



19

OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 187 805**

51 Int. Cl.⁷: C07D 401/04

A61K 31/445

12

TRADUCCION DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **97936295.1**

86 Fecha de presentación: **24.07.1997**

87 Número de publicación de la solicitud: **0 925 294**

87 Fecha de publicación de la solicitud: **30.06.1999**

54 Título: **2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-ftalimidias y -1-oxoisoindolinas y procedimiento para reducir los niveles de TNF α .**

30 Prioridad: **24.07.1996 US 690258**
22.08.1996 US 701494
30.05.1997 US 48278 P

73 Titular/es: **CELGENE CORPORATION**
7 Powder Horn Drive
Warren, New Jersey 07059, US

45 Fecha de la publicación de la mención BOPI:
16.06.2003

72 Inventor/es: **Muller, George W.;**
Stirling, David I. y
Chen, Roger Shen-Chu

45 Fecha de la publicación del folleto de patente:
16.06.2003

74 Agente: **Isern Jara, Jorge**

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).

DESCRIPCION

2 - (2,6 - Dioxopiperidin - 3 - il) - ftalimidias y - 1 - oxoisoindolinas y procedimiento para reducir los niveles de TNF - alfa.

5 La presente invención se refiere a 2 - (2,6 - dioxopiperidin - 3 - il)ftalimidias sustituidas y a 2 - (2,6 - dioxopiperidin - 3 - il) - 1 - oxoisoindolinas, a un método para reducir los niveles del factor de necrosis tumoral α en un mamífero por administración de las mismas y a composiciones farmacéuticas que contienen tales derivados.

10 **Antecedentes de la invención**

El factor de necrosis tumoral α , abreviado con TNF α , es una citocina segregada fundamentalmente por fagocitos mononucleares en respuesta a un gran número de inmunoestimuladores. Cuando se administra a animales o personas humanas provoca inflamación, fiebre, efectos cardiovasculares, hemorragias, coagulación y respuestas de fase aguda similares a las que se observan en caso de infecciones agudas y estados de choque. Por tanto, la producción excesiva o incontrolada de TNF α interviene en un gran número de estados patológicos. Entre ellos se incluyen la endotoxemia y/o el síndrome de choque tóxico {Tracey y col., Nature 330, 662 - 664 (1987) y Hinshaw y col., Circ. Shock 30, 279 - 292 (1980)}; la caquexia {Dezube y col., Lancet 335 (8690), 662 (1990)}; y el síndrome de dificultades respiratorias en adultos, en las que en los gases pulmonares espirados por pacientes de ARDS se ha detectado una concentración excesiva de TNF α , que puede llegar hasta los 12.000 pg/ml (Millar y col., Lancet 2 (8665), 712 - 714 (1989)}. La infusión sistémica de TNF α produce también cambio que se han observado también en el ARDS {Ferrai - Baliviera y col., Arch. Surg. 124 (12), 1400 - 1405 (1989)}.

25 Se ha observado que el TNF α interviene en trastornos de resorción ósea, incluida la artritis. Cuando se activa, los leucocitos producen la resorción ósea, un actividad a la que según los datos contribuye también el TNF α {Bertolini y col., Nature 319, 516 - 518 (1986) y Johnson y col., Endocrinology 124 (3), 1424 - 1427 (1989)}. Se ha constatado también que el TNF α estimula la resorción ósea e inhibe la formación ósea "*in vitro*" e "*in vivo*" mediante la estimulación de la formación y la activación de osteoclasto, combinadas con la inhibición de la función osteoblástica. A pesar de que el TNF α puede intervenir en muchos trastornos de resorción ósea, incluida la artritis, el nexa más convincente con las enfermedades es la asociación entre la producción del TNF α por parte del tumor o los tejidos huésped y el carácter maligno que conlleva la hipercalcemia {Calci. Tissue Int. (US) 46 (supl.), pp. 3 - 10 (1990)}. En la reacción de injerto contra huésped (graft versus host), los niveles elevados de TNF α en suero se han asociado con complicaciones importantes a raíz de trasplantes agudos de médula espina alógena {Holler y col., Blood 75 (4), 1011 - 1016 (1990)}.

40 La malaria cerebral es un síndrome neurológico hiperagudo y letal, asociado con niveles altos de TNF α en sangre, y es la complicación más grave que puede surgir en pacientes de malaria. Los niveles de TNF α en suero guardan una relación directa con la gravedad de la enfermedad y con el pronóstico de pacientes que sufren ataques agudos de malaria {Grau y col., N. Engl. J. Med. 320 (24), 1586 - 1591 (1989)}.

45 Se sabe que en la angiogénesis de TNF α inducida por macrófagos interviene el TNF α . Leibovich y col. {Nature 329, 630 - 632 (1987)} constatan que, en dosis muy bajas, el TNF α induce la formación de vasos sanguíneos capilares "*in vivo*" en la córnea de la rata y el desarrollo de gruesas membranas corioalantoicas y sugieren que el TNF α es un probable inductor de angiogénesis en inflamación, curación de heridas y crecimiento tumoral. La producción de TNF α se ha asociado también con estados cancerosos, en especial en tumores inducidos {Ching y col., Brit. J. Cancer 72, 339 - 343 (1955) y Koch, Progress in Medicinal Chemistry 22, 166 - 242 (1985)}.

50 El TNF α desempeña también un papel en el ámbito de las enfermedades pulmonares inflamatorias crónicas. La deposición de partículas de sílice conduce a la silicosis, una enfermedad de fallo respiratorio progresivo, provocado por una reacción fibrótica. Los anticuerpos del TNF α bloquean por completo la fibrosis pulmonar del ratón, inducida por sílice {Pignet y col., Nature 344, 245 - 247 (1990)}. Se han constatado niveles elevados de producción de TNF α (en suero y en macrófagos aislados) en modelos animales de fibrosis inducida por sílice y asbesto (Bissonnette y col., Inflammation 13 (3), 329 - 339 (1989)}. Se ha observado también que los macrófagos alveolares de pacientes de sarcoidosis pulmonar segregan espontáneamente cantidades masivas de TNF α , si se comparan con los macrófagos de donantes normales {Baughman y col., J. Lab. Clin. Med. 115 (1), 36 - 42 (1990)}.

60 El TNF α está implicado además en la respuesta inflamatoria que sigue a la reperfusión, también llamada lesión de reperfusión, y es la causa principal de la lesión del tejido después de la pérdida de flujo

sanguíneo {Vedder y col., PNAS 87, 2643 - 2646 (1990)}. El TNF α altera además las características de las células endoteliales, desarrollando varias actividades pro - coagulantes, por ejemplo produciendo un aumento de la actividad pro - coagulante del factor del tejido y suprimiendo la vía de la proteína anticoagulante C así como regulando a la baja la expresión de la trombomodulina {Sherry y col., J. Cell Biol. 107, 1269 - 1277 (1988)}. El TNF α tiene propiedades pro - inflamatorias, lo cual junto con su producción temprana (durante la etapa inicial de un episodio inflamatorio) lo convierte en un probable mediador de lesiones de tejido en trastornos graves importantes, incluidos, pero sin limitarse a ellos, el infarto de miocardio, la apoplejía y el choque circulatorio. Puede ser de importancia específica la expresión inducida por el TNF α de moléculas de adhesión, por ejemplo las moléculas de adhesión intercelular (ICAM) o la molécula de adhesión de leucocitos endoteliales (ELAM) sobre células endoteliales {Munro y col., Am. J. Path. 135 (1), 121 - 132 (1989)}.

Se ha observado que el bloqueo del TNF α con anticuerpos monoclonales anti - TNF α puede ser beneficioso en caso de artritis reumatoide {Elliot y col., Int. J. Pharmac. 17 (2), 141 - 145 (1995)} y en la enfermedad de Crohn {von Dullemen y col., Gastroenterology, 109 (1), 129 - 135 (1995)}.

Se sabe además que el TNF α es un potente activador de la replicación de retrovirus, incluida la activación del HIV - 1 {Duh y col., Proc. Nat. Acad. Sci. 86, 5974 - 5978 (1989); Poll y col., Proc. Nat. Acad. Sci. 87, 782 - 785 (1990); Monto y col., Blood 79, 2670 (1990); Clouse y col., J. Immunol. 142, 431 - 438 (1989); Poll y col., AIDS Res. Hum. Retrovirus 191 - 197 (1992)}. El SIDA resulta de la infección de linfocitos T con el virus de la inmunodeficiencia humana (HIV). Se han identificado por lo menos tres tipos o cepas de HIV, a saber, el HIV - 1, HIV - 2 y HIV - 3. Como consecuencia de la infección con el HIV se produce un desequilibrio en la inmunidad, basada en las células T, y las personas infectadas presentan infecciones graves ocasionales y/o neoplasmas inusuales. La penetración del HIV en el linfocito T requiere la activación del linfocito T. Otros virus, por ejemplo el HIV - 1 o el HIV - 2, infectan los linfocitos T después de la activación de la célula T y tal expresión y/o replicación de proteína vírica está mediada o mantenida por dicha activación de la célula T. Una vez el linfocito T activado se ha infectado con el HIV, el linfocito T tiene que continuar manteniéndose en estado activado para permitir la expresión del gen del HIV y/o la replicación del HIV. Las citocinas, en especial el TNF α , intervienen en la expresión de la proteína HIV y/o replicación del virus, mediadas por la célula T activada, desempeñando un papel en mantener activado el linfocito T. Por consiguiente, el entorpecimiento de la actividad de la citocina, por ejemplo mediante la prevención o la inhibición de la producción de citocina, en especial del TNF α , en un paciente infectado con HIV puede ser útil para limitar el mantenimiento del linfocito T causado por la infección con HIV.

Los monocitos, los macrófagos y las células afines, por ejemplo las células de Kupffer y las células gliales, intervienen también en mantener la infección con HIV. Al igual que las células T, estas células son también dianas de la replicación vírica y el nivel de la replicación vírica dependerá del grado de activación de estas células {Rosenberg y col., The Immunopathogenesis of HIV Infection, en Advances in Immunology 57 (1989)}. Se ha constatado que las citocinas, por ejemplo el TNF α , activan la replicación del HIV en monocitos y/o macrófagos {Poli y col., Proc. Natl. Acad. Sci. 87, 782 - 784 (1990)}, por consiguiente, prevenir o inhibir la producción de citocinas o su actividad ayuda a limitar la progresión del HIV en las células T. Hay estudios adicionales que han identificado al TNF α como el factor común de activación del HIV “*in vitro*” y han proporcionado un mecanismo de acción claro a través de una proteína reguladora nuclear que se ha encontrado en el citoplasma de las células {Osborn y col., PNAS 86, 2336 - 2340}. Este hallazgo sugiere que la reducción de la síntesis del TNF α puede traducirse en un efecto antivírico en caso de infección vírica, porque reduce la transcripción y por tanto la producción del virus.

La replicación vírica en caso de SIDA del HIV latente en las líneas de células T y de macrófagos puede inducirse con el TNF α {Polks y col., PNAS 86, 2365 - 2368 (1989)}. Se ha sugerido un mecanismo molecular de la actividad inductora del virus por la capacidad que tiene el TNF α de activar la proteína reguladora del gen (NF κ B) que se halla en el citoplasma de las células, que facilita la replicación del HIV mediante la fijación sobre una secuencia genética reguladora del virus (LTR) {Osborn y col., PNAS 86, 2336 - 2340 (1989)}. En caso de caquexia asociada al SIDA, se ha sugerido la intervención del TNF α debido al elevado nivel de TNF α en suero y al elevado nivel de la producción espontánea de TNF α en los monocitos de sangre periférica de los pacientes {Wright y col., J. Immunol. 141 (1), 99 - 104 (1988)}. El TNF α ha desempeñado varios papeles en otras infecciones víricas, por ejemplo en las provocadas por el virus de la citomegalia (CMV), el virus de la gripe, los adenovirus y los virus de la familia herpes, por razones similares a las ya aducidas.

El factor nuclear κ B (NF κ B) es un activador de transcripción pleiotrópica {Lenardo y col., Cell 58,

227 - 29 (1989)}. En calidad de activador de transcripción, el $\text{NF}\kappa\text{B}$ interviene en un gran número de enfermedades y estados inflamatorios y se cree que regula los niveles de citocina, incluido, pero no sin limitarse a él, el $\text{TNF}\alpha$ y también puede actuar como activador de la transcripción del HIV {Dbaibo y col., J. Biol. Chem. 1993, 17762 - 66; Duh y col., Proc. Natl. Acad. Sci. 86, 5974 - 78 (1989); Bachelierie y col., Nature 350 709 - 12 (1991); Boswas y col., J. Acquired Immune Deficiency Syndrome 6, 778 - 786 (1993); Suzuki y col., Biochem. and Biophys. Res. Comm. 193, 277 - 83 (1993); Suzuki y col., Biochem. and Biophys. Res. Comm. 189, 1709 - 15 (1992); Suzuki y col., Biochem. Mol. Bio. Int. 31(4), 693 - 700 (1993); Shakhov y col., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 171, 35 - 47 (1990); y Staal y col., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 87, 9943 - 47 (1990)}. Por tanto, la inhibición de la fijación del $\text{NF}\kappa\text{B}$ puede regular la transcripción del o de los genes de citocina y mediante esta modulación y otros mecanismos puede ser útil para inhibir un gran número de estados patológicos. Los compuestos descritos en esta solicitud pueden inhibir la acción del $\text{NF}\kappa\text{B}$ en el núcleo y, de este modo, ser útiles para el tratamiento de un gran número de enfermedades, incluidas, pero sin limitarse a ellas, la artritis reumatoide, la espondilitis reumatoide, la osteoartritis, otros trastornos artríticos, el choque séptico, la sepsis, el choque endotóxico, la enfermedad de injerto contra huésped (graft versus host), la demacración, la enfermedad de Crohn, la colitis ulcerosa, la esclerosis múltiple, el lupus eritematoso sistémico, el ENL en la lepra, el HIV, el SIDA y en las infecciones oportunistas en caso de SIDA. Los niveles de $\text{TNF}\alpha$ y de $\text{NF}\kappa\text{B}$ influyen entre sí por un bucle de realimentación recíproca. Tal como se ha mencionado anteriormente, los compuestos de la invención influyen sobre el nivel tanto del $\text{TNF}\alpha$ como del $\text{NF}\kappa\text{B}$.

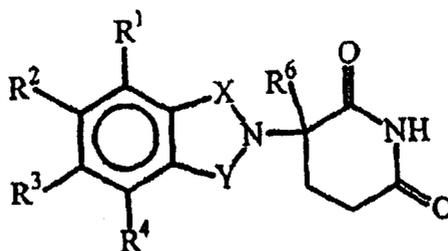
En muchas funciones celulares intervienen los niveles del monofosfato 3',5' - cíclico de adenosina (cAMP). Estas funciones celulares pueden contribuir a enfermedades y estados inflamatorios incluidos el asma, la inflamación y otros estados {Lowe y Cheng, Drugs of the Future 17(9), 799 - 807 (1992)}. Se ha puesto de manifiesto que el aumento del cAMP en leucocitos inflamatorios inhibe su activación y la posterior secreción de mediadores inflamatorios, incluidos el $\text{TNF}\alpha$ y el $\text{NF}\kappa\text{B}$. Los niveles altos de cAMP se traducen además en una relación del músculo liso del sistema respiratorio.

