peso del compuesto.

El término "sustancialmente puro" cuando se refiere a un compuesto o composición significa que el compuesto o la composición tiene una pureza de no menos de aproximadamente el 80% en peso, no menos de aproximadamente el 90% en peso, no menos de aproximadamente el 95% en peso, no menos de aproximadamente el 96% en peso, no menos de aproximadamente el 97% en peso, no menos de aproximadamente el 98% en peso, no menos de aproximadamente el 99% en peso, no menos de aproximadamente el 99,5% en peso, no menos de aproximadamente el 99,9 % en peso, no menos de aproximadamente el 99,95% en peso, no menos de aproximadamente el 99,99% en peso, no menos de aproximadamente el 99,995% en peso, no menos de aproximadamente el 99,999% en peso, no menos de aproximadamente el 99,9995% en peso, o no menos de aproximadamente el 99,9999% en peso.

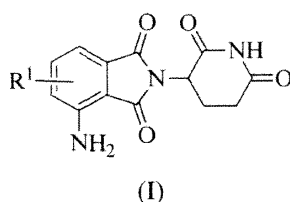
La frase "un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo; o una sal, solvato, hidrato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo" tiene el mismo significado que la frase "un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del compuesto al que se hace referencia allí; una sal, solvato, hidrato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del compuesto al que se hace referencia allí; o una sal, solvato, hidrato o polimorfo farmacéuticamente aceptable de un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del compuesto al que se hace referencia allí".

La frase "un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo; o una sal del mismo" tiene el mismo significado que la frase "un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del compuesto al que se hace referencia allí; una sal del compuesto al que se hace referencia allí; o una sal de un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del compuesto al que se hace referencia allí".

Si no se indica la estereoquímica de una estructura o una porción de la misma, por ejemplo, con líneas en negrita o punteadas, la estructura o porción de la misma debe interpretarse como que abarca todos los estereoisómeros de la estructura.

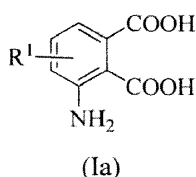
B. Procedimientos sintéticos

En una realización, en el presente documento se proporciona un procedimiento para preparar un compuesto de isoindolin-1,3-diona de Fórmula I:



o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo; o una sal, solvato, hidrato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo;

que comprende la etapa de hacer reaccionar un compuesto de Fórmula Ia:



con 3-aminopiperidin-2,6-diona, o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo; o una sal del mismo; para formar el compuesto de Fórmula I;

en donde R¹ es hidrógeno, hidroxilo u -OR^{1a}; y R^{1a} es un grupo protector de hidroxilo.

En determinadas realizaciones, el compuesto de 3-aminopiperidin-2,6-diona usado en el procedimiento proporcionado en el presente documento comprende la base libre de 3-aminopiperidin-2,6-diona. En determinadas realizaciones, el compuesto de 3-aminopiperidin-2,6-diona usado en el procedimiento sintético proporcionado en el presente documento es la base libre de 3-aminopiperidin-2,6-diona. En determinadas realizaciones, la base libre de 3-aminopiperidin-2,6-diona se forma neutralizando (i) una sal de 3-aminopiperidin-2,6-diona, en una realización, clorhidrato de 3-aminopiperidin-2,6-diona, con (ii) una base, en una realización, una base orgánica, en otra realización, trietilamina. En determinadas realizaciones, se forma la base libre de 3-aminopiperidin-2,6-diona *in situ* neutralizando (i) una sal de 3-aminopiperidin-2,6-diona, en una realización, clorhidrato de 3-aminopiperidin-2,6-diona, con (ii) una base, en una realización, una base orgánica, en otra realización, trietilamina. En determinadas realizaciones, la sal de 3-aminopiperidin-2,6-diona es clorhidrato de 3-aminopiperidin-2,6-diona. En determinadas realizaciones, la base es una base inorgánica. En determinadas realizaciones, la base es una base orgánica, en una realización, una amina. En determinadas realizaciones, la base es trietilamina o piridina. En determinadas realizaciones, la base es trietilamina. En determinadas realizaciones, la base es piridina.

En determinadas realizaciones, el compuesto de 3-aminopiperidin-2,6-diona usado en el procedimiento sintético proporcionado en el presente documento comprende una sal de 3-aminopiperidin-2,6-diona. En determinadas realizaciones, el compuesto de 3-aminopiperidin-2,6-diona usado en el procedimiento sintético proporcionado en el presente documento es una sal de 3-aminopiperidin-2,6-diona. En determinadas realizaciones, la sal de 3-aminopiperidin-2,6-diona es una sal orgánica de 3-aminopiperidin-2,6-diona. En determinadas realizaciones, la sal de 3-aminopiperidin-2,6-diona es una sal de ácido acético de 3-aminopiperidin-2,6-diona. En determinadas realizaciones, la sal de 3-aminopiperidin-2,6-diona es una sal inorgánica de 3-aminopiperidin-2,6-diona. En determinadas realizaciones, la sal de 3-aminopiperidin-2,6-diona es clorhidrato de 3-aminopiperidin-2,6-diona.

En determinadas realizaciones, la reacción de un compuesto de Fórmula Ia con un compuesto de 3-aminopiperidin-2,6-diona se realiza en presencia de un reactivo de acoplamiento. Los reactivos de acoplamiento adecuados incluyen, pero no se limitan a, una carbodiimida, *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N'*-etilcarbodiimida (EDC o EDCI), clorhidrato de *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N'*-etilcarbodiimida (clorhidrato de EDC), metyoduro de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (metyoduro de EDC), meto-*p*-toluensulfonato de 1-ciclohexil-3-(2-morfolinoetil)carbodiimida, 1,3-diciclohexilcarbodiimida (DCC), 1,1'-carbonildiimidazol (CDI), cloruro bis(2-oxo-3-oxazolidinil)fosfínico (BOP-Cl), hexafluorofosfato de *O*-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N'*-tetrametiluronio (HATU), hexafluorofosfato de (7-azabenzotriazol-1-iloxi)tripirrolidinofosfonio (PyAOP), hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tripirrolidinofosfonio (PyBOP), hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tris(dimetilamino)fosfonio (reactivo BOP), hexafluorofosfato de *N,N,N,N'*-tetrametil-*O*-(1*H*-benzotriazol-1-il)uronio (HBTU), tetrafluoroborato de *O*-(benzotriazol-1-il)-*N,N,N,N'*-tetrametiluronio (TBTU), hexafluorofosfato de *O*-(benzotriazol-1-il)-*N,N,N,N'*-bis(tetrametilen)uronio (HBPyU), hexafluorofosfato de *O*-(benzotriazol-1-il)-*N,N,N,N'*-bis(pentametilen)uronio, anhídrido acético, SOCl₂, PCl₃, POCl₃, PCl₅, y mezclas de los mismos. En determinadas realizaciones, el reactivo de acoplamiento es una carbodiimida. En determinadas realizaciones, el reactivo de acoplamiento es CDI. En determinadas realizaciones, el reactivo de acoplamiento es EDCI.

En determinadas realizaciones, la reacción de un compuesto de Fórmula Ia con un compuesto de 3-aminopiperidin-2,6-diona se realiza en presencia de una base. En determinadas realizaciones, la base es una base inorgánica. En determinadas realizaciones, la base es una base orgánica. En determinadas realizaciones, la base es trietilamina o piridina. En determinadas realizaciones, la base es trietilamina. En determinadas realizaciones, la base es piridina.

En determinadas realizaciones, la reacción de un compuesto de Fórmula Ia con un compuesto de 3-aminopiperidin-2,6-diona se realiza en un disolvente. Los disolventes adecuados incluyen, pero no se limitan a, éter de petróleo, pentano, hexano(s), heptano, octano, isooctano, ciclopentano, ciclohexano, metilciclohexano, benceno, tolueno, xileno, tetralina, cumeno, diclorometano (DCM), 1,2-dicloroetano, 1,1-dicloroetano, 1,2-dicloroetano, cloroformo, tricloroetano, tricloroetano, tetracloruro de carbono, clorobenceno, trifluorometilbenceno, metanol, etanol, isopropanol (IPA), 1-propanol, 1-butanol, 2-butanol, *t*-butanol, 3-metil-1-butanol, 1-pentanol, 2-metoxietanol, 2-etoxietanol, etilenglicol, dietiléter, diisopropiléter, metil *t*-butiléter (MTBE), difeniléter, 1,2-dimetoxietano, bi(2-metoxietil)éter, 1,1-dimetoximetano, 2,2-dimetoxipropano, anisol, acetona, butanona, metiletilcetona (MEK), metilisopropilcetona, metilbutilcetona, metilisobutilcetona (MIBK), acetato de metilo, formiato de etilo, acetato de etilo, acetato de propilo, acetato de isopropilo, acetato de isobutilo, acetato de butilo, carbonato de etileno, carbonato de propileno, formamida, *N,N*-dimetilformamida (DMF), *N,N*-dimetilacetamida, acetonitrilo (ACN), dimetilsulfóxido (DMSO), sulfolano, nitrometano, nitrobenzoceno, *N*-metilpirrolindona, 2-metiltetrahidrofurano, tetrahidrofurano (THF), dioxano, piridina, ácido fórmico, ácido acético, ácido tricloroacético, ácido trifluoroacético, hexametilsforamida, sulfuro de carbono, agua, y mezclas de los mismos. En determinadas realizaciones, el disolvente es un disolvente inorgánico. En determinadas realizaciones, el disolvente es un disolvente orgánico. En determinadas realizaciones, el disolvente es un ácido. En determinadas realizaciones, el disolvente es un ácido orgánico. En determinadas realizaciones, el disolvente es ácido acético.

En determinadas realizaciones, la reacción de un compuesto de Fórmula Ia con un compuesto de 3-aminopiperidin-2,6-diona se realiza a una temperatura elevada. En determinadas realizaciones, la temperatura de reacción oscila entre aproximadamente 30 y aproximadamente 200°C, entre aproximadamente 50 y aproximadamente 150°C, o entre aproximadamente 100 y aproximadamente 150°C. En determinadas realizaciones, la temperatura de reacción es de aproximadamente 90, aproximadamente 100, aproximadamente 110, aproximadamente 120, aproximadamente 130, aproximadamente 140 o aproximadamente 150°C. En determinadas realizaciones, la temperatura de reacción es de aproximadamente 110, aproximadamente 120 o aproximadamente 130°C. En determinadas realizaciones, la temperatura de reacción es de aproximadamente 120°C.

En determinadas realizaciones, R¹ es hidrógeno. En determinadas realizaciones, R¹ es hidroxilo. En determinadas realizaciones, R¹ es -OR^{1a}, en donde R^{1a} es un grupo protector de hidroxilo. En determinadas realizaciones, R^{1a} es alquilo C₁₋₆. En determinadas realizaciones, R^{1a} es metilo, etilo, propilo, *t*-butilo o bencilo. En determinadas realizaciones, R^{1a} es metilo o isopropilo. En determinadas realizaciones, R^{1a} es metilo. En determinadas realizaciones, R^{1a} es isopropilo. En determinadas realizaciones, R¹ es hidrógeno, hidroxilo, metoxilo, etoxilo, isopropoxilo, *t*-butoxilo o benciloxilo. En determinadas realizaciones, R¹ es hidrógeno, hidroxilo, metoxilo o isopropoxilo. En determinadas realizaciones, R¹ es hidroxilo, metoxilo o isopropoxilo. En determinadas realizaciones, R¹ es hidroxilo. En determinadas realizaciones, R¹ es metoxilo. En determinadas realizaciones, R¹ es isopropoxilo.

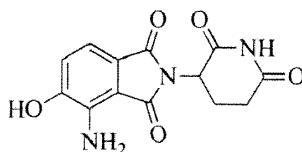
En determinadas realizaciones, el compuesto de Fórmula Ia es ácido 3-amino-ftálico, ácido 3-amino-4-hidroxiftálico, ácido 3-amino-5-hidroxiftálico o ácido 3-amino-6-hidroxiftálico. En determinadas realizaciones, el compuesto de Fórmula Ia es ácido 3-amino-4-hidroxiftálico, ácido 3-amino-5-hidroxiftálico o ácido 3-amino-6-hidroxiftálico. En determinadas realizaciones, el compuesto de Fórmula Ia es ácido 3-amino-ftálico. En determinadas realizaciones, el compuesto de Fórmula Ia es ácido 3-amino-4-hidroxiftálico. En determinadas realizaciones, el compuesto de Fórmula Ia es ácido 3-amino-5-hidroxiftálico. En determinadas realizaciones, el compuesto de Fórmula Ia es ácido 3-amino-6-hidroxiftálico.

En determinadas realizaciones, el compuesto de Fórmula I es 4-amino-2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-isoindol-1,3-diona, 4-amino-2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-5-hidroxi-isoindol-1,3-diona, 4-amino-2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-6-hidroxi-isoindol-1,3-diona o 4-amino-2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-7-hidroxi-isoindol-1,3-diona; o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros de los mismos; o una sal, solvato, hidrato o polimorfo farmacéuticamente aceptable de los mismos. En determinadas realizaciones, el compuesto de Fórmula I es 4-amino-2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-5-hidroxi-isoindol-1,3-diona, 4-amino-2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-6-hidroxi-isoindol-1,3-diona, o 4-amino-2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-7-hidroxi-isoindol-1,3-diona; o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros de los mismos; o una sal, solvato, hidrato o polimorfo farmacéuticamente aceptable de los mismos. En determinadas realizaciones, el compuesto de Fórmula I es 4-amino-2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-isoindol-1,3-diona, o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo; o una sal, solvato, hidrato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo. En determinadas realizaciones, el compuesto de Fórmula I es 4-amino-2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-5-hidroxi-isoindol-1,3-diona, o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo; o una sal, solvato, hidrato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo. En determinadas realizaciones, el compuesto de Fórmula I es 4-amino-2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-6-hidroxi-isoindol-1,3-diona, o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo; o una sal, solvato, hidrato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo. En determinadas realizaciones, el compuesto de Fórmula I es 4-amino-2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-7-hidroxi-isoindol-1,3-diona, o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo; o una sal, solvato, hidrato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo.

En determinadas realizaciones, cuando R¹ es un hidroxilo protegido, el procedimiento proporcionado en el presente documento comprende además una etapa de eliminación del grupo protector de hidroxilo para formar hidroxilo. En determinadas realizaciones, la desprotección se realiza con un ácido. En determinadas realizaciones, el ácido es un ácido de Lewis. En determinadas realizaciones, el ácido es AlCl₃, AlBr₃, BCl₃ o BBr₃. En determinadas realizaciones, el ácido es BCl₃ o BBr₃.

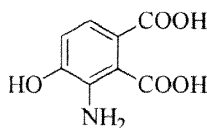
En una realización, el procedimiento proporcionado en el presente documento para preparar un compuesto de isoindolin-1,3-diona de Fórmula I, o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo; o una sal, solvato, hidrato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo; comprende la etapa de hacer reaccionar un compuesto de Fórmula Ia con (i) una sal de 3-aminopiperidin-2,6-diona, en una realización, clorhidrato de 3-aminopiperidin-2,6-diona, o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo; en presencia de (ii) una base, en una realización, una base orgánica, en otra realización, trietilamina; en (iii) un disolvente, en una realización, un ácido orgánico, en otra realización, ácido acético; a (iv) una temperatura elevada, en una realización, aproximadamente 120°C; para formar el compuesto de Fórmula I.

En otra realización, el procedimiento proporcionado en el presente documento es para preparar 4-amino-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-hidroxiisoindolin-1,3-diona:



o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo; o una sal, solvato, hidrato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo;

que comprende la etapa de hacer reaccionar ácido 3-amino-4-hidroxiftálico:



con una sal de 3-aminopiperidin-2,6-diona, en una realización, sal de clorhidrato de 3-aminopiperidin-2,6-diona, o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo; para formar 4-amino-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-hidroxiisoindolin-1,3-diona.

En aun otra realización, el procedimiento para preparar 4-amino-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-hidroxiisoindolin-1,3-diona, o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo; o una sal, solvato, hidrato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo; comprende la etapa de hacer reaccionar ácido 3-amino-4-hidroxiftálico con

clorhidrato de 3-aminopiperidin-2,6-diona, o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo; en presencia de (i) una base, en una realización, una base orgánica, en otra realización, trietilamina; en (ii) un disolvente, en una realización, un ácido orgánico, en otra realización, ácido acético; a (iii) una temperatura elevada, en una realización, 120°C; para formar 4-amino-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-hidroxiisoindolin-1,3-diona.

- 5 En una realización, el procedimiento para preparar 4-amino-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-hidroxiisoindolin-1,3-diona comprende además un procedimiento para preparar ácido 3-amino-4-hidroxiftálico, que comprende la etapa de hidrolizar 3-amino-4-hidroxiftalato de dimetilo para formar ácido 3-amino-4-hidroxiftálico; en donde los grupos metilo funcionan cada uno como un grupo protector de carboxilo. Por lo tanto, también pueden emplearse otros grupos protectores de carboxilo adecuados en lugar de los grupos metilo. En determinadas realizaciones, los grupos
- 10 protectores de carboxilo son cada uno independientemente metilo, etilo, *terc*-butilo, fenilo o bencilo. En determinadas realizaciones, los grupos protectores de carboxilo son cada uno independientemente metilo, etilo, fenilo o bencilo. En determinadas realizaciones, los grupos protectores de carboxilo son metilo.

- En determinadas realizaciones, la hidrólisis se realiza en presencia de una base. En determinadas realizaciones, la base es una base inorgánica. En determinadas realizaciones, la base es hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de litio, carbonato de sodio, carbonato de potasio o carbonato de cesio. En determinadas realizaciones, la
- 15 base es hidróxido de sodio. En determinadas realizaciones, la base es una base orgánica. En determinadas realizaciones, la base es trietilamina.

- En determinadas realizaciones, la hidrólisis se realiza en presencia de un ácido. En determinadas realizaciones, el ácido es un ácido orgánico. En determinadas realizaciones, el ácido es un ácido inorgánico. En determinadas
- 20 realizaciones, el ácido es ácido clorhídrico o ácido sulfúrico. En determinadas realizaciones, el ácido es ácido clorhídrico.

- En determinadas realizaciones, la hidrólisis se realiza en presencia de un disolvente. En determinadas realizaciones, el disolvente comprende un disolvente inorgánico. En determinadas realizaciones, el disolvente comprende un disolvente orgánico. En determinadas realizaciones, el disolvente comprende un disolvente orgánico y un disolvente
- 25 inorgánico. En determinadas realizaciones, el disolvente comprende agua. En determinadas realizaciones, el disolvente comprende etanol. En determinadas realizaciones, el disolvente comprende agua y etanol. En determinadas realizaciones, el disolvente es una mezcla de agua y etanol.

