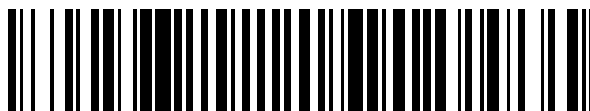


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 401 281**

51 Int. Cl.:

C07D 487/04 (2006.01)

A61K 31/41 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

A61K 31/454 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.09.2005 E 05785096 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.12.2012 EP 1867649**

54 Título: **Derivados de piperidil-2,6-diona usados para inhibir la liberación del factor de necrosis tumoral de las células**

30 Prioridad:

07.04.2005 CN 200510013292

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

18.04.2013

73 Titular/es:

**TIAN JIN HEMAY BIO-TECH CO., LTD. (100.0%)
XIAO YUAN XIN CUN 31-101 TEDA
TIANJIN 300457, CN**

72 Inventor/es:

ZHANG, HESHENG

74 Agente/Representante:

LAZCANO GAINZA, Jesús

ES 2 401 281 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de piperidil-2,6-diona usados para inhibir la liberación del factor de necrosis tumoral de las células

5 ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Campo de la invención

10 Esta invención se refiere a los derivados de piperidina-2,6-diona que son activos como inhibidores del factor de necrosis tumoral liberado por las células, la preparación de estos derivados, así como su aplicación como ingredientes farmacéuticamente-activos.

Descripción de la materia relacionada

15 El factor de necrosis tumoral α (TNF α) es una citocina, producida principalmente por los macrófagos, que causa inflamación, fiebre, disfunción cardiovascular, hemorragia y una serie de reacciones agudas similares a la infección aguda y choque cuando se aplica en humanos y animales. El TNF α en exceso o incontrolado en animales o humanos indica frecuentemente una de las siguientes enfermedades:

- 20 1) Endotoxemia y/o síndrome de choque tóxico [Tracey y otros, Nature 330, 662-4 1987; Hinshaw y otros, Circ Shock 30,279-92 (1990)];
 2) Caquexia [Dezube y otros, Laucet, 335(8690), 662(1990)]; o
 3) Síndrome de Distrés Respiratorio del Adulto (ARDS) [Millar y otros, Laucet 2(8665), 712-714(1989)].

25 El TNF α desempeña además una importante función en las enfermedades de resorción ósea que incluye la artritis [Betolinni y otros, Nature 319, 516-8 (1986)]. El TNF α puede estimular la resorción ósea estimulando la formación y activación de osteoclastos y resiste la formación de huesos, lo que se demostró por experimentos in vitro e in vivo.

30 En la actualidad, una enfermedad que está muy comúnmente vinculada al TNF α liberado por el tejido huésped y de tumor es la hipercalcemia, que está estrechamente relacionada con los tumores malignos [Calci. Tissue Int. (Estados Unidos) 46(Supl.), S3-10(1990)]. La respuesta inmune está muy relacionado con una concentración incrementada de TNF α en el suero del paciente después del trasplante de médula ósea [Holler y otros, Blood, 75(4), 1011-1016(1990)].

35 La malaria tipo tallo cerebral con síndrome neurogénico hiperagudo fatal, la cual es el tipo más peligroso de malaria, se asocia además con altos niveles de TNF α en la sangre. Cuando ocurre este tipo de malaria, los niveles de TNF α en suero están directamente relacionados con la enfermedad, que ocurre frecuentemente durante un ataque agudo de malaria en pacientes [Grau y otros, N. Engl. J. Med. 320(24), 1586-91(1989)].

40 El TNF α desempeña una importante función en la neumonía crónica también. El almacenamiento de partículas que contienen silicio puede causar silicosis. La silicosis es una fibrosis pulmonar, que causa fallo respiratorio progresivo. En un modelo patológico animal, el anticuerpo TNF α puede bloquear completamente el progreso de fibrosis pulmonar en ratones causada por el polvo de sílice [Pignet y otros, Nature, 344:245-7 (1990)]. Se probó además que los niveles de TNF α son anormalmente altos en el suero de animales con fibrosis pulmonar causada por el polvo de sílice o polvo de asbestos en experimentos animales [Bissonnette y otros, Inflammation 13(3), 329-339(1989)]. Las investigaciones patológicas revelan que los niveles de TNF α en los pulmones de pacientes con Sarcoidosis pulmonar son mucho mayores que en la población ordinaria [Baughman y otros, J. Lab. Clin. Med. 115(1), 36-42(1990)]. A esto sigue que el inhibidor TNF α debe tener un gran significado en el tratamiento de la enfermedad pulmonar crónica y lesión pulmonar.

50 La razón para que ocurra la inflamación en el cuerpo del paciente que tiene lesión por reperfusión puede ser niveles anormales de TNF α . El TNF α es visto como el jefe que causa la inducción de la lesión tisular causada por isquemia [Uadder y otros, PNAS 87, 2643-6(1990)].

55 Además, se demostró que el TNF α puede iniciar la replicación retroviral que incluye la del HIV-1 [Duh y otros, Proc. Nat. Acad. Sci., 86, 5974-8(1989)]. Las células T necesitan ser activadas antes que el HIV las infecte. Una vez que las células T activadas son infectadas por virus (HIV), aquellas células T deben estar en estado activado de manera que los genes del virus HIV son capaces de expresarse y/o replicarse exitosamente. Las citocinas, especialmente el TNF α , desempeñan una importante función en el proceso de expresión de la proteína HIV o replicación viral controlada por las células T. Así, la inhibición de la formación de TNF α puede inhibir a su vez la replicación de HIV en las células T [Poll y otros, Proc. Nat. Acad. Sci., 87,782-5(1990); Monto y otros, Blood 79,2670(1990); Poll y otros, AIDS Res. Human Retrovirus ,191-197(1992)].

60

cAMP puede controlar muchas funciones de las células, tal como respuesta a la inflamación, que incluyen asma, e

inflamación [Lome and Cheng, Drugs of the future, 17(9), 799–807, 1992]. Cuando ocurre la inflamación, la concentración de cAMP aumentada en las células blancas inhibe la activación de las células blancas y después libera los factores reguladores de la inflamación que incluyen TNF α de manera de exacerbarla inflamación en los pacientes. Consecuentemente, la inhibición de la liberación de TNF α puede aliviar las enfermedad inflamatorias que incluyen el asma.

Muchos doctores, incluyendo a Yu Yanyan, encontraron que el TNF α desempeña una importante función en el proceso de necrosis del hígado en pacientes con hepatitis viral. [Yu Yanyan etc., Chinese Journal of Internal Medicine 1996, 35:28–31]. Esto muestra que los inhibidores de TNF α pueden desempeñar una gran función en el tratamiento de la enfermedad hepática crónica y la lesión hepática.

Muchos investigadores, incluyendo a Li Yingxu, encontraron que los niveles de factores de necrosis tumoral aumentan significativamente en la síntesis y secreción de monocito humano en pacientes con enfermedad hepática crónica y se inducen otras secreciones del factor celular (por ejemplo, I1–1 β , I1–6 e I1–8). Ambos están involucrados en el proceso de lesión hepatocelular [Journal of Qiqihar Medical Colleg, 22(10):1119–1120, 2001]. Sus resultados están de acuerdo con las conclusiones de Yoshioka etc. [Hepatology, 1989, 10:769–777] y Wang Xin etc. [Chinese Journal of Infectious Diseases, 1997, 15(2):85–88]. Se encontró además que la talidomida, el inhibidor molecular pequeño de TNF α , es capaz de inhibir TNF α secretado por el monocito humano en pacientes con hepatitis, lo que descansa en una base de patología molecular para el inhibidor de TNF α aplicada a la terapia contra la hepatitis, cirrosis y cáncer de hígado.

El TNF α induce algunas respuestas a la inflamación, tales como agregación y adhesión de las células inflamatorias, permeabilidad y dilatación aumentada de los micro–vasos, fiebre, aumento de los neutrófilos en circulación, y cambios hemodinámicos, y además causa lesión a las células renales mediante la estimulación de la síntesis y liberación de citocina inflamatoria [Abboud H.E. Kidney Int. 1993; 43:252–267], expresión de molécula de adhesión celular [Egido J. y otros, Kidney Int. 1993; 43(supl 39):59–64], síntesis y liberación de prostaglandina G₂ (PGE₂) y factor de activación de plaqueta (PAF) [Gammusi G. y otros, Kidney Int., 43(supl 39):32–36]. Se demostró que TNF α desempeña una importante función en el desarrollo de la nefritis.

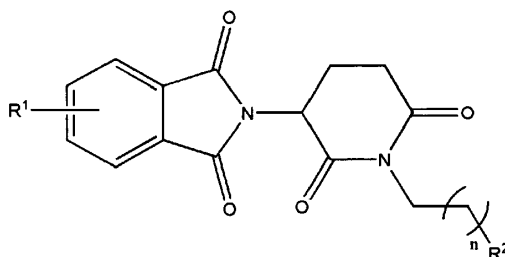
El TNF α regula la diferenciación de linfocitos B y refuerza la citotoxicidad de las células asesinas naturales (NK), de manera de participar en la regulación de la función inmunológica por la activación de hiperplasia de macrófagos y la estimulación inmunológica de los linfocitos T.

Por lo tanto, es una estrategia efectiva disminuir los niveles de TNF α y/o aumentar los niveles de cAMP para curar muchas enfermedades inflamatorias, infecciosas, inmunológicas o tumores malignos, que incluyen pero sin limitarse a choque séptico, choque endotóxico, choque hemodinámico, síndrome séptico, lesión por reperusión post isquémica, malaria, infección micobacteriana, meningitis, soriasis, insuficiencia cardíaca congestiva, enfermedad fibrótica, caquexia, rechazo inmune al trasplante, cáncer, enfermedad autoinmunitaria, infección oportunista en SIDA, artritis reumatoide (RA), hepatitis, nefritis, espondilitis reumatoide, y así sucesivamente. En consecuencia, la investigación y desarrollo de inhibidores de TNF α de molécula pequeña con baja toxicidad y alta eficiencia tiene un gran significado público y valor económico.

De WO 98/54170 A se conocen las 2–(2,6–dioxopiperidin–3–il)–ftalimidias sustituidas útiles como ingredientes activos para reducir los niveles de TNF α y para tratar la enfermedad autoinmunitaria e inflamatoria en un mamífero. De WO 2005/028436 A se conocen los análogos de talidomida que contienen azufre útiles para modular la angiogénesis y la actividad de TNF α en un sujeto. a partir de las publicaciones de De A.U. se conocen las 6–alquil–2–[4–metoxiftalimido]glutarimidias como posibles agentes antineoplásicos (De A.U. y otros, "Possible Antineoplastic Agents: III Synthesis of 6–Alkyl–2–[4–metoxiphthalimido] and 6–Alkyl–3–[3'–4'–dimethoxyphenyl] glutarimides", Journal of the Indian Chemical Society, 1976, vol. 53, núm. 11, páginas 1122–1125; De A.U. y otros, "Possible Antineoplastic Agents: Parte IV – Síntesis & Antineoplastic Potency of N–Substituted Alpha–(4,5–Dimethoxyphthalimido)glutarimides & N–Substituted Beta–(4–Bromophenyl)glutarimides", Indian Journal of Chemistry, 1978, vol. 16B, núm. 6, páginas 510–512).