Por consiguiente, reducir los niveles de $\text{TNF}\alpha$ y/o incrementar los niveles de cAMP constituye una estrategia terapéutica valiosa para el tratamiento de muchas enfermedades inflamatorias, infecciosas, inmunológicas y malignas, que incluyen, pero no se limitan a: choque séptico, sepsis, choque endotóxico, choque hemodinámico y síndrome séptico, lesión de reperfusión postisquémica, malaria, infección por micobacterias, meningitis, psoriasis, fallo cardíaco congestivo, fibrosis, caquexia, rechazo del injerto, estados oncogénicos o cancerosos, asma, enfermedades autoinmunes, infecciones oportunistas en caso de SIDA, artritis reumatoide, espondilitis reumatoide, osteoartritis, otros estados artríticos, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, esclerosis múltiple, lupus eritematoso sistémico, ENL en caso de lepra, lesiones por exposición a la radiación, estados oncogénicos y lesión alveolar hiperóxica. Los esfuerzos anteriores, dirigidos a suprimir los efectos del $\text{TNF}\alpha$ abarcan desde la utilización de esteroides, por ejemplo la dexametasona y prednisolona, hasta el uso de anticuerpos no solo policlonales sino también monoclonales {Beutler y col., Science 234, 470 - 474 (1985); WO 92/11383}.

Descripción detallada

La presente invención se basa en el descubrimiento de que ciertas clases de compuestos no polipéptidos, descritos con mayor detalle en esta solicitud, disminuyen los niveles de $\text{TNF}\alpha$.

En concreto, la invención se refiere a (a) compuestos de la fórmula



I.

en la que

ES 2 187 805 T3

uno de X e Y es C=O y el otro de X e Y es C=O o CH₂,

uno de R¹, R², R³ y R⁴ es -NHR⁵ y los restantes de R¹, R², R³ y R⁴ son hidrógeno,

5 R⁵ es hidrógeno o alquilo de 1 a 8 átomos de carbono;

R⁶ es hidrógeno, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, bencilo o halógeno;

con la condición de que R⁶ no sea hidrógeno cuando X e Y son C=O y R⁵ es hidrógeno; y

10 (b) las sales de adición de ácido de dichos compuestos que contienen un átomo de nitrógeno capaz de protonarse.

Un grupo preferido de compuestos son aquellos de la fórmula I en la que uno de R¹, R², R³ y R⁴ es
15 -NH₂ y los restantes de R¹, R², R³ y R⁴ son hidrógeno y R⁶ es hidrógeno, metilo, etilo o propilo.

A menos que se indique lo contrario, el término alquilo designa una cadena de hidrocarburo lineal o ramificada, saturada y monovalente, que contiene de 1 a 8 átomos de carbono. Son ejemplos representati-
20 vos de tales grupos alquilo el metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec - butilo y tert - butilo. Alcoxi significa un grupo alquilo unido al resto de la molécula mediante un átomo de oxígeno etéreo. Son ejemplos representativos de tales grupos alcoxi el metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, sec - butoxi y tert - butoxi. R¹, R², R³ y R⁴ son con preferencia cloro, flúor, metilo o metoxi.

Los compuestos de la fórmula I se utiliza bajo la supervisión de facultativos cualificados para inhibir
25 los efectos molestos del TNF α . Los compuestos pueden administrarse por vía oral, rectal o parenteral, solos o combinados con otros principios activos terapéuticos, incluidos los antibióticos, esteroides, etc. a un mamífero que esté necesitado de dicho tratamiento.

Los compuestos de la invención pueden utilizarse de forma tópica para el tratamiento o profilaxis de
30 estados patológicos tópicos, mediados o exacerbados por la producción excesiva de TNF α , por ejemplo en caso de infecciones víricas, tales como las causadas por herpes virus, o conjuntivitis vírica, psoriasis, dermatitis alérgica (atópica), etc.

Los compuestos de la invención pueden utilizarse también para el tratamiento veterinario de mamíferos
35 no humanos que necesiten la prevención o la inhibición de la producción de TNF α . El TNF α interviene en enfermedades que requieren tratamiento terapéutico o profiláctico en animales, dichas enfermedades incluyen los estados patológicos ya mencionados antes, pero en especial las infecciones víricas. Los ejemplos incluyen la inmunodeficiencia vírica felina, el virus anémico infeccioso equino, el virus de la artritis caprina, el virus visna y el virus maedi así como otros lentivirus.

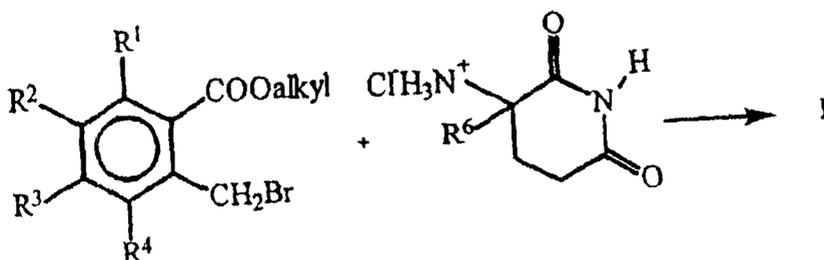
Son conocidos los compuestos en los que uno de R¹, R², R³ y R⁴ es amino y R⁵ y R⁶, así como los
40 restantes de R¹, R², R³ y R⁴ son hidrógeno, por ejemplo la 1,3 - dioxo - 2 - (2,6 - dioxopiperidin - 3 - il) - 4 - aminoisoindolina o la 1,3 - dioxo - 2 - (2,6 - dioxopiperidin - 3 - il) - 5 - aminoisoindolina, ver p.ej. Jonsson, Acta Pharma. Suecica 9, 521 - 542 (1972).

Los compuestos pueden obtenerse por métodos ya conocidos en general. Los compuestos pueden
45 obtenerse sobre todo mediante la reacción del cloruro de 2,6 - dioxopiperidina - 3 - amonio y un éster de alquilo inferior del ácido 2 - bromometilbenzoico en presencia de un aceptor de ácido, tal como la dimetilaminopiridina o la trietilamina.

50

55

60

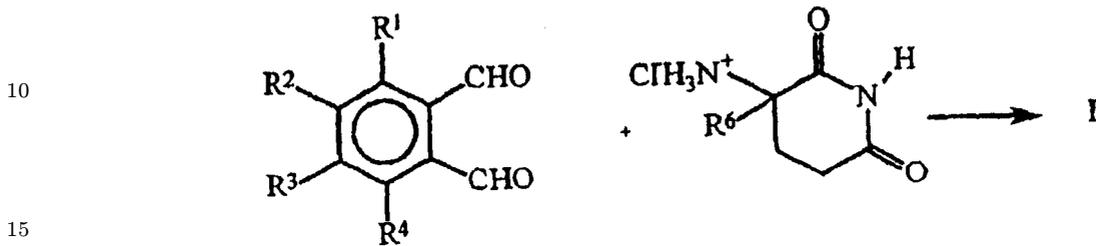


Los productos intermedios benzoato sustituido son conocidos o pueden obtenerse por métodos con-

vencionales. Por ejemplo un éster de alquilo inferior de un ácido orto - toluico se broma con N - bromosuccinimida por acción de la luz, obteniéndose el 2 - bromometilbenzoato de alquilo inferior.

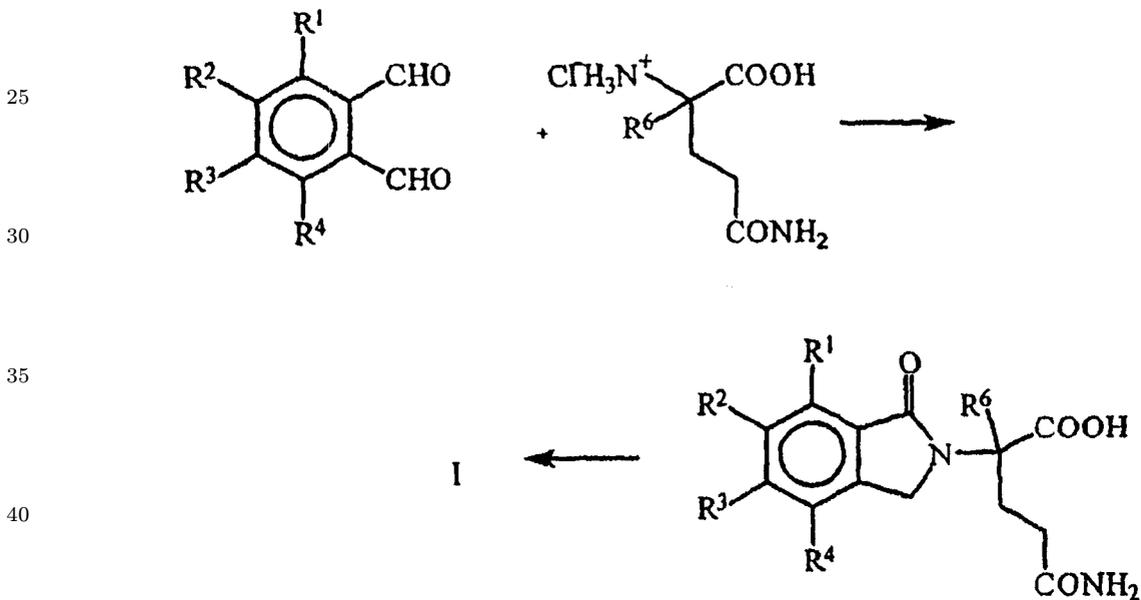
Como alternativa se hace reaccionar un dialdehído con el cloruro de 2,6 - dioxopiperidina - 3 - amonio:

5



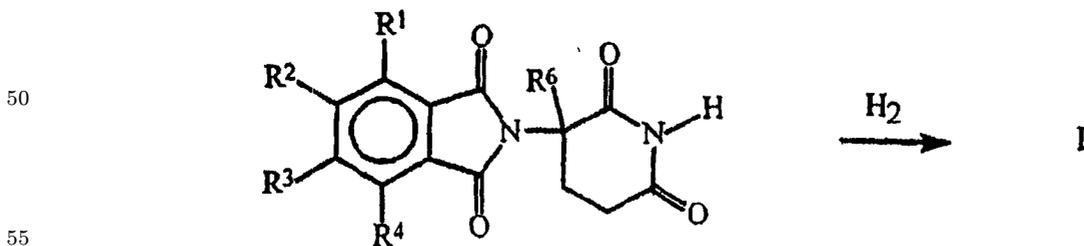
En otro método se hace reaccionar un dialdehído con glutamina y se cicla el ácido 2 - (1 - oxoisoindolin - 2 - il)glutárico resultante, obteniéndose la 1 - oxo - 2 - (2,6 - dioxopiperidin - 3 - il) - isoindolina de la fórmula I:

20



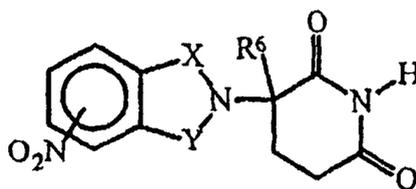
Finalmente se reduce selectivamente un producto intermedio ftalimidina oportunamente sustituido:

45



Los compuestos amino pueden obtenerse por hidrogenación catalítica del compuesto nitro correspondiente:

60



IA

Los productos intermedios nitro de la fórmula IA son conocidos o pueden obtenerse por métodos convencionales. Por ejemplo, se hace reaccionar un anhídrido nitroftálico con el clorhidrato de α -amino-glutarimida {también llamado cloruro de 2,6 - dioxopiperidina - 3 - ilamonio} en presencia de acetato sódico y ácido acético glacial, obteniéndose un producto intermedio de la fórmula IA en el que tanto X como Y significan C=O.

En una segunda vía se broma un éster de alquilo inferior del ácido nitro - orto - toluico con N - bromosuccinimida por acción de la luz, obteniéndose un 2 - (bromometil)nitrobenzoato de alquilo inferior. Este se hace reaccionar con cloruro de 2,6 - dioxopiperidina - 3 - amonio en, por ejemplo, dimetilformamida en presencia de trietilamina, obteniéndose un producto intermedio de la fórmula II, en el que una de las X significa C=O y la otra es CH₂.

Como alternativa, si uno de R¹, R², R³ y R⁴ es amino protegido, se puede eliminar el grupo protector para obtener el compuesto correspondiente en el que uno de R¹, R², R³ y R⁴ es amino. Los grupos protectores utilizados en tal caso son grupos que generalmente no están presentes en los compuestos terapéuticos finales, pero que se introducen intencionadamente en ciertas etapas de la síntesis con el fin de proteger grupos que, de lo contrario, podrían sufrir alteraciones en el curso de las manipulaciones químicas. Tales grupos protectores se eliminan en las últimas etapas de la síntesis, por lo que los compuestos que llevan estos grupos protectores son importantes fundamentalmente en su condición de productos intermedios químicos (a pesar de que algunos derivados también despliegan actividad biológica). Por consiguiente, la estructura exacta que pueda presentar un grupo protector no es crítica. Las numerosas reacciones de formación y eliminación de tales grupos protectores se describen en un gran número de obras estándar, por ejemplo "Protective Groups in Organic Chemistry", editorial Plenum Press, Londres y Nueva York 1973; Greene, Th. W. "Protective Groups in Organic Synthesis", editorial Wiley, Nueva York 1981; "The Peptides", vol. I, coord. Schröder y Lubke, editorial Academic Press, Londres y Nueva York 1965; "Methoden der organischen Chemie", Houben - Weyl, 4^a edición, vol. 15/I, editorial Georg Thieme, Stuttgart 1974, cuyas descripciones se incorporan a la presente solicitud como referencias. Un grupo amino puede protegerse adoptando la forma amida empleando un grupo acilo que puede eliminarse selectivamente en condiciones suaves, sobre todo un grupo benciloxicarbonilo, formilo o un grupo alcanofilo inferior, que esté ramificado en la posición 1 ó α con respecto al grupo carbonilo, en especial un grupo alcanofilo terciario, por ejemplo un grupo pivalofilo, o un grupo alcanofilo inferior que esté sustituido en la posición α con respecto al grupo carbonilo, por ejemplo un grupo trifluoracetilo.

Los compuestos de la presente invención poseen un centro de quiralidad y pueden existir en forma de isómeros ópticos. Tanto los racematos de estos isómeros como los isómeros individuales por sí mismos así como los diastereoisómeros, cuando existan dos centros quirales, están incluidos dentro del alcance de la presente invención. Los racematos pueden utilizarse como tales o pueden separarse en los isómeros ya sea por medios mecánicos, ya sea por cromatografía empleando un adsorbente quiral. Como alternativa se pueden preparar los isómeros individuales en forma quiral o pueden separarse químicamente de una mezcla formando sales con un ácido quiral, por ejemplo los enantiómeros individuales del ácido 10 - canfosulfónico, del ácido canfórico, del ácido α - bromocanfórico, del ácido metoxiacético, del ácido tartárico, del ácido diacetiltartárico, del ácido maleico, del ácido pirrolidona - 5 - carboxílico, etcétera, y después liberando una o ambas de las bases resueltas, eventualmente repitiendo el proceso, con el fin de obtener ya sea uno o ambos prácticamente libres del otro, es decir, en una forma que tenga una pureza óptica > 95%.

La presente invención se refiere también a las sales de adición de ácido, no tóxicas, fisiológicamente aceptables, de los compuestos de la fórmula I. Dichas sales comprenden las derivadas de ácidos orgánicos y de ácidos inorgánicos por ejemplo, aunque sin limitarse a ellos, del ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico, ácido metanosulfónico, ácido acético, ácido tartárico, ácido láctico, ácido succínico, ácido cítrico, ácido málico, ácido maleico, ácido aconítico, ácido salicílico, ácido ftálico, ácido

embónico, ácido enántico, etcétera.

Las formas de dosificación oral comprenden las tabletas, cápsulas, grageas y otras formas farmacéuticas comprimidas similares, que contienen de 1 a 100 mg de principio activo por unidad de presentación. Las
5 soluciones salinas isotónicas que contienen de 20 a 100 mg/ml pueden utilizarse en la administración parenteral, que comprende las vías intramuscular, intratecal, intravenosa e intraarterial. La administración rectal puede efectuarse mediante el uso de supositorios formulados con soportes convencionales, por ejemplo la manteca de cacao.