- En determinadas realizaciones, la hidrólisis se realiza a una temperatura elevada. En determinadas realizaciones, la temperatura oscila entre aproximadamente 30 y aproximadamente 150°C, entre aproximadamente 40 y
- 30 aproximadamente 125°C, o entre aproximadamente 50 y aproximadamente 100°C. En determinadas realizaciones, la temperatura es de aproximadamente 50, aproximadamente 60, aproximadamente 70, aproximadamente 80 o aproximadamente 90°C. En determinadas realizaciones, la temperatura es de aproximadamente 70°C.

- En otra realización, el procedimiento para preparar 4-amino-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-hidroxiisoindolin-1,3-diona comprende además un procedimiento para preparar 3-amino-4-hidroxiftalato de dimetilo, que comprende reducir 4-
- 35 hidroxí-3-nitroftalato de dimetilo para formar 3-amino-4-hidroxiftalato de dimetilo; en donde los grupos metilo funcionan cada uno como un grupo protector de carboxilo. Por lo tanto, también pueden emplearse otros grupos protectores de carboxilo adecuados en lugar de los grupos metilo. En determinadas realizaciones, los grupos protectores de carboxilo son cada uno independientemente metilo, etilo, *terc*-butilo, fenilo o bencilo. En determinadas realizaciones, los grupos protectores de carboxilo son cada uno independientemente metilo, etilo, fenilo o bencilo. En determinadas
- 40 realizaciones, los grupos protectores de carboxilo son metilo.

- En determinadas realizaciones, la reducción se realiza mediante hidrogenación catalítica en presencia de un catalizador. En determinadas realizaciones, el catalizador es un catalizador de hidrogenación heterogéneo. En determinadas realizaciones, el catalizador es níquel Raney, paladio, negro de paladio, paladio sobre carbono (Pd/C), óxido de paladio, catalizador Lindlar, platino, negro de platino, platino sobre carbono (Pt/C) o dióxido de platino
- 45 (catalizador de Adam). En determinadas realizaciones, el catalizador es un catalizador de hidrogenación homogéneo. En determinadas realizaciones, el catalizador homogéneo es un catalizador a base de iridio. En determinadas realizaciones, el catalizador homogéneo es un catalizador a base de paladio. En determinadas realizaciones, el catalizador homogéneo es un catalizador a base de platino. En determinadas realizaciones, el catalizador homogéneo es un catalizador a base de rodio. En determinadas realizaciones, el catalizador homogéneo es cloro-
- 50 tris(trifenilfosfina)rodio (I) (catalizador de Wilkinson). En determinadas realizaciones, el catalizador homogéneo es un catalizador a base de iridio. En determinadas realizaciones, el catalizador homogéneo es el catalizador de Crabtree.

- En determinadas realizaciones, el catalizador es un catalizador de un metal precioso. En determinadas realizaciones, el catalizador es un catalizador de iridio, paladio, platino, rodio o rutenio. En determinadas realizaciones, el catalizador es un catalizador de iridio. En determinadas realizaciones, el catalizador es un catalizador de paladio. En determinadas
- 55 realizaciones, el catalizador es paladio, negro de paladio, paladio sobre carbono (Pd/C), óxido de paladio o catalizador Lindlar. En determinadas realizaciones, el catalizador es paladio. En determinadas realizaciones, el catalizador es negro de paladio. En determinadas realizaciones, el catalizador es paladio sobre carbono (Pd/C). En determinadas realizaciones, el catalizador es óxido de paladio. En determinadas realizaciones, el catalizador es catalizador Lindlar. En determinadas realizaciones, el catalizador es un catalizador de platino. En determinadas realizaciones, el

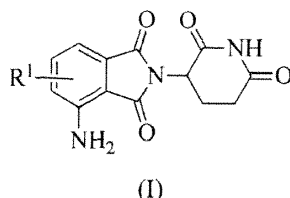
- 5 catalizador es platino, negro de platino, platino sobre carbono (Pt/C) o dióxido de platino (PtO₂). En determinadas realizaciones, el catalizador es platino. En determinadas realizaciones, el catalizador es negro de platino. En determinadas realizaciones, el catalizador es platino sobre carbono (Pt/C). En determinadas realizaciones, el catalizador es dióxido de platino. En determinadas realizaciones, el catalizador es un catalizador de rodio. En determinadas realizaciones, el catalizador es un catalizador de rutenio.
- En determinadas realizaciones, el catalizador es un catalizador de un metal no precioso. En determinadas realizaciones, el catalizador es un catalizador de níquel. En determinadas realizaciones, el catalizador es níquel Raney.
- 10 En determinadas realizaciones, la reducción se realiza usando un agente reductor. En determinadas realizaciones, el agente reductor comprende hierro y un ácido. En determinadas realizaciones, el agente reductor es Fe/HCl. En determinadas realizaciones, el agente reductor comprende zinc y un ácido. En determinadas realizaciones, el agente reductor es Zn/HOAc. En determinadas realizaciones, el agente reductor es yoduro de samario. En determinadas realizaciones, el agente reductor es hidrógeno (H₂), ácido fórmico, formiato de amonio, ácido hipofosforoso, ciclohexeno, ciclohexadieno, diimida o monóxido de carbono.
- 15 En determinadas realizaciones, la reducción se realiza en presencia de un disolvente. En determinadas realizaciones, el disolvente es metanol.
- En determinadas realizaciones, la reducción se realiza a una temperatura que oscila entre aproximadamente 0 y aproximadamente 150°C, entre aproximadamente 10 y aproximadamente 100°C, o entre aproximadamente 15 y aproximadamente 50°C. En determinadas realizaciones, la temperatura es de aproximadamente 10, aproximadamente 20, aproximadamente 30, aproximadamente 40 o aproximadamente 50°C. En determinadas realizaciones, la temperatura es de aproximadamente 25°C. En determinadas realizaciones, la temperatura es temperatura ambiente.
- 20 En aun otra realización, el procedimiento para preparar 4-amino-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-hidroxiisindolin-1,3-diona comprende además un procedimiento para preparar 4-hidroxi-3-nitroftalato de dimetilo, que comprende la etapa de hacer reaccionar 4-hidroxi-3-nitroftalato de dimetilo con un reactivo de nitración para formar 4-hidroxi-3-nitroftalato de dimetilo; en donde los grupos metilo están funcionando cada uno como un grupo protector de carboxilo. Por lo tanto, también pueden emplearse otros grupos protectores de carboxilo adecuados en lugar de los grupos metilo. En determinadas realizaciones, los grupos protectores de carboxilo son cada uno independientemente metilo, etilo, *terc*-butilo, fenilo o bencilo. En determinadas realizaciones, los grupos protectores de carboxilo son cada uno independientemente metilo, etilo, fenilo o bencilo. En determinadas realizaciones, los grupos protectores de carboxilo son metilo.
- 25 En determinadas realizaciones, el reactivo de nitración comprende ácido nítrico. En determinadas realizaciones, el reactivo de nitración comprende ácido nítrico y ácido sulfúrico. En determinadas realizaciones, el reactivo de nitración es una mezcla de ácido nítrico y ácido sulfúrico.
- En determinadas realizaciones, la nitración se realiza a una temperatura que oscila entre aproximadamente 0 y aproximadamente 150°C, entre aproximadamente 10 y aproximadamente 100°C, o entre aproximadamente 15 y aproximadamente 50°C. En determinadas realizaciones, la temperatura es de aproximadamente 10, aproximadamente 15, aproximadamente 20, aproximadamente 25, aproximadamente 30, aproximadamente 35 o aproximadamente 40°C. En determinadas realizaciones, la temperatura es de aproximadamente 25°C. En determinadas realizaciones, la temperatura es temperatura ambiente.
- 35 En aun otra realización, el procedimiento para preparar 4-amino-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-hidroxiisindolin-1,3-diona comprende además un procedimiento para preparar 4-hidroxi-3-nitroftalato de dimetilo, que comprende la etapa de hacer reaccionar ácido 4-hidroxi-3-nitroftálico con metanol para formar 4-hidroxi-3-nitroftalato de dimetilo; en donde los grupos metilo están funcionando cada uno como un grupo protector de carboxilo. Por lo tanto, también pueden emplearse otros grupos protectores de carboxilo adecuados en lugar de los grupos metilo. En determinadas realizaciones, los grupos protectores de carboxilo son cada uno independientemente metilo, etilo, *terc*-butilo, fenilo o bencilo. En determinadas realizaciones, los grupos protectores de carboxilo son cada uno independientemente metilo, etilo, fenilo o bencilo. En determinadas realizaciones, los grupos protectores de carboxilo son metilo.
- 40 En determinadas realizaciones, la protección de carboxilo se realiza en presencia de un reactivo de acoplamiento. En determinadas realizaciones, el reactivo de acoplamiento es SOCl₂, POCl₃ o EDCI. En determinadas realizaciones, el reactivo de acoplamiento es SOCl₂.
- 45 En determinadas realizaciones, la protección de carboxilo se realiza mediante una reacción de esterificación. En determinadas realizaciones, la protección de carboxilo se realiza en presencia de un ácido. En determinadas realizaciones, la protección de carboxilo se realiza mediante la esterificación de Fisher.
- En determinadas realizaciones, la protección de carboxilo se realiza en presencia de un disolvente. En determinadas realizaciones, el disolvente es metanol, etanol, fenol o alcohol bencílico, para formar un grupo protector de metilo, etilo, fenilo o bencilo, respectivamente. En determinadas realizaciones, el disolvente es metanol.
- 55

En determinadas realizaciones, la protección de carboxilo se realiza a una temperatura elevada. En determinadas realizaciones, la temperatura oscila entre aproximadamente 30 y aproximadamente 150°C, entre aproximadamente 40 y aproximadamente 125°C, o entre aproximadamente 50 y aproximadamente 100°C. En determinadas realizaciones, la temperatura es de aproximadamente 60, aproximadamente 70, aproximadamente 80, aproximadamente 90, aproximadamente 100 o aproximadamente 110°C. En determinadas realizaciones, la temperatura es de aproximadamente 80°C.

En aun otra realización, el procedimiento proporcionado en el presente documento para preparar 4-amino-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-hidroxiisoindolin-1,3-diona, o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo; o una sal, solvato, hidrato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo; comprende las etapas de:

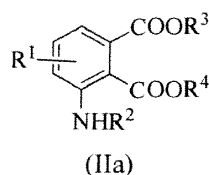
- (i) proteger el ácido 4-hidroxiftálico para formar un ácido 4-hidroxiftálico protegido con carboxilo;
 - (ii) hacer reaccionar el ácido 4-hidroxiftálico protegido con carboxilo con un reactivo de nitración, en una realización, ácido nítrico/ácido sulfúrico, para formar un ácido 4-hidroxi-3-nitroftálico protegido con carboxilo;
 - (iii) reducir el ácido 4-hidroxi-3-nitroftálico protegido con carboxilo, en una realización, mediante hidrogenación catalítica, para formar un ácido 3-amino-4-hidroxiftálico protegido con carboxilo;
 - (iv) desproteger el ácido 3-amino-4-hidroxiftálico protegido con carboxilo, en una realización, con una base, en otra realización, con hidróxido de sodio, para formar ácido 3-amino-4-hidroxiftálico; y
 - (v) hacer reaccionar ácido 3-amino-4-hidroxiftálico con clorhidrato de 3-aminopiperidin-2,6-diona, o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo; para formar 4-amino-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-hidroxiisoindolin-1,3-diona.
- En todavía otra realización, el procedimiento proporcionado en el presente documento para preparar 4-amino-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-hidroxiisoindolin-1,3-diona, o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo; o una sal, solvato, hidrato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo; comprende las etapas de:
- (i) hacer reaccionar ácido 4-hidroxiftálico con metanol en presencia de un reactivo de acoplamiento, en una realización, un reactivo de acoplamiento, en otra realización, SOCl₂, para formar 4-hidroxiftalato de dimetilo;
 - (ii) hacer reaccionar 4-hidroxiftalato de dimetilo con un reactivo de nitración, en una realización, ácido nítrico/ácido sulfúrico, para formar 4-hidroxi-3-nitroftalato de dimetilo;
 - (iii) reducir el 4-hidroxi-3-nitroftalato de dimetilo, en una realización, mediante hidrogenación catalítica, para formar 3-amino-4-hidroxiftalato de dimetilo;
 - (iv) hidrolizar 3-amino-4-hidroxiftalato de dimetilo, en una realización, con hidróxido de sodio, para formar ácido 3-amino-4-hidroxiftálico; y
 - (v) hacer reaccionar ácido 3-amino-4-hidroxiftálico con clorhidrato de 3-aminopiperidin-2,6-diona, o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo; para formar 4-amino-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-hidroxiisoindolin-1,3-diona.

En otra realización, en el presente documento se proporciona un procedimiento para preparar un compuesto de isoindolin-1,3-diona de Fórmula I:



o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo; o una sal, solvato, hidrato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo; que comprende las etapas de:

- (i) hacer reaccionar un compuesto de Fórmula IIa:

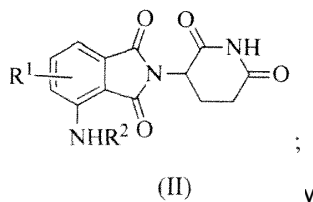


en donde:

R^2 es un grupo protector de amino; y

R^3 y R^4 son cada uno independientemente hidrógeno o un grupo protector de carboxilo;

con 3-aminopiperidin-2,6-diona, o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo; o una sal del mismo; para formar un compuesto de Fórmula II:



(ii) desproteger el compuesto de Fórmula II para formar el compuesto de Fórmula I;

en donde R^1 es hidrógeno, hidroxilo u $-OR^{1a}$; y R^{1a} es un grupo protector de hidroxilo.

En determinadas realizaciones, el compuesto de 3-aminopiperidin-2,6-diona usado en el procedimiento proporcionado en el presente documento comprende la base libre de 3-aminopiperidin-2,6-diona. En determinadas realizaciones, el compuesto de 3-aminopiperidin-2,6-diona usado en el procedimiento sintético proporcionado en el presente documento es base libre de 3-aminopiperidin-2,6-diona. En determinadas realizaciones, la base libre de 3-aminopiperidin-2,6-diona se forma neutralizando (i) una sal de 3-aminopiperidin-2,6-diona, en una realización, clorhidrato de 3-aminopiperidin-2,6-diona, con (ii) una base, en una realización, una base orgánica, en otra realización, trietilamina. En determinadas realizaciones, se forma base libre de 3-aminopiperidin-2,6-diona *in situ* neutralizando (i) una sal de 3-aminopiperidin-2,6-diona, en una realización, clorhidrato de 3-aminopiperidin-2,6-diona, con (ii) una base, en una realización, una base orgánica, en otra realización, trietilamina. En determinadas realizaciones, la sal de 3-aminopiperidin-2,6-diona es clorhidrato de 3-aminopiperidin-2,6-diona. En determinadas realizaciones, la base es una base inorgánica. En determinadas realizaciones, la base es una base orgánica, en una realización, una amina. En determinadas realizaciones, la base es trietilamina o piridina. En determinadas realizaciones, la base es trietilamina. En determinadas realizaciones, la base es piridina.

En determinadas realizaciones, el compuesto de 3-aminopiperidin-2,6-diona usado en el procedimiento sintético proporcionado en el presente documento comprende una sal de 3-aminopiperidin-2,6-diona. En determinadas realizaciones, el compuesto de 3-aminopiperidin-2,6-diona usado en el procedimiento sintético proporcionado en el presente documento es una sal de 3-aminopiperidin-2,6-diona. En determinadas realizaciones, la sal de 3-aminopiperidin-2,6-diona es una sal orgánica de 3-aminopiperidin-2,6-diona. En determinadas realizaciones, la sal de 3-aminopiperidin-2,6-diona es una sal de ácido acético de 3-aminopiperidin-2,6-diona. En determinadas realizaciones, la sal de 3-aminopiperidin-2,6-diona es una sal inorgánica de 3-aminopiperidin-2,6-diona. En determinadas realizaciones, la sal de 3-aminopiperidin-2,6-diona es clorhidrato de 3-aminopiperidin-2,6-diona.

En determinadas realizaciones, la reacción de un compuesto de Fórmula IIa con un compuesto de 3-aminopiperidin-2,6-diona se realiza en presencia de un reactivo de acoplamiento.

En determinadas realizaciones, la reacción de un compuesto de Fórmula IIa con un compuesto de 3-aminopiperidin-2,6-diona se realiza en presencia de una base. En determinadas realizaciones, la base es una base inorgánica. En determinadas realizaciones, la base es una base orgánica. En determinadas realizaciones, la base es trietilamina o piridina. En determinadas realizaciones, la base es piridina.

En determinadas realizaciones, la reacción de un compuesto de Fórmula IIa con un compuesto de 3-aminopiperidin-2,6-diona se realiza en un disolvente. En determinadas realizaciones, el disolvente es un disolvente orgánico. En determinadas realizaciones, el disolvente es piridina.

En determinadas realizaciones, la reacción de un compuesto de Fórmula IIa con un compuesto de 3-aminopiperidin-2,6-diona se realiza a una temperatura elevada. En determinadas realizaciones, la temperatura de reacción oscila entre aproximadamente 30 y aproximadamente 150°C, entre aproximadamente 50 y aproximadamente 150°C, o entre aproximadamente 75 y aproximadamente 125°C. En determinadas realizaciones, la temperatura de reacción es de aproximadamente 70, aproximadamente 80, aproximadamente 90, aproximadamente 100, aproximadamente 110, aproximadamente 120 o aproximadamente 130°C. En determinadas realizaciones, la temperatura de reacción es de aproximadamente 90, aproximadamente 100 o aproximadamente 110°C. En determinadas realizaciones, la temperatura de reacción es de aproximadamente 100°C.

En determinadas realizaciones, la desprotección de un compuesto de Fórmula II se realiza en presencia de un reactivo desprotector para un grupo protector de amino. En determinadas realizaciones, el reactivo desprotector es para eliminar un grupo Boc. En determinadas realizaciones, el reactivo desprotector es un ácido. En determinadas

realizaciones, el reactivo desprotector es un ácido orgánico. En determinadas realizaciones, el reactivo desprotector es el ácido trifluoroacético. En determinadas realizaciones, el reactivo desprotector es un ácido inorgánico. En determinadas realizaciones, el reactivo desprotector es ácido clorhídrico.

5 En determinadas realizaciones, la desprotección se realiza en presencia de un disolvente. En determinadas realizaciones, el disolvente es un disolvente inorgánico. En determinadas realizaciones, el disolvente es un disolvente orgánico. En determinadas realizaciones, el disolvente es diclorometano (DCM).

