

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 430 545**

51 Int. Cl.:

C07D 401/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.06.2006 E 11175056 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.08.2013 EP 2380887**

54 Título: **Procedimientos para la preparación de compuestos de 4-amino-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolina-1,3-diona**

30 Prioridad:

30.06.2005 US 696224 P

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

21.11.2013

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**MULLER, GEORGE W.;
SAINDANE, MANOHAR T.;
GE, CHUANSHENG y
CHEN, ROGER**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 430 545 T3

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

DESCRIPCIÓN

Procedimientos para la preparación de compuestos de 4-amino-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolina-1,3-diona

La presente invención proporciona procedimientos para la preparación de compuestos útiles para reducir los niveles o la actividad del factor α de necrosis tumoral en los mamíferos. Más específicamente, la invención proporciona procedimientos para la preparación de compuestos de 4-amino-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolina-1,3-diona sin sustituir o sustituida.

La producción excesiva o no regulada del factor α de necrosis tumoral o TNF- α , ha sido implicada en muchas enfermedades. Estas incluyen la endotoxemia y/o el síndrome de shock tóxico (Tracey *et al.*, *Nature* 330, 662-664 (1987) y Hinshaw *et al.*, *Circ. Shock* 30, 279-292 (1990)), caquexia (Dezube *et al.*, *Lancet* 335 (8690), 662 (1990)), y el síndrome de distrés respiratorio del adulto (Millar *et al.*, *Lancet* 2 (8665), 712-714 (1989)). En la bibliografía tal como la Publicación internacional No. WO 98/03502 y Muller *et al.*, *Bioorg. Med Chem. Lett.* 9, 1625-1630 (1999), se ha demostrado que ciertas 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolinas sustituidas reducen los niveles de TNF- α .

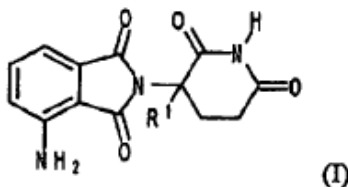
Una isoindol-1,3-diona sustituida que ha demostrado ciertos valores terapéuticos es la 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindol-1,3-diona (THALOMID™). Se ha demostrado que este compuesto es o se cree que es útil en el tratamiento o prevención de una amplia variedad de enfermedades y afecciones que incluyen pero no se limitan a las enfermedades inflamatorias, enfermedades autoinmunes, cánceres, enfermedades cardíacas, enfermedades genéticas, enfermedades alérgicas, osteoporosis y lupus.

Los métodos existentes para sintetizar los compuestos de 4-amino-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindol-1,3-diona sin sustituir y sustituida están descritos en las patentes de Estados Unidos Números 6.395.754 y 5.635.517. Aunque estos métodos son capaces y útiles para preparar los compuestos de 4-amino-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolina-1,3-diona sin sustituir y sustituida, todavía se necesitan métodos mejores o alternativos para su preparación, particularmente a escala de fabricación

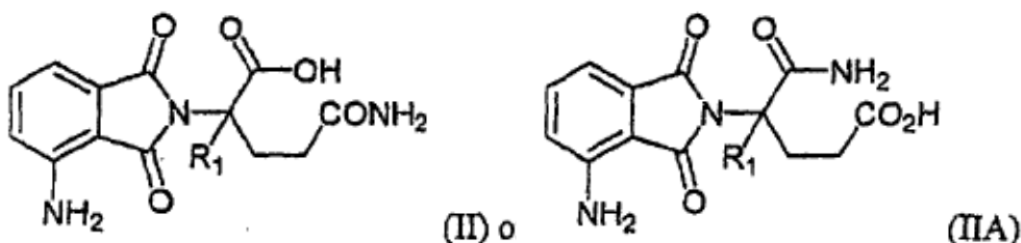
La cita de cualquier referencia anterior no se debe interpretar como una admisión de que tal referencia es técnica anterior a la presente invención.

La presente invención proporciona procedimientos eficientes para la preparación de compuestos de 4-amino-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolina-1,3-diona sin sustituir y sustituida, particularmente la 4-amino-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolina-1,3-diona sin sustituir.