10 Las composiciones farmacéuticas contienen por tanto uno o varios compuestos de la presente invención asociados con por lo menos un soporte, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable. Para fabricar tales composiciones se mezcla o se diluye normalmente el ingrediente activo con un excipiente o se incorpora a tal soporte que puede adoptar la forma de cápsula o de bolsa o de medio para el principio activo. Cuando el excipiente actúa como diluyente, podrá ser un material sólido, semisólido o líquido que
15 actúa como vehículo, soporte o medio del principio activo. Las composiciones pueden adoptar por tanto la forma de tabletas, píldoras, polvos, elixires, suspensiones, emulsiones, soluciones, jarabes, cápsulas de gelatina dura o blanda, supositorios, solubles inyectables estériles o polvos envasados estériles. Son ejemplos de excipientes idóneos la lactosa, dextrosa, sucrosa, sorbita, manita, almidón, goma de acacia, silicato cálcico, celulosa microcristalina, polivinilpirrolidona, celulosa, agua, jarabe y metilcelulosa, las
20 formulaciones pueden contener además agentes lubricantes, por ejemplo talco, estearato magnésico y aceite mineral, agentes humectantes, agentes emulsionantes y agentes de suspensión, agentes conservantes, por ejemplo hidroxibenzoato de metilo o de propilo, edulcorantes y saborizantes.

Las composiciones se formulan con preferencia en una forma de dosificación unitaria, es decir una
25 unidad físicamente discreta, idónea para la dosificación unitaria, o una fracción predeterminada de una dosis unitaria que se administra en un régimen de dosis únicas o múltiples, a pacientes humanos y a otros mamíferos, cada unidad contiene una cantidad predeterminada de ingrediente activo, calculada para producir un efecto terapéutico deseado, junto con un excipiente farmacéuticamente idóneo. Las composiciones pueden formularse de modo que produzcan la liberación inmediata, sostenida o retardada del principio activo después de la administración a un paciente empleando procedimientos bien conocidos
30 por los expertos en la materia.

Las formas de dosificación oral comprenden las tabletas, cápsulas, grageas y otras formas farmacéuticas comprimidas similares, que contienen de 1 a 100 mg de principio activo por unidad de presentación. Las
35 soluciones salinas isotónicas que contienen de 20 a 100 mg/ml pueden utilizarse en la administración parenteral, que comprende las vías intramuscular, intratecal, intravenosa e intraarterial. La administración rectal puede efectuarse mediante el uso de supositorios formulados con soportes convencionales, por ejemplo la manteca de cacao.

40 Las composiciones farmacéuticas contienen por tanto uno o varios compuestos de la presente invención asociados con por lo menos un soporte, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable. Para fabricar tales composiciones se mezcla o se diluye normalmente el ingrediente activo con un excipiente o se incorpora a tal soporte que puede adoptar la forma de cápsula o de bolsa o de medio para el principio activo. Cuando el excipiente actúa como diluyente, podrá ser un material sólido, semisólido o líquido que
45 actúa como vehículo, soporte o medio del principio activo. Las composiciones pueden adoptar por tanto la forma de tabletas, píldoras, polvos, elixires, suspensiones, emulsiones, soluciones, jarabes, cápsulas de gelatina dura o blanda, supositorios, solubles inyectables estériles o polvos envasados estériles. Son ejemplos de excipientes idóneos la lactosa, dextrosa, sucrosa, sorbita, manita, almidón, goma de acacia, silicato cálcico, celulosa microcristalina, polivinilpirrolidona, celulosa, agua, jarabe y metilcelulosa, las
50 formulaciones pueden contener además agentes lubricantes, por ejemplo talco, estearato magnésico y aceite mineral, agentes humectantes, agentes emulsionantes y agentes de suspensión, agentes conservantes, por ejemplo hidroxibenzoato de metilo o de propilo, edulcorantes y saborizantes.

Las composiciones se formulan con preferencia en una forma de dosificación unitaria, es decir una
55 unidad físicamente discreta, idónea para la dosificación unitaria, o una fracción predeterminada de una dosis unitaria que se administra en un régimen de dosis únicas o múltiples, a pacientes humanos y a otros mamíferos, cada unidad contiene una cantidad predeterminada de ingrediente activo, calculada para producir un efecto terapéutico deseado, junto con un excipiente farmacéuticamente idóneo.

60 Las composiciones pueden formularse de modo que produzcan la liberación inmediata, sostenida o retardada del principio activo después de la administración a un paciente empleando procedimientos bien conocidos por los expertos en la materia.

Los ejemplos siguientes ilustran la naturaleza de la invención con mayor detalle, pero no se presentan con la intención de limitar el alcance de la misma, ya que dicho alcance viene definido únicamente por las reivindicaciones.

5

Ejemplo 1

1,3 - dioxo - 2 - (2,6 - dioxopiperidin - 3 - il) - 5 - aminoisoindolina

10 Se hidrogena a 50 psi (pounds per square inch) durante 6,5 horas una mezcla de 1,3 - dioxo - 2 - (2,6 - dioxopiperidin - 3 - il) - 5 - nitroisoindolina {denominada también N - (2,6 - dioxopiperidin - 3 - il) - 4 - nitroftalimida} (1 g, 3,3 mmoles) y Pd al 10 % sobre carbón (0,13 g) en 1,4 - dioxano (200 ml). Se filtra el catalizador a través de Celite y se concentra el líquido filtrado con vacío. Se cristaliza el residuo en acetato de etilo (20 ml), obteniéndose 0,62 g (69 %) de 1,3 - dioxo - 2 - (2,6 - dioxopiperidin - 3 - il) - 5 - aminoisoindolina {también llamada N - (2,6 - dioxopiperidin - 3 - il) - 4 - aminoftalimida} en forma de sólido anaranjado. Se recristaliza en dioxano/acetato de etilo, obteniéndose 0,32 g de un sólido amarillo, p.f. 318,5 - 320,5°C. HPLC (Nova Pak C18, 15/85 acetonitrilo/H₃PO₄ del 0,1 %) 3,97 min (98,22 %).
 15 RMN - H¹ (DMSO - d₆) δ = 11,08 (s, 1H), 7,53 - 7,50 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,94 (s, 1H), 6,84 - 6,81 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,55 (s, 2H), 5,05 - 4,98 (m, 1H), 2,87 - 1,99 (m, 4H). RMN - C¹³ (DMSO - d₆) δ =
 20 172,79, 170,16, 167,65, 167,14, 155,23, 134,21, 125,22, 116,92, 116,17, 107,05, 48,58, 30,97, 22,22. Análisis elemental del C₁₃H₁₁N₃O₄: calculado C 57,14; H 4,06; N 15,38; hallado C 56,52; H 4,17; N 14,60.

De modo similar, partiendo de la 1 - oxo - 2 - (2,6 - dioxopiperidin - 3 - il) - 5 - nitroisoindolina, de la 1 - oxo - 2 - (2,6 - dioxopiperidin - 3 - il) - 4 - nitroisoindolina, de la 1 - oxo - 2 - (2,6 - dioxopiperidin - 3 - il) - 6 - nitroisoindolina, de la 1 - oxo - 2 - (2,6 - dioxopiperidin - 3 - il) - 7 - nitroisoindolina y de la 1,3 - dioxo - 2 - (2,6 - dioxopiperidin - 3 - il) - 4 - nitroisoindolina se obtienen por hidrogenación la 1 - oxo - 2 - (2,6 - dioxopiperidin - 3 - il) - 5 - aminoisoindolina, la 1 - oxo - 2 - (2,6 - dioxopiperidin - 3 - il) - 4 - aminoisoindolina, la 1 - oxo - 2 - (2,6 - dioxopiperidin - 3 - il) - 6 - aminoisoindolina, la 1 - oxo - 2 - (2,6 - dioxopiperidin - 3 - il) - 7 - aminoisoindolina y la 1,3 - dioxo - 2 - (2,6 - dioxopiperidin - 3 - il) - 4 - aminoisoindolina, respectivamente.

30

Ejemplo 2

1,3 - dioxo - 2 - (2,6 - dioxopiperidin - 3 - il) - 5 - nitroisoindolina

35

Se mantiene en ebullición a reflujo durante 17 horas una mezcla de anhídrido 4 - nitroftálico (1,7 g, 8,5 mmoles), clorhidrato de α - aminoglutarimida (1,4 g, 8,5 mmoles) y acetato sódico (0,7 g, 8,5 mmoles) en ácido acético glacial (30 ml). Se concentra la mezcla con vacío y se agita el residuo con cloruro de metileno (40 ml) y agua (30 ml). Se separa la capa acuosa, se extrae con cloruro de metileno (2 veces con 40 ml cada vez). Se reúnen las fases de cloruro de metileno, se secan con sulfato magnésico y se concentran con vacío, obteniéndose 1,4 g (54 %) de la 1,3 - dioxo - 2 - (2,6 - dioxopiperidin - 3 - il) - 5 - nitroisoindolina en forma de sólido ligeramente pardo. Se prepara una mezcla analítica por recristalización en metanol: p.f. 228,5 - 229,5°C. RMN - H¹ (DMSO - d₆) δ = 11,18 (s, 1H), 8,69 - 8,65 (dd, J = 1,9 y 8,0 Hz, 1H), 8,56 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,21 (d, H = 8,2 Hz, 1H), 5,28 (dd, J = 5,3 y 12,8 Hz, 1H), 2,93 - 2,07 (m, 4H). RMN - C¹³ (DMSO - d₆) δ = 172,66, 169,47, 165,50, 165,23, 151,69, 135,70, 132,50, 130,05, 124,97, 118,34, 49,46, 30,85, 21,79. Análisis elemental del C₁₃H₉N₃O₆: calculado C 51,49; N 2,99; H 13,86; hallado C 51,59; H 3,07; N 13,73.

45

Por reacción del cloruro de 2,6 - dioxopiperidina - 3 - amonio con el 2 - bromometil - 5 - nitrobenzoato de metilo, el 2 - bromometil - 4 - nitrobenzoato de metilo, el 2 - bromometil - 6 - nitrobenzoato de metilo y el 2 - bromometil - 7 - nitrobenzoato de metilo, en dimetilformamida y en presencia de trietilamina se obtienen la 1 - oxo - 2 - (2,6 - dioxopiperidin - 3 - il) - 5 - nitroisoindolina, la 1 - oxo - 2 - (2,6 - dioxopiperidin - 3 - il) - 4 - nitroisoindolina, la 1 - oxo - 2 - (2,6 - dioxopiperidin - 3 - il) - 6 - nitroisoindolina y la 1 - oxo - 2 - (2,6 - dioxopiperidin - 3 - il) - 7 - nitroisoindolina, respectivamente. A su vez, los 2 - bromometilnitrobenzoatos de metilo se obtienen a partir de los ésteres metílicos de los ácidos nitro - orto - toluicos correspondientes por bromación con la N - bromosuccinimida por acción de la luz.

55

Ejemplo 3 (de referencia)

1 - oxo - 2 - (2,6 - dioxopiperidin - 3 - il) - 4,5,6,7 - tetrafluoroisoindolina

60

Se agita a temperatura ambiente durante 15 horas una mezcla de 16,25 g de cloruro de 2,6 - dioxo-

ES 2 187 805 T3

piperidina - 3 - amonio y 30,1 g de 2 - bromometil - 3,4,5,6 - tetrafluorbenzoato de metilo y 12,5 g de trietilamina en 100 ml de dimetilformamida. A continuación se concentra la mezcla con vacío y se mezcla el residuo con cloruro de metileno y agua. Se separa la capa acuosa y se vuelve a extraer con cloruro de metileno. Se reúnen las soluciones de cloruro de metileno, se secan con sulfato magnésico y se concentran con vacío, obteniéndose la 1 - oxo - 2 - (2,6 - dioxopiperidin - 3 - il) - 3,4,5,6 - tetrafluoroisindolina.

De modo similar, si se sustituye el 2 - bromometil - 3,4,5,6 - tetrafluorbenzoato por cantidades equivalentes del 2 - bromometil - 3,4,5,6 - tetraclorobenzoato, del 2 - bromometil - 3,4,5,6 - tetrametilbenzoato y del 2 - bromometil - 3,4,5,6 - tetrametoxibenzoato se obtienen la 1 - oxo - 2 - (2,6 - dioxopiperidin - 3 - il) - 3,4,5,6 - tetracloroisindolina, la 1 - oxo - 2 - (2,6 - dioxopiperidin - 3 - il) - 3,4,5,6 - tetrametilisindolina y la 1 - oxo - 2 - (2,6 - dioxopiperidin - 3 - il) - 3,4,5,6 - tetrametoxiisindolina, respectivamente.

Ejemplo 4

15 *Ácido N - benciloxycarbonil - α - metil - glutámico*

A una solución agitada del ácido α - metil - D,L - glutámico (10 g, 62 mmoles) en hidróxido sódico 2 N (62 ml) entre 0 y 5°C se le añade durante 30 min cloroformiato de bencilo (12,7 g, 74,4 mmoles). Una vez finalizada la adición se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 3 horas. Durante este tiempo se mantiene el pH en 11 por adición de hidróxido sódico 2N (33 ml). A continuación se extrae la mezcla reaccionante con éter (60 ml). Se enfría la capa acuosa en un baño de hielo y después se acidifica con ácido clorhídrico 4N (34 ml) hasta pH = 1. Se extrae la mezcla resultante con acetato de etilo (3 veces con 100 ml cada vez). Se reúnen las capas de acetato de etilo, se lavan con salmuera (60 ml) y se secan (MgSO₄). Se elimina el disolvente con vacío, obteniéndose 15,2 g (83%) de ácido N - benciloxycarbonil - α - metilglutámico en forma de aceite. RMN - H¹ (CDCl₃) δ = 8,73 (m, 5H), 5,77 (b, 1H), 5,09 (s, 2H), 2,45 - 2,27 (m, 4H), 2,0 (s, 3H).

De modo similar, partiendo del ácido α - etil - D,L - glutámico y del ácido α - propil - D,L - glutámico se obtiene el ácido N - benciloxycarbonil - α - etilglutámico y el ácido N - benciloxycarbonil - α - propilglutámico, respectivamente.

Ejemplo 5

35 *Anhídrido del ácido N - benciloxycarbonil - α - metilglutámico*

Se mantiene en reflujo en atmósfera de nitrógeno durante 30 min una mezcla agitada de ácido N - benciloxycarbonil - α - metilglutámico (15 g, 51 mmoles) y anhídrido acético (65 ml). Se enfría la mezcla reaccionante a temperatura ambiente y después se concentra con vacío, obteniéndose el anhídrido N - benciloxycarbonil - α - metilglutámico (15,7 g) en forma de aceite, que se utiliza para la reacción siguiente sin necesidad de purificación. RMN - H¹ (CDCl₃) δ = 7,44 - 7,26 (m, 5H), 5,32 - 5,30 (m, 2H), 5,11 (s, 1H), 2,69 - 2,61 (m, 2H), 2,40 - 2,30 (m, 2H), 1,68 (s, 3H).

De modo similar, partiendo del ácido N - benciloxycarbonil - α - etilglutámico y el ácido N - benciloxycarbonil - α - propilglutámico se obtiene el anhídrido N - benciloxycarbonil - α - etilglutámico y el anhídrido N - benciloxycarbonil - α - propilglutámico, respectivamente.