10 En determinadas realizaciones, la desprotección se realiza a una temperatura que oscila entre aproximadamente 0 y aproximadamente 150°C, entre aproximadamente 10 y aproximadamente 100°C, o entre aproximadamente 15 y aproximadamente 50°C. En determinadas realizaciones, la temperatura es de aproximadamente 10, aproximadamente 15, aproximadamente 20, aproximadamente 25, aproximadamente 30, aproximadamente 35 o aproximadamente 40°C. En determinadas realizaciones, la temperatura es de aproximadamente 25°C. En determinadas realizaciones, la temperatura es temperatura ambiente.

15 En determinadas realizaciones, R¹ es hidrógeno. En determinadas realizaciones, R¹ es hidroxilo. En determinadas realizaciones, R¹ es -OR^{1a}, en donde R^{1a} es un grupo protector de hidroxilo. En determinadas realizaciones, R^{1a} es alquilo C₁₋₆. En determinadas realizaciones, R^{1a} es metilo, etilo, propilo, *t*-butilo o bencilo. En determinadas realizaciones, R^{1a} es metilo o isopropilo. En determinadas realizaciones, R^{1a} es metilo. En determinadas realizaciones, R^{1a} es isopropilo. En determinadas realizaciones, R¹ es hidrógeno, hidroxilo, metoxilo, etoxilo, isopropoxilo o bencilo. En determinadas realizaciones, R¹ es hidrógeno, hidroxilo, metoxilo o isopropoxilo. En determinadas realizaciones, R¹ es hidroxilo, metoxilo o isopropoxilo. En determinadas realizaciones, R¹ es hidroxilo. En determinadas realizaciones, R¹ es metoxilo. En determinadas realizaciones, R¹ es isopropoxilo.

20 En determinadas realizaciones, R² es un grupo protector de amino. En determinadas realizaciones, R² es Boc, Cbz o Fmoc. En determinadas realizaciones, R² es Boc. En determinadas realizaciones, R² es Cbz. En determinadas realizaciones, R² es Fmoc.

25 En determinadas realizaciones, R³ es hidrógeno. En determinadas realizaciones, R³ es un grupo protector de carboxilo. En determinadas realizaciones, R³ es metilo, etilo, fenilo o bencilo. En determinadas realizaciones, R³ es metilo. En determinadas realizaciones, R³ es etilo. En determinadas realizaciones, R³ es fenilo. En determinadas realizaciones, R³ es bencilo.

30 En determinadas realizaciones, R⁴ es hidrógeno. En determinadas realizaciones, R⁴ es un grupo protector de carboxilo. En determinadas realizaciones, R⁴ es metilo, etilo, fenilo o bencilo. En determinadas realizaciones, R⁴ es metilo. En determinadas realizaciones, R⁴ es etilo. En determinadas realizaciones, R⁴ es fenilo. En determinadas realizaciones, R⁴ es bencilo.

En determinadas realizaciones, R³ y R⁴ son diferentes. En determinadas realizaciones, R³ y R⁴ son metilo, etilo, fenilo o bencilo.

35 En determinadas realizaciones, R³ y R⁴ son iguales. En determinadas realizaciones, R³ y R⁴ son ambos hidrógeno. En determinadas realizaciones, R³ y R⁴ son iguales y ambos metilo, etilo, fenilo o bencilo. En determinadas realizaciones, R³ y R⁴ son ambos metilo. En determinadas realizaciones, R³ y R⁴ son ambos etilo. En determinadas realizaciones, R³ y R⁴ son ambos fenilo. En determinadas realizaciones, R³ y R⁴ son ambos bencilo.

40 En determinadas realizaciones, el compuesto de Fórmula IIa es el éster dimetilico del ácido 3-*tert*-butoxicarbonilaminoftálico, el éster dimetilico del ácido 3-*tert*-butoxicarbonilamino-4-hidroxiftálico, el éster dimetilico del ácido 3-*tert*-butoxicarbonilamino-5-hidroxiftálico, o el éster dimetilico del ácido 3-*tert*-butoxicarbonilamino-6-hidroxiftálico. En determinadas realizaciones, el compuesto de Fórmula IIa es el éster dimetilico del ácido 3-*tert*-butoxicarbonilamino-4-hidroxiftálico, el éster dimetilico del ácido 3-*tert*-butoxicarbonilamino-5-hidroxiftálico, o el éster dimetilico del ácido 3-*tert*-butoxicarbonilamino-6-hidroxiftálico. En determinadas realizaciones, el compuesto de Fórmula IIa es el éster dimetilico del ácido 3-*tert*-butoxicarbonilaminoftálico. En determinadas realizaciones, el compuesto de Fórmula IIa es el éster dimetilico del ácido 3-*tert*-butoxicarbonilamino-4-hidroxiftálico. En determinadas realizaciones, el compuesto de Fórmula IIa es el éster dimetilico del ácido 3-*tert*-butoxicarbonilamino-5-hidroxiftálico. En determinadas realizaciones, el compuesto de Fórmula IIa es el éster dimetilico del ácido 3-*tert*-butoxicarbonilamino-6-hidroxiftálico.

50 En determinadas realizaciones, el compuesto de Fórmula II es el éster *tert*-butílico del ácido (2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-4-il)-carbámico, el éster *tert*-butílico del ácido (2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-5-hidroxi-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-4-il)-carbámico, el éster *tert*-butílico del ácido (2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-6-hidroxi-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1*H*-ácido isoindol-4-il)-carbámico, o el éster *tert*-butílico del ácido (2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-7-hidroxi-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-4-il)-carbámico; o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros de los mismos. En determinadas realizaciones, el compuesto de Fórmula II es el éster *tert*-butílico del ácido (2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-5-hidroxi-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-4-il)-carbámico, el éster *tert*-butílico del ácido (2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-6-hidroxi-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-4-il)-carbámico, o el éster *tert*-butílico del ácido (2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-7-hidroxi-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-4-il)-carbámico; o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros de los mismos. En determinadas realizaciones, el compuesto de Fórmula II es el éster *tert*-butílico del

ácido (2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-4-il)-carbámico, o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo. En determinadas realizaciones, el compuesto de Fórmula II es el éster *tert*-butilico del ácido (2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-5-hidroxi-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-4-il)-carbámico, o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo. En determinadas realizaciones, el compuesto de Fórmula II es el éster *tert*-butilico del ácido (2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-6-hidroxi-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-4-il)-carbámico, o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo. En determinadas realizaciones, el compuesto de Fórmula II es el éster *tert*-butilico del ácido (2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-7-hidroxi-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-4-il)-carbámico, o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo.

En determinadas realizaciones, el compuesto de Fórmula I es 4-amino-2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-isoindol-1,3-diona, 4-amino-2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-5-hidroxi-isoindol-1,3-diona, 4-amino-2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-6-hidroxi-isoindol-1,3-diona o 4-amino-2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-7-hidroxi-isoindol-1,3-diona; o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros de los mismos; o una sal, solvato, hidrato o polimorfo farmacéuticamente aceptable de los mismos. En determinadas realizaciones, el compuesto de Fórmula I es 4-amino-2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-5-hidroxi-isoindol-1,3-diona, 4-amino-2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-6-hidroxi-isoindol-1,3-diona, o 4-amino-2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-7-hidroxi-isoindol-1,3-diona; o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros de los mismos; o una sal, solvato, hidrato o polimorfo farmacéuticamente aceptable de los mismos. En determinadas realizaciones, el compuesto de Fórmula I es 4-amino-2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-isoindol-1,3-diona, o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo; o una sal, solvato, hidrato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo. En determinadas realizaciones, el compuesto de Fórmula I es 4-amino-2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-5-hidroxi-isoindol-1,3-diona, o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo; o una sal, solvato, hidrato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo. En determinadas realizaciones, el compuesto de Fórmula I es 4-amino-2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-6-hidroxi-isoindol-1,3-diona, o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo; o una sal, solvato, hidrato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo. En determinadas realizaciones, el compuesto de Fórmula I es 4-amino-2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-7-hidroxi-isoindol-1,3-diona, o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo; o una sal, solvato, hidrato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo.

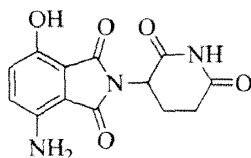
En determinadas realizaciones, cuando R¹ es un hidroxilo protegido, el procedimiento proporcionado en el presente documento comprende además una etapa de eliminación del grupo protector de hidroxilo para formar hidroxilo. En determinadas realizaciones, la desprotección se realiza con un ácido. En determinadas realizaciones, el ácido es un ácido de Lewis. En determinadas realizaciones, el ácido es AlCl₃, AlBr₃, BCl₃ o BBr₃. En determinadas realizaciones, el ácido es BCl₃ o BBr₃.

En una realización, el procedimiento proporcionado en el presente documento para preparar un compuesto de isoindolin-1,3-diona de Fórmula I, o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo; o una sal, solvato, hidrato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo; comprende las etapas de:

(i) hacer reaccionar un compuesto de Fórmula IIa con (a) una sal de 3-aminopiperidin-2,6-diona, en una realización, clorhidrato de 3-aminopiperidin-2,6-diona, o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo; en presencia de (b) una base, en una realización, una base orgánica, en otra realización, piridina; a (c) una temperatura elevada, en una realización, aproximadamente 100°C; para formar el compuesto de Fórmula II; y

(ii) desproteger el compuesto de Fórmula II para formar el compuesto de Fórmula I.

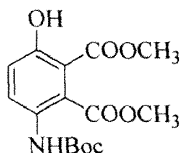
En otra realización, el procedimiento proporcionado en el presente documento es para preparar 4-amino-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-7-hidroxiisoindolin-1,3-diona:



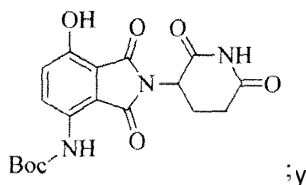
o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo; o una sal, solvato, hidrato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo;

que comprende las etapas de:

(i) hacer reaccionar 3-(*tert*-butoxicarbonilamino)-6-hidroxiifalato de dimetilo:



con clorhidrato de 3-aminopiperidin-2,6-diona, o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo; para formar 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-7-hidroxi-1,3-dioxoisindolin-4-ilcarbamato de *terc*-butilo:



(ii) desproteger 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-7-hidroxi-1,3-dioxoisindolin-4-ilcarbamato de *terc*-butilo para formar 4-amino-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-7-hidroxiisindolin-1,3-diona.

En aun otra realización, el procedimiento para preparar 4-amino-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-7-hidroxiisindolin-1,3-diona, o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo; o una sal, solvato, hidrato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo; comprende las etapas de:

(i) hacer reaccionar 3-(*terc*-butoxicarbonilamino)-6-hidroxifitalato de dimetilo con clorhidrato de 3-aminopiperidin-2,6-diona, o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo; en presencia de (a) una base, en una realización, una base orgánica, en otra realización, piridina; a (b) una temperatura elevada, en una realización, aproximadamente 100°C; para formar 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-7-hidroxi-1,3-dioxoisindolin-4-ilcarbamato de *terc*-butilo; y

(ii) desproteger 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-7-hidroxi-1,3-dioxoisindolin-4-ilcarbamato de *terc*-butilo con un ácido, en una realización, ácido trifluoroacético, para formar 4-amino-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-7-hidroxiisindolin-1,3-diona.

En una realización, el procedimiento para preparar 4-amino-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-7-hidroxiisindolin-1,3-diona comprende además un procedimiento para preparar 3-(*terc*-butoxicarbonilamino)-6-hidroxifitalato de dimetilo, que comprende la etapa de hacer reaccionar furan-2-ilcarbamato de *terc*-butilo con but-2-inodioato de dimetilo mediante la reacción de Diels-Alder para formar 3-(*terc*-butoxicarbonilamino)-6-hidroxifitalato de dimetilo; en donde los grupos metilo funcionan cada uno como un grupo protector de carboxilo, y el grupo Boc funciona como un grupo protector de amino. Por lo tanto, pueden emplearse otros grupos protectores de carboxilo adecuados en lugar de los grupos metilo; y pueden usarse otros grupos protectores de amino adecuados en lugar del grupo Boc. En determinadas realizaciones, los grupos protectores de carboxilo son cada uno independientemente metilo, etilo, *terc*-butilo, fenilo o bencilo. En determinadas realizaciones, los grupos protectores de carboxilo son cada uno independientemente metilo, etilo, fenilo o bencilo. En determinadas realizaciones, los grupos protectores de carboxilo son metilo. En determinadas realizaciones, el grupo protector de amino es Boc, Cbz o Fmoc. En determinadas realizaciones, el grupo protector de amino es Boc.

En determinadas realizaciones, la reacción de Diels-Alder se realiza en un disolvente. En determinadas realizaciones, el disolvente es un disolvente orgánico. En determinadas realizaciones, el disolvente es tolueno.

En determinadas realizaciones, la reacción de Diels-Alder se realiza a una temperatura que oscila entre aproximadamente 0 y aproximadamente 150°C, entre aproximadamente 10 y aproximadamente 100°C, o entre aproximadamente 25 y aproximadamente 75°C. En determinadas realizaciones, la reacción de Diels-Alder se realiza a aproximadamente 25, aproximadamente 30, aproximadamente 35, aproximadamente 40, aproximadamente 45, aproximadamente 50, aproximadamente 55 o aproximadamente 60°C. En determinadas realizaciones, la reacción de Diels-Alder se realiza a aproximadamente 45°C.

En otra realización, el procedimiento para preparar 4-amino-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-7-hidroxiisindolin-1,3-diona comprende además un procedimiento para preparar furan-2-ilcarbamato de *terc*-butilo, que comprende la etapa de hacer reaccionar ácido furan-2-carboxílico con un reactivo de azida, en una realización, difenilfosforazidato (DPPA), en presencia de alcohol *terc*-butilico para formar furan-2-ilcarbamato de *terc*-butilo; en donde el grupo Boc funciona como un grupo protector de amino. Por lo tanto, también puede usarse otro grupo protector de amino adecuado en lugar del grupo Boc. En determinadas realizaciones, el grupo protector de amino es Boc, Cbz o Fmoc. Por ejemplo, pueden formarse Cbz y Fmoc usando alcohol bencílico o (9*H*-fluoren-9-il)metanol, respectivamente, en lugar de *terc*-butanol en la reacción.

En determinadas realizaciones, la reacción del ácido furan-2-carboxílico con un reactivo de azida se realiza en un disolvente. En determinadas realizaciones, el disolvente es un disolvente orgánico. En determinadas realizaciones, el disolvente es un alcohol. En determinadas realizaciones, el disolvente es *terc*-butanol, alcohol bencílico o (9*H*-fluoren-9-il)metanol. En determinadas realizaciones, el disolvente es *terc*-butanol. En determinadas realizaciones, el disolvente es alcohol bencílico. En determinadas realizaciones, el disolvente es (9*H*-fluoren-9-il)metanol.

En determinadas realizaciones, la reacción del ácido furan-2-carboxílico con un reactivo de azida se realiza a una temperatura elevada. En determinadas realizaciones, la temperatura oscila entre aproximadamente 30 y

aproximadamente 150°C, entre aproximadamente 40 y aproximadamente 125°C, o entre aproximadamente 50 y aproximadamente 100°C. En determinadas realizaciones, la temperatura es de aproximadamente 50, aproximadamente 60, aproximadamente 70, aproximadamente 80, aproximadamente 85, aproximadamente 90, aproximadamente 100°C. En determinadas realizaciones, la temperatura es de aproximadamente 80 o aproximadamente 85°C.

En aun otra realización, el procedimiento proporcionado en el presente documento para preparar 4-amino-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-7-hidroxiisoindolin-1,3-diona, o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo; o una sal, solvato, hidrato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo; comprende las etapas de:

(i) hacer reaccionar ácido furan-2-carboxílico con difenilfosforazidato en presencia de un alcohol, en una realización, *t*-butanol, para formar un 2-amino protegido-furano;

(ii) hacer reaccionar el 2-amino protegido-furano con un ácido but-2-inodioico protegido con carboxilo mediante la reacción de Diels-Alder para formar un ácido 3-amino protegido-6-hidroxiifálico protegido con carboxilo;

(iii) hacer reaccionar el ácido 3-amino protegido-6-hidroxiifálico protegido con carboxilo con clorhidrato de 3-aminopiperidin-2,6-diona, o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo; para formar una 4-amino protegido-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-7-hidroxiisoindolin-1,3-diona; y

(iv) desproteger la 4-amino protegido-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-7-hidroxiisoindolin-1,3-diona para formar 4-amino-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-7-hidroxiisoindolin-1,3-diona.

En todavía otra realización, el procedimiento proporcionado en el presente documento para preparar 4-amino-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-7-hidroxiisoindolin-1,3-diona, o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo; o una sal, solvato, hidrato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo; comprende las etapas de:

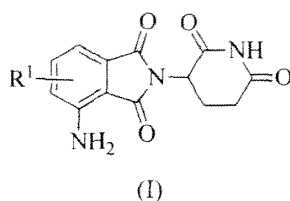
(i) hacer reaccionar ácido furan-2-carboxílico con difenilfosforazidato y alcohol *terc*-butilico para formar furan-2-ilcarbamato de *terc*-butilo;

(ii) hacer reaccionar furan-2-ilcarbamato de *terc*-butilo con but-2-inodioato de dimetilo mediante la reacción de Diels-Alder para formar 3-(*terc*-butoxicarbonilamino)-6-hidroxiifalato de dimetilo;

(iii) hacer reaccionar 3-(*terc*-butoxicarbonilamino)-6-hidroxiifalato de dimetilo con clorhidrato de 3-aminopiperidin-2,6-diona, o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo; en presencia de (a) una base, en una realización, una base orgánica, en otra realización, piridina; en (b) un disolvente, en una realización, piridina; a (c) una temperatura elevada, en una realización, aproximadamente 100°C; para formar 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-7-hidroxi-1,3-dioxoisoindolin-4-ilcarbamato de *terc*-butilo; y

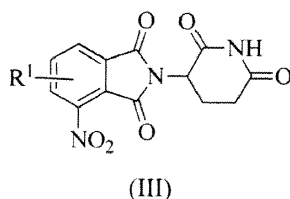
(iv) desproteger 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-7-hidroxi-1,3-dioxoisoindolin-4-ilcarbamato de *terc*-butilo con ácido trifluoroacético para formar 4-amino-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-7-hidroxiisoindolin-1,3-diona.

En aun otra realización, en el presente documento se proporciona un procedimiento para preparar un compuesto de isoindolin-1,3-diona de Fórmula I:



o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo; o una sal, solvato, hidrato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo;

que comprende la etapa de reducir un compuesto de Fórmula III:



para formar el compuesto de Fórmula I;

en donde R¹ es hidroxilo o -OR^{1a}; y R^{1a} es un grupo protector de hidroxilo.