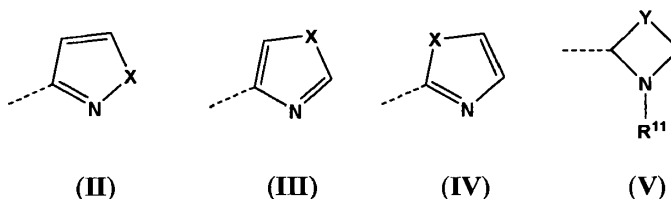
SUMARIO DE LA INVENCION

En un aspecto, esta invención se dirige a los derivados de piperidina–2,6–diona, las sales orgánicas o inorgánicas de estos, métodos para sintetizar estos derivados, y su aplicación como ingredientes farmacéuticamente–activos como inhibidores de la liberación de TNF α en las células, los derivados de piperidina–2,6–diona son de la fórmula general (I):



(I),

en donde n representa 1, 2, 3, 4, 5 ó 6; R¹ representa de uno a cuatro de los mismos o diferentes sustituyentes seleccionados de F, Cl, Br, C₁₋₄ alquilo, OH, OC₁₋₄ alquilo, NO₂, NHC(O)C₁₋₄alquilo, NH₂, NH(C₁₋₄alquilo), N(C₁₋₄alquilo)₂; R² representa OR³, NR³R⁴, N(R³)COR⁴, O₂CR⁵; R³ y R⁴ representan independientemente en cada aparición H o -C₁₋₄alquilo; R⁵ representa CHR⁶NR⁷R⁸, CHR⁶NR⁹C(O)CHR¹⁰NR⁷R⁸, un heterociclo W o CHR⁶NR⁹C(O)W; R⁶, R⁹, R¹⁰ representan independientemente en cada aparición H, o C₁₋₄ alquilo; R⁷ y R⁸ representan independientemente en cada aparición H, C₁₋₄ alquilo, o R⁷ y R⁸ tomados juntos representan 1,3-propileno, 1,4-butileno, 1,5-pentileno, o 1,6-hexileno; W representa un heterociclo saturado o insaturado de cuatro miembros, de cinco miembros, de seis miembros, de siete miembros o de ocho miembros. Cuando W representa un heterociclo, este incluye un heterociclo aromático o heterociclo saturado o insaturado de cuatro miembros, de cinco miembros, de seis miembros, de siete miembros o de ocho miembros, portando uno o múltiples heteroátomos tal como un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno o un átomo de azufre, y particularmente, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 2-pirimidinilo, 3-pirimidinilo, 4-pirimidinilo, o heterociclos de la Fórmula (II), (III), (IV), o (V), en las cuales X representa O, S, o NR¹²; Y representa 1,2-etileno, 1,3-propileno, 1,4-butileno, 1,5-pentileno, -CH₂OCH₂-, -CH₂SCH₂-, o -CH₂NR¹²CH₂-; y R¹¹ y R¹² representan independientemente en cada aparición H, o C₁₋₄ alquilo. R³, R⁴, R⁶, R⁹, R¹⁰, R¹¹, o R¹² pueden ser sustituidos por sustituyentes



(II)

(III)

(IV)

(V)

tal como OH, COOH, C(O)NH₂, NHC(O)R¹³, NH₂, NHR¹⁴, NR¹⁵R¹⁶, NHC(O)NH₂, NHC(NH)NH₂, OR¹⁷, SR¹⁸, fenilo o fenilo sustituido, etc., cuando R³, R⁴, R⁶, R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹² representan C₁₋₄alquilo, que incluye alquilo de cadena lineal o de cadena ramificada, en donde R¹³, R¹⁴, R¹⁵, R¹⁶, R¹⁷ y R¹⁸ representan independientemente en cada aparición H, o C₁₋₄alquilo.

R⁷ y R⁸ pueden ser sustituidos por sustituyentes tales como OH, COOH, C(O)NH₂, NHC(O)R¹³, NH₂, NHR¹⁴, NR¹⁵R¹⁶, NHC(O)NH₂, NHC(NH)NH₂, OR¹⁷, SR¹⁸, fenilo, o fenilo sustituido, etc., cuando R⁷ y R⁸ independientemente representan C₁₋₄ alquilo, que incluye alquilo de cadena lineal o de cadena ramificada, en donde R¹³, R¹⁴, R¹⁵, R¹⁶, R¹⁷, y R¹⁸ representan independientemente en cada aparición H, o C₁₋₄ alquilo.

R⁷ y R⁸ pueden ser sustituidos por sustituyentes tales como OH, COOH, C(O)NH₂, NHC(O)R¹³, NH₂, NHR¹⁴, NR¹⁵R¹⁶, NHC(O)NH₂, NHC(NH)NH₂, OR¹⁷, SR¹⁸, fenilo o fenilo sustituido, etc., cuando R⁷ y R⁸ tomados juntos representan 1,3-propileno, 1,4-butileno, 1,5-pentileno, o 1,6-hexileno, en donde R¹³, R¹⁴, R¹⁵, R¹⁶, R¹⁷, y R¹⁸ representan independientemente en cada aparición H, o C₁₋₄alquilo.

Cuando W representa un heterociclo, este incluye heterociclos aromáticos o heterociclos saturados o insaturados de cuatro miembros, de cinco miembros, de seis miembros, de siete miembros o de ocho miembros incluyendo uno o múltiples heteroátomos, tal como un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno o un átomo de azufre, que pueden ser sustituidos por OH, COOH, C(O)NH₂, NHC(O)R¹³, NH₂, NHR¹⁴, NR¹⁵R¹⁶, NHC(O)NH₂, NHC(NH)NH₂, OR¹⁷, SR¹⁸ o R¹⁹ en donde R¹³, R¹⁴, R¹⁵, R¹⁶, R¹⁷, R¹⁸, R¹⁹ representan independientemente en cada aparición H, o C₁₋₄alquilo.

Los compuestos de la fórmula (I) adecuados para uso médico incluyen aquellos compuestos en donde n representa un entero de uno a seis, y particularmente aquellos compuestos, en donde n representa uno, dos o tres.

Los compuestos de la Fórmula (I) adecuados para uso médico incluyen aquellos compuestos en donde R^1 representa de uno a cuatro de los mismos o diferentes sustituyentes seleccionados de: H, F, Cl, Br, CH_3 , CH_2CH_3 , OH, OCH_3 , OCH_2CH_3 , NH_2 , $NHCH_3$, $NHCH_2CH_3$, $N(CH_3)_2$; y particularmente los compuestos en donde R^1 representa H, 3-F, 4-F, 3- NH_2 , 4- NH_2 , o 3,4,5,6- tetrafluoro.

Los compuestos de la Fórmula (I) adecuados para uso médico incluyen aquellos compuestos en donde R^5 representa $CHR^6NR^7R^8$; R^6 representa H, CH_3 , CH_2CH_3 , $CH_2CH_2CH_3$, $CH(CH_3)_2$, $CH_2CH_2CH_2CH_3$, $CH_2CH(CH_3)_2$, o $CH(CH_3)CH_2CH_3$; R^7 and R^8 representan independientemente en cada aparición H, CH_3 , CH_2CH_3 , $CH_2CH_2CH_3$, $CH(CH_3)_2$, $CH_2CH_2CH_2CH_3$, $CH_2CH(CH_3)_2$, o $CH(CH_3)CH_2CH_3$; R^7 y R^8 tomados juntos representan 1,4-butileno, 1,5-pentileno; y particularmente aquellos compuestos en donde R^6 representa H, CH_3 , o $CH(CH_3)_2$; R^7 y R^8 representan independientemente en cada aparición H, CH_3 , CH_2CH_3 ; o R^7 y R^8 tomados juntos representan 1,4-butileno, o 1,5-pentileno.

Cuando R^5 representa $CHR^6NR^9C(O)CHR^{10}NR^7R^8$, los compuestos de la fórmula (I) adecuados para uso médico incluyen aquellos en los cuales R^6 y R^{10} independientemente y en cada aparición representan H, CH_3 , $CH(CH_3)_2$, $CH_2CH(CH_3)_2$, o $CH(CH_3)CH_2CH_3$; R^9 representa H, CH_3 , CH_2CH_3 , $CH_2CH_2CH_3$, $CH(CH_3)_2$, R^8 and R^7 cada uno independientemente y en cada aparición representan H, CH_3 , CH_2CH_3 , $CH_2CH_2CH_3$, $CH(CH_3)_2$, o R^8 and R^7 tomados juntos representan 1,4-butileno, o 1,5-pentileno; y particularmente los compuestos de la fórmula (I) adecuados para uso médico incluyen aquellos derivados de piperidina-2,6-diona en los que R^6 y R^{10} independientemente y en cada aparición representan H, CH_3 o $CH(CH_3)_2$, R^9 representa H, CH_3 , CH_2CH_3 ; y R^8 y R^7 independientemente y en cada aparición representan H, CH_3 , CH_2CH_3 o R^8 y R^7 tomados juntos representan 1,4-butileno o 1,5-pentileno.

Los compuestos de la fórmula (I) adecuados para uso médico incluyen aquellos compuestos en donde R^5 representa W, y W representa 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 2-pirimidinilo, 4-pirimidinilo, 5-pirimidinilo, 2-pirrolidinil, 2-(N-metil)pirrolidinil, 2-(N-etil)pirrolidinil, 2-(N-propil)pirrolidinil, o 2-(N-isopropil)pirrolidinil. Entre ellos, aquellos particularmente adecuados para uso médico incluyen aquellos compuestos en los cuales W representa 3-piridilo, 2-pirrolidinil, 2-(N-metil)pirrolidinil, o 2-(N-etil)pirrolidinil.

Los compuestos de la fórmula (I) adecuados para uso médico incluyen aquellos derivados de piperidina-2, 6-diona en donde R^5 representa $CHR^6NR^9C(O)W$

Entre los compuestos de la fórmula (I) adecuados para uso médico en donde R^5 representa $CHR^6NR^9C(O)W$ se incluyen derivados de piperidina-2, 6-diona en donde R^6 y R^9 independientemente y en cada aparición representan H, CH_3 , CH_2CH_3 , $CH_2CH_2CH_3$ o $CH(CH_3)_2$, y W representa 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 2-pirimidinilo, 4-pirimidinilo, 5-pirimidinilo, 2-pirrolidinil, 2-(N-metil)pirrolidinil, 2-(N-etil)pirrolidinil, 2-(N-propil)pirrolidinil, o 2-(N-isopropil)pirrolidinil. Los compuestos particularmente adecuados para propósitos médicos incluyen los compuestos de la fórmula (I) en donde R^6 representa H, CH_3 o $CH(CH_3)_2$, R^9 representa H, CH_3 , CH_2CH_3 ; y W representa 3-piridilo, 2-pirrolidinil, 4-piridilo, 2-(N-metil)pirrolidinil, o 2-(N-etil)pirrolidinil.