Ejemplo 6

50 *N - benciloxycarbonil - α - metilisoglutamina*

Se enfría en un baño de hielo una solución agitada de anhídrido N - benciloxycarbonil - α - metilglutámico (14,2 g, 51,5 mmoles) en cloruro de metileno (100 ml). Se hace burbujear amoníaco gaseoso en la solución enfriada durante 2 horas. Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 17 horas y después se extrae con agua (2 veces con 50 ml cada vez). Se reúnen los extractos acuosos, se enfrían en baño de hielo y se acidifican con ácido clorhídrico 4N (32 ml) hasta pH 1. Se extrae la mezcla resultante con acetato de etilo (3 veces con 80 ml). Se reúnen los extractos en acetato de etilo, se lavan con salmuera (60 ml) y después se secan (MgSO₄). Se elimina el disolvente con vacío, obteniéndose 11,5 g de N - benciloxycarbonil - α - amino - α - metilisoglutamina. RMN - H¹ (CDCl₃/DMSO) δ = 7,35 (m, 5H), 7,01 (s, 1H), 6,87 (s, 1H), 6,29 (s, 1H), 5,04 (s, 2H), 2,24 - 1,88 (m, 4H), 1,53 (s, 3H).

De modo similar, partiendo del anhídrido N - benciloxycarbonil - α - etilglutámico y del anhídrido N - benciloxycarbonil - α - propilglutámico se obtiene la N - benciloxycarbonil - α - amino - α - etilisoglutamina

ES 2 187 805 T3

y la N - benciloxicarbonil - α - amino - α - propilisoglutamin, respectivamente.

Ejemplo 7

5 *N* - benciloxicarbonil - α - amino - α - metilglutarimida

Se mantiene en ebullición a reflujo en atmósfera de nitrógeno durante 17 horas una mezcla agitada de N - benciloxicarbonil - α - metilisoglutamina (4,60 g, 15,6 mmoles), 1,1' - carbonildiimidazol (2,80 g, 17,1 mmoles) y 4 - dimetilaminopiridina (0,05 g) en tetrahidrofurano (50 ml). A continuación se concentra la mezcla reaccionante con vacío, obteniéndose un aceite. Se prepara una suspensión (slurry) del aceite con agua (50 ml) durante 1 hora. Se filtra la suspensión resultante y se lava el sólido con agua y se seca con aire, obteniéndose 3,8 g del producto en bruto, en forma de sólido blanco. Se purifica el producto en bruto por cromatografía flash (cloruro de metileno/acetato de etilo 8:2), obteniéndose 2,3 g (50 %) de la N - benciloxicarbonil - α - amino - α - metilglutarimida en forma de sólido blanco, p.f. 150,5 - 152,5°C. 10
15 RMN - H^1 ($CDCl_3$) δ = 8,21 (s, 1H), 7,34 (s, 5H), 5,59 (s, 1H), 5,08 (s, 2H), 2,74 - 2,57 (m, 3H), 2,28 - 2,25 (m, 1H), 1,54 (s, 3H). RMN - C^{13} ($CDCl_3$) δ = 174,06, 171,56, 154,68, 135,88, 128,06, 127,69, 127,65, 66,15, 54,79, 29,14, 28,70, 21,98. HPLC (columna Nova - Pak C18 de Waters, 4 micras, 3,9x150 mm, 1 ml/min, 240 nm, 20/80 CH_3CN/H_3PO_4 al 0,1 % en agua): 7,56 min (100 %). Análisis elemental del $C_{14}H_{16}N_2O_4$, calculado: C 60,86; H 5,84; N 10,14; hallado: C 60,88, H 5,72, N 10,07.

De modo similar, a partir de la N - benciloxicarbonil - α - amino - α - etilisoglutamina y de la N - benciloxicarbonil - α - amino - α - propilisoglutamina se obtiene la N - benciloxicarbonil - α - amino - α - etilglutarimida y la N - benciloxicarbonil - α - amino - α - propilglutarimida, respectivamente.

25 Ejemplo 8

Clorhidrato de la α - amino - α - metilglutarimida

Se disuelve N - benciloxicarbonil - α - amino - α - metilglutarimida (2,3 g, 8,3 mmoles) en etanol 30 (200 ml), calentando suavemente y después se deja enfriar la solución resultante a temperatura ambiente. A esta solución se le añade ácido clorhídrico 4N (3 ml) y después Pd al 10 % sobre carbón (0,4 g). Se hidrogena la mezcla en un aparato Parr durante 3 horas con una presión de hidrógeno de 50 psi. Se añade agua (50 ml) a la mezcla para disolver el producto. A continuación se filtra la mezcla a través de un lecho de Celite que se ha lavado con agua (50 ml). Se concentra el líquido filtrado con vacío, obteniéndose un residuo sólido. Se prepara una suspensión del sólido en etanol (20 ml) durante 30 min. Se filtra la suspensión (slurry), obteniéndose 1,38 g (93 %) del clorhidrato de la α - amino - α - metilglutarimida en forma de sólido blanco. RMN - H^1 ($DMSO - d_6$) δ = 11,25 (s, 1H), 8,92 (s, 3H), 2,84 - 2,51 (m, 2H), 2,35 - 2,09 (m, 2H), 1,53 (s, 3H). HPLC (columna Nova - Pak C18 de Waters, 4 micras, 1 ml/min, 240 nm, 20/80 CH_3CN/H_3PO_4 al 0,1 % en agua): 1,03 min (94,6 %).

De modo similar, partiendo de la N - benciloxicarbonil - α - amino - α - etilglutarimida y de la N - benciloxicarbonil - α - amino - α - propilglutarimida se obtiene el clorhidrato de la α - amino - α - etilglutarimida y el clorhidrato de la α - amino - α - propilglutarimida, respectivamente.

45 Ejemplo 9

3 - (3 - nitroftalimido) - 3 - metilpiperidina - 2,6 - diona

Se mantiene 6 horas en ebullición a reflujo en atmósfera de nitrógeno una mezcla de clorhidrato de la 50 α - amino - α - metilglutarimida (1,2 g, 6,7 mmoles), anhídrido 3 - nitroftálico (1,3 g, 6,7 mmoles) y acetato sódico (0,6 g, 7,4 mmoles) en ácido acético (30 ml). A continuación se enfría la mezcla y se concentra con vacío. Se prepara una suspensión del sólido resultante en agua (30 ml) y cloruro de metileno (30 ml) durante 30 min. Se filtra la suspensión, se lava el sólido con cloruro de metileno, se seca con vacío (60°C, <1 mm), obteniéndose 1,44 g (68 %) de la 3 - (3 - nitroftalimido) - 3 - metilpiperidina - 2,6 - diona en forma de sólido blanco mate, p.f. 265 - 266,5°C. RMN - H^1 ($DMSO - d_6$) δ = 11,05 (s, 1H), 8,31 (dd, J = 1,1 y 7,9 Hz, 1H), 8,16 - 8,03 (m, 2H), 2,67 - 2,49 (m, 3H), 2,08 - 2,02 (m, 1H), 1,88 (s, 3H); RMN - C^{13} ($DMSO - d_6$) δ = 172,20, 171,71, 165,89, 163,30, 144,19, 136,43, 133,04, 128,49, 126,77, 122,25, 59,22, 28,87, 28,49, 21,04. HPLC (columna Nova - Pak C18 de Waters, 4 micras, 1 ml/min, 240 nm, 20/80 CH_3CN/H_3PO_4 al 0,1 % en agua): 7,38 min (98 %). Análisis elemental del $C_{14}H_{11}N_3O_6$, calculado: C 53,00; H 3,49; N 13,24; hallado: C 52,77; H 3,29; N 13,00.

De modo similar, partiendo del clorhidrato de la α - amino - α - etilglutarimida y del clorhidrato de

ES 2 187 805 T3

la α - amino - α - propilglutarimida se obtiene la 3 - (3 - nitroftalimido) - 3 - etilpiperidina - 2,6 - diona y la 3 - (3 - nitroftalimido) - 3 - propilpiperidina - 2,6 - diona, respectivamente.

Ejemplo 10

5 *3 - (3 - aminoftalimido) - 3 - metilpiperidina - 2,6 - diona*

Se disuelve la 3 - (3 - nitroftalimido) - 3 - metilpiperidina - 2,6 - diona (0,5 g, 1,57 mmoles) en acetona (250 ml) calentando suavemente y después se enfría a temperatura ambiente. A esta solución se le añade en atmósfera de nitrógeno Pd al 10% sobre carbón (0,1 g). Se hidrogena la mezcla en un aparato Parr durante 4 horas con una presión de hidrógeno de 50 psi. Después se filtra la mezcla a través de Celite y se lava el lecho con acetona (50 ml). Se concentra el líquido filtrado con vacío, obteniéndose un sólido amarillo. Se prepara una suspensión del sólido en acetato de etilo (10 ml) durante 30 minutos. A continuación se filtra la suspensión y se seca (60°C, <1 mm), obteniéndose 0,37 g (82%) de la 3 - (3 - aminoftalimido) - 3 - metilpiperidina - 2,6 - diona en forma de sólido amarillo, p.f. 268 - 269°C. RMN - H¹ (DMSO - d₆) δ = 10,98 (s, 1H), 7,44 (dd, J = 7,1 y 7,3 Hz, 1H), 6,99 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,94 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 6,52 (s, 2H), 2,71 - 2,47 (m, 3H), 2,08 - 1,99 (m, 1H), 1,87 (s, 3H). RMN - C¹³ (DMSO - d₆) δ = 172,48, 172,18, 169,51, 168,06, 146,55, 135,38, 131,80, 121,51, 110,56, 108,30, 58,29, 29,25, 28,63, 21,00. HPLC (columna Nova - Pak C18 de Waters, 4 micras, 1 ml/min, 240 nm, 20/80 CH₃CN/H₃PO₄ al 0,1 % en agua): 5,62 min (99,18%). Análisis elemental del C₁₄H₁₃N₃O₄, calculado: C 58,53; H 4,56; N 14,63; hallado: C 58,60; H 4,41; N 14,36.

De modo similar, partiendo de la 3 - (3 - nitroftalimido) - 3 - etilpiperidina - 2,6 - diona y de la 3 - (3 - nitroftalimido) - 3 - propilpiperidina - 2,6 - diona se obtiene la 3 - (3 - aminoftalimido) - 3 - etilpiperidina - 2,6 - diona y la 3 - (3 - aminoftalimido) - 3 - propilpiperidina - 2,6 - diona, respectivamente.

Ejemplo 11

30 *2 - bromometil - 3 - nitrobenzoato de metilo*

Se calienta a reflujo suave durante una noche con una lámpara de 100 W situada a 2 cm de la mezcla reaccionante agitada, formada por 2 - metil - 3 - nitrobenzoato de metilo (17,6 g, 87,1 mmoles) y N - bromosuccinimida (18,9 g, 105 mmoles) en tetracloruro de carbono (243 ml). Pasadas 18 horas se enfría la mezcla reaccionante a temperatura ambiente y se filtra. Se lava el líquido filtrado con agua (2 veces con 120 ml cada vez), salmuera (120 ml) y se seca (MgSO₄). Se elimina el disolvente con vacío, obteniéndose un sólido amarillo. Se purifica el producto por cromatografía flash (hexano:acetato de etilo 8:2), obteniéndose 22 g (93%) de 2 - bromometil - 3 - nitrobenzoato de metilo en forma de sólido amarillo, de p.f. 69 - 72°C. RMN - H¹ (CDCl₃) δ = 8,13 - 8,09 (dd, J = 1,36 y 7,86 Hz, 1H), 7,98 - 7,93 (dd, J = 1,32 y 8,13 Hz, 1H), 7,57 - 7,51 (t, J = 7,97 Hz, 1H), 5,16 (s, 2H), 4,0 (s, 3H). RMN - C¹³ (CDCl₃) δ = 65,84, 150,56, 134,68, 132,64, 132,36, 129,09, 53,05, 22,70. HPLC (columna Nova - Pak C18 de Waters, 4 micras, 1 ml/min, 240 nm, 40/60 CH₃CN/H₃PO₄ al 0,1% en agua): 8,2 min (99%). Análisis elemental del C₉H₈NO₄Br, calculado: C 39,44; H 2,94; N 5,11; Br 29,15; hallado: C 39,51; H 2,79; N 5,02; Br 29,32.

Ejemplo 12

45 *3 - (1 - oxo - 4 - nitroisindolin - 1 - il) - 3 - metilpiperidina, 2,6 - diona*

A una mezcla agitada de clorhidrato de α - amino - α - metilglutarimida (2,5 g, 14,0 mmoles) y de 2 - bromometil - 3 - nitrobenzoato de metilo (3,87 g, 14,0 mmoles) en dimetilformamida (40 ml) se le añade trietilamina (3,14 g, 30,8 mmoles). Se calienta la mezcla resultante a reflujo en atmósfera de nitrógeno durante 6 horas. Se enfría la mezcla y después se concentra con vacío. Se prepara una suspensión del sólido resultante con agua (50 ml) y CH₂Cl₂ durante 30 min. Se filtra la suspensión, se lava el sólido con cloruro de metileno y se seca con vacío (60°C, <1 mm), obteniéndose 2,68 g (63%) de la 3 - (1 - oxo - 4 - nitroisindolin - 1 - il) - 3 - metilpiperidina, 2,6 - diona en forma de sólido blanco mate, de p.f. 233 - 235°C. RMN - H¹ (DMSO - d₆) δ = 10,95 (s, 1H), 8,49 - 8,46 (d, J = 8,15 Hz, 1H), 8,13 - 8,09 (d, J = 7,43 Hz, 1H), 7,86 - 7,79 (t, J = 7,83 Hz, 1H), 5,22 - 5,0 (dd, J = 19,35 y 34,6 Hz, 2H), 2,77 - 2,49 (m, 3H), 2,0 - 1,94 (m, 1H), 1,74 (s, 3H). RMN - C¹³ (DMSO - d₆) δ = 173,07, 172,27, 164,95, 143,15, 137,36, 135,19, 130,11, 129,32, 126,93, 57,57, 48,69, 28,9, 27,66, 20,6. HPLC (columna Nova - Pak C18 de Waters, 4 micras, 1 ml/min, 240 nm, 20/80 CH₃CN/H₃PO₄ al 0,1% en agua): 4,54 min (99,6%). Análisis elemental del C₁₄H₁₃N₃O₅, calculado: C 55,45; H 4,32; N 13,86; hallado: C 52,16; H 4,59; N 12,47.

ES 2 187 805 T3

Sustituyendo el clorhidrato de α - amino - α - metilglutarimida por cantidades equivalentes de clorhidrato de α - amino - α - etilglutarimida y de clorhidrato de α - amino - α - propilglutarimida se obtiene la 3 - (1 - oxo - 4 - nitroisindolin - 1 - il) - 3 - etilpiperidina,2,6 - diona y la 3 - (1 - oxo - 4 - nitroisindolin - 1 - il) - 3 - propilpiperidina,2,6 - diona, respectivamente

5 Ejemplo 13

3 - (1 - oxo - 4 - aminoisindolin - 1 - il) - 3 - metilpiperidina - 2,6 - diona

10 Se disuelve la 3 - (1 - oxo - 4 - nitroisindolin - 1 - il) - 3 - metilpiperidina,2,6 - diona (1,0 g, 3,3 mmoles) en metanol (500 ml) calentando suavemente y después se enfría a temperatura ambiente. A esta solución se le añaden Pd al 10% sobre C (0,3 g) en atmósfera de nitrógeno. Se hidrogena la mezcla en un aparato Parr durante 4 horas con una presión de hidrógeno de 50 psi. Se filtra la mezcla a través de Celite y se lava el lecho de Celite con metanol (50 ml). Se concentra el líquido filtrado con vacío, obteniéndose un sólido blanco mate. Se prepara una suspensión del sólido en cloruro de metileno (20 ml) durante 30 min. Se filtra la suspensión y se seca el sólido (60°C, <1 mm), obteniéndose 0,54 g (60%) de 3 - (1 - oxo - 4 - aminoisindolin - 1 - il) - 3 - metilpiperidina - 2,6 - diona en forma de sólido blanco, de p.f. 268 - 270°C. RMN - H^1 (DMSO - d_6) δ = 10,85 (s, 1H), 7,19 - 7,13 (t, J = 7,63 Hz, 1H), 6,83 - 6,76 (m, 2H), 5,44 (s, 2H), 4,41 (s, 2H), 2,71 - 2,49 (m, 3H), 1,9 - 1,8 (m, 1H), 1,67 (s, 3H). RMN - C^{13} (DMSO - d_6) δ = 173,7, 172,49, 168,0, 143,5, 132,88, 128,78, 125,62, 116,12, 109,92, 56,98, 46,22, 29,04, 27,77, 20,82. HPLC (columna Nova - Pak C18 de Waters, 4 micras, 1 ml/min, 240 nm, 20/80 CH_3CN/H_3PO_4 al 0,1% en agua): 1,5 min (99,6%). Análisis elemental del $C_{14}H_{15}N_3O_3$, calculado: C 61,53; H 5,53; N 15,38; hallado: C 58,99; H 5,48; N 14,29.