En determinadas realizaciones, la reducción del compuesto de Fórmula III se realiza mediante hidrogenación catalítica. En determinadas realizaciones, la reducción del compuesto de Fórmula III se realiza usando un agente reductor.

En determinadas realizaciones, la reducción se realiza en un disolvente. En determinadas realizaciones, el disolvente es un disolvente orgánico. En determinadas realizaciones, el disolvente es tetrahidrofurano.

- 5 En determinadas realizaciones, la reducción se realiza a una temperatura que oscila entre aproximadamente 0 y aproximadamente 150°C; entre aproximadamente 10 y aproximadamente 100°C, entre aproximadamente 15 y aproximadamente 50°C. En determinadas realizaciones, la temperatura es de aproximadamente 10, aproximadamente 15, aproximadamente 20, aproximadamente 25, aproximadamente 30, aproximadamente 35, aproximadamente 40, aproximadamente 45 o aproximadamente 50°C. En determinadas realizaciones, la temperatura es de aproximadamente 25°C. En determinadas realizaciones, la temperatura es temperatura ambiente.

- 10 En determinadas realizaciones, R¹ es hidroxilo. En determinadas realizaciones, R¹ es -OR^{1a}, en donde R^{1a} es un grupo protector de hidroxilo. En determinadas realizaciones, R^{1a} es alquilo C₁₋₆. En determinadas realizaciones, R^{1a} es metilo, etilo, propilo, *t*-butilo o bencilo. En determinadas realizaciones, R^{1a} es metilo o isopropilo. En determinadas realizaciones, R^{1a} es metilo. En determinadas realizaciones, R^{1a} es isopropilo. En determinadas realizaciones, R¹ es hidroxilo, metoxilo, etoxilo, isopropoxilo, *t*-butoxilo o benciloxilo. En determinadas realizaciones, R¹ es hidroxilo o isopropoxilo. En determinadas realizaciones, R¹ es hidroxilo. En determinadas realizaciones, R¹ es isopropoxilo.

- 15 En determinadas realizaciones, el compuesto de Fórmula III es 2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-5-hidroxi-4-nitro-isoindol-1,3-diona, 2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-6-hidroxi-4-nitro-isoindol-1,3-diona, 2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-7-hidroxi-4-nitro-isoindol-1,3-diona, 2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-5-metoxi-4-nitro-isoindol-1,3-diona, 2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-6-metoxi-4-nitro-isoindol-1,3-diona, o 2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-7-metoxi-4-nitro-isoindol-1,3-diona; o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros de los mismos.

- 20 En determinadas realizaciones, el compuesto de Fórmula III es 2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-5-hidroxi-4-nitro-isoindol-1,3-diona, 2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-6-hidroxi-4-nitro-isoindol-1,3-diona, o 2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-7-hidroxi-4-nitro-isoindol-1,3-diona; o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros de los mismos. En determinadas realizaciones, el compuesto de Fórmula III es 2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-5-hidroxi-4-nitro-isoindol-1,3-diona, o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo. En determinadas realizaciones, el compuesto de Fórmula III es 2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-6-hidroxi-4-nitro-isoindol-1,3-diona, o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo. En determinadas realizaciones, el compuesto de Fórmula III es 2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-7-hidroxi-4-nitro-isoindol-1,3-diona, o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo.

- 25 En determinadas realizaciones, el compuesto de Fórmula III es 2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-5-metoxi-4-nitro-isoindol-1,3-diona, 2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-6-metoxi-4-nitro-isoindol-1,3-diona, o 2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-7-metoxi-4-nitro-isoindol-1,3-diona o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros de los mismos. En determinadas realizaciones, el compuesto de Fórmula III es 2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-5-metoxi-4-nitro-isoindol-1,3-diona, o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo. En determinadas realizaciones, el compuesto de Fórmula III es 2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-6-metoxi-4-nitro-isoindol-1,3-diona, o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo. En determinadas realizaciones, el compuesto de Fórmula III es 2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-7-metoxi-4-nitro-isoindol-1,3-diona, o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo.

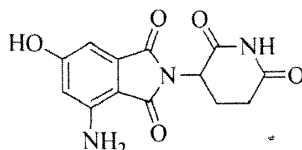
- 30 En determinadas realizaciones, el compuesto de Fórmula I es 4-amino-2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-5-hidroxi-isoindol-1,3-diona, 4-amino-2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-6-hidroxi-isoindol-1,3-diona, o 4-amino-2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-7-hidroxi-isoindol-1,3-diona; o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros de los mismos; o una sal, solvato, hidrato o polimorfo farmacéuticamente aceptable de los mismos. En determinadas realizaciones, el compuesto de Fórmula I es 4-amino-2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-5-hidroxi-isoindol-1,3-diona, o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo; o una sal, solvato, hidrato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo. En determinadas realizaciones, el compuesto de Fórmula I es 4-amino-2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-6-hidroxi-isoindol-1,3-diona, o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo; o una sal, solvato, hidrato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo. En determinadas realizaciones, el compuesto de Fórmula I es 4-amino-2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-7-hidroxi-isoindol-1,3-diona, o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo; o una sal, solvato, hidrato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 35 En determinadas realizaciones, el compuesto de Fórmula I es 4-amino-2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-5-metoxi-isoindol-1,3-diona, 4-amino-2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-6-metoxi-isoindol-1,3-diona, o 4-amino-2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-7-metoxi-isoindol-1,3-diona; o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros de los mismos; o una sal, solvato, hidrato o polimorfo farmacéuticamente aceptable de los mismos. En determinadas realizaciones, el compuesto de Fórmula I es 4-amino-2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-5-metoxi-isoindol-1,3-diona, o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo; o una sal, solvato, hidrato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo. En determinadas realizaciones, el compuesto de Fórmula I es 4-amino-2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-6-metoxi-isoindol-1,3-diona, o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo; o una sal, solvato, hidrato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo. En determinadas realizaciones, el compuesto de Fórmula I es 4-amino-2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-7-metoxi-isoindol-1,3-diona, o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo; o una sal, solvato, hidrato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo.

En determinadas realizaciones, cuando R¹ es un hidroxilo protegido, el procedimiento proporcionado en el presente documento comprende además una etapa de eliminación del grupo protector de hidroxilo para formar hidroxilo. En determinadas realizaciones, la desprotección se realiza con un ácido. En determinadas realizaciones, el ácido es un ácido de Lewis. En determinadas realizaciones, el ácido es AlCl₃, AlBr₃, BCl₃ o BBr₃. En determinadas realizaciones, el ácido es BCl₃ o BBr₃.

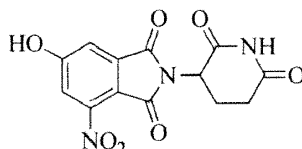
En una realización, el procedimiento proporcionado en el presente documento para preparar un compuesto de isoindolin-1,3-diona de Fórmula I, o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo; o una sal, solvato, hidrato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo; que comprende la etapa de reducir un compuesto de Fórmula III con hidrógeno en presencia de (i) un catalizador, en una realización, Pd/C; en (ii) un disolvente, en una realización, THF; para formar el compuesto de Fórmula I.

En otra realización, el procedimiento proporcionado en el presente documento es para preparar 4-amino-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-6-hidroxiisoindolin-1,3-diona:



o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo; o una sal, solvato, hidrato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo;

que comprende la etapa de reducir 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-6-hidroxi-4-nitroisoindolin-1,3-diona:



para formar 4-amino-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-6-hidroxiisoindolin-1,3-diona.

En aun otra realización, el procedimiento proporcionado en el presente documento para preparar 4-amino-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-6-hidroxiisoindolin-1,3-diona, o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo; o una sal, solvato, hidrato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo; comprende la etapa de reducir 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-6-hidroxi-4-nitroisoindolin-1,3-diona con hidrógeno en presencia de (i) un catalizador, en una realización, Pd/C; en (ii) un disolvente, en una realización, THF; para formar 4-amino-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-6-hidroxiisoindolin-1,3-diona.

En una realización, el procedimiento para preparar 4-amino-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-6-hidroxiisoindolin-1,3-diona comprende además un procedimiento para preparar 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-6-hidroxi-4-nitroisoindolin-1,3-diona, que comprende las etapas de (i) acoplar 6-isopropoxi-4-nitroisobenzofuran-1,3-diona con 3-aminopiperidin-2,6-diona para formar 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-6-isopropoxi-4-nitroisoindolin-1,3-diona; y (ii) desproteger 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-6-isopropoxi-4-nitroisoindolin-1,3-diona, en una realización, en presencia de BCl₃, para formar 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-6-hidroxi-4-nitroisoindolin-1,3-diona; en donde el grupo isopropilo funciona como un grupo hidroxilo. Por lo tanto, también puede emplearse otro protector de hidroxilo adecuado en lugar del grupo isopropilo. En determinadas realizaciones, el grupo protector de hidroxilo es metilo, etilo, isopropilo, bencilo o un grupo sililo. En determinadas realizaciones, el grupo protector de hidroxilo es metilo, etilo, isopropilo o bencilo. En determinadas realizaciones, el grupo protector de hidroxilo es metilo o isopropilo. En determinadas realizaciones, el grupo protector de hidroxilo es metilo. En determinadas realizaciones, el grupo protector de hidroxilo es isopropilo.

En determinadas realizaciones, la reacción de acoplamiento se realiza en un disolvente. En determinadas realizaciones, el disolvente es un disolvente orgánico. En determinadas realizaciones, el disolvente es un ácido. En determinadas realizaciones, el disolvente es ácido acético.

En determinadas realizaciones, la reacción de acoplamiento se realiza a una temperatura elevada. En determinadas realizaciones, la temperatura oscila entre aproximadamente 30 y aproximadamente 150°C, entre aproximadamente 50 y aproximadamente 125°C, o entre aproximadamente 75 y aproximadamente 125°C. En determinadas realizaciones, la temperatura de acoplamiento es de aproximadamente 80, aproximadamente 90, aproximadamente 100, aproximadamente 110, aproximadamente 120°C. En determinadas realizaciones, la temperatura de acoplamiento es de aproximadamente 100°C.

En determinadas realizaciones, la desprotección se realiza en un disolvente. En determinadas realizaciones, el disolvente es un disolvente orgánico. En determinadas realizaciones, el disolvente es diclorometano.

En determinadas realizaciones, la desprotección se realiza a una temperatura que oscila entre aproximadamente 0 y aproximadamente 150°C; entre aproximadamente 10 y aproximadamente 100°C, o entre aproximadamente 15 y aproximadamente 50°C. En determinadas realizaciones, la temperatura es de aproximadamente 10, aproximadamente 15, aproximadamente 20, aproximadamente 25, aproximadamente 30, aproximadamente 35, aproximadamente 40, aproximadamente 45 o aproximadamente 50°C. En determinadas realizaciones, la temperatura es de aproximadamente 25°C. En determinadas realizaciones, la temperatura es temperatura ambiente.

En otra realización, el procedimiento para preparar 4-amino-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-6-hidroxiisoindolin-1,3-diona comprende además un procedimiento para preparar 6-isopropoxi-4-nitroisobenzofuran-1,3-diona, que comprende la etapa de hacer reaccionar ácido 5-isopropoxi-3-nitroftálico con un reactivo de acoplamiento para formar 6-isopropoxi-4-nitroisobenzofuran-1,3-diona; en donde el grupo isopropilo funciona como un grupo hidroxilo. Por lo tanto, también puede emplearse otro protector de hidroxilo adecuado en lugar del grupo isopropilo. En determinadas realizaciones, el grupo protector de hidroxilo es metilo, etilo, isopropilo, bencilo o un grupo sililo. En determinadas realizaciones, el grupo protector de hidroxilo es metilo, etilo, isopropilo o bencilo. En determinadas realizaciones, el grupo protector de hidroxilo es metilo o isopropilo. En determinadas realizaciones, el grupo protector de hidroxilo es metilo. En determinadas realizaciones, el grupo protector de hidroxilo es isopropilo.

En determinadas realizaciones, el reactivo de acoplamiento es un anhídrido. En determinadas realizaciones, el reactivo de acoplamiento es anhídrido acético. En determinadas realizaciones, el reactivo de acoplamiento es CDI o EDCI.

En determinadas realizaciones, la reacción de ciclación se realiza en un disolvente. En determinadas realizaciones, el disolvente es un disolvente orgánico. En determinadas realizaciones, el disolvente es anhídrido acético.

En determinadas realizaciones, la reacción de ciclación se realiza a una temperatura elevada. En determinadas realizaciones, la temperatura de reacción oscila entre aproximadamente 50 y aproximadamente 200°C, entre aproximadamente 75 y aproximadamente 150°C, o entre aproximadamente 100 y aproximadamente 150°C. En determinadas realizaciones, la temperatura de reacción es de aproximadamente 100, aproximadamente 110, aproximadamente 120, aproximadamente 130, aproximadamente 140 o aproximadamente 150°C. En determinadas realizaciones, la temperatura de reacción es de aproximadamente 130°C.

En aun otra realización, el procedimiento para preparar 4-amino-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-6-hidroxiisoindolin-1,3-diona comprende además un procedimiento para preparar ácido 5-isopropoxi-3-nitroftálico, que comprende la etapa de hacer reaccionar 5-isopropoxi-2-metil-3-nitrobenzoato de metilo con un oxidante para formar ácido 5-isopropoxi-3-nitroftálico; en donde el grupo metilo en el grupo carboxilo funciona como un grupo protector de carboxilo, y el grupo isopropilo funciona como un grupo hidroxilo. Por lo tanto, también pueden emplearse otros grupos protectores de carboxilo adecuados en lugar del grupo metilo. En determinadas realizaciones, el grupo protector de carboxilo es metilo, etilo, *tert*-butilo, fenilo o bencilo. En determinadas realizaciones, el grupo protector de carboxilo es metilo. También puede emplearse otro protector de hidroxilo adecuado en lugar del grupo isopropilo. En determinadas realizaciones, el grupo protector de hidroxilo es metilo, etilo, isopropilo, bencilo o un grupo sililo. En determinadas realizaciones, el grupo protector de hidroxilo es metilo, etilo, isopropilo o bencilo. En determinadas realizaciones, el grupo protector de hidroxilo es metilo o isopropilo. En determinadas realizaciones, el grupo protector de hidroxilo es metilo. En determinadas realizaciones, el grupo protector de hidroxilo es isopropilo.

En determinadas realizaciones, el oxidante es KMnO₄.

En determinadas realizaciones, la oxidación se realiza en presencia de una base. En determinadas realizaciones, la base es una base inorgánica. En determinadas realizaciones, la base es hidróxido de sodio o hidróxido de potasio. En determinadas realizaciones, la base es hidróxido de sodio. En determinadas realizaciones, la base es una base orgánica.

En determinadas realizaciones, la oxidación se realiza en un disolvente. En determinadas realizaciones, el disolvente es un disolvente inorgánico. En determinadas realizaciones, el disolvente es agua. En determinadas realizaciones, el disolvente es un disolvente orgánico.

En determinadas realizaciones, la oxidación se realiza a una temperatura elevada. En determinadas realizaciones, la temperatura oscila entre aproximadamente 50 y aproximadamente 200°C, entre aproximadamente 50 y aproximadamente 150°C, o entre aproximadamente 75 y aproximadamente 125°C. En determinadas realizaciones, la temperatura de reacción es de aproximadamente 80, aproximadamente 90, aproximadamente 100, aproximadamente 110 o aproximadamente 120°C. En determinadas realizaciones, la temperatura de reacción es de aproximadamente 100°C.

En aun otra realización, el procedimiento para preparar 4-amino-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-6-hidroxiisoindolin-1,3-diona comprende además un procedimiento para preparar 5-isopropoxi-2-metil-3-nitrobenzoato de metilo, que comprende las etapas de (i) hacer reaccionar un 2-metil-3-nitrobenzoato de metilo 5-borilado, en una realización, 2-metil-3-nitro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoato de metilo, con un oxidante para formar 5-hidroxi-2-metil-3-nitrobenzoato de metilo; y (ii) hacer reaccionar 5-hidroxi-2-metil-3-nitrobenzoato de metilo con 2-yodopropano en presencia de una base para formar 5-isopropoxi-2-metil-3-nitrobenzoato de metilo, en donde el grupo isopropilo funciona como un grupo hidroxilo. Por lo tanto, también puede emplearse otro protector de hidroxilo adecuado en lugar

del grupo isopropilo. En determinadas realizaciones, el grupo protector de hidroxilo es metilo, etilo, isopropilo, bencilo o un grupo sililo. En determinadas realizaciones, el grupo protector de hidroxilo es metilo, etilo, isopropilo o bencilo. En determinadas realizaciones, el grupo protector de hidroxilo es metilo o isopropilo. En determinadas realizaciones, el grupo protector de hidroxilo es metilo. En determinadas realizaciones, el grupo protector de hidroxilo es isopropilo.

- 5 En determinadas realizaciones, el oxidante es OXONE®, peróxido de hidrógeno o ácido 3-cloroperoxibenzoico (*m*CPBA). En determinadas realizaciones, el oxidante es OXONE®.

En determinadas realizaciones, la oxidación se realiza en un disolvente. En determinadas realizaciones, el disolvente es un disolvente orgánico. En determinadas realizaciones, el disolvente es acetona.

- 10 En determinadas realizaciones, la oxidación se realiza a una temperatura que oscila entre aproximadamente 0 y aproximadamente 150°C, entre aproximadamente 10 y aproximadamente 100°C, o entre aproximadamente 15 y aproximadamente 50°C. En determinadas realizaciones, la temperatura es de aproximadamente 10, aproximadamente 20, aproximadamente 30, aproximadamente 40 o aproximadamente 50°C. En determinadas realizaciones, la temperatura es de aproximadamente 25°C. En determinadas realizaciones, la temperatura es temperatura ambiente.

- 15 En determinadas realizaciones, la base usada en la reacción de alquilación es una base inorgánica. En determinadas realizaciones, la base es carbonato de potasio. En determinadas realizaciones, la base usada en la reacción de alquilación es una base orgánica.

En determinadas realizaciones, la alquilación se realiza en un disolvente. En determinadas realizaciones, el disolvente es un disolvente orgánico. En determinadas realizaciones, el disolvente es acetonitrilo.

- 20 En determinadas realizaciones, la alquilación se realiza a una temperatura elevada. En determinadas realizaciones, la temperatura oscila entre aproximadamente 30 y aproximadamente 150°C, entre aproximadamente 30 y aproximadamente 100°C, o entre aproximadamente 30 y aproximadamente 50°C. En determinadas realizaciones, la temperatura es de aproximadamente 30, aproximadamente 35, aproximadamente 40, aproximadamente 45, aproximadamente 50, aproximadamente 55 o aproximadamente 60°C. En determinadas realizaciones, la temperatura es de aproximadamente 45°C.