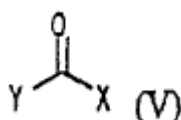
La invención proporciona un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (I):



o una de sus sales, solvatos incluyendo un hidrato, polimorfos o estereoisómeros farmacéuticamente aceptables, en donde el procedimiento comprende la etapa de ciclar un compuesto de fórmula (II) o (IIA):

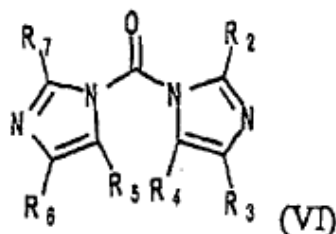


o una sal de los mismos con un agente de ciclación de fórmula (V):



donde R^1 es H, F, bencilo, alquilo (C_1-C_8), alqueno (C_2-C_8) o alquinilo (C_2-C_8); y cada uno de X e Y es independientemente un imidazolilo, bencimidazolilo o benzotriazolilo sustituido o no sustituido. En algunas realizaciones, R^1 de fórmula (I) o (II) es H.

En algunas realizaciones, el agente de ciclación es un compuesto carbonildiimidazol de fórmula (VI):



5 donde cada uno de R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 y R^7 es independientemente H, alquilo, halo, nitro, ciano, acilo, alcoxi, ariloxi, alcoxycarbonilo o alcoximetilo. En una realización particular, el compuesto carbonildiimidazol es 1,1'-carbonildiimidazol (por ejemplo, donde cada uno de R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 y R^7 de la fórmula (VI) es H). En una realización adicional, la razón del compuesto de fórmula (II) a 1,1'-carbonildiimidazol es de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 1:1,2.

En otra realización, la ciclación ocurre en acetonitrilo. En otra realización, la ciclación ocurre en tetrahidrofurano. En una realización adicional, la temperatura de la reacción de ciclación es desde aproximadamente 80°C hasta aproximadamente 87°C. En otra realización, el tiempo de la reacción de ciclación es desde aproximadamente 1 hora hasta aproximadamente 5 horas.

15 Terminología

Como se usa aquí y a menos que se indique otra cosa, el término "halo", "halógeno" o similares significa -F, -Cl, -Br o -I.

20 Como se usa aquí y a menos que se indique otra cosa, el término "alquilo" o "grupo alquilo" significa una cadena hidrocarbonada saturada, monovalente, no ramificada o ramificada. Los ejemplos de grupos alquilo incluyen, pero sin limitarse a ellos, grupos alquilo(C_1-C_8), tales como metilo, etilo, propilo, isopropilo, 2-metil-1-propilo, 2-metil-2-propilo, 2-metil-1-butilo, 3-metil-1-butilo, 2-metil-3-butilo, 2,2-dimetil-1-propilo, 2-metil-1-pentilo, 3-metil-1-pentilo, 4-metil-1-pentilo, 2-metil-2-pentilo, 3-metil-2-pentilo, 4-metil-2-pentilo, 2,2-dimetil-1-butilo, 3,3-dimetil-1-butilo, 2-etil-1-butilo, butilo, isobutilo, t-butilo, pentilo, isopentilo, neopentilo, y hexilo, heptilo, y octilo. Un grupo alquilo puede estar insustituido o sustituido con uno o dos sustituyentes adecuados.

25 Como se usa aquí y a menos que se indique otra cosa, el término "alqueno" o "grupo alqueno" significa una cadena hidrocarbonada monovalente, no ramificada o ramificada que tiene uno o más dobles enlaces en la misma. El doble enlace de un grupo alqueno puede no estar conjugado o estar conjugado con otro grupo insaturado. Los grupos alqueno adecuados incluyen, pero sin limitarse a ellos, grupos alqueno(C_2-C_8), tales como vinilo, alilo, butenilo, pentenilo, hexenilo, butadienilo, pentadienilo, hexadienilo, 2-etilhexenilo, 2-propil-2-butenilo, 4-(2-metil-3-butenilo)-pentenilo. Un grupo alqueno puede estar insustituido o sustituido con uno o dos sustituyentes adecuados.