Los derivados particulares de piperidina-2,6-diona adecuados para uso médico como el ingrediente activo incluye pero sin limitarse a los siguientes compuestos:

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

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

3) 4-fluoro-2-(1-(2-hidroxietil)-2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolina-1,3-diona;

4) 5-amino-2-(1-(2-hidroxietil)-2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolina-1,3-diona;

5) 5-amino-2-(1-(2-metoxietil)-2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolina-1,3-diona

6) 2-(1-(2-metoxietil)-2,6-dioxopiperidin-3-il)-4-nitroisoindolina-1,3-diona;

7) 2-(1-(2-hidroxietil)-2,6-dioxopiperidin-3-il)-4-nitroisoindolina-1,3-diona;

8) 2-(1-(2-hidroxietil)-2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolina-1,3-diona;

[9] 2-(1-(4-hidroxibutil)-2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolina-1,3-diona;

10) 2-(1-(2-hidroxietil)-2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolin-1,3-diona 2-(dimetilamino)acetato;

11) 2-(1-(2-hidroxietil)-2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolin-1,3-diona 2-(dietilamino)acetato;

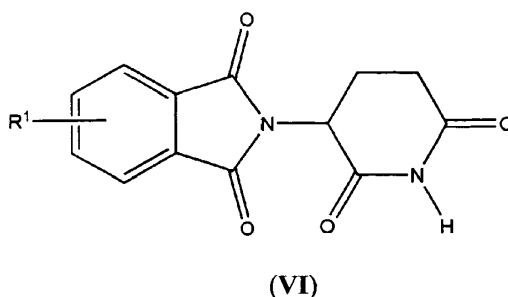
- 12) 2-(1-(2-idroxiutil)-2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolin-1,3-diona 2-(1-piperidil)acetato;
- 13) 2-(1-(2-idroxiutil)-2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolin-1,3-diona 2-aminoacetato;
- 5 14) 2-(1-(2-idroxiutil)-2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolin-1,3-diona (S)-2-aminopropanoato;
- 15) 2-(1-(2-idroxiutil)-2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolin-1,3-diona (S)-2-amino-3-metilbutanoato;
- 10 16) 2-(1-(2-idroxiutil)-2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolin-1,3-diona (S)-2-pirrolidinacarboxilato;
- 17) 2-(1-(2-idroxiutil)-2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolin-1,3-diona (S)-2-(2-dietilaminoacetamido)propanoato;
- 18) 2-(1-(2-idroxiutil)-2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolin-1,3-diona (S)-2-(2-dietilaminoacetamido)-3-metilbutanoato;
- 15 19) 2-(1-(2-idroxiutil)-2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolin-1,3-diona (S)-2-amino-3-fenilpropanoato;
- 20) 2-(1-(4-idroxiutil)-2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolin-1,3-diona 2-(dietilamino)acetato;
- 20 21) 4-amino-2-(1-(2-etoxiutil)-2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolina-1,3-diona;
- 22) 2-(1-(2-idroxiutil)-2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolin-1,3-diona nicotinato;
- 23) 2-(1-(2-idroxiutil)-2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolin-1,3-diona isonicotinato;
- 25 24) 2-(1-(2-idroxiutil)-2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolin-1,3-diona N-etil-(S)-2-pirrolidinacarboxilato;
- 25) 4-amino-2-(2,6-dioxi-1-(2-propoxiutil)piperidin-3-il)isoindolina-1,3-diona;
- 30 26) 2-(1-(2-idroxiutil)-2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-nitroisoindolina-1,3-diona;
- 27) 4,5,6,7-tetrafluoro-2-(1-(2-idroxiutil)-2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolina-1,3-diona;
- 28) 4-amino-2-(1-(2-idroxiutil)-2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolin-1,3-diona nicotinato;
- 35 29) 4-amino-2-(1-(2-idroxiutil)-2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolin-1,3-diona acetato;
- 30) 4-amino-2-(1-(2-idroxiutil)-2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolin-1,3-diona isonicotinato;
- 40 31) 4-amino-2-(1-(2-idroxiutil)-2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolin-1,3-diona N-etil-(S)-2-pirrolidinacarboxilato;
- 32) 4-amino-2-(1-(2-idroxiutil)-2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolin-1,3-diona (S)-2-pirrolidinacarboxilato;
- 33) 4-amino-2-(1-(2-idroxiutil)-2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolin-1,3-diona 2-(dietilamino)acetato;
- 45 34) 4-amino-2-(1-(2-idroxiutil)-2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolin-1,3-diona 2-(dimetilamino)acetato;
- 35) 4-amino-2-(1-(2-idroxiutil)-2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolin-1,3-diona 2-(etilamino)acetato;
- 50 36) 4-amino-2-(1-(2-idroxiutil)-2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolin-1,3-diona 2-(metilamino)acetato;
- 37) 4-amino-2-(1-(2-idroxiutil)-2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolin-1,3-diona 2-aminoacetato;
- 38) 4-amino-2-(1-(2-idroxiutil)-2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolin-1,3-diona 2-(1-piperidil)acetato;
- 55 39) 4-amino-2-(1-(2-idroxiutil)-2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolin-1,3-diona (S)-2-(dietilamino)propanoato;
- 40) 4-amino-2-(1-(2-idroxiutil)-2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolin-1,3-diona (S)-2-(dimetilamino)propanoato;
- 41) 4-amino-2-(1-(2-idroxiutil)-2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolin-1,3-diona (S)-2-etilaminopropanoato;
- 60 42) 4-amino-2-(1-(2-idroxiutil)-2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolin-1,3-diona (S)-2-metilaminopropanoato;
- 43) 4-amino-2-(1-(2-idroxiutil)-2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolin-1,3-diona (S)-2-aminopropanoato;

- 44) 4-amino-2-(1-(2-hidroxietyl)-2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolin-1,3-diona (S)-2-(pirrolidin-1-il)propanoato;
- 45) 4-amino-2-(1-(2-hidroxietyl)-2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolin-1,3-diona (S)-2-(piperidin-1-il)propanoato;
- 5 46) 4-amino-2-(1-(2-hidroxietyl)-2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolin-1,3-diona 2-(pirrolidin-1-il)acetato;
- 47) 4-amino-2-(1-(2-hidroxietyl)-2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolin-1,3-diona (S)-2-dietilamino-3-metilbutanoato;
- 10 48) 4-amino-2-(1-(2-hidroxietyl)-2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolin-1,3-diona (S)-2-dimetilamino-3-metilbutanoato;
- 49) 4-amino-2-(1-(2-hidroxietyl)-2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolin-1,3-diona (S)-2-etilamino-3-metilbutanoato;
- 50) 4-amino-2-(1-(2-hidroxietyl)-2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolin-1,3-diona (S)-2-metilamino-3-metilbutanoato;
- 15 51) 4-amino-2-(1-(2-hidroxietyl)-2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolin-1,3-diona (S)-2-amino-3-metilbutanoato;
- 52) 4-amino-2-(1-(2-hidroxietyl)-2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolin-1,3-diona (S)-2-pirrolidin-1-il-3-metilbutanoato;
- 20 53) 4-amino-2-(1-(2-hidroxietyl)-2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolin-1,3-diona (S)-2-piperidin-1-yl-3-metilbutanoato;
- 54) 5-amino-2-(1-(2-hidroxietyl)-2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolin-1,3-diona nicotinato;
- 55) 5-amino-2-(1-(2-hidroxietyl)-2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolin-1,3-diona acetato;
- 25 56) 5-amino-2-(1-(2-hidroxietyl)-2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolin-1,3-diona isonicotinato;
- 56) 5-amino-2-(1-(2-hidroxietyl)-2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolin-1,3-diona N-etil-(S)-2-pirrolidinacarboxilato;
- 30 57) 5-amino-2-(1-(2-hidroxietyl)-2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolin-1,3-diona (S)-2-pirrolidinacarboxilato;
- 58) 5-amino-2-(1-(2-hidroxietyl)-2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolin-1,3-diona 2-(dietilamino)acetato;
- 59) 5-amino-2-(1-(2-hidroxietyl)-2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolin-1,3-diona 2-(dimetilamino)acetato;
- 35 60) 5-amino-2-(1-(2-hidroxietyl)-2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolin-1,3-diona 2-(etilamino)acetato;
- 61) 5-amino-2-(1-(2-hidroxietyl)-2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolin-1,3-diona 2-(metilamino)acetato;
- 40 62) 5-amino-2-(1-(2-hidroxietyl)-2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolin-1,3-diona 2-aminoacetato;
- 63) 5-amino-2-(1-(2-hidroxietyl)-2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolin-1,3-diona 2-(1-piperidil)acetato;
- 64) 5-amino-2-(1-(2-hidroxietyl)-2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolin-1,3-diona (S)-2-(dietilamino)propanoato;
- 45 65) 5-amino-2-(1-(2-hidroxietyl)-2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolin-1,3-diona (S)-2-(dimetilamino)propanoato;
- 66) 5-amino-2-(1-(2-hidroxietyl)-2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolin-1,3-diona (S)-2-(etilamino)propanoato;
- 50 67) 5-amino-2-(1-(2-hidroxietyl)-2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolin-1,3-diona (S)-2-(metilamino)propanoato;
- 68) 5-amino-2-(1-(2-hidroxietyl)-2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolin-1,3-diona (S)-2-aminopropanoato;
- 69) 5-amino-2-(1-(2-hidroxietyl)-2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolin-1,3-diona (S)-2-(pirrolidin-1-il)propanoato;
- 55 70) 5-amino-2-(1-(2-hidroxietyl)-2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolin-1,3-diona (S)-2-(piperidin-1-il)propanoato;
- 71) 5-amino-2-(1-(2-hidroxietyl)-2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolin-1,3-diona 2-(pirrolidin-1-il)acetato
- 72) 5-amino-2-(1-(2-hidroxietyl)-2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolin-1,3-diona (S)-2-dietilamino-3-metilbutanoato;
- 60 73) 5-amino-2-(1-(2-hidroxietyl)-2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolin-1,3-diona (S)-2-dimetilamino-3-metilbutanoato;
- 74) 5-amino-2-(1-(2-hidroxietyl)-2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolin-1,3-diona (S)-2-etilamino-3-metilbutanoato;