- 25 En aun otra realización, el procedimiento para preparar 4-amino-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-6-hidroxiisindolin-1,3-diona comprende además un procedimiento para preparar un 2-metil-3-nitrobenzoato de metilo 5-borilado, en una realización, 2-metil-3-nitro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoato de metilo, que comprende la etapa de hacer reaccionar 5-bromo-2-metil-3-nitrobenzoato de metilo con un reactivo de borilación para formar el 2-metil-3-nitrobenzoato de metilo 5-borilado.

- 30 En determinadas realizaciones, el reactivo de borilación es bis(pinacolato)diboro, bis(hexilenglicolato)diboro, bis(catecolato)diboro, bis(neopentilglicolato)diboro, 4,6,6-trimetil-1,3,2-dioxaborinano, 4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano o catecolborano. En determinadas realizaciones, el reactivo de borilación es bis(pinacolato)diboro.

- 35 En determinadas realizaciones, la borilación se realiza en presencia de un catalizador. En determinadas realizaciones, el catalizador es un catalizador de hidrogenación heterogéneo. En determinadas realizaciones, el catalizador es un catalizador de hidrogenación homogéneo. En determinadas realizaciones, el catalizador homogéneo es un catalizador a base de iridio. En determinadas realizaciones, el catalizador homogéneo es un catalizador a base de paladio. En determinadas realizaciones, el catalizador es Pd(dppf)Cl₂. En determinadas realizaciones, el catalizador homogéneo es un catalizador a base de platino. En determinadas realizaciones, el catalizador homogéneo es un catalizador a base de rodio. En determinadas realizaciones, el catalizador es un catalizador a base de paladio.

- 40 En determinadas realizaciones, la borilación se realiza en presencia de una base. En determinadas realizaciones, la base es una base inorgánica. En determinadas realizaciones, la base es una base orgánica. En determinadas realizaciones, la base es acetato de potasio.

En determinadas realizaciones, la borilación se realiza en un disolvente. En determinadas realizaciones, el disolvente es un disolvente orgánico. En determinadas realizaciones, el disolvente es dioxano.

- 45 En determinadas realizaciones, la borilación se realiza a una temperatura elevada. En determinadas realizaciones, la temperatura oscila entre aproximadamente 30 y aproximadamente 200°C, entre aproximadamente 50 y aproximadamente 150°C, o entre aproximadamente 75 y aproximadamente 125°C. En determinadas realizaciones, la temperatura es de aproximadamente 80, aproximadamente 90, aproximadamente 100, aproximadamente 110 o aproximadamente 120°C. En determinadas realizaciones, la temperatura es de aproximadamente 100°C.

- 50 En aun otra realización, el procedimiento para preparar 4-amino-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-6-hidroxiisindolin-1,3-diona comprende además un procedimiento para preparar 5-bromo-2-metil-3-nitrobenzoato de metilo, que comprende las etapas de (i) hacer reaccionar ácido 2-metil-3-nitrobenzoico con un reactivo de bromación para formar ácido 5-bromo-2-metil-3-nitrobenzoico; y (ii) hacer reaccionar ácido 5-bromo-2-metil-3-nitrobenzoico con metanol para formar 5-bromo-2-metil-3-nitrobenzoato de metilo; en donde el grupo metilo funciona como un grupo protector de carboxilo.
- 55 Por lo tanto, también pueden emplearse otros grupos protectores de carboxilo adecuados en lugar del grupo metilo.

En determinadas realizaciones, el grupo protector de carboxilo es metilo, etilo, *terc*-butilo, fenilo o bencilo. En determinadas realizaciones, el grupo protector de carboxilo es metilo, etilo, fenilo o bencilo. En determinadas realizaciones, el grupo protector de carboxilo es metilo.

5 En determinadas realizaciones, el reactivo de bromación es bromo, *N*-bromosuccinimida (NBS) o 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína (DBDMH). En determinadas realizaciones, el reactivo de bromación es DBDMH.

En determinadas realizaciones, la bromación se realiza en un disolvente. En determinadas realizaciones, el disolvente es un disolvente inorgánico. En determinadas realizaciones, el disolvente es ácido sulfúrico. En determinadas realizaciones, el disolvente es un disolvente orgánico.

10 En determinadas realizaciones, la bromación se realiza a una temperatura que oscila entre aproximadamente 0 y aproximadamente 150°C, entre aproximadamente 10 y aproximadamente 100°C, o entre aproximadamente 15 y aproximadamente 50°C. En determinadas realizaciones, la temperatura es de aproximadamente 10, aproximadamente 20, aproximadamente 30, aproximadamente 40 o aproximadamente 50°C. En determinadas realizaciones, la temperatura es de aproximadamente 25°C. En determinadas realizaciones, la temperatura es temperatura ambiente.

15 En determinadas realizaciones, la protección de carboxilo se realiza en presencia de un reactivo de acoplamiento. En determinadas realizaciones, el reactivo de acoplamiento es SOCl₂, POCl₃ o EDCI. En determinadas realizaciones, el reactivo de acoplamiento es SOCl₂. En determinadas realizaciones, el reactivo de acoplamiento es PCl₅, COCl₂ o C₂O₂Cl₂ (cloruro de oxalilo).

20 En determinadas realizaciones, la protección de carboxilo se realiza a una temperatura elevada. En determinadas realizaciones, la temperatura oscila entre aproximadamente 30 y aproximadamente 150°C, entre aproximadamente 40 y aproximadamente 100°C, o entre aproximadamente 50 y aproximadamente 105°C. En determinadas realizaciones, la temperatura de reacción es de aproximadamente 40, aproximadamente 50, aproximadamente 60, aproximadamente 65, aproximadamente 70, aproximadamente 80 o aproximadamente 90°C. En determinadas realizaciones, la temperatura de reacción es de aproximadamente 65°C.

25 En aun otra realización, en el presente documento se proporciona un procedimiento para preparar 4-amino-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-6-hidroxiisoindolin-1,3-diona, o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo; o una sal, solvato, hidrato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo; que comprende las etapas de:

(i) hacer reaccionar ácido 2-metil-3-nitrobenzoico con un reactivo de bromación para formar ácido 5-bromo-2-metil-3-nitrobenzoico;

30 (ii) proteger el ácido 5-bromo-2-metil-3-nitrobenzoico para formar un ácido 5-bromo-2-metil-3-nitrobenzoico protegido con carboxilo;

(iii) hacer reaccionar el ácido 5-bromo-2-metil-3-nitrobenzoico protegido con carboxilo con un reactivo de borilación para formar un ácido 5-borilado-2-metil-3-nitrobenzoico protegido con carboxilo;

(iv) hacer reaccionar el ácido 5-borilado-2-metil-3-nitrobenzoico protegido con carboxilo con un oxidante para formar un ácido 5-hidroxi-2-metil-3-nitrobenzoico protegido con carboxilo;

35 (v) proteger el ácido 5-hidroxi-2-metil-3-nitrobenzoico protegido con carboxilo para formar un ácido 5-hidroxilo protegido-2-metil-3-nitrobenzoico protegido con carboxilo;

(vi) hacer reaccionar el ácido 5-hidroxilo protegido-2-metil-3-nitrobenzoico protegido con carboxilo con un oxidante para formar un ácido 5-hidroxilo protegido-3-nitroftálico;

40 (vii) hacer reaccionar el ácido 5-hidroxilo protegido-3-nitroftálico con un reactivo de acoplamiento para formar una 6-hidroxilo protegido-4-nitroisobenzofuran-1,3-diona;

(viii) hacer reaccionar la 6-hidroxilo protegido-4-nitroisobenzofuran-1,3-diona con 3-aminopiperidin-2,6-diona para formar una 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-6-hidroxilo protegido-4-nitroisoindolin-1,3-diona;

(ix) desproteger la 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-6-hidroxilo protegido-4-nitroisoindolin-1,3-diona para formar 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-6-hidroxi-4-nitroisoindolin-1,3-diona; y

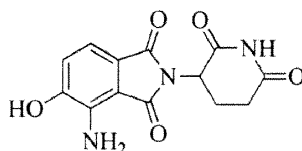
45 (x) reducir la 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-6-hidroxi-4-nitroisoindolin-1,3-diona para formar 4-amino-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-6-hidroxiisoindolin-1,3-diona.

En aun otra realización, el procedimiento para preparar 4-amino-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-6-hidroxiisoindolin-1,3-diona comprende las etapas de:

50 (i) hacer reaccionar ácido 2-metil-3-nitrobenzoico con un reactivo de bromación, en una realización, 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína, para formar ácido 5-bromo-2-metil-3-nitrobenzoico;

- (ii) hacer reaccionar ácido 5-bromo-2-metil-3-nitrobenzoico con metanol para formar 5-bromo-2-metil-3-nitrobenzoato de metilo;
- (iii) hacer reaccionar 5-bromo-2-metil-3-nitrobenzoato de metilo con un reactivo de borilación para formar 5-borilado-2-metil-3-nitrobenzoato de metilo;
- 5 (iv) hacer reaccionar 5-borilado-2-metil-3-nitrobenzoato de metilo con un oxidante, en una realización, OXONE®, para formar 5-hidroxi-2-metil-3-nitrobenzoato de metilo;
- (v) hacer reaccionar 5-hidroxi-2-metil-3-nitrobenzoato de metilo con 2-yodopropano en presencia de una base para formar 5-isopropoxi-2-metil-3-nitrobenzoato de metilo;
- 10 (vi) hacer reaccionar 5-isopropoxi-2-metil-3-nitrobenzoato de metilo con un oxidante, en una realización, KMnO₄, para formar ácido 5-isopropoxi-3-nitroftálico;
- (vii) hacer reaccionar ácido 5-isopropoxi-3-nitroftálico con un reactivo de acoplamiento, en una realización, anhídrido acético, para formar 6-isopropoxi-4-nitroisobenzofuran-1,3-diona;
- (viii) hacer reaccionar 6-isopropoxi-4-nitroisobenzofuran-1,3-diona con 3-aminopiperidin-2,6-diona para formar 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-6-isopropoxi-4-nitroisindolina-1,3-diona;
- 15 (ix) desproteger 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-6-isopropoxi-4-nitroisindolina-1,3-diona, en una realización, con BCl₃, para formar 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-6-hidroxi-4-nitroisindolina-1,3-diona; y
- (x) reducir la 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-6-hidroxi-4-nitroisindolina-1,3-diona para formar 4-amino-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-6-hidroxiisindolina-1,3-diona.
- En todavía otra realización, el procedimiento para preparar 4-amino-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-6-hidroxiisindolina-1,3-diona comprende las etapas de:
- 20 (i) hacer reaccionar ácido 2-metil-3-nitrobenzoico con un reactivo de bromación, en una realización, 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína, para formar ácido 5-bromo-2-metil-3-nitrobenzoico;
- (ii) hacer reaccionar ácido 5-bromo-2-metil-3-nitrobenzoico con metanol para formar 5-bromo-2-metil-3-nitrobenzoato de metilo;
- 25 (iii) hacer reaccionar 5-bromo-2-metil-3-nitrobenzoato de metilo con bis(pinacolato)diboro para formar 2-metil-3-nitro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il) benzoato de metilo;
- (iv) hacer reaccionar 2-metil-3-nitro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoato de metilo con un oxidante, en una realización, OXONE®, para formar 5-hidroxi-2-metil-3-nitrobenzoato de metilo;
- (v) hacer reaccionar 5-hidroxi-2-metil-3-nitrobenzoato de metilo con 2-yodopropano en presencia de una base para formar 5-isopropoxi-2-metil-3-nitrobenzoato de metilo;
- 30 (vi) hacer reaccionar 5-isopropoxi-2-metil-3-nitrobenzoato de metilo con un oxidante, en una realización, KMnO₄, para formar ácido 5-isopropoxi-3-nitroftálico;
- (vii) hacer reaccionar ácido 5-isopropoxi-3-nitroftálico con un reactivo de acoplamiento, en una realización, anhídrido acético, para formar 6-isopropoxi-4-nitroisobenzofuran-1,3-diona;
- 35 (viii) hacer reaccionar 6-isopropoxi-4-nitroisobenzofuran-1,3-diona con 3-aminopiperidin-2,6-diona para formar 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-6-isopropoxi-4-nitroisindolina-1,3-diona;
- (ix) desproteger 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-6-isopropoxi-4-nitroisindolina-1,3-diona, en una realización, con BCl₃, para formar 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-6-hidroxi-4-nitroisindolina-1,3-diona; y
- 40 (x) reducir la 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-6-hidroxi-4-nitroisindolina-1,3-diona para formar 4-amino-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-6-hidroxiisindolina-1,3-diona.

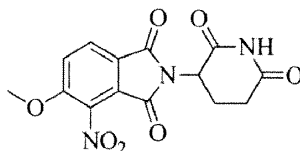
En aun otra realización, el procedimiento proporcionado en el presente documento es para preparar 4-amino-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-6-hidroxiisindolina-1,3-diona:



o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo; o una sal, solvato, hidrato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo;

que comprende las etapas de:

(i) reducir 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-metoxi-4-nitroisindolin-1,3-diona:



para formar 4-amino-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-metoxiisindolin-1,3-diona; y

(ii) desproteger 4-amino-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-metoxiisindolin-1,3-diona, en una realización, con BBr_3 , para formar 4-amino-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-hidroxiisindolin-1,3-diona.

En aun otra realización, el procedimiento proporcionado en el presente documento para preparar 4-amino-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-hidroxiisindolin-1,3-diona, o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo; o una sal, solvato, hidrato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo; comprende las etapas de (i) reducir 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-metoxi-4-nitroisindolin-1,3-diona con hidrógeno en presencia de (a) un catalizador, en una realización, Pd/C ; en (b) un disolvente, en una realización, DMF; para formar 4-amino-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-metoxiisindolin-1,3-diona; y (ii) hacer reaccionar la forma 4-amino-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-metoxiisindolin-1,3-diona con BBr_3 a 4-amino-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-hidroxiisindolin-1,3-diona.

En una realización, el procedimiento para preparar 4-amino-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-hidroxiisindolin-1,3-diona comprende además un procedimiento para preparar 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-metoxi-4-nitroisindolin-1,3-diona, que comprende hacer reaccionar ácido 4-metoxi-3-nitroftálico con 3-aminopiperidin-2,6-diona, en una realización, en presencia de un reactivo de acoplamiento, para formar 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-metoxi-4-nitroisindolin-1,3-diona; en donde el grupo metilo en el grupo metoxilo funciona como un grupo protector de hidroxilo. Por lo tanto, también puede emplearse otro protector de hidroxilo adecuado en lugar del grupo metilo. En determinadas realizaciones, el grupo protector de hidroxilo es metilo, etilo, isopropilo, bencilo o un grupo sililo. En determinadas realizaciones, el grupo protector de hidroxilo es metilo, etilo, isopropilo o bencilo. En determinadas realizaciones, el grupo protector de hidroxilo es metilo o isopropilo. En determinadas realizaciones, el grupo protector de hidroxilo es metilo. En determinadas realizaciones, el grupo protector de hidroxilo es isopropilo.

En determinadas realizaciones, la reacción de acoplamiento se realiza en presencia de una base. En determinadas realizaciones, la base es una base orgánica. En determinadas realizaciones, la base es trietilamina. En determinadas realizaciones, la base es una base inorgánica.

En determinadas realizaciones, la reacción de acoplamiento se realiza en presencia de un reactivo de acoplamiento. En determinadas realizaciones, el reactivo de acoplamiento es un anhídrido. En determinadas realizaciones, el reactivo de acoplamiento es anhídrido acético. En determinadas realizaciones, el reactivo de acoplamiento es CDI o EDCI.

En otra realización, el procedimiento para preparar 4-amino-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-hidroxiisindolin-1,3-diona comprende además un procedimiento para preparar ácido 4-metoxi-3-nitroftálico, que comprende hidrolizar el éster dimetilico del ácido 4-metoxi-3-nitroftálico para formar el ácido 4-metoxi-3-nitroftálico; en donde el grupo metilo en el grupo metoxilo funciona como un grupo protector de hidroxilo y los dos grupos metilo en los grupos de éster metílico funcionan cada uno como un grupo protector de carboxilo. Por lo tanto, pueden usarse otros grupos protectores de hidroxilo y carboxilo adecuados en lugar de los grupos metilo. En determinadas realizaciones, el grupo protector de hidroxilo es metilo, etilo, isopropilo, bencilo o un grupo sililo. En determinadas realizaciones, el grupo protector de hidroxilo es metilo, etilo, isopropilo o bencilo. En determinadas realizaciones, el grupo protector de hidroxilo es metilo o isopropilo. En determinadas realizaciones, el grupo protector de hidroxilo es metilo. En determinadas realizaciones, el grupo protector de hidroxilo es isopropilo. En determinadas realizaciones, los grupos protectores de carboxilo son cada uno independientemente metilo, etilo, *tert*-butilo, fenilo o bencilo. En determinadas realizaciones, los grupos protectores de carboxilo son cada uno independientemente metilo, etilo, fenilo o bencilo. En determinadas realizaciones, los grupos protectores de carboxilo son metilo.

En determinadas realizaciones, la hidrólisis se realiza en presencia de una base. En determinadas realizaciones, la base es una base inorgánica. En determinadas realizaciones, la base es hidróxido de sodio. En determinadas realizaciones, la base es una base orgánica.

En determinadas realizaciones, la hidrólisis se realiza en un disolvente. En determinadas realizaciones, el disolvente es un disolvente inorgánico. En determinadas realizaciones, el disolvente es un disolvente orgánico. En determinadas realizaciones, el disolvente es una mezcla de agua y metanol.

En aun otra realización, el procedimiento para preparar 4-amino-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-hidroxiisoindolin-1,3-diona comprende además un procedimiento para preparar el éster dimetílico del ácido 4-metoxi-3-nitroftálico, que comprende (i) oxidar 2-metoxi-1-nitro-naftaleno con un oxidante, en una realización, una mezcla de RuO_4 y NaIO_4 , para formar ácido 4-metoxi-3-nitro-ftálico; y (ii) hacer reaccionar ácido 4-metoxi-3-nitro-ftálico con yoduro de metilo en presencia de una base, en una realización, bicarbonato de sodio, para formar éster dimetílico del ácido 4-metoxi-3-nitroftálico; en donde los grupos metilo en los grupos carboxilo funcionan cada uno como un grupo protector de carboxilo. Por lo tanto, también pueden usarse otros grupos protectores de carboxilo adecuados en lugar de los grupos metilo. En determinadas realizaciones, los grupos protectores de carboxilo son cada uno independientemente metilo, etilo, *terc*-butilo, fenilo o bencilo. En determinadas realizaciones, los grupos protectores de carboxilo son cada uno independientemente metilo, etilo, fenilo o bencilo. En determinadas realizaciones, los grupos protectores de carboxilo son metilo.