25 Partiendo de la 3 - (1 - oxo - 4 - nitroisindolin - 1 - il) - 3 - etilpiperidina,2,6 - diona y la 3 - (1 - oxo - 4 - nitroisindolin - 1 - il) - 3 - propilpiperidina,2,6 - diona se obtienen la 3 - (1 - oxo - 4 - aminoisindolin - 1 - il) - 3 - etilpiperidina - 2,6 - diona y la 3 - (1 - oxo - 4 - aminoisindolin - 1 - il) - 3 - propilpiperidina - 2,6 - diona, respectivamente

30 Ejemplo 14

S - 4 - amino - 2 - (2,6 - dioxopiperidin - 3 - il)isoindolina - 1,3 - diona

A. *4 - nitro - N - etoxicarbonilftalimida*

35 En 10 min se añade por goteo entre 0 y 5°C y en atmósfera de nitrógeno cloroformiato de etilo (1,89 g, 19,7 mmoles) a una solución agitada de 3 - nitroftalimida (3,0 g, 15,6 mmoles) y trietilamina (1,78 g, 17,6 mmoles) en dimetilformamida (20 ml). Se deja calentar la mezcla reaccionante a temperatura ambiente y se agita durante 4 horas. Después se vierte lentamente la mezcla sobre una mezcla agitada de hielo y agua (60 ml). Se filtra la suspensión resultante y se cristaliza el sólido en cloroformo (15 ml) y en éter de petróleo (15 ml), obteniéndose 3,1 g (75%) del producto en forma de sólido blanco mate, de p.f. 100 - 100,5°C. RMN - H^1 ($CDCl_3$) δ = 8,25 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 8,20 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,03 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 4,49 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 1,44 (t, J = 7,2 Hz, 3H). RMN - C^{13} ($CDCl_3$) δ = 161,45, 158,40, 147,52, 145,65, 136,60, 132,93, 129,65, 128,01, 122,54, 64,64, 13,92. HPLC (columna Nova - Pak C18 de Waters, 3,9x150 mm, 4 micras, 1 ml/min, 240 nm, 30/70 CH_3CN/H_3PO_4 al 0,1% en agua): 5,17 min (99%). Análisis elemental del $C_{11}H_8N_2O_6$, calculado: C 50,00; H 3,05; N 10,60; hallado: C 50,13; H 2,96; N 10,54.

B. *N - (4 - nitroftaloil) - L - glutamina de t - butilo*

50 Se mantiene en ebullición a reflujo durante 24 horas una mezcla agitada de 4 - nitro - N - etoxicarbonilftalimida (1,0 g, 3,8 mmoles), clorhidrato del éster t - butílico de la L - glutamina (0,90 g, 3,8 mmoles) y trietilamina (0,54 g, 5,3 mmoles) en tetrahidrofurano (30 ml). Se elimina el tetrahidrofurano con vacío y se disuelve el residuo en cloruro de metileno (50 ml). Se lava la solución de cloruro de metileno con agua (2x15 ml), salmuera (15 ml) y después se seca (sulfato sódico). Se elimina el disolvente con vacío y se purifica el residuo por cromatografía flash (cloruro de metileno:acetato de etilo 7:3), obteniéndose 0,9 g (63%) de un material tipo vidrio. RMN - H^1 ($CDCl_3$) δ = 8,15 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 7,94 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 5,57 (b, 2H), 4,84 (dd, J = 5,1 y 9,7 Hz, 1H), 2,53 - 2,30 (m, 4H), 1,43 (s, 9H). HPLC (columna Nova - Pak C18 de Waters, 3,9x150 mm, 4 micras, 1 ml/min, 240 nm, 30/70 CH_3CN/H_3PO_4 al 0,1% en agua): 6,48 min (99,68%). Análisis quiral con columna Chiral Pak AD de Daicel, 0,4x 25 cm, 1 ml/min, 240 nm: 5,32 min (99,39%). Análisis elemental del $C_{17}H_{19}N_3O_7$, calculado: C 54,11; H 5,08; N 11,14; hallado: C 54,21; H 5,08; N 10,85.

C. N - (4 - nitroftaloil) - L - glutamina

Se hace burbujear cloruro de hidrógeno a través de una solución de N - (4 - nitroftaloil) - L - glutamina de t - butilo (5,7 g, 15,1 mmoles) en cloruro de metileno (100 ml) a 5°C durante 25 min. Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 16 horas. Se añade éter (50 ml) y se agita la mezcla durante 30 min. Se filtra la suspensión resultante, obteniéndose 4,5 g del producto en bruto en forma de sólido, que se utiliza directamente en la reacción siguiente. RMN - H¹ (DMSO - d₆) δ = 8,36 (dd, J = 0,8 y 8,0 Hz, 1H), 8,24 (dd, J = 0,8 y 7,5 Hz, 1H), 8,11 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,19 (b, 1H), 6,72 (b, 1H), 4,80 (dd, J = 3,5 y 8,8 Hz, 1H), 2,30 - 2,10 (m, 4H).

D. (S) - 2 - (2,6 - dioxo(piperidin - 3 - il) - 4 - nitroisoindolina - 1,3 - diona

Se enfría a - 40°C (baño de IPA/hielo seco) una suspensión agitada de N - (4 - nitroftaloil) - L - glutamina (4,3 g, 13,4 mmoles) en cloruro de metileno anhidro (170 ml). A esta mezcla se le añade por goteo cloruro de tionilo (1,03 ml, 14,5 mmoles) y después piridina (1,17 ml, 14,5 mmoles). Pasados 30 minutos se añade trietilamina (2,06 ml, 14,8 mmoles) y se agita la mezcla entre - 30 y - 40°C durante 3 horas. Se deja calentar la mezcla a temperatura ambiente, se filtra y se lava con cloruro de metileno, obteniéndose 2,3 g (57%) del producto en bruto. Se recrystaliza en acetona (300 ml), obteniéndose 2 g de un sólido blanco, de p.f. 259,0 - 284,0°C (descomp.). RMN - H¹ (DMSO - d₆) δ = 11,19 (s, 1H), 8,34 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,23 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 8,12 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 5,25 - 5,17 (dd, J = 5,2 y 12,7 Hz, 1H), 2,97 - 2,82 (m, 1H), 2,64 - 2,44 (m, 2H), 2,08 - 2,05 (m, 1H). RMN - C¹³ (DMSO - d₆) δ = 172,67, 169,46, 165,15, 162,50, 144,42, 136,78, 132,99, 128,84, 127,27, 122,53, 49,41, 30,84, 21,71. HPLC (columna Nova - Pak C18 de Waters, 3,9x150 mm, 4 micras, 1 ml/min, 240 nm, 10/90 CH₃CN/H₃PO₄ al 0,1% en agua): 4,27 min (99,63%). Análisis elemental del C₁₃H₉N₃O₆, calculado: C 51,49; H 2,99; N 13,86; hallado: C 51,67; H 2,93; N 13,57.

E. S - 4 - amino - 2 - (2,6 - dioxopiperidin - 3 - il)isoindolina - 1,3 - diona

En un aparato Parr se hidrogena una mezcla de (S) - 3 - (4' - nitroftalimido) - piperidina - 2,6 - diona (0,76 g, 2,5 mmoles) con Pd al 10% sobre C (0,3 g) en acetona (200 ml) durante 24 horas con una presión parcial de hidrógeno de 50 psi. Se filtra la mezcla a través de Celite y se concentra el líquido filtrado con vacío. Se prepara una suspensión del residuo sólido en acetato de etilo caliente durante 30 min y se filtra, obteniéndose 0,47 g (69%) del producto en forma de sólido amarillo, de p.f. 309 - 310°C. RMN - H¹ (DMSO - d₆) δ = 11,10 (s, 1H), 7,47 (dd, J = 7,2 y 8,3 Hz, 1H), 7,04 - 6,99 (dd, J = 6,9 y 8,3 Hz, 2H), 6,53 (s, 2H), 5,09 - 5,02 (dd, J = 5,3 y 12,4 Hz, 1H), 2,96 - 2,82 (m, 1H), 2,62 - 2,46 (m, 2H), 2,09 - 1,99 (m, 1H). RMN - C¹³ (DMSO - d₆) δ = 172,80, 170,10, 168,57, 167,36, 146,71, 135,44, 131,98, 121,69, 110,98, 108,54, 48,48, 30,97, 22,15. HPLC (columna Nova - Pak C18 de Waters, 3,9x150 mm, 4 micras, 1 ml/min, 240 nm, 15/85 CH₃CN/H₃PO₄ al 0,1% en agua): 4,99 min (98,77%). Análisis quiral con columna Chiral Pak AD de Daicel, 0,46x25 cm, 1 ml/min, 240 nm, 30/70 hexano/IPA: 9,55 min (1,32%), 12,55 min (97,66%). Análisis elemental del C₁₃H₁₁N₃O₄, calculado: C 57,14; H 4,06; N 15,38; hallado: C 57,15; H 4,15; N 14,99.

Ejemplo 15

R - 4 - amino - 2 - (2,6 - dioxopiperidin - 3 - il)isoindolina - 1,3 - diona

A. N - (4 - nitroftaloil) - D - glutamina de t - butilo

Se mantiene en ebullición a reflujo durante 24 horas una mezcla agitada de 4 - nitro - N - etoxicarbonylftalimida (5,9 g, 22,3 mmoles), clorhidrato del éster t - butílico de la D - glutamina (4,5 g, 22,3 mmoles) y trietilamina (0,9 g, 8,9 mmoles) en tetrahidrofurano (100 ml). Se diluye la mezcla con cloruro de metileno (100 ml), se lava con agua (2x50 ml) y salmuera (50 ml) y después se seca. Se elimina el disolvente con vacío y se purifica el residuo por cromatografía flash (CH₃OH al 2% en cloruro de metileno), obteniéndose 6,26 g (75%) del producto en forma de un material tipo vidrio. RMN - H¹ (CDCl₃) δ = 8,12 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 7,94 (dd, J = 7,9 y 9,1 Hz, 1H), 5,50 (b, 1H), 5,41 (b, 1H), 4,85 (dd, J = 5,1 y 9,8 Hz, 1H), 2,61 - 2,50 (m, 2H), 2,35 - 2,27 (m, 2H), 1,44 (s, 9H). RMN - C¹³ (CDCl₃) δ = 173,77, 167,06, 165,25, 162,51, 145,07, 135,56, 133,78, 128,72, 127,27, 123,45, 83,23, 53,18, 32,27, 27,79, 24,42. HPLC (columna Nova - Pak C18 de Waters, 3,9x150 mm, 4 micras, 1 ml/min, 240 nm, 25/75 CH₃CN/H₃PO₄ al 0,1% en agua): 4,32 min (99,74%). Análisis quiral con columna Chiral Pak AD de Daicel, 0,46x25 cm, 1 ml/min, 240 nm, 55/45 hexano/IPA: 5,88 min (99,68%). Análisis elemental del C₁₇H₁₉N₃O₇, calculado: C 54,11; H 5,08; N 11,14; hallado: C 54,25; H 5,12; N 10,85.

ES 2 187 805 T3

B. *N* - (4 - nitroftaloil) - *D* - glutamina

Se hace burbujear cloruro de hidrógeno a través de una solución agitada a 5°C de *N* - (4 - nitroftaloil) - *D* - glutamina de *t* - butilo (5,9 g, 15,6 mmoles) en cloruro de metileno (100 ml) durante 1 hora y después se agita a temperatura ambiente durante otra hora. Se añade éter (100 ml) y se agita la mezcla resultante durante 30 minutos. Se filtra la mezcla, se lava el sólido con éter (60 ml) y se seca (40°C, < 1 mm de Hg), obteniéndose 4,7 g (94 %) del producto. RMN - H¹ (DMSO - d₆) δ = 8,33 (d, J = 7,8, 1H), 8,22 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 8,11 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,19 (b, 1H), 6,72 (b, 1H), 4,81 (dd, J = 4,6 y 9,7 Hz, 1H), 2,39 - 2,12 (m, 4H). RMN - C¹³ (DMSO - d₆) δ = 173,21, 169,99, 165,41, 162,73, 144,45, 136,68, 132,98, 128,80, 127,23, 122,52, 51,87, 31,31, 23,87.

C. (*R*) - 2 - (2,6 - dioxopiperidin - 3 - il) - 4 - nitroisoindolina - 1,3 - diona

Se enfría a - 40°C en baño de isopropanol/hielo seco una suspensión agitada de *N* - (4' - nitroftaloil) - *D* - glutamina (4,3 g, 13,4 mmoles) en cloruro de metileno anhidro (170 ml). A esta mezcla se le añade por goteo cloruro de tionilo (1,7 g, 14,5 mmoles) y después piridina (1,2 g, 14,5 mmoles). Pasados 30 minutos se añade trietilamina (1,5 g, 14,8 mmoles) y se agita la mezcla entre - 30 y - 40°C durante 3 horas. Se filtra la mezcla, se lava el sólido con cloruro de metileno (50 ml) y se seca (60°C, < 1 mm de Hg), obteniéndose 2,93 g del producto. Se obtienen otros 0,6 g del producto a partir del líquido filtrado de cloruro de metileno. Se reúnen ambas fracciones (3,53 g) y se recrystalizan en acetona (450 ml), obteniéndose 2,89 g (71 %) de un producto en forma de sólido blanco, de p.f. 256,5 - 257,5°C. RMN - H¹ (DMSO - d₆) δ = 11,18 (s, 1H), 8,34 (dd, J = 0,8 y 7,9 Hz, 1H), 8,23 (dd, J = 0,8 y 7,5 Hz, 1H), 8,12 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 5,22 (dd, J = 5,3 y 12,8 Hz, 1H), 2,97 - 2,82 (m, 1H), 2,64 - 2,47 (m, 2H), 2,13 - 2,04 (m, 1H). RMN - C¹³ (DMSO - d₆) δ = 172,66, 169,44, 165,14, 162,48, 144,41, 136,76, 132,98, 128,83, 127,25, 122,52, 49,41, 30,83, 21,70. HPLC (columna Nova - Pak C18 de Waters, 3,9x150 mm, 4 micras, 1 ml/min, 240 nm, 10/90 CH₃CN/H₃PO₄ al 0,1 % en agua): 3,35 min (100 %). Análisis elemental del C₁₃H₉N₃O₆, calculado: C 51,49; H 2,99; N 13,86; hallado: C 51,55; H 2,82; N 13,48.