30 Como se usa aquí y a menos que se indique otra cosa, el término "alquinilo" o "grupo alquinilo" significa una cadena hidrocarbonada monovalente, no ramificada o ramificada que tiene uno o más triples enlaces en la misma. El triple enlace de un grupo alquinilo puede no estar conjugado o estar conjugado con otro grupo insaturado. Los grupos alquinilo adecuados incluyen, pero sin limitarse a ellos, grupos alquinilo(C_2-C_8), tales como etinilo, propinilo, butinilo, pentinilo, hexinilo, metilpropinilo, 4-metil-1-butinilo, 4-propil-2-pentinilo, y 4-butil-2-hexinilo. Un grupo alquinilo puede estar insustituido o sustituido con uno o dos sustituyentes adecuados.

35 Como se usa aquí y a menos que se indique otra cosa, el término "sustituido" utilizado para describir un compuesto o resto químico significa que al menos un átomo de hidrógeno de dicho compuesto o resto químico está reemplazado con un segundo resto químico. El segundo resto químico puede ser cualquier sustituyente adecuado que no anule la utilidad sintética o farmacéutica de los compuestos de la invención o de los intermedios útiles para preparar éstos. Los ejemplos de sustituyentes adecuados incluyen, pero sin limitarse a ellos: alquilo(C_1-C_8); alqueno(C_2-C_8); alquinilo(C_2-C_8); arilo; heteroarilo(C_2-C_5); heterocicloalquilo(C_1-C_6); cicloalquilo(C_3-C_7); O-alquilo(C_1-C_8); O-alqueno(C_2-C_8); O-alquinilo(C_2-C_8); O-arilo; CN; OH; oxo; halo, C(O)OH; COhalo; O(CO)halo; CF₃, N₃; NO₂, NH₂; NH(alquilo(C_1-C_8))); N(alquilo(C_1-C_8))₂; NH(arilo); N(aril)₂; (CO)NH₂; (CO)NH(alquilo(C_1-C_8))); (CO)N(alquilo(C_1-C_8))₂; (CO)NH(arilo); (CO)N(aril)₂; O(CO)NH₂; NHOH; NOH(alquilo(C_1-C_8))); NOH(arilo); O(CO)NH(alquilo(C_1-C_8))); O(CO)N(alquilo(C_1-C_8))₂; O(CO)NH(arilo); O(CO)N(aril)₂; CHO; CO(alquilo(C_1-C_8))); CO(arilo); C(O)O(alquilo(C_1-C_8))); C(O)O(arilo); O(CO)(alquilo(C_1-C_8))); O(CO)(arilo); O(CO)O(alquilo(C_1-C_8))); O(CO)O(arilo); S-alquilo(C_1-C_8); S-alqueno(C_1-C_8); S-alquinilo(C_1-C_8); y S-arilo. Un experto en la técnica puede elegir fácilmente un sustituyente adecuado basado en la estabilidad y actividad farmacológica y sintética del compuesto de la invención.

Como se usa aquí y a menos que se indique otra cosa, una composición que está “sustancialmente libre” de un compuesto significa que la composición contiene menos de aproximadamente 20 % en peso, más preferiblemente menos de aproximadamente 10 % en peso, aún más preferiblemente menos de aproximadamente 5 % en peso, y lo más preferiblemente menos de aproximadamente 3 % en peso del compuesto.

- 5 Como se usa aquí y a menos que se indique otra cosa, el término “estereoquímicamente puro” significa una composición que comprende un estereoisómero de un compuesto y está sustancialmente libre de otros estereoisómeros de dicho compuesto. Por ejemplo, una composición estereoisoméricamente pura de un compuesto que tiene un centro quiral estará sustancialmente libre del enantiómero opuesto del compuesto. Una composición estereoisoméricamente pura de un compuesto que tiene dos centros quirales estará sustancialmente libre de otros diastereoisómeros del compuesto. Un compuesto estereoisoméricamente puro típico comprende más de aproximadamente 80 % en peso de un estereoisómero del compuesto y menos de aproximadamente 20 % en peso de otros estereoisómeros del compuesto, más preferiblemente más de aproximadamente 90 % en peso de un estereoisómero del compuesto y menos de aproximadamente 10 % en peso de los otros estereoisómeros del compuesto, aún más preferiblemente más de aproximadamente 95 % en peso de un estereoisómero del compuesto y menos de aproximadamente 5 % en peso de los otros estereoisómeros del compuesto, y lo más preferiblemente más de aproximadamente 97 % en peso de un estereoisómero del compuesto y menos de aproximadamente 3 % en peso de los otros estereoisómeros del compuesto.