En aun otra realización, el procedimiento para preparar 4-amino-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-hidroxiisoindolin-1,3-diona comprende además un procedimiento para preparar 2-metoxi-1-nitro-naftaleno, que comprende la etapa de hacer reaccionar 1-nitro-naftalen-2-ol con yoduro de metilo, en una realización, en presencia de una base, en otra realización, en presencia de carbonato de potasio, para formar 2-metoxi-1-nitro-naftaleno; en donde el grupo metilo funciona como un grupo protector de hidroxilo. Por lo tanto, también pueden usarse otros grupos protectores de hidroxilo adecuados en lugar del grupo metilo. En determinadas realizaciones, el grupo protector de hidroxilo es metilo, etilo, isopropilo, bencilo o un grupo sililo. En determinadas realizaciones, el grupo protector de hidroxilo es metilo, etilo, isopropilo o bencilo. En determinadas realizaciones, el grupo protector de hidroxilo es metilo o isopropilo. En determinadas realizaciones, el grupo protector de hidroxilo es metilo. En determinadas realizaciones, el grupo protector de hidroxilo es isopropilo.

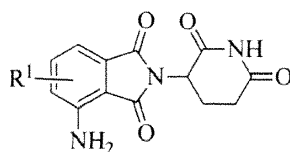
En aun otra realización, en el presente documento se proporciona un procedimiento para preparar 4-amino-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-hidroxiisoindolin-1,3-diona, o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo; o una sal, solvato, hidrato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo; que comprende las etapas de:

- (i) proteger 1-nitro-naftalen-2-ol para formar 2-hidroxilo protegido-1-nitro-naftaleno;
- (ii) oxidar 2-hidroxilo protegido-1-nitro-naftaleno con un oxidante para formar ácido 4-hidroxilo protegido-3-nitroftálico;
- (iii) hacer reaccionar ácido 4-hidroxilo protegido-3-nitro-ftálico con 3-aminopiperidin-2,6-diona para formar con 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-hidroxilo protegido-4-nitroisoindolina-1,3-diona;
- (iv) reducir la 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-hidroxilo protegido-4-nitroisoindolin-1,3-diona para formar 4-amino-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-hidroxilo protegido-isoindolin-1,3-diona; y
- (v) desproteger 4-amino-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-hidroxilo protegido-isoindolin-1,3-diona, en una realización, haciéndola reaccionar con BBr_3 , a 4-amino-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-hidroxiisoindolin-1,3-diona.

En todavía otra realización, en el presente documento se proporciona un procedimiento para preparar 4-amino-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-hidroxiisoindolin-1,3-diona, o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo; o una sal, solvato, hidrato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo; que comprende las etapas de:

- (i) hacer reaccionar 1-nitro-naftalen-2-ol con yoduro de metilo, en una realización, en presencia de una base, en otra realización, en presencia de carbonato de potasio, para formar 2-metoxi-1-nitro-naftaleno ;
- (ii) oxidar 2-metoxi-1-nitro-naftaleno con un oxidante, en una realización, una mezcla de RuO_4 y NaIO_4 , para formar ácido 4-metoxi-3-nitro-ftálico;
- (iii) hacer reaccionar ácido 4-metoxi-3-nitro-ftálico con 3-aminopiperidin-2,6-diona, en una realización, en presencia de un reactivo de acoplamiento, para formar 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-metoxi-4-nitroisoindolin-1,3-diona;
- (iv) reducir 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-metoxi-4-nitroisoindolin-1,3-diona para formar 4-amino-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-metoxiisoindolin-1,3-diona; y
- (v) desproteger 4-amino-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-metoxiisoindolin-1,3-diona, en una realización, haciéndola reaccionar con BBr_3 , a 4-amino-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-hidroxiisoindolin-1,3-diona.

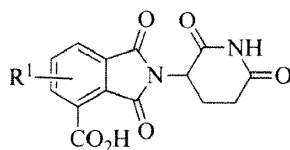
En todavía otra realización, en el presente documento se proporciona un procedimiento para preparar un compuesto de isoindolin-1,3-diona de Fórmula I:



(I)

o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo; o una sal, solvato, hidrato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo;

que comprende la etapa de convertir el grupo carboxilo de un compuesto de Fórmula IV:



(IV)

5

a un grupo amino, para formar así el compuesto de Fórmula I;

en donde R¹ es hidrógeno, hidroxilo u -OR^{1a}; y R^{1a} es un grupo protector de hidroxilo.

En determinadas realizaciones, se realiza la conversión de carboxilo a amino mediante la transposición de Schmidt. En determinadas realizaciones, se realiza la conversión de carboxilo a amino mediante la transposición de Curtius. En determinadas realizaciones, la transposición de Curtius se realiza con un compuesto de azida. En determinadas realizaciones, el compuesto de azida es difenilfosforilazida (DPPA).

10

En determinadas realizaciones, la conversión de carboxilo a amino se realiza en presencia de una base. En determinadas realizaciones, la base es una base inorgánica. En determinadas realizaciones, la base es una base orgánica. En determinadas realizaciones, la base es trietilamina.

15

En determinadas realizaciones, R¹ es hidrógeno. En determinadas realizaciones, R¹ es hidroxilo. En determinadas realizaciones, R¹ es -OR^{1a}, en donde R^{1a} es un grupo protector de hidroxilo. En determinadas realizaciones, R^{1a} es alquilo C₁₋₆. En determinadas realizaciones, R^{1a} es metilo, etilo, propilo o *t*-butilo. En determinadas realizaciones, R^{1a} es metilo o isopropilo. En determinadas realizaciones, R^{1a} es metilo. En determinadas realizaciones, R^{1a} es isopropilo. En determinadas realizaciones, R¹ es hidrógeno, hidroxilo, metoxilo, etoxilo o isopropoxilo. En determinadas realizaciones, R¹ es hidrógeno, hidroxilo o isopropoxilo. En determinadas realizaciones, R¹ es hidroxilo o isopropoxilo. En determinadas realizaciones, R¹ es hidroxilo. En determinadas realizaciones, R¹ es isopropoxilo.

20

En determinadas realizaciones, el compuesto de Fórmula IV es ácido 2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-4-carboxílico, ácido 2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-5-metoxi-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-4-carboxílico, ácido 2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-6-metoxi-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-4-carboxílico, o ácido 2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-7-metoxi-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-4-carboxílico; o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros de los mismos. En determinadas realizaciones, el compuesto de Fórmula IV es ácido 2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-5-metoxi-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-4-carboxílico, ácido 2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-6-metoxi-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-4-carboxílico, o ácido 2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-7-metoxi-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-4-carboxílico; o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros de los mismos. En determinadas realizaciones, el compuesto de Fórmula IV es ácido 2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-4-carboxílico, o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo. En determinadas realizaciones, el compuesto de Fórmula IV es ácido 2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-5-metoxi-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-4-carboxílico, o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo. En determinadas realizaciones, el compuesto de Fórmula IV es ácido 2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-6-metoxi-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-4-carboxílico, o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo. En determinadas realizaciones, el compuesto de Fórmula IV es ácido 2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-7-metoxi-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-4-carboxílico, o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo.

25

30

35

En determinadas realizaciones, el compuesto de Fórmula I es 4-amino-2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-isoindol-1,3-diona, 4-amino-2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-5-hidroxi-isoindol-1,3-diona, 4-amino-2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-6-hidroxi-isoindol-1,3-diona o 4-amino-2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-7-hidroxi-isoindol-1,3-diona; o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros de los mismos; o una sal, solvato, hidrato o polimorfo farmacéuticamente aceptable de los mismos. En determinadas realizaciones, el compuesto de Fórmula I es 4-amino-2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-5-hidroxi-isoindol-1,3-diona, 4-amino-2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-6-hidroxi-isoindol-1,3-diona, o 4-amino-2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-7-hidroxi-isoindol-1,3-diona; o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros de los mismos; o una sal, solvato, hidrato o polimorfo farmacéuticamente aceptable de los mismos. En determinadas realizaciones, el compuesto de Fórmula I es

40

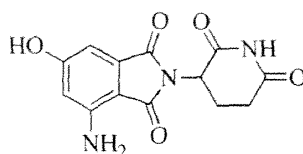
45

4-amino-2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-isoindol-1,3-diona, o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo; o una sal, solvato, hidrato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo. En determinadas realizaciones, el compuesto de Fórmula I es 4-amino-2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-5-hidroxi-isoindol-1,3-diona, o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo; o una sal, solvato, hidrato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo.

5 En determinadas realizaciones, el compuesto de Fórmula I es 4-amino-2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-6-hidroxi-isoindol-1,3-diona, o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo; o una sal, solvato, hidrato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo. En determinadas realizaciones, el compuesto de Fórmula I es 4-amino-2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-7-hidroxi-isoindol-1,3-diona, o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo; o una sal, solvato, hidrato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo.

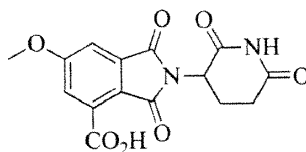
10 En determinadas realizaciones, cuando R¹ es un hidroxilo protegido, el procedimiento proporcionado en el presente documento comprende además una etapa de eliminación del grupo protector de hidroxilo para formar hidroxilo. En determinadas realizaciones, la desprotección se realiza con un ácido. En determinadas realizaciones, el ácido es un ácido de Lewis. En determinadas realizaciones, el ácido es AlCl₃, AlBr₃, BCl₃ o BBr₃. En determinadas realizaciones, el ácido es BCl₃ o BBr₃.

15 En una realización, el procedimiento proporcionado en el presente documento es para preparar 4-amino-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-6-hidroxiisoindolin-1,3-diona:

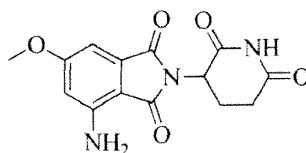


o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo; o una sal, solvato, hidrato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo; que comprende las etapas de:

20 (i) convertir ácido 2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-6-metoxi-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-4-carboxílico:



a 4-amino-2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-6-metoxi-isoindol-1,3-diona:



25 en una realización, mediante la transposición de Curtius, en otra realización, haciéndola reaccionar con un compuesto de azida, en aun otra realización, haciéndola reaccionar con DPPA; y

(ii) desproteger 4-amino-2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-6-metoxi-isoindol-1,3-diona, en una realización, con BBr₃, para formar 4-amino-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-6-hidroxiisoindolin-1,3-diona.

30 En otra realización, el procedimiento proporcionado en el presente documento es para preparar 4-amino-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-6-hidroxiisoindolin-1,3-diona, o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo; o una sal, solvato, hidrato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo; que comprende las etapas de:

(i) hacer reaccionar ácido 2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-6-metoxi-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-4-carboxílico con (a) un compuesto de azida, en una realización, DPPA; en presencia de (b) una base, en una realización, una base orgánica, en otra realización, trietilamina; para formar 4-amino-2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-6-metoxi-isoindol-1,3-diona; y

35 (ii) hacer reaccionar 4-amino-2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-6-metoxi-isoindol-1,3-diona con un reactivo desprotector, en una realización, BBr₃, para formar 4-amino-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-6-hidroxiisoindolin-1,3-diona.

40 En una realización, el procedimiento para preparar 4-amino-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-6-hidroxiisoindolin-1,3-diona comprende además un procedimiento para preparar ácido 2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-6-metoxi-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-4-carboxílico, que comprende la etapa de hacer reaccionar el ácido 5-metoxi-benceno-1,2,3-tricarboxílico con 3-aminopiperidin-2,6-diona para formar ácido 2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-6-metoxi-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-4-carboxílico; en donde el grupo metilo funciona como un grupo protector de hidroxilo. Por lo tanto, también

pueden usarse otros grupos protectores de hidroxilo adecuados en lugar del grupo metilo. En determinadas realizaciones, el grupo protector de hidroxilo es metilo, etilo, isopropilo, bencilo o un grupo sililo. En determinadas realizaciones, el grupo protector de hidroxilo es metilo, etilo, isopropilo o bencilo. En determinadas realizaciones, el grupo protector de hidroxilo es metilo o isopropilo. En determinadas realizaciones, el grupo protector de hidroxilo es metilo. En determinadas realizaciones, el grupo protector de hidroxilo es isopropilo.

En determinadas realizaciones, la reacción de acoplamiento (es decir, la reacción del ácido 5-metoxi-benceno-1,2,3-tricarboxílico con 3-aminopiperidin-2,6-diona) se realiza en presencia de un reactivo de acoplamiento. En determinadas realizaciones, el reactivo de acoplamiento es un anhídrido. En determinadas realizaciones, el reactivo de acoplamiento es anhídrido acético. En determinadas realizaciones, el reactivo de acoplamiento es CDI o EDCI.

En otra realización, el procedimiento para preparar 4-amino-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-6-hidroxiisoindolin-1,3-diona comprende además un procedimiento para preparar ácido 5-metoxi-benceno-1,2,3-tricarboxílico, que comprende la etapa de hacer reaccionar 4-metoxi-2,6-dimetil-benzaldehído con un oxidante, en una realización, KMnO_4 , para formar ácido 5-metoxi-benceno-1,2,3-tricarboxílico; en donde el grupo metilo del grupo metoxilo funciona como un grupo protector de hidroxilo. Por lo tanto, también pueden usarse otros grupos protectores de hidroxilo adecuados en lugar del grupo metilo. En determinadas realizaciones, el grupo protector de hidroxilo es metilo, etilo, isopropilo, bencilo o un grupo sililo. En determinadas realizaciones, el grupo protector de hidroxilo es metilo, etilo, isopropilo o bencilo. En determinadas realizaciones, el grupo protector de hidroxilo es metilo o isopropilo. En determinadas realizaciones, el grupo protector de hidroxilo es metilo. En determinadas realizaciones, el grupo protector de hidroxilo es isopropilo.

En aun otra realización, el procedimiento proporcionado en el presente documento para preparar 4-amino-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-6-hidroxiisoindolin-1,3-diona comprende las etapas de:

(i) hacer reaccionar 4-hidroxilo protegido-2,6-dimetil-benzaldehído con un oxidante para formar un ácido 5-hidroxilo protegido-benceno-1,2,3-tricarboxílico;

(ii) hacer reaccionar el ácido 5-hidroxilo protegido-benceno-1,2,3-tricarboxílico con 3-aminopiperidin-2,6-diona para formar un ácido 2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-6-hidroxilo protegido-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-4-carboxílico;

(iii) hacer reaccionar el ácido 2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-6-hidroxilo protegido-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-4-carboxílico con un compuesto de azida para formar una 4-amino-2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-6-hidroxilo protegido-isoindol-1,3-diona; y

(iv) desproteger el 4-amino-2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-6-hidroxilo protegido-isoindol-1,3-diona para formar 4-amino-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-6-hidroxiisoindolin-1,3-diona.

En todavía otra realización, el procedimiento para preparar 4-amino-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-6-hidroxiisoindolin-1,3-diona comprende las etapas de:

(i) hacer reaccionar 4-metoxi-2,6-dimetil-benzaldehído con un oxidante, en una realización, KMnO_4 , para formar ácido 5-metoxi-benceno-1,2,3-tricarboxílico;

(ii) hacer reaccionar ácido 5-metoxi-benceno-1,2,3-tricarboxílico con 3-aminopiperidin-2,6-diona, en una realización, en presencia de un reactivo de acoplamiento, para formar ácido 2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-6-metoxi-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-4-carboxílico;

(iii) convertir el ácido 2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-6-metoxi-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-4-carboxílico a 4-amino-2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-6-metoxi-isoindol-1,3-diona, en una realización, mediante la transposición de Curtius, en otra realización, haciéndolo reaccionar con un compuesto de azida, en aun otra realización, con DPPA; y

(iv) hacer reaccionar la 4-amino-2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-6-metoxi-isoindol-1,3-diona con un reactivo desprotector, en una realización, BBr_3 , para formar 4-amino-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-6-hidroxiisoindolin-1,3-diona.

VI. Ejemplos

Los siguientes ejemplos no limitativos ilustran determinadas realizaciones.

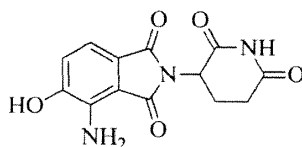
En los ejemplos a continuación, a menos que se indique de otro modo, todas las temperaturas están en grados Celsius y todas las partes y porcentajes están en peso. Los reactivos pueden comprarse a proveedores comerciales, por ejemplo, Sigma-Aldrich® Chemical Co., y puede usarse sin purificación adicional a menos que se indique de otro modo. Los reactivos también pueden prepararse siguiendo procedimientos convencionales de la bibliografía conocidos por los expertos en la técnica. Los disolventes pueden usarse como se recibieron o pueden purificarse usando métodos convencionales por los expertos en la técnica, a menos que se indique de otro modo.

A menos que se especifique de otro modo, las reacciones expuestas a continuación se realizaron a temperatura ambiental o ambiente. Las reacciones se monitorizaron con TLC, CL-EM o HPLC, y se terminaron según lo juzgado por el consumo de un producto de partida.

Las estructuras y purezas de compuestos en los ejemplos a continuación se confirmaron mediante uno o más de los siguientes métodos: espectroscopía de resonancia magnética nuclear de protón (^1H -RMN), espectroscopía de ^{13}C -RMN, espectroscopía de masas, espectroscopía infrarroja, punto de fusión, cristalografía de rayos X y/o HPLC. Los espectros de ^1H -RMN se determinaron usando un espectrómetro de RMN. Los desplazamientos químicos se notifican en un campo descendente en partes por millón (ppm, δ) desde un patrón, por ejemplo, un patrón interno, tal como TMS. Alternativamente, los espectros de ^1H -RMN se referenciaron con respecto a señales de protón/protones residual(es) en un disolvente deuterado de la siguiente manera: $\text{CDCl}_3 = 7,25$ ppm; $\text{DMSO-}d_6 = 2,49$ ppm; $\text{C}_6\text{D}_6 = 7,16$ ppm; y $\text{CD}_3\text{OD} = 3,30$ ppm. Las multiplicidades de picos se designan de la siguiente manera: s, singlete; d, doblete; dd, doblete de dobletes; t, triplete; dt, doblete de tripletes; q, cuartete; a, ancho; y m, multiplete. Las constantes de acoplamiento se proporcionan en hercios (Hz). Los datos de los espectros de masas (EM) se obtuvieron usando un espectrómetro de masas con ionización APCI o ESI.