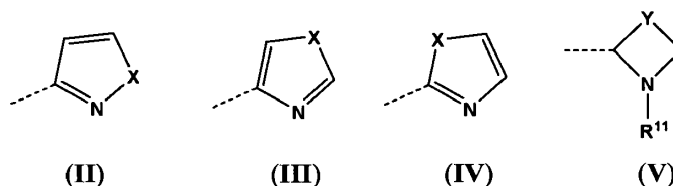
- 75) 5-amino-2-(1-(2-idroxiutil)-2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolin-1,3-diona (S)-2-metilamino-3-metilbutanoato;
- 76) 5-amino-2-(1-(2-idroxiutil)-2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolin-1,3-diona (S)-2-amino-3-metilbutanoato;
- 5 77) 5-amino-2-(1-(2-idroxiutil)-2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolin-1,3-diona (S)-2-pirrolidin-1-il-3-metilbutanoato;
- 78) 5-amino-2-(1-(2-idroxiutil)-2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolin-1,3-diona (S)-2-piperidin-1-il-3-metilbutanoato
- 10 79) 4-fluoro-2-(1-(2-idroxiutil)-2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolin-1,3-diona nicotinato;
- 80) 4-fluoro-2-(1-(2-idroxiutil)-2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolin-1,3-diona acetato;
- 81) 4-fluoro-2-(1-(2-idroxiutil)-2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolin-1,3-diona isonicotinato;
- 15 82) 4-fluoro-2-(1-(2-idroxiutil)-2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolin-1,3-diona N-etil-(S)-2-pirrolidinacarboxilato;
- 83) 4-fluoro-2-(1-(2-idroxiutil)-2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolin-1,3-diona (S)-2-pirrolidinacarboxilato;
- 20 84) 4-fluoro-2-(1-(2-idroxiutil)-2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolin-1,3-diona 2-(diutilamino)acetato;
- 85) 4-fluoro-2-(1-(2-idroxiutil)-2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolin-1,3-diona 2-(dimetilamino)acetato;
- 86) 4-fluoro-2-(1-(2-idroxiutil)-2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolin-1,3-diona 2-(etilamino)acetato;
- 25 87) 4-fluoro-2-(1-(2-idroxiutil)-2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolin-1,3-diona 2-(metilamino)acetato;
- 88) 4-fluoro-2-(1-(2-idroxiutil)-2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolin-1,3-diona 2-aminoacetato;
- 30 89) 4-fluoro-2-(1-(2-idroxiutil)-2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolin-1,3-diona 2-(1-piperidil)acetato;
- 90) 4-fluoro-2-(1-(2-idroxiutil)-2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolin-1,3-diona (S)-2-(diutilamino)propanoato;
- 91) 4-fluoro-2-(1-(2-idroxiutil)-2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolin-1,3-diona (S)-2-(dimetilamino)propanoato;
- 35 92) 4-fluoro-2-(1-(2-idroxiutil)-2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolin-1,3-diona (S)-2-etilaminopropanoato;
- 93) 4-fluoro-2-(1-(2-idroxiutil)-2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolin-1,3-diona (S)-2-metilaminopropanoato;
- 40 94) 4-fluoro-2-(1-(2-idroxiutil)-2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolin-1,3-diona (S)-2-aminopropanoato;
- 95) 4-fluoro-2-(1-(2-idroxiutil)-2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolin-1,3-diona (S)-2-(pirrolidin-1-il)propanoato;
- 96) 4-fluoro-2-(1-(2-idroxiutil)-2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolin-1,3-diona (S)-2-(piperidin-1-il)propanoato;
- 45 97) 4-fluoro-2-(1-(2-idroxiutil)-2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolin-1,3-diona 2-(pirrolidin-1-il)acetato;
- 98) 4-fluoro-2-(1-(2-idroxiutil)-2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolin-1,3-diona (S)-2-diutilamino-3-metilbutanoato;
- 50 99) 4-fluoro-2-(1-(2-idroxiutil)-2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolin-1,3-diona (S)-2-dimetilamino-3-metilbutanoato;
- 100) 4-fluoro-2-(1-(2-idroxiutil)-2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolin-1,3-diona (S)-2-etilamino-3-metilbutanoato;
- 101) 4-fluoro-2-(1-(2-idroxiutil)-2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolin-1,3-diona (S)-2-metilamino-3-metilbutanoato;
- 55 102) 4-fluoro-2-(1-(2-idroxiutil)-2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolin-1,3-diona (S)-2-amino-3-metilbutanoato;
- 103) 4-fluoro-2-(1-(2-idroxiutil)-2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolin-1,3-diona (S)-2-pirrolidin-1-il-3-metilbutanoato;
- 60 104) 4-fluoro-2-(1-(2-idroxiutil)-2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolin-1,3-diona (S)-2-piperidin-1-il-3-metilbutanoato;
- 105) 4-fluoro-2-(1-(2-idroxiutil)-2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolin-1,3-diona N-metil-(S)-2-pirrolidinacarboxilato;
- 106) 4-amino-2-(1-(2-idroxiutil)-2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolin-1,3-diona N-metil-(S)-2-pirrolidinacarboxilato;

- 107) 5-amino-2-(1-(2-hidroxietil)-2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolin-1,3-diona N-metil-(S)-2-pirrolidinacarboxilato;
- 108) 2-(1-(2-hidroxietil)-2,6-dioxopiperidin-3-il)-4-(metilamino)isoindolina-1,3-diona;
- 5 109) 4-(dimetilamino)-2-(1-(2-hidroxietil)-2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolina-1,3-diona;
- 110) 4-(metilamino)-2-(2,6-dioxo-1-(2-propoxietil)piperidin-3-il)isoindolina-1,3-diona;
- 10 111) 2-(1-(2-metoxietil)-2,6-dioxopiperidin-3-il)-4-(metilamino)isoindolina-1,3-diona;
- 112) 2-(1-(2-etoxietil)-2,6-dioxopiperidin-3-il)-4-(metilamino)isoindolina-1,3-diona;
- 113) N-(2-(1-(2-metoxietil)-2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-7-il)acetamida;
- 15 114) 4-(dimetilamino)-2-(1-(2-metoxietil)-2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolina-1,3-diona;
- 115) 4-(dimetilamino)-2-(1-(2-etoxietil)-2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolina-1,3-diona;
- 20 116) 4-(dimetilamino)-2-(1-(3-hidroxipropil)-2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolina-1,3-diona;
- 117) 4-(dimetilamino)-2-(1-(3-metoxipropil)-2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolina-1,3-diona;
- 118) 4-amino-2-(1-(3-metoxipropil)-2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolina-1,3-diona;
- 25 119) 4-amino-2-(1-(3-hidroxipropil)-2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolina-1,3-diona;
- 120) 5-amino-2-(1-(3-metoxipropil)-2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolina-1,3-diona;
- 30 121) 4-(metilamino)-2-(1-(2-hidroxietil)-2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolin-1,3-diona nicotinato;
- 122) 4-(metilamino)-2-(1-(2-hidroxietil)-2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolin-1,3-diona acetato;
- 123) 4-(metilamino)-2-(1-(2-hidroxietil)-2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolin-1,3-diona isonicotinato;
- 35 124) 4-(metilamino)-2-(1-(2-hidroxietil)-2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolin-1,3-diona N-etil-(S)-2-pirrolidinacarboxilato;
- 125) 4-(metilamino)-2-(1-(2-hidroxietil)-2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolin-1,3-diona (S)-2-pirrolidinacarboxilato;
- 40 126) 4-(metilamino)-2-(1-(2-hidroxietil)-2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolin-1,3-diona 2-(dietilamino)acetato;
- 127) 4-(metilamino)-2-(1-(2-hidroxietil)-2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolin-1,3-diona 2-(dimetilamino)acetato;
- 45 128) 4-(metilamino)-2-(1-(2-hidroxietil)-2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolin-1,3-diona 2-(etilamino)acetato;
- 129) 4-(metilamino)-2-(1-(2-hidroxietil)-2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolin-1,3-diona 2-(metilamino)acetato;
- 130) 4-(metilamino)-2-(1-(2-hidroxietil)-2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolin-1,3-diona 2-aminoacetato;
- 50 131) 4-(metilamino)-2-(1-(2-hidroxietil)-2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolin-1,3-diona 2-(1-piperidil)acetato;
- 132) 4-(metilamino)-2-(1-(2-hidroxietil)-2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolin-1,3-diona (S)-2-amino-3-metilbutanoato; y
- 133) 4-(metilamino)-2-(1-(2-hidroxietil)-2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolin-1,3-diona (S)-2-aminopropanoato.
- 55 El compuesto de la invención mostrado en la fórmula (I) y usado como un ingrediente farmacéuticamente activo puede ser un enantiómero sencillo (R o S) o racemato.
- 60 Los compuestos de esta invención mostrados en la fórmula (I) pueden usarse como ingredientes farmacéuticamente activos en varias formas, por ejemplo, bases libres, sales de ácidos inorgánico, que incluyen hidrocloreto, sulfato, nitrato, fosfato, y además sales orgánicas, que incluyen sulfonato, acetato, formato, fumarato, maleato, citrato, tartrato, malato, benzoato, ascorbato, gluconato, lactato, succinato y trifluoroacetato.

En otros aspectos, esta invención se dirige a un método para preparar los compuestos de la fórmula general (I), reaccionando los compuestos de la fórmula general (VI),



con $Z-CH_2(CH_2)_n-R^2$ en donde R^1 representa de uno a cuatro de los mismos o diferentes sustituyentes seleccionados de F, Cl, Br, NO_2 , C_{1-4} alquilo, OR^3 , $NHC(O)C_{1-4}$ alquilo, NC_{1-4} alquilo) $_2$; n representa 1, 2, 3, 4, 5, o 6; R^2 representa OR^3 , NR^3R^4 , $N(R^3)COR^4$, O_2CR^5 , R^3 y R^4 representan independientemente en cada aparición H, o C_{1-4} alquil; R^5 representa $CHR^6NR^7R^8$, $CHR^6NR^9C(O)W$, W , o $CHR^6NR^9C(O)W$; R^6 , R^9 and R^{10} independientemente y en cada aparición representan H, C_{1-4} alquilo; R^7 y R^8 independientemente y en cada aparición representan H, C_{1-4} alquil; o R^7 y R^8 tomados juntos representan 1,3-propileno, 1,4-butileno, 1,5-pentileno, o 1,6-hexileno; W representa heterociclos saturados o insaturados de cuatro miembros, cinco miembros, seis miembros, siete miembros u ocho miembros, particularmente 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 2-pirimidinilo, 3-pirimidinilo, 4-pirimidinilo, o heterociclos de la fórmula (II), (III), (IV) o (V);



X representa O, S, o NR^{12} ; Y representa sustituyentes tales como 1,2-etileno, 1,3-propileno, 1,4-butileno, 1,5-pentileno, $-CH_2OCH_2-$, $-CH_2SCH_2-$, o $-CH_2NR^{12}CH_2-$; y R^{11} y R^{12} cada uno independientemente y en cada aparición representan H, o C_{1-4} alquilo; Z representa Cl, o Br.

En un método para preparar los compuestos de la fórmula general (I), la relación de un compuesto mostrado en la Fórmula (VI) a $Z-CH_2(CH_2)_n-R^2$ puede estar entre 3:1 y 1:3.

La síntesis puede ser facilitada por una base inorgánica, que incluye, pero no se limita a, NaH, KH, CaH_2 , K_2CO_3 , Na_2CO_3 , $KHCO_3$, $NaHCO_3$, Li_2CO_3 , Cs_2CO_3 , LiOH, KOH, NaOH, $Ca(OH)_2$, K_3PO_4 , K_2HPO_4 , o una base orgánica. La proporción de base a sustrato es de 50 % (mol) a 300 % (mol). Las reacciones se conducen en un solvente orgánico, tal como diclorometano, cloroformo, acetona, butanona, dimetilformamida, dimetilsulfóxido, etileno glicol dimetil éter, tetrahidrofurano, piridina o acetonitrilo, y pueden ser realizadas bajo condiciones heterogéneas, especialmente con un catalizador de transferencia de fase.

Los compuestos de la fórmula (I) se indican para y son útiles en el tratamiento y prevención de enfermedades que están asociadas con la disminución de los niveles de TNF α en pacientes, que incluyen, per sin limitarse a enfermedades inflamatorias o infecciosas, enfermedades del sistema inmune, o tumores malignos. Particularmente, estas enfermedades incluyen pero sin limitarse a choque séptico, choque endotóxico, choque hemodinámico, síndrome séptico, lesión de reperfusión post-isquémica, malaria, infección micobacteriana, meningitis, soriasis, insuficiencia cardíaca congestiva, enfermedad fibrótica, caquexia, rechazo inmune al trasplante, cáncer, enfermedad autoinmunitaria, infección oportunista en SIDA, eritema nodoso leproso, lupus eritematoso, lupus eritematoso intratable, síndrome de Behcet, ileitis regional, síndrome mielodisplásico, artritis reumatoide (RA), hepatitis, nefritis, espondilitis reumatoide, mieloma múltiple, tiroma, cáncer renal, carcinoma de próstata, linfoma, leucemia, y hepatoma.