Como se usa aquí y a menos que se indique otra cosa, el término “enantioméricamente puro” significa una composición estereoisoméricamente pura de un compuesto que tiene un centro quiral.

- 20 Como se usa aquí y a menos que se indique otra cosa, el término “racémico” o “racemato” significa aproximadamente 50 % de un enantiómero y aproximadamente 50 % del correspondiente enantiómero con respecto a todos los centros quirales de la molécula. La invención engloba todas las mezclas enantioméricamente puras, enantioméricamente enriquecidas, diaestereoisoméricamente puras, diaestereoisoméricamente enriquecidas, y las mezclas racémicas de los compuestos de la invención.

- 25 Como se usa aquí y a menos que se indique otra cosa, el término “procedimiento o procedimientos de la invención” o “procedimiento o procedimientos de preparación” o “procedimiento o procedimientos para la preparación” se refiere a los métodos descritos aquí que son útiles para preparar un compuesto de la invención. Las modificaciones de los métodos descritos aquí (p. ej., materiales de partida, reactivos, grupos protectores, disolventes, temperaturas, tiempos de reacción, purificación) están también englobados en la presente invención.

- 30 Como se usa aquí y a menos que se indique otra cosa, el término “añadir”, “hacer reaccionar” o similares significa poner en contacto un reactante, reactivo, disolvente, catalizador, grupo reactivo o similares con otro reactante, reactivo, disolvente, catalizador, grupo reactivo o similares. Los reactantes, reactivos, disolventes, catalizadores, grupo reactivo o similares se pueden añadir individualmente, simultáneamente o por separado y se pueden añadir en cualquier orden. Se pueden añadir en presencia o ausencia de calor y se pueden añadir opcionalmente en una atmósfera inerte. “Reaccionar” se puede referir a la formación o reacción intramolecular *in situ* cuando los grupos reactivos están en la misma molécula.

- 40 Como se usa aquí y a menos que se indique otra cosa, una reacción que es “sustancialmente completa” o que se lleva hasta una “terminación sustancial” significa que la reacción contiene más de aproximadamente 80 % de rendimiento en porcentaje, más preferiblemente más de aproximadamente 90 % de rendimiento en porcentaje, aún más preferiblemente más de aproximadamente 95 % de rendimiento en porcentaje, y lo más preferiblemente más de aproximadamente 97 % de rendimiento en porcentaje del producto deseado.

- 45 Como se usa aquí y a menos que se indique otra cosa, el término “sal farmacéuticamente aceptable” incluye, pero no se limita a, sales de grupos ácidos o básicos que pueden estar presentes en los compuestos de la invención. Los compuestos de la invención que son de naturaleza básica son capaces de formar una amplia variedad de sales con diferentes ácidos inorgánicos y orgánicos. Los ácidos que se pueden usar para preparar sales farmacéuticamente aceptables de tales compuestos básicos son los que forman sales que comprenden aniones farmacológicamente aceptables incluyendo, pero sin limitarse a ellos, acetato, bencenosulfonato, benzoato, bicarbonato, bitartrato, bromuro, camsilato, carbonato, cloruro, bromuro, yoduro, citrato, dihidrocloruro, edetato, edisilato, estolato, esilato, fumarato, gluceptato, gluconato, glutamato, glicolilarsanilato, hexilresorcinato, hidrabamina, hidroxinaftoato, isetionato, lactato, lactobionato, malato, maleato, mandelato, mesilato, metilsulfato, muscato, napsilato, nitrato, pantotenato, fosfato/difosfato, poligalacturonato, salicilato, estearato, succinato, sulfato, tannato, tartrato, teoclato, trietilyoduro, y pamoato. Los compuestos de la invención que incluyen un grupo amino pueden formar también sales farmacéuticamente aceptables con diferentes aminoácidos, en adición a los ácidos mencionados antes. Los compuestos de la invención que son de naturaleza ácida son capaces de formar sales básicas con diferentes cationes farmacológicamente aceptables. Ejemplos no limitantes de tales sales incluyen sales de metales alcalinos o de metales alcalino-térreos y, particularmente, sales de calcio, magnesio, sodio, litio, cinc, potasio, y hierro.