D. (*R*) - 4 - amino - 2 - (2,6 - dioxopiperidin - 3 - il)isoindolina - 1,3 - diona

En un aparato Parr se hidrogena una mezcla de *R* - 3 - (4' - nitroftalimido) - piperidina - 2,6 - diona (1,0 g, 3,3 mmoles) con Pd al 10 % sobre C (0,2 g) en acetona (250 ml) durante 4 horas con una presión parcial de hidrógeno de 50 psi. Se filtra la mezcla a través de Celite y se concentra el líquido filtrado con vacío. Se prepara una suspensión del sólido amarillo en acetato de etilo caliente (20 ml) durante 30 min, se filtra y se seca, obteniéndose 0,53 g (59 %) del producto en forma de sólido amarillo, de p.f. 307,5 - 309,5°C. RMN - H¹ (DMSO - d₆) δ = 11,06 (s, 1H), 7,47 (dd, J = 7,2 y 8,4 Hz, 1H), 7,02 (dd, J = 4,6 y 8,4 Hz, 2H), 6,53 (s, 2H), 5,07 (dd, J = 5,4 y 12,5 Hz, 1H), 2,95 - 2,84 (m, 1H), 2,62 - 2,46 (m, 2H), 2,09 - 1,99 (m, 1H). RMN - C¹³ (DMSO - d₆) δ = 172,78, 170,08, 168,56, 167,35, 146,70, 135,43, 131,98, 121,68, 110,95, 108,53, 48,47, 30,96, 22,14. HPLC (columna Nova - Pak C18 de Waters, 3,9x150 mm, 4 micras, 1 ml/min, 240 nm, 10/90 CH₃CN/H₃PO₄ al 0,1 % en agua): 3,67 min (99,68 %). Análisis quiral con columna Chiral Pak AD de Daicel, 0,46x25 cm, 1 ml/min, 240 nm, 30/70 hexano/IPA: 7,88 min (97,48 %). Análisis elemental del C₁₃H₁₁N₃O₄, calculado: C 57,14; H 4,06; N 15,38; hallado: C 57,34; H 3,91; N 15,14.

Ejemplo 16

3 - (4 - amino - 1 - oxoisoindolin - 2 - il) - piperidina - 2,6 - diona

A. 2 - bromometil - 3 - nitrobenzoato de metilo

Se calienta a reflujo suave durante 15 horas con una bombilla de 100 W situada a 2 cm del matraz una mezcla agitada de 2 - metil - 3 - nitrobenzoato de metilo (14,0 g, 71,7 mmoles) y *N* - bromosuccinimida (15,3 g, 86,1 mmoles) en tetracloruro de carbono (200 ml). Se filtra la mezcla y se lava el sólido con cloruro de metileno (50 ml). Se lava el líquido filtrado con agua (2x100 ml) y salmuera (100 ml) y se seca. Se elimina el disolvente con vacío y se purifica el residuo por cromatografía flash (hexano/acetato de etilo 8/2), obteniéndose 19 g (96 %) de producto en forma de sólido amarillo, de p.f. 70,0 - 71,5°C. RMN - H¹ (CDCl₃) δ = 8,12 - 8,09 (dd, J = 1,3 y 7,8 Hz), 7,97 - 7,94 (dd, J = 1,3 y 8,2 Hz, 1H), 7,54 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 5,15 (s, 2H), 4,00 (s, 3H). RMN - C¹³ (CDCl₃) δ = 165,85, 150,58, 134,68, 132,38, 129,08, 127,80, 53,06, 22,69. HPLC (columna Nova - Pak C18 de Waters, 3,9x150 mm, 4 micras, 1 ml/min, 240 nm, 40/60 CH₃CN/H₃PO₄ al 0,1 % en agua): 7,27 min (98,92 %). Análisis elemental del C₉H₈NO₄Br, calculado: C 39,44; H 2,94; N 5,11; Br 29,15; hallado: C 39,46; H 3,00; N 5,00; Br 29,11.

ES 2 187 805 T3

B. *N* - (1 - oxo - 4 - nitroisindolin - 2 - il) - *L* - glutamina de *t* - butilo

Se añade por goteo trietilamina (2,9 g, 28,6 mmoles) sobre una mezcla agitada de 2 - bromometil - 3 - nitrobenzoato de metilo (3,5 g, 13,0 mmoles) y el clorhidrato del éster *t* - butilo de la *L* - glutamina (3,1 g, 13,0 mmoles) en tetrahidrofurano (90 ml). Se mantiene la mezcla en ebullición a reflujo durante 24 horas. Se enfría la mezcla, se le añade cloruro de metileno (150 ml) y se lava la mezcla con agua (2x40 ml) y salmuera (40 ml) y se seca. Se elimina el disolvente con vacío y se purifica el residuo por cromatografía flash (CH₃OH al 3% en cloruro de metileno), obteniéndose 2,84 g (60%) del producto en bruto que se utiliza directamente en la reacción siguiente. RMN - H¹ (CDCl₃) δ = 8,40 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,15 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,71 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 5,83 (s, 1H), 5,61 (s, 1H), 5,12 (d, J = 19,4 Hz, 1H), 5,04 - 4,98 (m, 1H), 4,92 (d, J = 19,4 Hz, 1H), 2,49 - 2,22 (m, 4H), 1,46 (s, 9H). HPLC (columna Nova - Pak C18 de Waters, 3,9x150 mm, 4 micras, 1 ml/min, 240 nm, 25/75 CH₃CN/H₃PO₄ al 0,1% en agua): 6,75 min (99,94%).

C. *N* - (1 - oxo - 4 - nitroisindolin - 2 - il) - *L* - glutamina

Se hace burbujear cloruro de hidrógeno a través de una solución de *N* - (1 - oxo - 4 - nitroisindolin - 2 - il) - *L* - glutamina de *t* - butilo (3,6 g, 9,9 mmoles) en cloruro de metileno (60 ml) a 5°C durante 1 hora. Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante otra hora. Se añade éter (40 ml) y se agita la mezcla resultante durante 30 min. Se filtra la suspensión resultante y después se lava con éter, obteniéndose 3,3 g del producto. RMN - H¹ (DMSO - d₆) δ = 8,45 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,15 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,83 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,24 (s, 1H), 6,76 (s, 1H), 4,93 (s, 2H), 4,84 - 4,78 (dd, J = 4,8 y 10,4 Hz, 1H), 2,34 - 2,10 (m, 4H). RMN - C¹³ (DMSO - d₆) δ = 173,03, 171,88, 165,96, 143,35, 137,49, 134,77, 130,10, 129,61, 126,95, 53,65, 48,13, 31,50, 24,69. Análisis elemental del C₁₃H₁₃N₃O₆, calculado: C 50,82; H 4,26; N 13,68; hallado: C 50,53; H 4,37; N 13,22.

D. (S) - 3 - (1 - oxo - 4 - nitroisindolin - 2 - il) - piperidina - 2,6 - diona

Se enfría a - 40°C con un baño de isopropanol/hielo seco una suspensión agitada de *N* - (1 - oxo - 4 - nitroisindolin - 2 - il) - *L* - glutamina (3,2 g, 10,5 mmoles) en cloruro de metileno anhidro (150 ml). A esta mezcla enfriada se le añade por goteo cloruro de tionilo (0,82 ml, 11,3 mmoles) y después piridina (0,9 ml, 11,3 mmoles). Pasados 30 minutos se añade trietilamina (1,2 ml, 11,5 mmoles) y se agita la mezcla entre - 30 y - 40°C durante 3 horas. Se vierte la mezcla sobre agua hielo (200 ml) y se extrae la capa acuosa con cloruro de metileno (40 ml). Se lava la solución de cloruro de metileno con agua (2x60 ml) y salmuera (60 ml) y se seca. Se elimina el disolvente con vacío y se prepara una suspensión del residuo sólido con acetato de etilo (20 ml), obteniéndose 2,2 g (75%) del producto en forma de sólido blanco, de p.f. 285°C. RMN - H¹ (DMSO - d₆) δ = 11,04 (s, 1H), 8,49 - 8,45 (dd, J = 0,8 y 8,2 Hz, 1H), 8,21 - 8,17 (dd, J = 7,2 Hz, 1H), 7,84 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 5,23 - 5,15 (dd, J = 4,9 y 1,30 Hz, 1H), 4,96 (dd, J = 19,3 y 32,4 Hz, 2H), 3,00 - 2,85 (m, 1H), 2,64 - 2,49 (m, 2H), 2,08 - 1,98 (m, 1H). RMN - C¹³ (DMSO - d₆) δ = 172,79, 170,69, 165,93, 143,33, 137,40, 134,68, 130,15, 129,60, 127,02, 51,82, 48,43, 31,16, 22,23. HPLC (columna Nova - Pak C18 de Waters, 3,9x150 mm, 4 micras, 1 ml/min, 240 nm, 20/80 CH₃CN/H₃PO₄ al 0,1% en agua): 3,67 min (100%). Análisis elemental del C₁₃H₁₁N₃O₅, calculado: C 53,98; H 3,83; N 14,53; hallado: C 53,92; H 3,70; N 14,10.

E. (S) - 3 - (1 - oxo - 4 - aminoisindolin - 2 - il)piperidina - 2,6 - diona

En un aparato agitador Parr se hidrogena una mezcla de (S) - 3 - (1 - oxo - 4 - nitroisindolin - 2 - il) - piperidina - 2,6 - diona (1,0 g, 3,5 mmoles) con Pd al 10% sobre C (0,3 g) en metanol (600 ml) durante 5 horas con una presión de hidrógeno de 50 psi. Se filtra la mezcla a través de Celite y se concentra el líquido filtrado con vacío. Se prepara una suspensión del residuo sólido en acetato de etilo caliente durante 30 min, se filtra y se seca, obteniéndose 0,46 g (51%) del producto en forma de sólido blanco, de p.f. 235,5 - 239°C. RMN - H¹ (DMSO - d₆) δ = 11,01 (s, 1H), 7,19 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 6,90 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 6,78 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 5,42 (s, 2H), 5,12 (dd, J = 5,1 y 13,1 Hz, 1H), 4,17 (dd, J = 17,0 y 28,8 Hz, 2H), 2,92 - 2,85 (m - 1H), 2,64 - 2,49 (m, 1H), 2,34 - 2,27 (m, 1H), 2,06 - 1,99 (m, 1H). RMN - C¹³ (DMSO - d₆) δ = 172,85, 171,19, 168,84, 143,58, 132,22, 128,79, 125,56, 116,37, 110,39, 51,48, 45,49, 31,20, 22,74. HPLC (columna Nova - Pak C18 de Waters, 3,9x150 mm, 4 micras, 1 ml/min, 240 nm, 10/90 CH₃CN/H₃PO₄ al 0,1% en agua): 0,96 min (100%). Análisis quiral con columna Chiral Pak AD de Daicel, 40/60 hexano/IPA: 6,60 min (99,42%). Análisis elemental del C₁₃H₁₃N₃O₃, calculado: C 60,23; H 5,05; N 16,21; hallado: C 59,96; H 4,98; N 15,84.

Ejemplo 17

3 - (4 - amino - 1 - oxoisoindolin - 2 - il) - 3 - metilpiperidina - 2,6 - diona

5 A. N - benciloxycarbonil - 3 - amino - 3 - metilpiperidina - 2,6 - diona

Se calienta a reflujo en atmósfera de nitrógeno durante 19 horas una mezcla agitada de N - benciloxycarbonil - α - metil - isoglutamina (11,3 g, 38,5 mmoles), 1,1' - carbonildiimidazol (6,84 g, 42,2 mmoles) y 4 - dimetilaminopiridina (0,05 g) en tetrahidrofurano (125 ml). Se concentra la mezcla reaccionante con vacío, formándose un aceite. Se prepara una suspensión del aceite con agua (50 ml) durante 1 hora, después se filtra, se lava con agua y se seca con aire, obteniéndose 7,15 g de sólido blanco. Se purifica el producto en bruto por cromatografía flash (acetato de etilo/cloruro de metileno 2/8), obteniéndose 6,7 g (63%) del producto en forma de sólido blanco, de p.f. 151 - 152°C. RMN - H^1 ($CDCl_3$) δ = 8,24 (s, 1H), 7,35 (s, 5H), 5,6 (s, 1H), 5,09 (s, 2H), 2,82 - 2,53 (m, 3H), 2,33 - 2,26 (m, 1H), 1,56 (s, 3H). RMN - C^{13} ($CDCl_3$) δ = 174,4, 172,4, 154,8, 136,9, 128,3, 127,8, 127,7, 65,3, 54,6, 29,2, 29,0, 22,18. HPLC (columna Nova - Pak C18 de Waters, 4 micras, 3,9x150 mm, 1 ml/min, 240 nm, 20/80 CH_3CN/H_3PO_4 en agua): 6,6 min (100%). Análisis elemental del $C_{14}H_{16}N_2O_4$, calculado: C 60,86; H 5,84; N 10,14; hallado: C 60,94; H 5,76; N 10,10.

20 B. 3 - amino - 3 - metilpiperidina - 2,6 - diona

Se disuelve N - benciloxycarbonil - 3 - amino - 3 - metilpiperidina - 2,6 - diona (3,0 g, 10,9 mmoles) en etanol (270 ml) calentando suavemente y después se enfría a temperatura ambiente. A esta solución se le añade HCl 4 N (7 ml) y después Pd al 10 % sobre C (0,52 g). Se hidrogena la mezcla durante 3 horas con una presión de hidrógeno de 50 psi. A continuación se añade agua (65 ml) a la mezcla para disolver el producto. Se filtra la mezcla a través de un lecho de Celite y lava el lecho de Celite con agua (100 ml). Se concentra el líquido filtrado con vacío, para obtener un residuo sólido. Se prepara una suspensión del sólido en etanol (50 ml) durante 30 min. Se filtra la suspensión, obteniéndose 3,65 g (94%) del producto en forma de sólido blanco. RMN - H^1 (DMSO - d_6) δ = 11,25 (s, 1H), 8,9 (s, 3H), 2,87 - 2,57 (m, 2H), 2,35 - 2,08 (m, 2H), 1,54 (s, 3H). HPLC (columna Nova - Pak C18 de Waters, 4 micras, 1 ml/min, 240 nm, 15/85 CH_3CN/H_3PO_4 en agua): 1,07 min (100%).

C. 3 - metil - 3 - (4 - nitro - 1 - oxoisoindolin - 2 - il)piperidina - 2,6 - diona

35 A una mezcla agitada de clorhidrato de α - amino - α - metil - glutarimida (2,5 g, 14,0 mmoles) y 2 - bromometil - 3 - nitrobenzoato de metilo (3,87 g, 14 mmoles) en dimetilformamida (40 ml) se le añade en atmósfera de nitrógeno trietilamina (3,14 g, 30,8 mmoles). Se mantiene la mezcla en ebullición a reflujo durante 6 horas. Se enfría la mezcla y después se concentra con vacío. Se prepara una suspensión del residuo sólido con agua (50 ml) y cloruro de metileno durante 30 min. Se filtra la suspensión y se lava el sólido con cloruro de metileno y se seca (60°C, <1 mm). Se recristaliza en metanol (80 ml), obteniéndose 0,63 g (15%) del producto en forma de sólido blanco mate, de p.f. 195 - 197°C. RMN - H^1 (DMSO - d_6) δ = 10,95 (s, 1H), 8,49 - 8,46 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,13 - 8,09 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,86 - 7,79 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 5,22 - 5,0 (dd, J = 19,4 y 34,6 Hz, 2H), 2,77 - 2,49 (m, 3H), 2,0 - 1,94 (m, 1H), 1,74 (s, 3H). RMN - C^{13} (DMSO - d_6) δ = 173,1, 172,3, 165,0, 143,2, 137,4, 135,2, 130,1, 129,3, 126,9, 57,6, 48,7, 28,9, 27,7, 20,6. HPLC (columna Nova - Pak C18 de Waters, 4 micras, 1 ml/min, 240 nm, 20/80 CH_3CN/H_3PO_4 en agua): 4,54 min (99,6%). Análisis elemental del $C_{14}H_{13}N_3O_5$, calculado: C 55,45; H 4,32; N 13,86; hallado: C 55,30; H 4,48; N 13,54.