Ejemplo 1

Preparación de 4-amino-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-hidroxiisoindolin-1,3-diona 1

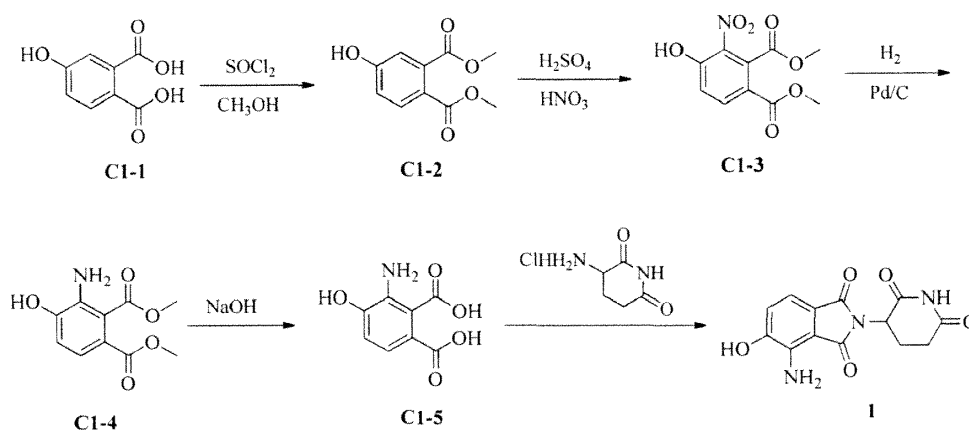


1

La síntesis del compuesto 1 se ejemplifica en el esquema 1.

Preparación de 4-hidroxifitalato de dimetilo C1-2. A una disolución de ácido 4-hidroxifáltico (20 g, 110 mmol) en CH_3OH (100 ml) se le añadió SOCl_2 (20 ml). La disolución resultante se agitó a 80°C durante 4 h. Los volátiles se retiraron a vacío para producir el compuesto C1-2 como un sólido blanco (23 g, rendimiento: 99%), que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional. ^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 7,77 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,03 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 6,95 (dd, $J = 8,4$ y $2,0$ Hz, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,88 (s, 3H); EM (ESI $^+$): m/z 211(M+1).

Esquema 1



Preparación de 4-hidroxi-3-nitroftalato de dimetilo C1-3. A una disolución agitada de 4-hidroxifitalato de dimetilo C1-2 (21 g, 100 mmol) en H_2SO_4 (100 ml) en un baño de agua-hielo se le añadió HNO_3 (6,3 g) gota a gota. Entonces se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 2 h. La CL-EM mostró que la reacción se había completado. La mezcla se vertió en agua-hielo (300 ml). La disolución se extrajo con acetato de etilo (500 ml x 4). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró para producir un sólido amarillo (26,4 g, rendimiento: 95%), que contenía compuesto C1-3 y 4-hidroxi-5-nitroftalato de dimetilo en una razón de 6:4. La mezcla se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional. ^1H -RMN (CD_3OD , 400 MHz) δ : (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,18 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,87 (s, 3H); EM (ESI $^+$): m/z 256 (M+1).

Preparación de 3-amino-4-hidroxifitalato de dimetilo C1-4. Se agitó una mezcla del 4-hidroxi-3-nitroftalato de dimetilo C1-3 bruto (25 g, 98 mmol) y Pd/C (1,0 g) en CH_3OH (400 ml) a temperatura ambiente durante la noche bajo atmósfera de H_2 . La CL-EM mostró que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se filtró a través de una capa de celita y el filtrado se evaporó a vacío. El residuo se purificó por cromatografía (gel de sílice, PE:EA (1:1, v:v)) para producir el compuesto C1-4 como un sólido amarillo (11,5 g, rendimiento: 52%). ^1H -RMN ($\text{DMSO-}d_6$, 400 MHz) δ :

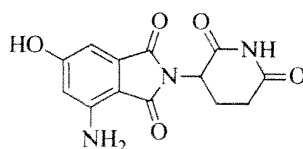
10,45 (s, 1H), 6,89 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 6,37 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 5,19 (s, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,72 (s, 3H); EM (ESI⁺): m/z 226 (M+1).

Preparación de ácido 3-amino-4-hidroxifáltico C1-5. Se agitó una disolución de 3-amino-4-hidroxifáltato de dimetilo C1-4 (11,25 g, 50 mmol) y NaOH (14,0 g, 350 mmol) en etanol (140 ml) y H₂O (50 ml) a 70°C durante la noche. La CL-EM indicó que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se concentró a vacío, se neutralizó hasta pH < 3, y se filtró para producir ácido 3-amino-4-hidroxifáltico C1-5 como un sólido blanco (9,6 g, rendimiento: 97%), que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Preparación de 4-amino-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-hidroxiisindolin-1,3-diona 1. Se disolvió clorhidrato de 3-aminopiperidin-2,6-diona (9,58 g, 58,4 mmol) en trietilamina (TEA) (14,7 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Se le añadió HOAc (150 ml) y ácido 3-amino-4-hidroxifáltico C1-5 (9,6 g, 48,7 mmol). La mezcla se agitó a 120°C durante 20 minutos. Se le añadió TEA hasta que el sólido blanco se disolvió por completo. La mezcla se agitó a 120°C durante 2 h. Después de enfriar, se extrajo la disolución con acetato de etilo (500 ml x 4). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron hasta un sólido oscuro. El sólido oscuro se lavó con EA (300 ml) y se secó para dar el compuesto 1 como un sólido oscuro (7,2 g, rendimiento: 51%). ¹H-RMN (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ : 11,05 (s, 1H), 10,82 (s, 1H), 6,98 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 6,92 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 5,95 (s, 2H), 5,03-4,98 (m, 1H), 2,91-2,83 (m, 1H), 2,60-2,44 (m, 2H), 2,01-1,98 (m, 1H); EM (ESI⁺): m/z 290 (M+1); Anal. Elem. Calc. para C₁₃H₁₁N₃O₅: C: 53,98, H: 3,83 N: 14,53; Encontrado: C: 53,67, H: 3,80, N: 14,44.

Ejemplo 2

Preparación de 4-amino-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-6-hidroxiisindolin-1,3-diona 2

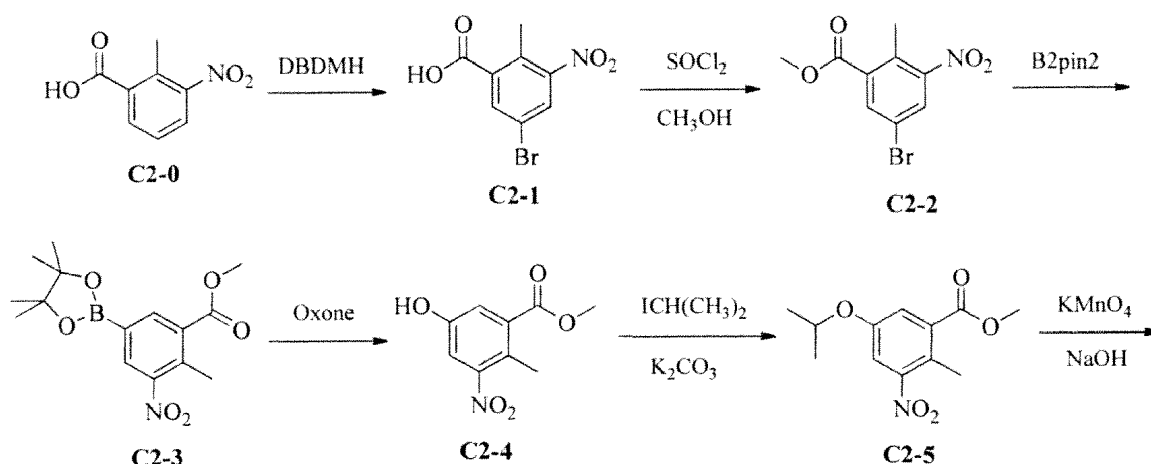


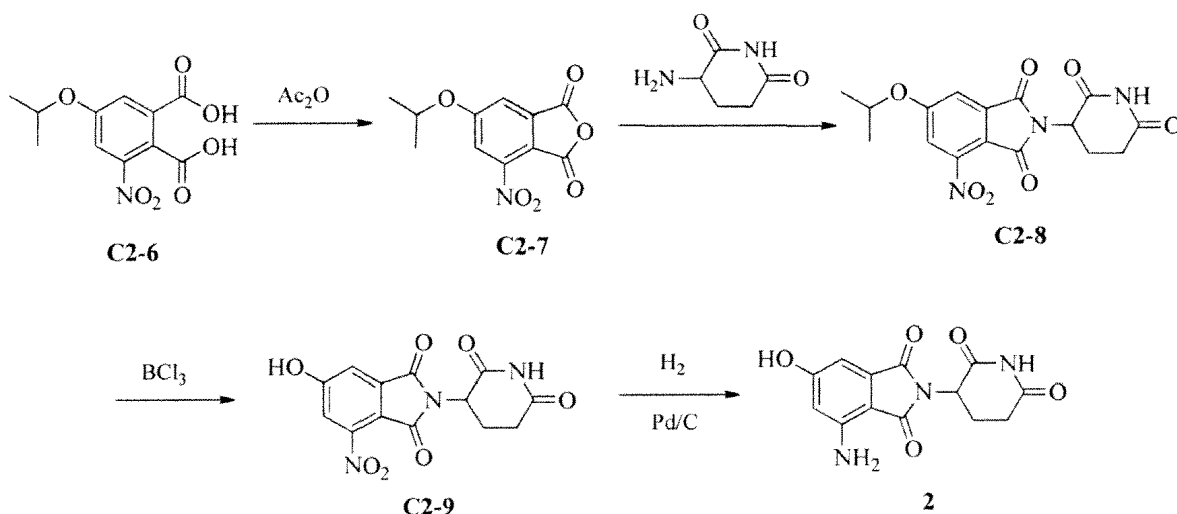
2

La síntesis del compuesto 2 se ejemplifica en el esquema 2.

Preparación de ácido 5-bromo-2-metil-3-nitrobenzoico C2-1. A una mezcla del compuesto C2-0 (15 g, 82,8 mmol) en H₂SO₄ conc. (60 ml) en un baño de agua-hielo se le añadió 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína (DBDMH) (13,4 g, 46,8 mmol) en porciones durante 30 minutos. Después de agitar la mezcla a temperatura ambiente durante la noche, la mezcla de reacción se añadió lentamente a agua con hielo (400 ml). Se recogió el precipitado y se secó para producir el compuesto C2-1 como un sólido blanco (21,2 g, rendimiento: 98%), que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional. EM (ESI⁺): m/z 257,9 y 259,9 (M-1).

Esquema 2





Preparación de 5-bromo-2-metil-3-nitrobenzoato de metilo C2-2. Se calentó a reflujo una mezcla de ácido 5-bromo-2-metil-3-nitrobenzoico C2-1 (21,2 g, 81,5 mmol) en SOCl_2 (100 ml) hasta que la mezcla se volvió transparente (aproximadamente 1,5 horas). La mezcla de reacción se enfrió y se concentró a vacío. El residuo se añadió en porciones a 250 ml de MeOH. La mezcla resultante se agitó durante la noche a reflujo. La mezcla de reacción se enfrió y se concentró. El residuo se disolvió en 300 ml de EA, se lavó secuencialmente con NaHCO_3 sat. ac. y salmuera, se secó sobre MgSO_4 y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía (gel de sílice, PE:EA (20:1, v:v)) para producir el compuesto C2-2 como un sólido color amarillo claro (21,2 g, rendimiento: 95%).

Preparación de 2-metil-3-nitro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoato de metilo C2-3. Se calentó a reflujo una mezcla del compuesto C2-2 (25,4 g, 92,5 mmol), bis(pinacolato)diboro (B2pin2) (24,0 g, 93 mmol), KOAc (18,0 g, 185 mmol) y Pd(dppf)Cl_2 (1,0 g) en dioxano (250 ml) durante la noche bajo atmósfera de N_2 . Entonces, la mezcla de reacción se enfrió y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía (gel de sílice, PE:EA (5:1, v:v)) para producir el compuesto C2-3 como una mezcla de ácido bórico y éster de pinacol (21,8 g), que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Preparación de 5-hidroxi-2-metil-3-nitrobenzoato de metilo C2-4. A una disolución del compuesto C2-3 (24,2 g, 68,5 mmol) en acetona (250 ml) en un baño de agua-hielo se le añadió OXONE® sat. ac. (100 ml) con agitación vigorosa. La mezcla se agitó durante 1 hora más a temperatura ambiente. Entonces la reacción se extinguió con NaHSO_3 sat. ac. La mezcla se concentró a vacío y se extrajo con EA. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO_4 , se concentraron y se purificaron por cromatografía de fase inversa para producir el compuesto C2-4 como un sólido de color gris-blanco (11,2 g, rendimiento: 78%). $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 7,42 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,37 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 3,94 (s, 3H), 2,50 (s, 3H); EM (ESI^+): m/z 212 ($\text{M}+1$).

Preparación de 5-isopropoxi-2-metil-3-nitrobenzoato de metilo C2-5. A una disolución de compuesto C2-4 (22,0 g, 100 mmol) en CH_3CN (300 ml) se le añadió K_2CO_3 (27,6 g, 200 mmol), seguido de la adición de 2-yodopropano (15 ml, 120 mmol). Entonces la mezcla se calentó a reflujo durante la noche. La mezcla se filtró, y el filtrado se concentró y se purificó por cromatografía (gel de sílice, PE:EA (15:1, v:v)) para producir el compuesto C2-5 como un aceite amarillo (22,5 g, rendimiento: 89%). EM (ESI^+): m/z 254 ($\text{M}+1$).

Preparación de ácido 5-isopropoxi-3-nitroftálico C2-6. A una disolución del compuesto C2-5 (10,0 g, 50 mmol) en H_2O (100 ml) se le añadió NaOH (6 g, 0,15 mol). La reacción se calentó hasta que quedó transparente y se añadió KMnO_4 lentamente en porciones. La mezcla de reacción se agitó a 100°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se agitó a 100°C durante 2 h. La mezcla se enfrió y se filtró. El filtrado se acidificó hasta pH 4 y se extrajo con EtOAc (100 ml x 3). Las fases orgánicas combinadas se secaron y se concentraron para producir el compuesto C2-6 (1,7 g, rendimiento: 15%). EM (ESI^+): m/z 269 ($\text{M}+1$).

Preparación de 6-isopropoxi-4-nitroisobenzofuran-1,3-diona C2-7. Se agitó una mezcla del compuesto C2-6 (1,7 g, 6,3 mmol) y anhídrido acético (20 ml) a 130°C durante 2 horas bajo atmósfera de N_2 . La mezcla de reacción se enfrió y se concentró para proporcionar el compuesto C2-7 como un aceite (1,3 g, rendimiento: 82%), que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional. EM (ESI^+): m/z 251 ($\text{M}+1$).

Preparación de 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-6-isopropoxi-4-nitroisindolin-1,3-diona C2-8. A una disolución del compuesto C2-7 (1,3 g, 5,1 mmol) en AcOH (10 ml) se le añadió 3-aminopiperidin-2,6-diona (0,66 g, 5,1 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 100°C durante 4 h. Entonces la mezcla se enfrió y se concentró para proporcionar el compuesto C2-8 (1,0 g, rendimiento: 54%). EM (ESI^+): m/z 361 ($\text{M}+1$).

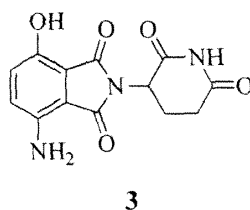
Preparación de 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-6-hidroxi-4-nitroisindolin-1,3-diona C2-9. A una disolución del compuesto C2-8 (1,0 g, 2,7 mmol) en DCM (20 ml) se le añadió BCl_3 (27 ml, 27 mmol). La mezcla de reacción se agitó a

temperatura ambiente durante 12 h. La reacción se extinguió mediante la adición de DCM (10 ml) y H₂O (20 ml). La fase orgánica se separó, se filtró y se concentró para producir el compuesto C2-9 (0,7 g, rendimiento: 81%). EM (ESI⁺): *m/z* 319 (M+1).

Preparación de 4-amino-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-6-hidroxiisoindolin-1,3-diona 2. Se agitó una mezcla del compuesto C2-9 (0,7 g, 2,2 mmol) y Pd/C (70 mg) en THF (20 ml) en atmósfera de hidrógeno a presión ambiental y 25°C durante 30 min. La mezcla se filtró a través de un tapón de celita y se lavó con EtOAc (20 ml). La fase orgánica se secó, se concentró y se purificó mediante HPLC preparativa (agua (TFA al 0,1%):ACN) para producir el compuesto 2 (0,3 g, rendimiento: 47,0%, pureza: > 99%). ¹H-RMN (DMSO-*d*₆, 300 MHz) δ: 11,05 (s, 1H), 10,58 (a, 1H), 6,42 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 6,35-6,31 (m, 3H), 4,97 (dd, *J* = 12,6, 5,7 Hz, 1H), 2,87 (ddd, *J* = 19,2, 13,8, 5,1 Hz, 1H), 2,59-2,42 (m, 2H), 2,01-1,94 (m, 1H); EM (ESI⁺): *m/z* 290 (M+1).

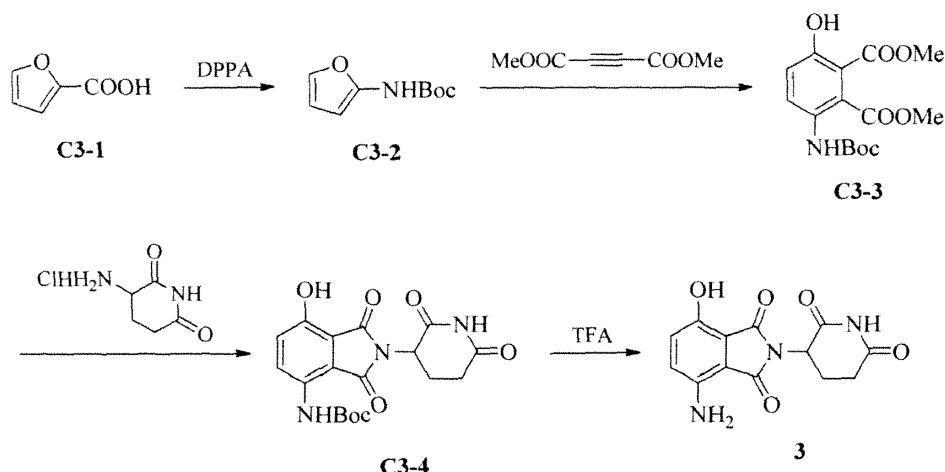
Ejemplo 3

Preparación de 4-amino-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-7-hidroxiisoindolin-1,3-diona 3



La síntesis del compuesto 3 se ejemplifica en el esquema 3.