Excepto por al menos un tipo de los compuestos de la fórmula (I), las composiciones farmacéuticas de la invención pueden comprender uno o más materiales portadores, agentes de carga, solventes, diluyentes, colorantes, y/o adhesivos. La selección de adyuvantes y la dosificación se decide tomando en cuenta el modo de administración, por ejemplo, gastrointestinal, intravenoso, abdominal, dérmico, intramuscular, nasal, ocular, pulmonar, anal, vaginal, transdérmico, etc.

Las composiciones farmacéuticas y los compuestos farmacéuticamente activos de la invención pueden usarse en combinación con otros compuestos farmacéuticamente activos y/o composiciones farmacéuticas adecuadas.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

Método Específico de Implementación

Investigación farmacológica: Efectos de la estimulación de monocito (PBMC) por LPS en TNF α

Se estudió la citocina TNF α liberada por las PBMC en la sangre periférica después de la estimulación por lipopolisacáridos (LPS) in vitro. Los siguientes son métodos de investigación de la citocina TNF α liberada por las PBMC, que se inhiben por los compuestos de la invención.

Las PBMC se obtuvieron de sangre de al menos tres voluntarios después del tratamiento con heparina, por el método de extracción en gradiente. Las PBMC se recogieron y lavaron con el medio de cultivo 1640 tres veces (10% suero de ternera, 2mM L-glutamina, 100 mM mercaptoetanol, 50 μ g/ml estreptomicina, 50 U/ml penicilina). Las PBMC anteriores se colocaron en una placa de cultivo de células de 24-pocillos. La concentración se ajustó a 1×10^6 células/ml con el medio de cultivo 1640. Los compuestos de prueba se disolvieron en dimetilsulfóxido a una concentración adecuada. La solución resultante se añadió al medio de cultivo celular anterior y la placa de cultivo se colocó en una incubadora de CO₂ (5% CO₂, 90% humedad) por 1 hora. Después, se añadió LPS (Sigma) para ajustar la concentración a 0.1 μ g/ml (excepto por contraste). Después de 20 h de incubación, el contenido de TNF α en el sobrenadante del medio de cultivo de PBMC anterior se determinó por el kit ELISA (America Genzyme Co) usando métodos estándar. El valor medido del control (compuesto no activo), y el valor medido de los compuestos de prueba se usó para calcular la velocidad de inhibición del TNF α . La concentración de los compuestos que da una inhibición del 50% del TNF α (valor IC₅₀) se calculó por análisis de regresión no lineal. Cada concentración se determinó dos veces y se obtuvo un valor promedio. Los resultados se ilustran en la Tabla 1.

Tabla 1

Inhibir LPS para estimular los monocitos para inhibir la actividad del TNF α			
Compuesto	Concentración (μ M)	Grado de Inhibición (%)	EC ₅₀ (μ M)
Talidomida	100	22	183
del ejemplo 1	3.0	70	
del ejemplo 9	3.0	20	
del ejemplo 22	3.0	18	
del ejemplo 24	3.0	28	
del ejemplo 26	3.0	95	0.25
del ejemplo 27	3.0	92	0.3
del ejemplo 28	3.0	78	
del ejemplo 29	3.0	64	
del ejemplo 30	3.0	58	
del ejemplo 31	3.0	62	

Ejemplos

Abreviaturas

DCC: dicitclohexilcarbodiimida; DCM: diclorometano; TFA: ácido trifluoacético; CDCl₃: deuterocloroformo; HCl: cloruro de hidrógeno; DMAP: 4-(N,N-dimetilamino)piridina; TEA: trietilamina.

Ejemplo 1

2-(1-(2-hidroxietil)-2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolina-1,3-diona

2-(2,6-Dioxopiperidin-3-il)isoindolina-1,3-diona (2.5g) se disolvió en DMF (seco, 60 ml). 95% NaH (0.24 g) se añadió. La mezcla se agitó durante 30 minutos a la temperatura ambiente. Después se añadió cloroetanol (0.68 ml), y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con 300 ml de agua y se extrajo con acetato de etilo (3x60 ml). Las fases orgánicas se combinaron y se lavaron dos veces con agua, y una vez con salmuera, después se secó sobre sulfato magnésico anhidro. La evaporación rotatoria del solvente produjo el producto crudo, el cual se purificó por cromatografía de columna en gel de sílice (éter acético : éter de petróleo =1: 1) para producir 1.1 g del producto del título puro. ¹H NMR (CDCl₃, ppm) δ 7.88–7.90 (m, 2H), 7.77–7.79 (m, 2H), 5.06 (dd, 1H, J=5.6, 12.4Hz), 4.02–4.12 (m, 2H), 3.76–3.80 (m, 2H), 2.94–3.02 (m, 1H), 2.72–2.90 (m, 2H), 2.29–2.31 (m, 1H), 2.14–2.23 (m, 1H).

Ejemplo 2

2-(1-(2-hidroxietil)-2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolin-1,3-diona (S)-2-(terc-butoxicarbonilamino)-3-metilbutanoato

Ácido(S)-2-Boc-amino-3-metil butírico (1.03 g), 2-(1-(2-hidroxietil)-2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolina-1,3-diona (1.51g), y DMAP (20 mg) se disolvieron en DCM (30 ml). La mezcla se agitó magnéticamente a temperatura ambiente. Se añadió DCC (1.10 g) en una porción y la mezcla se sometió a reacción durante la noche. La mezcla se filtró para eliminar la diciclohexilurea. La torta del filtro se lavó varias veces con DCM. Los filtrados combinados se lavaron tres veces con solución saturada de bicarbonato sódico y una vez con salmuera (30 ml), se secaron sobre sulfato magnésico anhidro y se filtraron. El solvente se eliminó por evaporación rotatoria al vacío. Se obtuvo un sólido blanco (430 mg) después de la purificación en la columna de gel de sílice (50% éter acético/ éter de petróleo).

Ejemplo 3

2-(1-(2-hidroxietil)-2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolin-1,3-diona (S)-2-amino-3-metilbutanoato

2-(1-(2-hidroxietil)-2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolin-1,3-diona (S)-2-(terc-butoxicarbonilamino)-3-metilbutanoato (410 mg) se disolvió en 30% TFA/DCM (5 ml), la mezcla se agitó en un agitador magnético por 4 h a temperatura ambiente. Se obtuvo una espuma blanca después de la destilación a presión reducida para destilar el solvente. La espuma se disolvió en DCM (30 ml). La solución resultante se lavó con solución saturada de bicarbonato sódico acuosa y salmuera (30 ml), se secó sobre sulfato magnésico anhidro, y se filtró. El compuesto del título se obtuvo como un sólido blanco (260 mg) después de la evaporación rotatoria. ¹H NMR (CDCl₃, ppm) δ 7.87–7.91 (m, 2H), 7.76–7.79 (m, 2H), 4.97–5.08 (m, 1H), 4.38–4.43 (m, 1H), 4.05–4.30 (m, 3H), 3.25 (dd, 1H, J=4.8, 13.2Hz), 2.95–3.05 (m, 1H), 2.80–2.95 (m, 2H), 2.10–2.20 (m, 1H), 1.90–2.10 (m, 2H), 1.00–1.20 (m, 1H), 0.95–0.98 (m, 3H), 0.87–0.91 (m, 3H). MS (m/e): 402 (M+H⁺).

Ejemplo 4

2,5-Dioxopirrolidinil bromoacetato

Ácido bromoacético (4.30g) y N-hidroxisuccinimida (4.03g) se disolvieron en DCM (25ml). La mezcla se agitó en un agitador magnético a temperatura ambiente. Se añadió DCC (7.42 g) en una porción y la mezcla se sometió a reacción durante la noche. La mezcla de reacción se filtró para eliminar la diciclohexilurea. La torta del filtro se lavó varias veces con DCM. Los filtrados combinados se lavaron tres veces con solución saturada acuosa de cloruro sódico (30 ml/cada lavado), se secaron sobre sulfato magnésico anhidro, y se filtraron. El compuesto del título se obtuvo como un sólido blanco (5 g) después de la evaporación rotatoria al vacío.

Ejemplo 5

2-(1-(2-hidroxietil)-2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolin-1,3-diona (S)-2-(2-bromoacetamido)-3-metilbutanoato

2-(1-(2-hidroxietil)-2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolin-1,3-diona (S)-2-amino-3-metilbutanoato (1.8 g) se disolvió en DCM (20 ml). 2,5-Dioxopirrolidinil bromoacetato (1.04 g) se añadió a la mezcla. La mezcla se agitó con un agitador magnético a temperatura ambiente, y reaccionó durante la noche. El solvente se extrajo al vacío. El sólido blanco (1.3 g) se obtuvo después de la purificación del producto crudo en columna de gel de sílice (eluido con éter acético:éter de petróleo =1:1).

Ejemplo 6

2-(1-(2-hidroxietil)-2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolin-1,3-diona(S)-2-(2-dietilaminoacetamido)-3-metilbutanoato

2-(1-(2-hidroxietil)-2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolin-1,3-diona (S)-2-(2-bromoacetamido)-3-metilbutanoato (120 mg) se disolvió in DCM (8 ml). La mezcla se agitó y se añadió solución de dietilamina lentamente por goteo (0.04 ml). La

mezcla de reacción se agitó además por 2 h a temperatura ambiente. El solvente y la dietilamina residual se eliminaron por evaporación rotatoria al vacío. 101 mg de sólido blanco se obtuvieron después de la purificación del producto crudo por cromatografía de columna en gel de sílice (eluido con éter acético: éter de petróleo =3:1). ^1H NMR (CDCl_3 , ppm) δ 7.94 (d, 1H, $J=8.4\text{Hz}$), 7.87–7.91 (m, 2H), 7.76–7.79 (m, 2H), 4.97–5.08 (m, 1H), 4.38–4.43 (m, 1H), 4.05–4.30 (m, 3H), 3.25 (dd, 1H, $J=4.8, 13.2\text{Hz}$), 3.05 (s, 2H), 2.95–3.05 (m, 1H), 2.80–2.95 (m, 2H), 2.45–2.58 (m, 4H), 2.10–2.20 (m, 1H), 1.90–2.10 (m, 2H), 1.00–1.20 (m, 7H), 0.95–0.98 (m, 3H), 0.87–0.91 (m, 3H).

Ejemplo 7

2–(1–(2–hidroxietil)–2,6–dioxopiperidin–3–il)isoindolin–1,3–diona (S)–2–(2–dietilaminoacetamido)–3–metilbutanoato hidrocloreto

El compuesto (76 mg) obtenido del ejemplo 6 se disolvió en DCM (10 ml) y una solución al 15% de HCl/metanol (5 ml) se añadió por goteo. El solvente se eliminó por evaporación rotatoria al vacío y después se obtuvo un sólido blanco (82mg).