50 D. 3 - metil - 3 - (4 - amino - 1 - oxoisoindolin - 2 - il)piperidina - 2,6 - diona

Se disuelve la 3 - metil - 3 - (4 - nitro - 1 - oxoisoindolin - 2 - il)piperidina - 2,6 - diona (1,0 g, 3,3 mmoles) en metanol (500 ml) calentando suavemente y después se enfría a temperatura ambiente. A esta solución se le añade Pd al 10% sobre C (0,3 g) en atmósfera de nitrógeno. Se hidrogena la mezcla en un aparato agitador Parr durante 4 horas y con una presión de hidrógeno de 50 psi. Se filtra la mezcla a través de un lecho de Celite y se lava el lecho de Celite con metanol (50 ml). Se concentra el líquido filtrado con vacío, obteniéndose un sólido blanco mate. Se prepara una suspensión del sólido en cloruro de metileno (20 ml) durante 30 min. Se filtra la suspensión y se seca el sólido (60°C, <1 mm). Se recristaliza el sólido en metanol (3 veces, 100 ml/cada vez), obteniéndose 0,12 g (13,3%) de producto en forma de sólido blanco, de p.f. 289 - 292°C. RMN - H^1 (DMSO - d_6) δ = 10,85 (s, 1H), 7,19 - 7,13 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 6,83 - 6,76 (m, 2H), 5,44 (s, 2H), 4,41 (s, 2H), 2,71 - 2,49 (m, 3H), 1,9 - 1,8 (m, 1H), 1,67 (s, 3H). RMN - C^{13} (DMSO - d_6) δ = 173,7, 172,5, 168,0, 143,5, 132,9, 128,8, 125,6, 116,1, 109,9, 57,0, 46,2, 29,0, 27,8, 20,8. HPLC (columna Nova - Pak C18 de Waters, 4 micras, 1 ml/min, 240 nm, 20/80

ES 2 187 805 T3

CH₃CN/H₃PO₄ en agua): 1,5 min (99,6%). Análisis elemental del C₁₄H₁₅N₃O₃, calculado: C 61,53; H 5,53; N 15,38; hallado: C 61,22; H 5,63; N 15,25.

Ejemplo 18

5

Pueden fabricarse tabletas, cada una de las cuales contiene 50 mg de 1,3 - dioxo - 2 - (2,6 - dioxopiperidin - 3 - il) - 5 - aminoisindolina, por el método siguiente:

10

Ingredientes (para 1000 tabletas)	
1,3 - dioxo - 2 - (2,6 - dioxopiperidin - 3 - il) - 5 - aminoisindolina	50,0 g
lactosa	50,7 g
almidón de trigo	7,5 g
polietilenglicol 6000	5,0 g
talco	5,0 g
estearato magnésico	1,8 g
agua desmineralizada	cant. suf.

15

20

En primer lugar se someten los ingredientes sólidos a un tamizado forzado a través de un tamiz de 0,6 mm de ancho de malla. Se mezclan el principio activo, la lactosa, el talco, el estearato magnésico y la mitad del almidón. La otra mitad del almidón se suspende en 40 ml de agua y esta suspensión se añade sobre una solución hirviente de polietilenglicol en 100 ml de agua. Se añade la pasta resultante a las sustancias pulverulentas y se granula la mezcla, si fuera necesario añadiendo agua. Se seca el granulado a 35°C durante una noche, se tamiza a través de 1,2 mm de ancho de malla y se prensa en forma de tabletas de aprox. 6 mm de diámetro, dichas tabletas son cóncavas por ambos lados.

25

30

Ejemplo 19

Pueden fabricarse tabletas, cada una de las cuales contiene 100 mg de 1,3 - dioxo - 2 - (2,6 - dioxopiperidin - 3 - il) - 5 - aminoisindolina, por el método siguiente:

35

Ingredientes (para 1000 tabletas)	
1,3 - dioxo - 2 - (2,6 - dioxopiperidin - 3 - il) - 5 - aminoisindolina	100,0 g
lactosa	100,0 g
almidón de trigo	47,0 g
estearato magnésico	3,0

40

45

En primer lugar se someten los ingredientes sólidos a un tamizado forzado a través de un tamiz de 0,6 mm de ancho de malla. Se mezclan el principio activo, la lactosa, el estearato magnésico y la mitad del almidón. La otra mitad del almidón se suspende en 40 ml de agua y esta suspensión se añade sobre una solución hirviente de polietilenglicol en 100 ml de agua. Se añade la pasta resultante a las sustancias pulverulentas y se granula la mezcla, si fuera necesario añadiendo agua. Se seca el granulado a 35°C durante una noche, se tamiza a través de 1,2 mm de ancho de malla y se prensa en forma de tabletas de aprox. 6 mm de diámetro, dichas tabletas son cóncavas por ambos lados.

50

Ejemplo 20

55

Pueden fabricarse tabletas masticables, cada una de las cuales contiene 75 mg de 1 - oxo - 2 - (2,6 - dioxopiperidin - 3 - il) - 4 - aminoisindolina, por el método siguiente:

60

ES 2 187 805 T3

Composición (para 1000 tabletas)	
1 - oxo - 2 - (2,6 - dioxopiperidin - 3 - il) - 4 - aminoisoindolina	75,0 g
manita	230,0 g
lactosa	150,0 g
talco	21,0 g
glicina	12,5 g
ácido esteárico	10,0 g
sacarina	1,5 g
solución de gelatina al 5 %	cant. suf.

En primer lugar se someten los ingredientes sólidos a un tamizado forzado a través de un tamiz de 0,25 mm de ancho de malla. Se mezclan la manita y la lactosa, se granulan junto con la solución de gelatina, se tamizan a través de un tamiz de 2 mm de ancho de malla, se secan a 50°C y se vuelven a tamizar a través de un tamiz de 1,7 mm de ancho de malla. Se mezclan cuidadosamente la 1 - oxo - 2 - (2,6 - dioxopiperidin - 3 - il) - 4 - aminoisoindolina, la glicina y la sacarina, se añaden el granulado de lactosa y manita, el ácido esteárico y el talco, se mezcla el conjunto a fondo y se prensa en forma de tabletas que aprox. 10 mm de diámetro, que son cóncavas por ambos lados y presentan una ranura en la cara superior para facilitar la rotura.

Ejemplo 21

Pueden fabricarse tabletas, cada una de las cuales contiene 10 mg de 1 - oxo - 2 - (2,6 - dioxopiperidin - 3 - il) - 5 - aminoisoindolina, por el método siguiente:

Composición (para 1000 tabletas)	
1 - oxo - 2 - (2,6 - dioxopiperidin - 3 - il) - 5 - aminoisoindolina	10,0 g
lactosa	328,5 g
almidón de maíz	17,5 g
polietilenglicol 6000	5,0 g
talco	25,0 g
estearato magnésico	4,0
agua desmineralizada	cant. suf.

En primer lugar se someten los ingredientes sólidos a un tamizado forzado a través de un tamiz de 0,6 mm de ancho de malla. Se mezclan el principio activo imida, la lactosa, el talco, el estearato magnésico y la mitad del almidón. La otra mitad del almidón se suspende en 65 ml de agua y esta suspensión se añade sobre una solución hirviente de polietilenglicol en 260 ml de agua. Se añade la pasta resultante a las sustancias pulverulentas y se granula la mezcla, si fuera necesario añadiendo agua. Se seca el granulado a 35°C durante una noche, se tamiza a través de 1,2 mm de ancho de malla y se prensa en forma de tabletas de aprox. 10 mm de diámetro, dichas tabletas son cóncavas por ambos lados y tienen una ranura en la cara superior para facilitar la rotura.

Ejemplo 22

Pueden fabricarse cápsulas de gelatina, rellena en seco, cada una de las cuales contiene 100 mg de 1 - oxo - 2 - (2,6 - dioxopiperidin - 3 - il) - 6 - aminoisoindolina, del modo siguiente:

60

ES 2 187 805 T3

Composición (para 1000 cápsulas)	
1 - oxo - 2 - (2,6 - dioxopiperidin - 3 - il) - 6 - aminoisoindolina	100,0 g
celulosa microcristalina	30,0 g
laurilsulfato sódico	2,0 g
estearato magnésico	8,0 g

Se tamiza el laurilsulfato sódico sobre la 1 - oxo - 2 - (2,6 - dioxopiperidin - 3 - il) - 6 - aminoisoindolina a través de un tamiz de 0,2 mm de ancho de malla y se mezclan ambos componentes íntimamente durante 10 minutos. A continuación se añade la celulosa microcristalina a través de un tamiz de 0,9 mm de ancho de malla y se mezcla el conjunto también íntimamente durante 10 minutos. Finalmente se añade el estearato magnésico a través de un tamiz de 0,8 mm de ancho de malla y, después de efectuar un mezclado de 3 minutos más, se introduce la mezcla en porciones de 140 mg en cápsulas de gelatina de llenado en seco, del tamaño 0 (alargadas).

Ejemplo 23

Se fabrica un inyectable del 0,2% o una solución de infusión por ejemplo del modo siguiente:

1 - oxo - 2 - (2,6 - dioxopiperidin - 3 - il) - 7 - aminoisoindolina	5,0 g
cloruro sódico	22,5 g
tampón fosfato, pH 7,4	300,0 g
agua desmineralizada	hasta 2.500,0 ml

Se disuelve la 1 - oxo - 2 - (2,6 - dioxopiperidin - 3 - il) - 7 - aminoisoindolina en 1000 ml de agua y se filtra a través de un microfiltro. Se añade la solución tampón y se añade agua hasta completar 2500 ml. Para fabricar las formas unitarias de dosificación se llenan porciones de 1,0 y 2,5 ml cada una en ampollas de vidrio (cada una de las cuales contiene 2,0 y 5,0 mg de imida, respectivamente).

Ejemplo 24 (de referencia)

Pueden fabricarse tabletas, cada una de las cuales contiene 50 mg de 1 - oxo - 2 - (2,6 - dioxopiperidin - 3 - il) - 4,5,6,7 - tetrafluoroisoindolina, por el método siguiente:

Ingredientes (para 1000 tabletas)	
1 - oxo - 2 - (2,6 - dioxopiperidin - 3 - il) - 4,5,6,7 - tetrafluoroisoindolina	50,0 g
lactosa	50,7 g
almidón de trigo	7,5 g
polietilenglicol 6000	5,0 g
talco	5,0 g
estearato magnésico	1,8 g
agua desmineralizada	cant. suf.

En primer lugar se someten los ingredientes sólidos a un tamizado forzado a través de un tamiz de 0,6 mm de ancho de malla. Se mezclan el principio activo, la lactosa, el talco, el estearato magnésico y la mitad del almidón. La otra mitad del almidón se suspende en 40 ml de agua y esta suspensión se añade sobre una solución hirviendo de polietilenglicol en 100 ml de agua. Se añade la pasta resultante a las sustancias pulverulentas y se granula la mezcla, si fuera necesario añadiendo agua. Se seca el granulado a 35°C durante una noche, se tamiza a través de 1,2 mm de ancho de malla y se prensa en forma de tabletas de aprox. 6 mm de diámetro, dichas tabletas son cóncavas por ambos lados.

ES 2 187 805 T3

Ejemplo 25 (de referencia)

Pueden fabricarse tabletas, cada una de las cuales contiene 100 mg de 1 - oxo - 2 - (2,6 - dioxopiperidin - 3 - il) - 4,5,6,7 - tetracloroisindolina, por el método siguiente:

5

Ingredientes (para 1000 tabletas)	
1 - oxo - 2 - (2,6 - dioxopiperidin - 3 - il) - 4,5,6,7 - tetracloroisindolina	100,0 g
lactosa	100,0 g
almidón de trigo	47,0 g
estearato magnésico	3,0 g

10

15

En primer lugar se someten los ingredientes sólidos a un tamizado forzado a través de un tamiz de 0,6 mm de ancho de malla. Se mezclan el principio activo, la lactosa, el estearato magnésico y la mitad del almidón. La otra mitad del almidón se suspende en 40 ml de agua y esta suspensión se añade sobre una solución hirviente de polietilenglicol en 100 ml de agua. Se añade la pasta resultante a las sustancias pulverulentas y se granula la mezcla, si fuera necesario añadiendo agua. Se seca el granulado a 35°C durante una noche, se tamiza a través de 1,2 mm de ancho de malla y se prensa en forma de tabletas de aprox. 6 mm de diámetro, dichas tabletas son cóncavas por ambos lados.

20

Ejemplo 26 (de referencia)

25

Pueden fabricarse tabletas masticables, cada una de las cuales contiene 75 mg de 1 - oxo - 2 - (2,6 - dioxopiperidin - 3 - il) - 4,5,6,7 - tetrafluoroisindolina, por el método siguiente:

30

Composición (para 1000 tabletas) (referencia)	
1 - oxo - 2 - (2,6 - dioxopiperidin - 3 - il) - 4,5,6,7 - tetrafluoroisindolina	75,0 g
manita	230,0 g
lactosa	150,0 g
talco	21,0
glicina	12,5 g
ácido esteárico	10,0 g
sacarina	1,5 g
solución de gelatina al 5 %	cant. suf.

35

40

En primer lugar se someten los ingredientes sólidos a un tamizado forzado a través de un tamiz de 0,25 mm de ancho de malla. Se mezclan la manita y la lactosa, se granulan junto con la solución de gelatina, se tamizan a través de un tamiz de 2 mm de ancho de malla, se secan a 50°C y se vuelven a tamizar a través de un tamiz de 1,7 mm de ancho de malla. Se mezclan cuidadosamente la 1 - oxo - 2 - (2,6 - dioxopiperidin - 3 - il) - 4,5,6,7 - tetrafluoroisindolina, la glicina y la sacarina, se añaden el granulado de lactosa y manita, el ácido esteárico y el talco, se mezcla el conjunto a fondo y se prensa en forma de tabletas que aprox. 10 mm de diámetro, que son cóncavas por ambos lados y presentan una ranura en la cara superior para facilitar la rotura.

45

50

Ejemplo 27 (de referencia)

Pueden fabricarse tabletas, cada una de las cuales contiene 10 mg de 1 - oxo - 2 - (2,6 - dioxopiperidin - 3 - il) - 4,5,6,7 - tetrametilisindolina, por el método siguiente:

55

60

ES 2 187 805 T3

Composición (para 1000 tabletas)	
1 - oxo - 2 - (2,6 - dioxopiperidin - 3 - il) - 4,5,6,7 - tetrametilisoindolina	10,0 g
lactosa	328,5 g
almidón de maíz	17,5 g
polietilenglicol 6000	5,0 g
talco	25,0 g
estearato magnésico	4,0 g
agua desmineralizada	cant. suf.

En primer lugar se someten los ingredientes sólidos a un tamizado forzado a través de un tamiz de 0,6 mm de ancho de malla. Se mezclan el principio activo imida, la lactosa, el talco, el estearato magnésico y la mitad del almidón. La otra mitad del almidón se suspende en 65 ml de agua y esta suspensión se añade sobre una solución hirviente de polietilenglicol en 260 ml de agua. Se añade la pasta resultante a las sustancias pulverulentas y se granula la mezcla, si fuera necesario añadiendo agua. Se seca el granulado a 35°C durante una noche, se tamiza a través de 1,2 mm de ancho de malla y se prensa en forma de tabletas de aprox. 10 mm de diámetro, dichas tabletas son cóncavas por ambos lados y tienen una ranura en la cara superior para facilitar la rotura.