Esquema 3



Preparación de furan-2-ilcarbamato de *tert*-butilo C3-2. Se calentó a reflujo una disolución de ácido furan-2-carboxílico (35,0 g, 312,2 mmol), trietilamina (86 ml, 624,5 mmol) y difenilfosforazidato (DPPA) (135 ml, 624,5 mmol) en alcohol *tert*-butílico (400 ml) durante la noche. Se eliminaron los volátiles a vacío y el residuo se purificó por cromatografía (gel de sílice, de PE a EA:PE (1:30, v:v)) para proporcionar el compuesto C3-2 como un sólido blanco (55,0 g, rendimiento: 96%). ¹H-RMN (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ: 1,43 (s, 9H), 5,91 (s, 1H), 6,37 (t, *J* = 2,6 Hz, 1H), 7,26 (s, 1H), 9,81 (s, 1H).

Preparación de 3-(*tert*-butoxicarbonilamino)-6-hidroxiisofalato de dimetilo C3-3. Se calentó una disolución de furan-2-ilcarbamato de *tert*-butilo C3-2 (55,0 g, 300,2 mmol) y but-2-inodioato de dimetilo (73,5 ml, 600,4 mmol) en tolueno (100 ml) a 45°C durante 4 horas. Se eliminó el disolvente a vacío y el residuo se purificó por cromatografía (gel de sílice, de PE a EA:PE (1:20, v:v)) para proporcionar el compuesto C3-2 como un sólido color amarillo claro (36,1 g, rendimiento: 37%). ¹H-RMN (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ: 1,41 (s, 9H), 3,69 (s, 3H), 3,73 (s, 3H), 7,02 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,35 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 8,93 (s, 1H), 10,07 (s, 1H); EM (ESI⁺): *m/z* 238 (M-87).

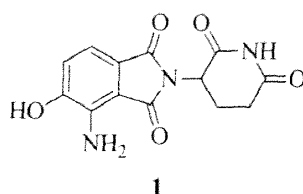
Preparación de 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-7-hidroxi-1,3-dioxoisoindolin-4-ilcarbamato de *tert*-butilo C3-4. Se calentó una disolución de 3-(*tert*-butoxicarbonilamino)-6-hidroxiisofalato de dimetilo C3-3 (7,68 g, 23,6 mmol) y clorhidrato de 3-aminopiperidin-2,6-diona (7,77 g, 47,2 mmol) en piridina (150 ml) a 100°C durante la noche. Se eliminó el disolvente a vacío y el residuo se purificó por cromatografía (gel de sílice, DCM:MeOH:PE) para proporcionar el compuesto C3-4 como un sólido amarillo (6,73 g, rendimiento: 73%). ¹H-RMN (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ: 1,47 (s, 9H), 1,98-2,02 (m, 1H),

2,54-2,60 (m, 2H), 2,83-2,92 (m, 1H), 5,04 (dd, $J = 13,0$ y $5,4$ Hz, 1H), 7,22 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 8,10 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 8,68 (s, 1H), 11,01 (s, 1H), 11,11 (s, 1H); EM (ESI⁺): m/z 412 (M+23).

Preparación de 4-amino-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-7-hidroxiisoindolin-1,3-diona 3. A una disolución de 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-7-hidroxi-1,3-dioxoisoindolin-4-ilcarbamato C3-4 (6,73 g, 17,2 mmol) en DCM (200 ml) se le añadió TFA (20 ml) lentamente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se le añadió agua (20 ml) para extinguir la reacción. La mezcla se extrajo con EA (100 ml x 3). Se recogieron las fases orgánicas combinadas y se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía (gel de sílice, DCM:MeOH:PE) para proporcionar 4-amino-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-7-hidroxiisoindolin-1,3-diona 3 como un sólido amarillo (4,05 g, rendimiento: 81%). ^1H -RMN ($\text{DMSO-}d_6$, 400 MHz) δ : 1,95-1,98 (m, 1H), 2,52-2,58 (m, 2H), 2,83-2,92 (m, 1H), 4,98 (dd, $J = 12,6$, $5,4$ Hz, 1H), 6,06 (s, 2H), 6,95 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,06 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 10,17 (s, 1H), 11,05 (s, 1H); EM (ESI⁺): m/z 290 (M+1); Anal. Elem. Calc. para $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_5$: C: 53,98, H: 3,83, N: 14,53; Encontrado C: 53,96, H: 3,74, N: 14,45.

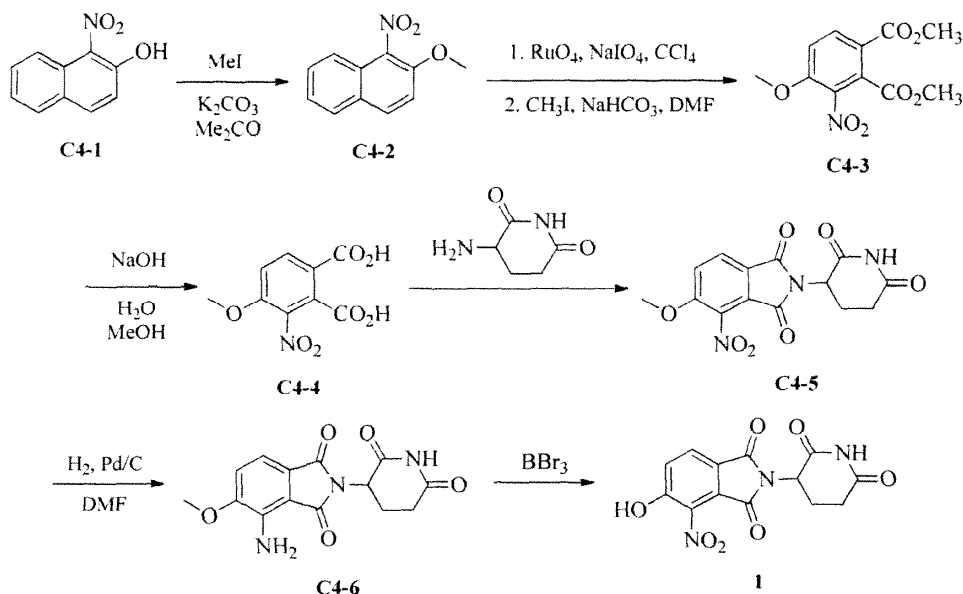
Ejemplo 4 (no forma parte de la invención)

Preparación de 4-amino-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-hidroxiisoindolin-1,3-diona 1



La síntesis del compuesto 1 se ejemplifica en el esquema 4.

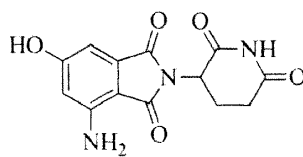
Esquema 4



La reacción de 1-nitro-naftalen-2-ol C4-1 con yoduro de metilo en presencia de una base, por ejemplo, carbonato de potasio, forma 2-metoxi-1-nitro-naftaleno C4-2. La oxidación del compuesto C4-2 con un oxidante, por ejemplo, una mezcla de RuO_4 y NaIO_4 , seguido de la reacción con yoduro de metilo, conduce a la formación del éster dimetílico del ácido 4-metoxi-3-nitroftálico C4-3. La hidrólisis del compuesto C4-3 conduce a la formación del ácido 4-metoxi-3-nitroftálico C4-4. El acoplamiento del compuesto C4-4 con 3-aminopiperidin-2,6-diona forma 2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-5-metoxi-4-nitro-isoindol-1,3-diona C4-5. La reducción del compuesto C4-5 con un agente reductor, por ejemplo, hidrógeno, conduce a la formación de 4-amino-2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-5-metoxi-isoindol-1,3-diona C4-6. La desprotección del grupo protector de hidroxilo (Me) del compuesto C4-6 con un agente desprotector, por ejemplo, BBr_3 , conduce a la formación de 4-amino-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-hidroxiisoindolin-1,3-diona 1.

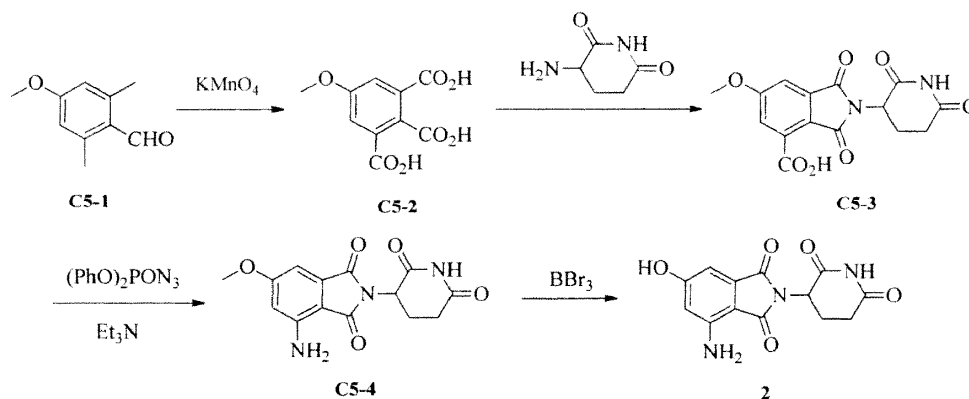
Ejemplo 5 (no forma parte de la invención)

Preparación de 4-amino-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-6-hidroxiisoindolin-1,3-diona 2

**2**

La síntesis del compuesto 2 se ejemplifica en el esquema 5.

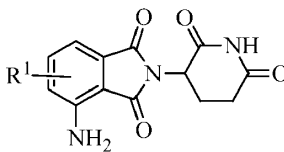
Esquema 5



- 5 La oxidación de 4-metoxi-2,6-dimetil-benzaldehído C5-1 con un oxidante, por ejemplo, KMnO_4 , forma el ácido 5-metoxi-benceno-1,2,3-tricarboxílico C5-2. Véase Djerassi J. Am. Chem. Soc. 1946, 68, 1862. El acoplamiento del compuesto C5-2 con 3-aminopiperidin-2,6-diona forma el ácido 2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-6-metoxi-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-4-carboxílico C5-3. La reacción del compuesto C5-3 con difenilfosforilazida conduce a la formación de 4-amino-2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-6-metoxi-isoindol-1,3-diona C5-4. La desprotección del grupo protector de hidroxilo (Me) del compuesto C5-4 con un agente desprotector, por ejemplo, BBr_3 , conduce a la formación de 4-amino-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-6-hidroxiisoindolin-1,3-diona 2.
- 10

REIVINDICACIONES

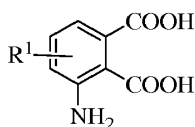
1. Un procedimiento para preparar un compuesto de Fórmula I:



(I)

- 5 o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo; o una sal, solvato, hidrato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo;

que comprende la etapa de hacer reaccionar un compuesto de Fórmula Ia:



(Ia)

con 3-aminopiperidin-2,6-diona, o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo; o una sal del mismo; para formar el compuesto de Fórmula I;

- 10 en donde R¹ es hidroxilo.

2. El procedimiento de la reivindicación 1, en donde el compuesto de Fórmula I es 4-amino-2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-5-hidroxi-isoindol-1,3-diona, 4-amino-2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-6-hidroxi-isoindol-1,3-diona, o 4-amino-2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-7-hidroxi-isoindol-1,3-diona; o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros de los mismos; o una sal, solvato, hidrato o polimorfo farmacéuticamente aceptable de los mismos.

- 15 3. El procedimiento de la reivindicación 1, en donde el compuesto de Fórmula I es 4-amino-2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-5-hidroxi-isoindol-1,3-diona, o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo; o una sal, solvato, hidrato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo.

4. El procedimiento de la reivindicación 1, en donde el compuesto de Fórmula Ia es ácido 3-amino-4-hidroxiftálico, ácido 3-amino-5-hidroxiftálico o ácido 3-amino-6-hidroxiftálico.

- 20 5. El procedimiento de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4,

en donde la reacción se realiza en presencia de un reactivo de acoplamiento; y/o

en donde la reacción se realiza en presencia de un ácido; y/o

en donde la reacción se realiza a una temperatura elevada que oscila entre 30 y 200°C.

6. El procedimiento de la reivindicación 5, en donde el ácido es ácido acético.

- 25 7. El procedimiento de la reivindicación 3, que comprende además las etapas de:

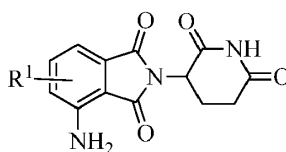
(i) proteger el ácido 4-hidroxiftálico con un grupo protector de carboxilo para formar un ácido 4-hidroxiftálico protegido con carboxilo;

(ii) hacer reaccionar el ácido 4-hidroxiftálico protegido con carboxilo con un reactivo de nitración para formar un ácido 4-hidroxi-3-nitroftálico protegido con carboxilo;

- 30 (iii) reducir el ácido 4-hidroxi-3-nitroftálico protegido con carboxilo para formar un ácido 3-amino-4-hidroxiftálico protegido con carboxilo; y

(iv) desproteger el ácido 3-amino-4-hidroxiftálico protegido con carboxilo para formar ácido 3-amino-4-hidroxiftálico.

8. Un procedimiento para preparar un compuesto de Fórmula I:

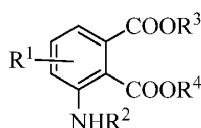


(I)

o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo; o una sal, solvato, hidrato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo;

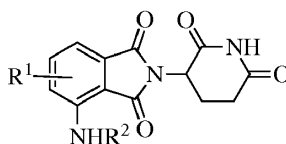
que comprende las etapas de:

- 5 (i) hacer reaccionar un compuesto de Fórmula IIa:



(IIa)

con 3-aminopiperidin-2,6-diona, o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo; o una sal del mismo; para formar un compuesto de Fórmula II:



(II)

- 10 en donde:

R² es un grupo protector de amino; y

R³ y R⁴ son cada uno independientemente hidrógeno o un grupo protector de carboxilo; y

(ii) desproteger el compuesto de Fórmula II para formar el compuesto de Fórmula I; en donde R¹ es hidroxilo.

- 15 9. El procedimiento de la reivindicación 8, en donde R² es *tert*-butoxicarbonilo, benciloxicarbonilo o fluorenilmetiloxicarbonilo.
10. El procedimiento de la reivindicación 8, en donde R³ es metilo, etilo, fenilo o bencilo.
11. El procedimiento de la reivindicación 8, en donde R⁴ es metilo, etilo, fenilo o bencilo.
- 20 12. El procedimiento de la reivindicación 8, en donde el compuesto de Fórmula I es 4-amino-2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-5-hidroxi-isoindol-1,3-diona, 4-amino-2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-6-hidroxi-isoindol-1,3-diona, o 4-amino-2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-7-hidroxi-isoindol-1,3-diona; o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros de los mismos; o una sal, solvato, hidrato o polimorfo farmacéuticamente aceptable de los mismos.
13. El procedimiento de la reivindicación 8, en donde el compuesto de Fórmula I es 4-amino-2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-7-hidroxi-isoindol-1,3-diona, o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo; o una sal, solvato, hidrato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 25 14. El procedimiento de la reivindicación 8, en donde el compuesto de Fórmula IIa es el éster dimetilico del ácido 3-*tert*-butoxicarbonilamino-4-hidroxiftálico, el éster dimetilico del ácido 3-*tert*-butoxicarbonilamino-5-hidroxiftálico, o el éster dimetilico del ácido 3-*tert*-butoxicarbonilamino-6-hidroxiftálico.
- 30 15. El procedimiento de la reivindicación 8, en donde el compuesto de Fórmula II es el éster *tert*-butílico del ácido (2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-5-hidroxi-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-4-il)-carbámico, el éster *tert*-butílico del ácido (2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-6-hidroxi-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-4-il)-carbámico, o el éster *tert*-butílico del ácido (2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-7-hidroxi-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-4-il)-carbámico; o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros de los mismos.
16. El procedimiento de cualquiera de las reivindicaciones 8 a 15,

en donde la reacción del compuesto de Fórmula IIa con 3-aminopiperidin-2,6-diona, o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo; o una sal del mismo se realiza en presencia de una base; y/o

en donde la reacción del compuesto de Fórmula IIa con 3-aminopiperidin-2,6-diona, o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo; o una sal del mismo se realiza a una temperatura elevada que oscila entre 30 y 150°C.

17. El procedimiento de la reivindicación 16, en donde la base es piridina.

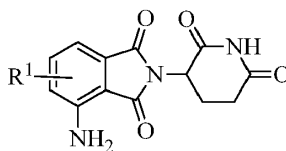
18. El procedimiento de la reivindicación 13, que comprende además las etapas de:

(i) hacer reaccionar ácido furan-2-carboxílico con un compuesto de azida en presencia de un alcohol para formar un 2-amino protegido-furano;

(ii) hacer reaccionar el 2-amino protegido-furano con un ácido but-2-inodioico protegido con carboxilo mediante la reacción de Diels-Alder para formar un ácido 3-amino protegido-6-hidroxitálico protegido con carboxilo; y

(iii) hacer reaccionar el ácido 3-amino protegido-6-hidroxitálico protegido con carboxilo con clorhidrato de 3-aminopiperidin-2,6-diona, o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo; para formar una 4-amino protegido-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-7-hidroxiisoindolin-1,3-diona.

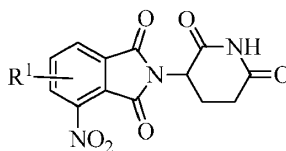
19. Un procedimiento para preparar un compuesto de Fórmula I:



(I)

o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo; o una sal, solvato, hidrato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo;

que comprende la etapa de reducir un compuesto de Fórmula III:



(III)

mediante hidrogenación catalítica

para formar el compuesto de Fórmula I;

en donde R¹ es hidroxilo.

20. El procedimiento de la reivindicación 19, en donde el compuesto de Fórmula I es 4-amino-2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-5-hidroxi-isoindol-1,3-diona, 4-amino-2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-6-hidroxi-isoindol-1,3-diona, o 4-amino-2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-7-hidroxi-isoindol-1,3-diona; o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros de los mismos; o una sal, solvato, hidrato o polimorfo farmacéuticamente aceptable de los mismos.

21. El procedimiento de la reivindicación 19, en donde el compuesto de Fórmula I es 4-amino-2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-5-hidroxi-isoindol-1,3-diona, o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo; o una sal, solvato, hidrato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo.

22. El procedimiento de la reivindicación 19, en donde el compuesto de Fórmula I es 4-amino-2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-6-hidroxi-isoindol-1,3-diona, o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo; o una sal, solvato, hidrato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo.

23. El procedimiento de la reivindicación 19,

en donde el compuesto de Fórmula III es 2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-5-hidroxi-4-nitro-isoindol-1,3-diona, 2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-6-hidroxi-4-nitro-isoindol-1,3-diona, 2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-7-hidroxi-4-nitro-isoindol-1,3-diona; o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros de los mismos.