Ejemplo 8

2–(1–(2–hidroxietil)–2,6–dioxopiperidin–3–il)isoindolin–1,3–diona bromoacetato

Ácido bromoacético (138.95 mg) y 2–(1–(2–hidroxietil)–2,6–dioxopiperidin–3–il)isoindolina–1,3–diona (288mg) se disolvieron en DCM (20 ml). La mezcla se agitó en un agitador magnético a temperatura ambiente. DCC (206 mg) se añadió en una porción. La mezcla se dejó reaccionar durante la noche. Después, la mezcla se filtró para eliminar la diciclohexilurea. La torta del filtro se lavó varias veces con DCM. Los filtrados se combinaron y después se lavaron tres veces con salmuera (30 ml/lavado), se secaron sobre sulfato magnésico anhidro, y se filtraron. El solvente se eliminó por evaporación rotatoria al vacío y después se obtuvo un sólido blanco (390 mg). ^1H NMR (CDCl_3 , ppm) δ 7.88–7.90 (m, 2H), 7.77–7.79 (m, 2H), 4.96–5.08 (m, 1H), 4.85 (s, 2H), 4.02–4.12 (m, 2H), 3.76–3.80 (m, 2H), 2.94–3.02 (m, 1H), 2.72–2.90 (m, 2H), 2.14–2.23 (m, 1H).

Ejemplo 9

Acetato de 2–(1–(2–hidroxietil)–2,6–dioxopiperidin–3–il)isoindolin–1,3–diona 2–(dietilamino)

2–(1–(2–hidroxietil)–2,6–dioxopiperidin–3–il)isoindolin–1,3–diona bromoacetato (409 mg) se disolvió en DMF (10 ml). Se añadió polvo de carbonato potásico (800 mg). La solución de dietilamina (0.4 ml) se añadió por goteo mientras se agitaba. La mezcla de reacción se agitó durante 24 horas a temperatura ambiente. El solvente y la dietilamina residual se eliminaron por evaporación rotatoria al vacío. La mezcla sólida resultante se sometió a cromatografía de columna en gel de sílice (eluida con éter acético: éter de petróleo =2:1) y después se obtuvo un sólido blanco (128 mg). ^1H NMR (CDCl_3 , ppm) δ 7.87–7.90 (m, 2H), 7.76–7.79 (m, 2H), 4.97–5.04 (m, 1H), 4.28–4.33 (m, 2H), 4.08–4.16 (m, 2H), 3.30 (s, 2H), 2.97–3.02 (m, 1H), 2.76–2.85 (m, 2H), 2.61–2.68 (m, 4H), 2.10–2.14 (m, 1H), 1.02–1.06 (m, 6H). MS (m/e): 416 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Ejemplo 10

2–(1–(2–hidroxietil)–2,6–dioxopiperidin–3–il)isoindolin–1,3–diona 2–(dietilamino)acetato hidrocloreto

El compuesto obtenido del ejemplo 9 (76mg) se disolvió en DCM (10 ml), y una solución al 15% de HCl/metanol (10 ml) se añadió por goteo. El solvente se eliminó por evaporación rotatoria al vacío para proporcionar un sólido blanco (80 mg). La solubilidad de este compuesto en agua fue mayor que 100 mg/ml.

Ejemplo 11

Acetato de 2–(1–(2–hidroxietil)–2,6–dioxopiperidin–3–il)isoindolin–1,3–diona 2–(dimetilamino)

El compuesto del título se obtuvo por el método descrito en el ejemplo 9 con dimetilamina en lugar de dietilamina. ^1H NMR (CDCl_3 , ppm) δ 7.87–7.90 (m, 2H), 7.76–7.79 (m, 2H), 4.97–5.08 (m, 1H), 4.28–4.33 (m, 2H), 4.08–4.16 (m, 2H), 3.30 (s, 2H), 2.97–3.02 (m, 1H), 2.76–2.85 (m, 2H), 2.31 (s, 6H), 2.10–2.14 (m, 1H).

Ejemplo 12

2-(1-(2-hidroxietil)-2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolin-1,3-diona 2-(dimetilamino)acetato hidrocloreto

- 5 El compuesto del título se obtuvo por el método descrito en el ejemplo diez con el compuesto del título del ejemplo 11 como un material de partida. La solubilidad del compuesto del título de este ejemplo fue mayor que 100 mg/ml en agua.

Ejemplo 13

- 10 Acetato 2-(1-(2-hidroxietil)-2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolin-1,3-diona 2-(1-piperidil)

El compuesto del título se obtuvo por el método descrito en el ejemplo 9 con piperidina en lugar de dietilamina. ¹H NMR (CDCl₃, ppm) δ 7.87–7.90 (m, 2H), 7.76–7.79 (m, 2H), 4.97–5.08 (m, 1H), 4.28–4.33 (m, 2H), 4.08–4.16 (m, 2H), 3.30 (s, 2H), 2.97–3.02 (m, 1H), 2.76–2.85 (m, 2H), 2.31 (s, 6H), 2.10–2.14 (m, 1H).

- 15 Ejemplo 14

2-(1-(2-hidroxietil)-2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolin-1,3-diona 2-(1-piperidil)acetato hidrocloreto

- 20 El compuesto del título se obtuvo por el método descrito en el ejemplo 10 con el compuesto del título del ejemplo 13 como un material de partida. La solubilidad del compuesto del título de este ejemplo en agua fue de más de 100 mg/l.

Ejemplo 15

- 25 2-(1-(2-hidroxietil)-2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolin-1,3-diona (S)-2-(dietilamino)-3-metilbutanoato

2-(1-(2-hidroxietil)-2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolin-1,3-diona (S)-2-amino-3-metilbutanoato (92 mg) se disolvió en acetonitrilo (18 ml). se añadió yoduro de etilo (74 mg). La mezcla se agitó a 80°C y se dejó reaccionar durante la noche. El solvente se eliminó por evaporación rotatoria al vacío. El sólido blanco (30 mg) se obtuvo después que el producto crudo se purificó por columna de gel de sílice (eluido con éter acético: éter de petróleo = 1:1). ¹H NMR (CDCl₃, ppm) δ 7.86–7.90 (m, 2H), 7.76–7.79 (m, 2H), 4.97–5.08 (m, 1H), 4.38–4.43 (m, 1H), 4.05–4.30 (m, 3H), 3.15–3.25 (m, 1H), 2.95–3.05 (m, 1H), 2.80–2.95 (m, 2H), 2.45–2.58 (m, 4H), 2.10–2.20 (m, 1H), 1.90–2.10 (m, 2H), 1.00–1.20 (m, 7H), 0.95–0.98 (m, 3H), 0.87–0.91 (m, 3H).

- 35 Ejemplo 16

2-(1-(2-hidroxietil)-2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolin-1,3-diona N-terc-butoxicarbonil-(S)-2-pirrolidinacarboxilato

- 40 Ácido (S)-1-(terc-butoxicarbonil)pirrolidina-2-carboxílico (374 mg) y 2-(1-(2-hidroxietil)-2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolina-1,3-diona (500 mg) se disolvieron en DCM (30 ml). La mezcla se agitó en un agitador magnético a temperatura ambiente. DCC (350 mg) y DMAP (25 mg) se añadieron en una porción y la mezcla se dejó reaccionar durante la noche. La mezcla se filtró después para eliminar la diciclohexilurea. La torta del filtro se lavó varias veces con DCM, y los filtrados se combinaron. Los filtrados se secaron sobre sulfato magnésico anhidro y se filtraron. El solvente se eliminó por evaporación rotatoria al vacío. El sólido blanco (658 mg) se obtuvo después que el producto crudo se purificó por cromatografía de columna en gel de sílice (eluido con cloroformo: acetona = 9:2).

Ejemplo 17

2-(1-(2-hidroxietil)-2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolin-1,3-diona (S)-2-pirrolidinacarboxilato

- 50 El compuesto obtenido en el ejemplo 16 (658 mg) se disolvió en solución al 25% de TFA/DCM (10 ml). La mezcla se agitó en un agitador magnético por 4 h a temperatura ambiente. DCM y la mayor parte del TFA se eliminaron por evaporación rotatoria al vacío. La espuma obtenida se disolvió en DCM (50 ml). La mezcla resultante se lavó con solución saturada de bicarbonato sódico y salmuera, se secó sobre sulfato magnésico anhidro, y se filtró. El sólido obtenido (380 mg) se secó al vacío. ¹H NMR (CDCl₃, ppm) δ 8.0–8.1 (m, 2H), 7.90–8.00 (m, 2H), 5.20–5.28 (m, 1H), 4.59–4.62 (m, 1H), 4.30–4.55 (m, 2H), 4.00–4.30 (m, 2H), 3.70–3.85 (m, 1H), 3.40–3.65 (m, 2H), 2.90–3.12 (m, 2H), 2.70–2.90 (m, 1H), 2.30–2.50 (m, 1H), 2.00–2.20 (m, 4H)

Ejemplo 18

- 60 2-(1-(2-hidroxietil)-2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolin-1,3-diona (S)-2-(nicotinamido)-3-metilbutanoato

2-(1-(2-hidroxietil)-2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolin-1,3-diona (S)-2-amino-3-metilbutanoato (200 mg) y 2,5-

dioxopirrolidinil nicotinato (120 mg) se disolvieron en DCM (20 ml). La mezcla se agitó en un agitador magnético a temperatura ambiente. Trietilamina (1 ml) se añadió en una porción y la mezcla se dejó reaccionar durante la noche. La mezcla de reacción se vertió después en DCM (30 ml), se lavó con solución saturada de bicarbonato sódico tres veces (30 ml/lavado) y salmuera (30 ml), se secó con sulfato magnésico anhidro, y se filtró. El solvente se eliminó por evaporación rotatoria al vacío. El producto crudo se purificó por cromatografía de columna en gel de sílice (eluido con cloroformo: acetona =5:2) para producir el compuesto del título (239 mg) puro. ¹H NMR (CDCl₃, ppm) δ 9.04 (d, 1H, J=11.2Hz), 8.72 (s, 1H), 8.13 (d, 1H, J=8.0Hz), 7.87–7.90 (m, 2H), 7.76–7.78 (m, 2H), 7.41 (dd, 1H, J=8.0, 11.2Hz), 6.73 (d, 1H, J=9.6Hz), 5.86–5.98 (m, 2H), 5.05–5.08 (m, 1H), 3.00–3.15 (m, 1H), 2.80–2.95 (m, 2H), 2.12–2.28 (m, 1H), 2.10–2.20 (m, 2H), 0.97–1.05 (m, 3H), 0.85–0.88 (m, 3H).

Ejemplo 19

2–(1–(2–hidroxietil)–2,6–dioxopiperidin–3–il)isoindolin–1,3–diona (S)–2–amino–3–fenilpropanoato

1) 2–(1–(2–hidroxietil)–2,6–dioxopiperidin–3–il)isoindolin–1,3–diona (S)–2–(terc–butoxicarbonilamino)–3–fenilpropanoato

Ácido 2–(S)–Boc–amino–3–fenilpropanoico (265mg) y 2–(1–(2–hidroxietil)–2,6–dioxopiperidin–3–il)isoindolina–1,3–diona (302mg) se disolvieron en DCM (50 ml). La mezcla se agitó en un agitador magnético a temperatura ambiente. DCC (227 mg) y DMAP (20 mg) se añadieron en una porción y la mezcla se dejó reaccionar durante la noche. La dicitohexilurea se filtró. La torta del filtro se lavó con DCM varias veces. Los filtrados se combinaron, se lavaron con salmuera tres veces (30 ml/lavado), se secaron sobre sulfato magnésico anhidro, y se filtraron. El solvente se eliminó por evaporación rotatoria al vacío. El producto crudo se purificó por cromatografía de columna en gel de sílice (eluido con diclorometano: acetona =5:2) para producir 522 mg del compuesto del título puro.