Ejemplo 28

Pueden fabricarse cápsulas de gelatina, rellena en seco, cada una de las cuales contiene 100 mg de 1 - oxo - 2 - (2,6 - dioxopiperidin - 3 - il) - 4,5,6,7 - tetrametoxiisoindolina, del modo siguiente:

Composición (para 1000 cápsulas) (referencia)	
1 - oxo - 2 - (2,6 - dioxopiperidin - 3 - il) - 4,5,6,7 - tetrametoxiisoindolina	100,0 g
celulosa microcristalina	30,0 g
laurilsulfato sódico	2,0 g
estearato magnésico	8,0g

Se tamiza el laurilsulfato sódico sobre la 1 - oxo - 2 - (2,6 - dioxopiperidin - 3 - il) - 4,5,6,7 - tetrametoxiisoindolina a través de un tamiz de 0,2 mm de ancho de malla y se mezclan ambos componentes íntimamente durante 10 minutos. A continuación se añade la celulosa microcristalina a través de un tamiz de 0,9 mm de ancho de malla y se mezcla el conjunto también íntimamente durante 10 minutos. Finalmente se añade el estearato magnésico a través de un tamiz de 0,8 mm de ancho de malla y, después de efectuar un mezclado de 3 minutos más, se introduce la mezcla en porciones de 140 mg en cápsulas de gelatina de llenado en seco, del tamaño 0 (alargadas).

Ejemplo 30 (de referencia)

Se fabrica un inyectable del 0,2% o una solución de infusión por ejemplo del modo siguiente:

1 - oxo - 2 - (2,6 - dioxopiperidin - 3 - il) - 4,5,6,7 - tetrafluoroisoindolina	5,0 g
cloruro sódico	22,5 g
tampón fosfato, pH 7,4	300,0 g
agua desmineralizada	hasta 2.500,0 ml

Se disuelve la 1 - oxo - 2 - (2,6 - dioxopiperidin - 3 - il) - 4,5,6,7 - tetrafluoroisoindolina en 1000 ml de agua y se filtra a través de un microfiltro. Se añade la solución tampón y se añade agua hasta completar 2500 ml. Para fabricar las formas unitarias de dosificación se llenan porciones de 1,0 y 2,5 ml cada una en ampollas de vidrio (cada una de las cuales contiene 2,0 y 5,0 mg de imida, respectivamente).

ES 2 187 805 T3

Ejemplo 31 (de referencia)

Pueden fabricarse tabletas, cada una de las cuales contiene 50 mg de 1 - oxo - 2 - (2,6 - dioxo - 3 - metilpiperidin - 3 - il) - 4,5,6,7 - tetrafluoroisindolina, por el método siguiente:

5

Composición (para 1000 tabletas)	
1 - oxo - 2 - (2,6 - dioxo - 3 - metilpiperidin - 3 - il) - 4,5,6,7 - tetrafluoroisindolina	50,0 g
lactosa	50,7 g
almidón de trigo	7,5 g
polietilenglicol 6000	5,0 g
talco	5,0 g
estearato magnésico	1,8 g
agua desmineralizada	cant. suf.

10

15

20

25

En primer lugar se someten los ingredientes sólidos a un tamizado forzado a través de un tamiz de 0,6 mm de ancho de malla. Se mezclan el principio activo, la lactosa, el talco, el estearato magnésico y la mitad del almidón. La otra mitad del almidón se suspende en 40 ml de agua y esta suspensión se añade sobre una solución hirviendo de polietilenglicol en 100 ml de agua. Se añade la pasta resultante a las sustancias pulverulentas y se granula la mezcla, si fuera necesario añadiendo agua. Se seca el granulado a 35°C durante una noche, se tamiza a través de 1,2 mm de ancho de malla y se prensa en forma de tabletas de aprox. 6 mm de diámetro, dichas tabletas son cóncavas por ambos lados.

Ejemplo 32

30

Pueden fabricarse tabletas, cada una de las cuales contiene 100 mg de 1 - oxo - 2 - (2,6 - dioxopiperidin - 3 - il) - 4 - aminoisindolina, por el método siguiente:

35

Ingredientes (para 1000 tabletas)	
1 - oxo - 2 - (2,6 - dioxopiperidin - 3 - il) - 4 - aminoisindolina	100,0 g
lactosa	100 g
almidón de trigo	47,0 g
estearato magnésico	3,0 g

40

45

En primer lugar se someten los ingredientes sólidos a un tamizado forzado a través de un tamiz de 0,6 mm de ancho de malla. Se mezclan el principio activo, la lactosa, el estearato magnésico y la mitad del almidón. La otra mitad del almidón se suspende en 40 ml de agua y esta suspensión se añade sobre una solución hirviendo de polietilenglicol en 100 ml de agua. Se añade la pasta resultante a las sustancias pulverulentas y se granula la mezcla, si fuera necesario añadiendo agua. Se seca el granulado a 35°C durante una noche, se tamiza a través de 1,2 mm de ancho de malla y se prensa en forma de tabletas de aprox. 6 mm de diámetro, dichas tabletas son cóncavas por ambos lados.

50

Ejemplo 33

55

Pueden fabricarse tabletas masticables, cada una de las cuales contiene 75 mg de 2 - (2,6 - dioxopiperidin - 3 - il) - 4 - aminoftalimida, por el método siguiente:

60

ES 2 187 805 T3

Composición (para 1000 tabletas)		
5	2 - (2,6 - dioxopiperidin - 3 - il) - 4 - aminoftalimida	75,0 g
	manita	230,0 g
	lactosa	150,0 g
	talco	21,0 g
	glicina	12,5 g
10	ácido esteárico	10,0 g
	sacarina	1,5 g
	solución de gelatina al 5 %	cant. suf.

En primer lugar se someten los ingredientes sólidos a un tamizado forzado a través de un tamiz de 0,25 mm de ancho de malla. Se mezclan la manita y la lactosa, se granulan junto con la solución de gelatina, se tamizan a través de un tamiz de 2 mm de ancho de malla, se secan a 50°C y se vuelven a tamizar a través de un tamiz de 1,7 mm de ancho de malla. Se mezclan cuidadosamente la 1 - oxo - 2 - (2,6 - dioxopiperidin - 3 - il) - 4 - aminoftalimida, la glicina y la sacarina, se añaden el granulado de lactosa y manita, el ácido esteárico y el talco, se mezcla el conjunto a fondo y se prensa en forma de tabletas que aprox. 10 mm de diámetro, que son cóncavas por ambos lados y presentan una ranura en la cara superior para facilitar la rotura.

Ejemplo 34

Pueden fabricarse tabletas, cada una de las cuales contiene 10 mg de 2 - (2,6 - dioxopiperidin - 3 - il) - 4 - aminoftalimida, por el método siguiente:

Composición (para 1000 tabletas)		
30	2 - (2,6 - dioxopiperidin - 3 - il) - 4 - aminoftalimida	10,0 g
	lactosa	328,5 g
	almidón de maíz	17,5 g
35	polietilenglicol 6000	5,0 g
	talco	25,0 g
	estearato magnésico	4,0 g
	agua desmineralizada	cant. suf.

En primer lugar se someten los ingredientes sólidos a un tamizado forzado a través de un tamiz de 0,6 mm de ancho de malla. Se mezclan el principio activo imida, la lactosa, el talco, el estearato magnésico y la mitad del almidón. La otra mitad del almidón se suspende en 65 ml de agua y esta suspensión se añade sobre una solución hirviente de polietilenglicol en 260 ml de agua. Se añade la pasta resultante a las sustancias pulverulentas y se granula la mezcla, si fuera necesario añadiendo agua. Se seca el granulado a 35°C durante una noche, se tamiza a través de 1,2 mm de ancho de malla y se prensa en forma de tabletas de aprox. 10 mm de diámetro, dichas tabletas son cóncavas por ambos lados y tienen una ranura en la cara superior para facilitar la rotura.

Ejemplo 35 (de referencia)

Pueden fabricarse cápsulas de gelatina, rellena en seco, cada una de las cuales contiene 100 mg de 1 - oxo - 2 - (2,6 - dioxo - 3 - metilpiperidin - 3 - il) - 4,5,6,7 - tetrafluoroisindolina, del modo siguiente:

Composición (para 1000 cápsulas)		
55	1 - oxo - 2 - (2,6 - dioxo - 3 - metilpiperidin - 3 - il) - 4,5,6,7 - tetrafluoroisindolina	100,0 g
	celulosa microcristalina	30,0 g
60	laurilsulfato sódico	2,0 g
	estearato magnésico	8,0 g

ES 2 187 805 T3

Se tamiza el laurilsulfato sódico sobre la 1 - oxo - 2 - (2,6 - dioxo - 3 - metilpiperidin - 3 - il) - 4,5,6,7 - tetrafluoroisindolina a través de un tamiz de 0,2 mm de ancho de malla y se mezclan ambos componentes íntimamente durante 10 minutos. A continuación se añade la celulosa microcristalina a través de un tamiz de 0,9 mm de ancho de malla y se mezcla el conjunto también íntimamente durante 10 minutos. Finalmente se añade el estearato magnésico a través de un tamiz de 0,8 mm de ancho de malla y, después de efectuar un mezclado de 3 minutos más, se introduce la mezcla en porciones de 140 mg en cápsulas de gelatina de llenado en seco, del tamaño 0 (alargadas).

Ejemplo 36 (de referencia)

Se fabrica un inyectable del 0,2% o una solución de infusión por ejemplo del modo siguiente:

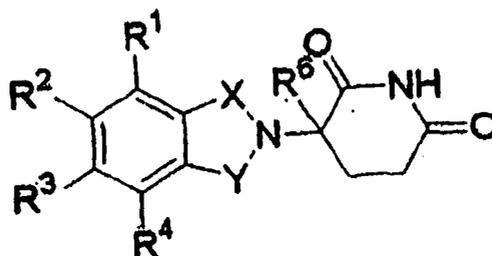
1 - oxo - 2 - (2,6 - dioxo - 3 - metilpiperidin - 3 - il) - 4,5,6,7 - tetrafluoroisindolina	5,0 g
cloruro sódico	22,5 g
tampón fosfato, pH 7,4	300,0 g
agua desmineralizada	hasta 2.500,0 ml

Se disuelve la 1 - oxo - 2 - (2,6 - dioxo - 3 - metilpiperidin - 3 - il) - 4,5,6,7 - tetrafluoroisindolina en 1000 ml de agua y se filtra a través de un microfiltro. Se añade la solución tampón y se añade agua hasta completar 2500 ml. Para fabricar las formas unitarias de dosificación se llenan porciones de 1,0 y 2,5 ml cada una en ampollas de vidrio (cada una de las cuales contiene 2,0 y 5,0 mg de imida, respectivamente).

REIVINDICACIONES

1. Una 2,6 - dioxopiperidina elegida entre el grupo formado por

5 (a) un compuesto de la fórmula



en la que

20 uno de X e Y es C=O y el otro de X e Y es C=O o CH₂,

uno de R¹, R², R³ y R⁴ es - NHR⁵ y los restantes de R¹, R², R³ y R⁴ son hidrógeno,

25 R⁵ es hidrógeno o alquilo de 1 a 8 átomos de carbono;

R⁶ es hidrógeno, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, bencilo o halógeno;

con la condición de que R⁶ no sea hidrógeno cuando X e Y son C=O y R⁵ es hidrógeno; y

30 (b) las sales de adición de ácido de dichos compuestos que contienen un átomo de nitrógeno capaz de protonarse.

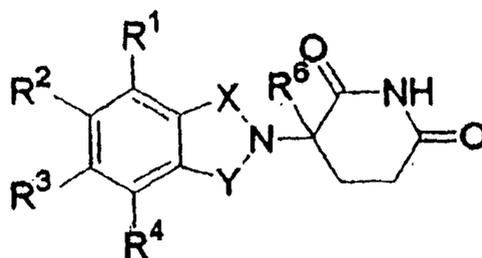
2. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que uno de R¹, R², R³ y R⁴ es - NH₂ y los restantes de R¹, R², R³ y R⁴ son hidrógeno y R⁶ es metilo, etilo, propilo o bencilo.

3. Un compuesto según la reivindicación 1, que es la 1 - oxo - (2,6 - dioxopiperidin - 3 - il) - 5 - aminoisoindolina, la 1 - oxo - (2,6 - dioxopiperidin - 3 - il) - 4 - aminoisoindolina, la 1 - oxo - (2,6 - dioxopiperidin - 3 - il) - 6 - aminoisoindolina, la 1 - oxo - (2,6 - dioxopiperidin - 3 - il) - 7 - aminoisoindolina, 1,3 - dioxo - (2,6 - dioxopiperidin - 3 - il) - 4 - aminoisoindolina, 1,3 - dioxo - (2,6 - dioxopiperidin - 3 - il) - 5 - aminoisoindolina, la 3 - (1 - oxo - 4 - aminoisoindolin - 1 - il) - 3 - metilpiperidina - 2,6 - diona, la 3 - (1 - oxo - 4 - aminoisoindolin - 1 - il) - 3 - etilpiperidina - 2,6 - diona o la 3 - (1 - oxo - 4 - aminoisoindolin - 1 - il) - 3 - propilpiperidina - 2,6 - diona.

4. Una composición farmacéutica que contiene una cantidad efectiva de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 3, destinada a reducir los niveles de TNF α en un mamífero.

5. El uso de

50 (a) un compuesto de la fórmula



en la que

uno de X e Y es C=O y el otro de X e Y es C=O o CH₂,

5 uno de R¹, R², R³ y R⁴ es -NHR⁵ y los restantes de R¹, R², R³ y R⁴ son hidrógeno,

R⁵ es hidrógeno o alquilo de 1 a 8 átomos de carbono;

R⁶ es hidrógeno, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, bencilo o halógeno;

10 con la condición de que R⁶ no sea hidrógeno cuando X e Y son C=O y R⁵ es hidrógeno; y

(b) las sales de adición de ácido de dichos compuestos que contienen un átomo de nitrógeno capaz de protonarse, para fabricar un medicamento destinado a reducir los niveles de TNF α en un mamífero.

15 6. Uso según la reivindicación 5, en el que el compuesto es la 1 - oxo - (2,6 - dioxopiperidin - 3 - il) - 5 - aminoisoindolina, la 1 - oxo - (2,6 - dioxopiperidin - 3 - il) - 4 - aminoisoindolina, la 1 - oxo - (2,6 - dioxopiperidin - 3 - il) - 6 - aminoisoindolina, la 1 - oxo - (2,6 - dioxopiperidin - 3 - il) - 7 - aminoisoindolina, 1,3 - dioxo - (2,6 - dioxopiperidin - 3 - il) - 4 - aminoisoindolina, 1,3 - dioxo - (2,6 - dioxopiperidin - 3 - il) - 5 - aminoisoindolina, la 3 - (1 - oxo - 4 - aminoisoindolin - 1 - il) - 3 - metilpiperidina - 2,6 - diona, 20 la 3 - (1 - oxo - 4 - aminoisoindolin - 1 - il) - 3 - etilpiperidina - 2,6 - diona o la 3 - (1 - oxo - 4 - aminoisoindolin - 1 - il) - 3 - propilpiperidina - 2,6 - diona.

25

30

35

40

45

50

NOTA INFORMATIVA: Conforme a la reserva del art. 167.2 del Convenio de Patentes Europeas (CPE) y a la Disposición Transitoria del RD 2424/1986, de 10 de octubre, relativo a la aplicación del Convenio de Patente Europea, las patentes europeas que designen a España y solicitadas antes del 7-10-1992, no producirán ningún efecto en España en la medida en que confieran protección a productos químicos y farmacéuticos como tales.

55

60

Esta información no prejuzga que la patente esté o no incluida en la mencionada reserva.