2) 2–(1–(2–hidroxietil)–2,6–dioxopiperidin–3–il)isoindolin–1,3–diona (S)–2–amino–3–fenilpropanoato

2–(1–(2–hidroxietil)–2,6–dioxopiperidin–3–il)isoindolin–1,3–diona (S)–2–(terc–butoxicarbonilamino)–3–fenilpropanoato (100 mg) se disolvió en 25% TFA/DCM (10 ml) y se agitó en un agitador magnético a temperatura ambiente. La mezcla se dejó reaccionar por 4 h. DCM y la mayor parte del TFA se eliminaron por evaporación rotatoria al vacío. La espuma obtenida se disolvió en DCM (50 ml). La mezcla se lavó con bicarbonato sódico saturado y salmuera, se secó sobre sulfato magnésico anhidro, y se filtró. 52 mg de un sólido se obtuvo después del secado al vacío. ¹H NMR (CDCl₃, ppm) δ 7.80–7.90 (m, 2H), 7.70–7.80 (m, 2H), 7.10–7.35 (m, 5H), 4.95–5.12 (m, 1H), 4.35–4.45 (m, 1H), 4.15–4.25 (m, 2H), 4.00–4.15 (m, 1H), 3.65–3.72 (m, 1H), 2.95–3.10 (m, 2H), 2.75–2.90 (m, 3H), 2.12–2.20 (m, 1H).

Ejemplo 20

2–(1–(2–hidroxietil)–2,6–dioxopiperidin–3–il)isoindolin–1,3–diona nicotinato

El compuesto del título se obtuvo por el método descrito en el ejemplo 19 con ácido nicotínico en lugar de (S)–2–(terc–butoxicarbonilamino)–3–fenilpropanoato. ¹H NMR (CDCl₃, ppm) δ 9.2(s, 1H), 8.78 (d, 1H, J=4.0Hz), 8.29 (d, 1H, J=8.0Hz), 7.87–7.90 (m, 2H), 7.75–7.78 (m, 2H), 7.41 (dd, 1H, J=4.0, 8.0Hz), 4.97–5.08 (m, 1H), 4.28–4.33 (m, 2H), 4.08–4.16 (m, 2H), 3.30 (s, 2H), 2.97–3.02 (m, 1H), 2.76–2.85 (m, 2H), 2.31 (s, 6H), 2.10–2.14 (m, 1H).

Ejemplo 21

2–(1–(2–hidroxietil)–2,6–dioxopiperidin–3–il)isoindolin–1,3–diona N–etil–(S)–2–pirrolidinacarboxilato

El compuesto del título se obtuvo por el método de preparación descrito en el ejemplo 15 con 2–(1–(2–hidroxietil)–2,6–dioxopiperidin–3–il)isoindolin–1,3–diona (S)–2–pirrolidinacarboxilato en lugar de 2–(1–(2–hidroxietil)–2,6–dioxopiperidin–3–il)isoindolin–1,3–diona (S)–2–amino–3–metilbutanoato.

Ejemplo 22

2–(1–(4–hidroxibutil)–2,6–dioxopiperidin–3–il)isoindolina–1,3–diona

El compuesto del título se obtuvo por el método de preparación descrito en el ejemplo 1 por la reacción de 2–(2,6–dioxopiperidin–3–il)isoindolina–1,3–diona y 4–clorobutanol. ¹H NMR (CDCl₃, ppm) δ 7.88–7.91 (m, 2H), 7.76–7.78 (m, 2H), 4.95–5.05 (m, 1H), 3.82–3.88 (m, 2H), 3.53–3.60 (m, 2H), 2.94–3.02 (m, 1H), 2.72–2.86 (m, 2H), 2.9–2.20 (m, 1H), 1.64–1.88 (m, 4H).

Ejemplo 23

2-(1-(4-hidroxibutil)-2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolin-1,3-diona nicotinato

- 5 El compuesto del título se obtuvo por el método descrito en el ejemplo 19 en una reacción de ácido nicotínico y 2-(1-(4-hidroxibutil)-2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolina-1,3-diona. MS (m/e): 436 (M+H).

Ejemplo 24

- 10 2-(1-(2-hidroxietil)-2,6-dioxopiperidin-3-il)-4-nitroisoindolina-1,3-diona

El compuesto del título se obtuvo por el método descrito en el ejemplo 1 en una reacción de 4-nitro-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolina-1,3-diona y cloroetanol. MS (m/e): 347.

- 15 Ejemplo 25

2-(1-(2-metoxietil)-2,6-dioxopiperidin-3-il)-4-nitroisoindolina-1,3-diona

- 20 El compuesto del título se obtuvo por el método descrito en el ejemplo 1 en una reacción de 4-nitro-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolina-1,3-diona y 2-metoxietil 4-metilbencenosulfonato. MS (m/e): 361.

Ejemplo 26

- 25 4-amino-2-(1-(2-hidroxietil)-2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolina-1,3-diona

10% Pd/C (30 mg) se añadió a una solución THF de 2-(1-(2-hidroxietil)-2,6-dioxopiperidin-3-il)-4-nitroisoindolina-1,3-diona (150 mg). El recipiente de reacción se presurizó con gas hidrógeno a 5 veces la presión atmosférica. Después de un tiempo de reacción de 6 h, el catalizador se filtró y el solvente se eliminó por evaporación rotatoria al vacío produciendo 138 mg de un sólido amarillo claro. MS (m/e): 317.

- 30 Ejemplo 27

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

- 35 10% Pd/C (50 mg) se añadió a una solución THF de 2-(1-(2-metoxietil)-2,6-dioxopiperidin-3-il)-4-nitroisoindolina-1,3-diona (260 mg). El recipiente de reacción se presurizó con gas hidrógeno a 5 veces la presión atmosférica. Después de un tiempo de reacción de 6 h, el catalizador se filtró y el solvente se eliminó por evaporación rotatoria al vacío produciendo 218 mg de un sólido amarillo claro. MS (m/e): 332 (M+H⁺).

- 40 Ejemplo 28

N-(2-(1-(2-metoxietil)-2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-7-il)acetamida

- 45 Anhídrido acético (0.5 ml) y DMAP (3 mg) se añadieron a una solución THF de 4-amino-2-(1-(2-metoxietil)-2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolina-1,3-diona (50mg). La mezcla de reacción se dejó reaccionar por 8 h a temperatura ambiente. Después, se añadió DCM (15 ml) y los solventes se eliminaron por evaporación rotatoria al vacío. El residuo se lavó con 0.5 N ácido clorhídrico acuoso, bicarbonato sódico saturado, y salmuera, se secó sobre sulfato magnésico anhidro, y se filtró. Se obtuvo un sólido blanco pálido (38 mg) después de la eliminación del solvente por evaporación rotatoria al vacío. MS (m/e): 374 (M+H).

- 50 Ejemplo 29

4-(dimetilamino)-2-(1-(2-metoxietil)-2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolina-1,3-diona

- 55 Yoduro de metilo (0.1 ml) y polvo de carbonato potásico (300 mg) se añadieron a una solución DMF de 4-amino-2-(1-(2-metoxietil)-2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolina-1,3-diona (50mg). La mezcla de reacción se agitó por 48 h a temperatura ambiente. Después, se añadieron 30 ml de agua para la dilución. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3x20 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron dos veces con agua y una vez con salmuera, se secaron sobre sulfato magnésico anhidro y se filtraron. Un producto crudo se obtuvo por evaporación rotatoria al vacío y se purificó posteriormente por cromatografía de columna en gel de sílice (eluido con eluato de éter acético: éter de petróleo =2:1) para producir 32 mg del producto puro. MS (m/e): 360 (M+H⁺).
- 60

Ejemplo 30

4-fluoro-2-(1-(2-metoxietil)-2,6-dioxopiperidin-3-il)-isoindolina-1,3-diona

- 5 El compuesto del título se obtuvo por el método descrito en el ejemplo 1 en la reacción de 4-fluoro-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolina-1,3-diona y 2-metoxietil 4-metilbencenosulfonato. MS (m/e): 333.

Ejemplo 31

- 10 4,5,6,7-tetrafluoro-2-(1-(2-metoxietil)-2,6-dioxopiperidin-3-il)-isoindolina-1,3-diona

El compuesto del título se obtuvo por el método descrito en el ejemplo 1 por la reacción de 4,5,6,7-tetrafluoro-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolina-1,3-diona y 2-metoxietil 4-metilbencenosulfonato. MS (m/e): 387.

- 15 Ejemplo 32

2-(1-(4-(4-metilbenceno)sulfoniloxibutil)-2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolin-1,3-diona

- 20 2-(1-(4-hidroxibutil)-2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolina-1,3-diona se disolvió en piridina a la cual se añadió previamente p-toluensulfonil cloruro. La mezcla reaccionó a 50°C por 18 horas. El solvente se eliminó por evaporación rotatoria al vacío. Después, se añadieron 30 ml de solución saturada de bicarbonato sódico al residuo. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (3x20 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron dos veces con agua y una vez con salmuera, se secaron sobre sulfato magnésico anhidro, y se filtraron. El producto crudo obtenido después de la evaporación rotatoria al vacío se usó directamente en el siguiente ejemplo.

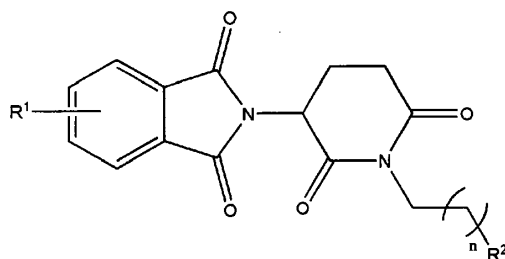
- 25 Ejemplo 33

2-(1-(4-(dietilamino)butil)-2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolina-1,3-diona

- 30 El compuesto del título se obtuvo por el método descrito en el ejemplo 9 en la reacción de 2-(1-(4-(4-metilbenceno)sulfoniloxibutil)-2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolin-1,3-diona, y dietilamina. MS (m/e): 386(M+H).

REIVINDICACIONES

1. Un derivado de piperidina-2,6-diona, o sales orgánicas o inorgánicas de este, el derivado es de la fórmula general (I),



(I),

en donde

n es 1, 2, 3, 4, 5 o 6;

R¹ representa de uno a cuatro de los mismos o diferentes sustituyentes seleccionados de F, Cl, Br, C₁₋₄alquilo, OH, OC₁₋₄ alquilo, NO₂, NHC(O)C₁₋₄ alquilo, NH₂, NH(C₁₋₄ alquilo), N(C₁₋₄ alquilo)₂;

R² representa OR³, NR³R⁴, N(R³)COR⁴, O₂CR⁵

R³ y R⁴ representan independientemente en cada aparición H o C₁₋₄ alquilo;

R⁵ representa CHR⁶NR⁷R⁸, CHR⁶NR⁹C(O)CHR¹⁰NR⁷R⁸, W o CHR⁶NR⁹C(O)W;

R⁶, R⁷, R⁸ representan independientemente en cada aparición H, o C₁₋₄alquilo;

R⁷ y R⁸ representan independientemente en cada aparición H, o C₁₋₄alquilo, o R⁷ y R⁸ tomados juntos representan 1,3-propileno, 1,4-butileno, 1,5-pentileno, o 1,6-hexileno; opcionalmente sustituido por OH, COOH, C(O)NH₂, NHC(O)R¹³

NH₂, NHR¹⁴, NR¹⁵R¹⁶, NHC(O)NH₂, NHC(NH)NH₂, OR¹⁷, SR¹⁸, fenilo, o fenilo sustituido; R¹³, R¹⁴, R¹⁵, R¹⁶, R¹⁷ y R¹⁸

representan independientemente en cada aparición H, o C₁₋₄alquilo; y

W representa un heterociclo saturado o insaturado de cuatro miembros, cinco miembros, seis miembros, siete miembros, ocho miembros.

2. Un derivado de piperidina-2,6-diona, o sales orgánicas o inorgánicas de este seleccionado de:

1) 2-(1-(2-hidroxietil)-2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolina-1,3-diona;

2) 2-(1-(4-hidroxibutil)-2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolina-1,3-diona;

3) 2-(1-(2-hidroxietil)-2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolin-1,3-diona 2-(dimetilamino) acetato;

4) 2-(1-(2-hidroxietil)-2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolin-1,3-diona 2-(dietilamino) acetato;

5) 2-(1-(2-hidroxietil)-2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolin-1,3-diona 2-(1-piperidil) acetato;

6) 2-(1-(2-hidroxietil)-2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolin-1,3-diona 2-aminoacetato;

7) 2-(1-(2-hidroxietil)-2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolin-1,3-diona (S)-2-aminopropanoato;

8) 2-(1-(2-hidroxietil)-2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolin-1,3-diona (S)-2-amino-3-metilbutanoato;

9) 2-(1-(2-hidroxietil)-2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolin-1,3-diona (S)-2-pirrolidinacarboxilato;

10) 2-(1-(2-hidroxietil)-2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolin-1,3-diona (S)-2-(2-dietilaminoacetamido) propanoato;

11) 2-(1-(2-hidroxietil)-2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolin-1,3-diona (S)-2-(2-dietilaminoacetamido)-3-metilbutanoato;

12) 2-(1-(2-hidroxietil)-2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolin-1,3-diona (S)-2-amino-3-fenilpropanoato;

13) 2-(1-(4-hidroxibutil)-2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolin-1,3-diona 2-(dietilamino) acetato;

14) 2-(1-(2-hidroxietil)-2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolin-1,3-diona nicotinato;

15) 2-(1-(2-hidroxietil)-2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolin-1,3-diona isonicotinato;

16) 2-(1-(2-hidroxietil)-2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolin-1,3-diona N-etil-(S)-2-pirrolidinacarboxilato;

17) 2-(1-(2-hidroxietil)-2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolin-1,3-diona (S)-2-(terc-butoxicarbonilamino)-3-metilbutanoato;

18) 2-(1-(2-hidroxietil)-2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolin-1,3-diona (S)-2-(2-bromoacetamido)-3-metilbutanoato;

19) 2-(1-(2-hidroxietil)-2,6-dioxopiperidin-3-il) isoindolin-1,3-diona (S)-2-(2-dietilaminoacetamido)-3-metilbutanoato;

20) 2-(1-(2-hidroxietil)-2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolin-1,3-diona (S)-2-(2-dietilaminoacetamido)-3-metilbutanoato hidrocloreto;

21) 2-(1-(2-hidroxietil)-2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolin-1,3-diona bromoacetato;

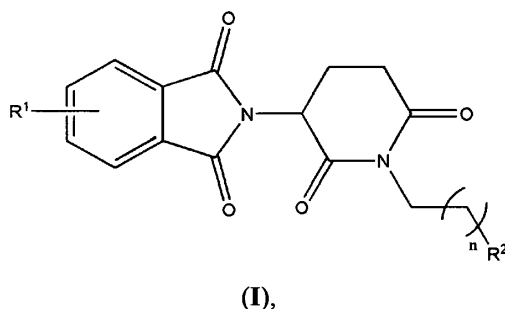
22) 2-(1-(2-hidroxietil)-2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolin-1,3-diona 2-(dietilamino) acetato hidrocloreto;

23) 2-(1-(2-hidroxietil)-2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolin-1,3-diona 2-(dimetilamino) acetato hidrocloreto;

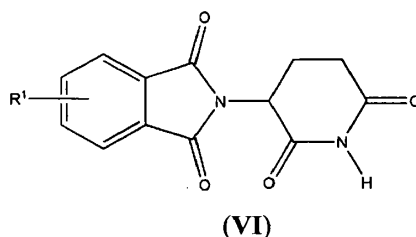
24) 2-(1-(2-hidroxietil)-2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolin-1,3-diona 2-(1-piperidil) acetato hidrocloreto;

25) 2-(1-(2-hidroxietil)-2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolin-1,3-diona (S)-2-(dietilamino)-3-metilbutanoato;

- 26) 2-(1-(2-hidroxietil)-2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolin-1,3-diona N-tert-butoxicarbonil-(S)-2-pirrolidinacarboxilato;
 27) 2-(1-(2-hidroxietil)-2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolin-1,3-diona (S)-2-(nicotinamido)-3-metilbutanoato;
 28) 2-(1-(2-hidroxietil)-2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolin-1,3-diona N-etil-(S)-2-pirrolidinacarboxilato;
 29) 2-(1-(4-hidroxibutil)-2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolin-1,3-diona nicotinato;
 5 30) 2-(1-(4-(4-metilbenceno) sulfoniloxibutil)-2,6-dioxopiperidin-3-il) isoindolin-1,3-diona; o
 31) 2-(1-(4-(dietilamino)butil)-2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolina-1,3-diona.
3. El derivado de piperidina-2,6-diona de la reivindicación 1, en donde n es 1, 2, o 3.
- 10 4. El derivado de piperidina-2,6-diona de la reivindicación 1, en donde R¹ representa de uno a cuatro de los mismos o diferentes sustituyentes seleccionados de F, NO₂, NH₂, NHCH₃, NHCH₂CH₃, N(CH₃)₂, N(CH₂CH₃)₂, -NHCOCH₃.
5. El derivado de piperidina-2,6-diona de la reivindicación 1, en donde R² representa OH, OCH₃, OCH₂CH₃,
 15 OCH₂CH₂CH₃, OCH(CH₃)₂, NH₂, NHCH₃, NHCH₂CH₃, N(CH₃)₂, or N(CH₂CH₃)₂.
6. El derivado de piperidina-2,6-diona de la reivindicación 1, en donde
 R² representa O₂CCHR⁶NR⁷R⁸ or O₂CCHR⁶NR⁹C(O)CHR¹⁰NR⁷R⁸;
 R⁶, R⁹, y R¹⁰ independientemente y en cada aparición representan H, o C₁₋₄ alquilo; y
 20 R⁷ y R⁸ representan independientemente en cada aparición H, o C₁₋₄alquilo, o R⁷ y R⁸ tomados juntos representan 1,3-propileno, 1,4-butileno, o 1,5-pentileno, o 1,6-hexileno; opcionalmente sustituido por OH, COOH, C(O)NH₂, NHC(O)R¹³, NH₂, NHR¹⁴, NR¹⁵R¹⁶, NHC(O)NH₂, NHC(NH)NH₂, OR¹⁷, SR¹⁸, fenilo, o fenilo sustituido.
7. El derivado de piperidina-2,6-diona de la reivindicación 1, en donde
 25 R² representa O₂CW o O₂CCHR⁶NR⁹C(O)W;
 R⁶ y R⁹ independientemente y en cada aparición representan H, o C₁₋₄alquilo; y
 W representa 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, pirrolidinil, o pirrolidinil sustituido.
8. Un método para la preparación de un derivado de piperidina-2,6-diona de la fórmula general (I)
- 30



que comprende reaccionar un compuesto de la fórmula (VI)



35

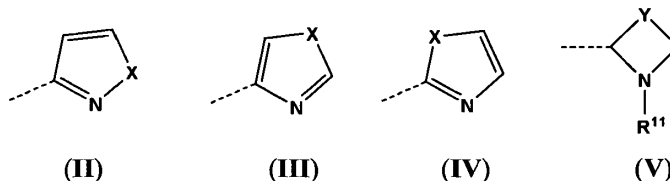
con un compuesto de la fórmula Z-CH₂(CH₂)_n-R² en presencia de una base en donde n es 1, 2, 3, 4, 5 o 6;

- 40 R¹ representa de uno a cuatro de los mismos o diferentes sustituyentes seleccionados de F, Cl, Br, C₁₋₄alquilo, OH, OC₁₋₄alquilo, NO₂, NHC(O)C₁₋₄alquilo, o N(C₁₋₄ alquilo)₂;
 R² representa OR³, NR³R⁴, N(R³)COR⁴, o O₂CR⁵;
 R³ y R⁴ representan independientemente en cada aparición H o C₁₋₄alquilo;
 R⁵ representa CHR⁶NR⁷R⁸, CHR⁶NR⁹C(O)CHR¹⁰NR⁷R⁸, W o CHR⁶NR⁹C(O)W;
 R⁶, R⁹, R¹⁰ representan independientemente en cada aparición H, o C₁₋₄alquilo;

R^7 y R^8 representan independientemente en cada aparición H, o C_{1-4} alquilo; o R^7 y R^8 tomados juntos representan 1,3-propileno, 1,4-butileno, 1,5-pentileno, o 1,6-hexileno;

W representa un heterociclo saturado o insaturado de cuatro miembros, de cinco miembros, de seis miembros, de siete miembros o de ocho miembros; y Z representa Br, o Cl.

9. El método de acuerdo con la reivindicación 8, en donde W representa 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 2-pirimidinilo, 3-pirimidinilo, 4-pirimidinilo, o heterociclos de la fórmula (II), (III), (IV) o (V);



X representa O, S, o NR^{12} ; Y representa 1,2-etileno, 1,3-propileno, 1,4-butileno, 1,5-pentileno, $-CH_2OCH_2-$, $-CH_2SCH_2-$, o $-CH_2NR^{12}CH_2-$; y R^{11} y R^{12} cada uno independientemente y en cada aparición representan H, o C_{1-4} alquilo.

10. Uso del derivado de piperidina-2,6-diona o las sales orgánicas o inorgánicas de este de acuerdo con la reivindicación 1 o 2 para la fabricación de un medicamento para usar en el tratamiento o curar una enfermedad inflamatoria o infecciosa, enfermedad del sistema inmune, tumores malignos, choque séptico, choque endotóxico, choque hemodinámico, síndrome séptico, lesión de reperfusión post-isquémica, malaria, infección micobacteriana, meningitis, soriasis, insuficiencia cardíaca congestiva, enfermedad fibrótica, caquexia, rechazo inmune al trasplante, cáncer, enfermedad autoinmunitaria, infección oportunista en SIDA, artritis reumatoide (RA), hepatitis, nefritis, o espondilitis reumatoide.

11. El uso de la reivindicación 10, en donde el derivado de piperidina-2,6-diona o sus sales orgánicas o inorgánicas de acuerdo con la reivindicación 1 o 2 se administran como los ingredientes farmacéuticos activos por un modo de administración seleccionado de gastrointestinal, oral, intravenoso, abdominal, dérmico, intramuscular, nasal, ocular, pulmonar, anal, vaginal, o transdérmico.

12. El uso de la reivindicación 10, en donde el derivado de piperidina-2,6-diona o sus sales orgánicas o inorgánicas de acuerdo con la reivindicación 1 o 2 se administran como los ingredientes farmacéuticos activos en combinación con otros compuestos farmacéuticos activos.