Como se usa aquí y a menos que se indique otra cosa, el término “hidrato” significa un compuesto de la presente invención o una de sus sales, que incluye además una cantidad estequiométrica o no estequiométrica de agua ligada por fuerzas intermoleculares no covalentes.

Como se usa aquí y a menos que se indique otra cosa, el término “solvato” significa un solvato formado a partir de la asociación de una o más moléculas de disolvente a un compuesto de la presente invención. El término “solvato” incluye los hidratos (p. ej., mono-hidrato, dihidrato, trihidrato, tetrahidrato, y similares).

5 Como se usa aquí y a menos que se indique otra cosa, el término “polimorfo” significa las formas sólidas cristalinas de un compuesto de la presente invención o de un complejo del mismo. Diferentes polimorfos del mismo compuesto pueden presentar diferentes propiedades físicas, químicas y/o espectroscópicas.

10 Como se usa aquí y a menos que se indique otra cosa, la frase “enfermedades o condiciones relacionadas con un nivel o actividad de TNF- α anormalmente altos” significa enfermedades o condiciones que no deberían presentar, soportar ni causar síntomas si el nivel o actividad de TNF- α fueran más bajos, o enfermedades o condiciones que se pueden prevenir o tratar reduciendo el nivel o actividad de TNF- α .

Como se usan aquí y a menos que se especifique otra cosa, los términos “tratar,” y “tratamiento” contemplan una acción que tiene lugar cuando un paciente sufre la enfermedad o trastorno especificado, que reduce la gravedad o los síntomas de la enfermedad o trastorno o retrasa o hace más lento el progreso o los síntomas de la enfermedad o trastorno.

15 Los acrónimos o símbolos para grupos o reactivos tienen la siguiente definición: HPLC = cromatografía de líquidos de alta resolución, CH₃CN = acetonitrilo; DMF = dimetilformamida, DMSO = dimetilsulfóxido, THF = tetrahidrofurano, CH₂Cl₂ = cloruro de metileno y CDI = 1,1'-carbonildiimidazol.

20 Si hay una discrepancia entre una estructura representada y un nombre dado a dicha estructura, se debe conceder más peso a la estructura representada. Además, si no se indica la estereoquímica de una estructura o de una porción de la misma, p. ej., con líneas marcadas o de puntos, se debe interpretar que la estructura o porción de la misma engloba todos sus estereoisómeros.

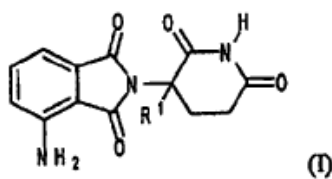
La invención se debe entender más completamente con referencia a la siguiente descripción detallada y ejemplos ilustrativos, que se pretende que sean ejemplos de realizaciones no limitantes de la invención.

Procedimientos de la invención

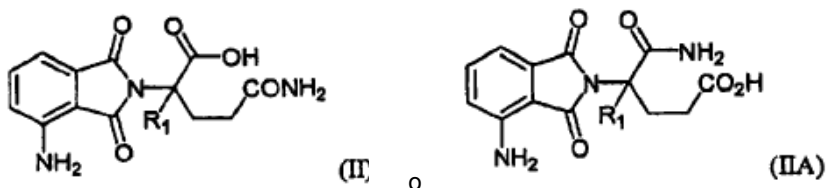
25 La presente invención proporciona procedimientos de preparación de compuestos de la 4-amino-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolina-1,3-diona sin sustituir y sustituida. En general, los procedimientos de la presente invención pueden englobar medios mejores o eficientes para la producción a gran escala o producción comercial de los compuestos de 4-amino-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolina-1,3-diona sin sustituir y sustituida.

30 Los compuestos de 4-amino-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolina-1,3-diona sin sustituir y sustituida se pueden usar para preparar composiciones farmacéuticas y/o formas farmacéuticas para tratar una amplia variedad de enfermedades y condiciones que incluyen, pero sin limitarse a ellas, enfermedades inflamatorias, enfermedades autoinmunes, cánceres, enfermedades cardíacas, enfermedades genéticas, enfermedades alérgicas, osteoporosis y lupus. En general, las composiciones farmacéuticas pueden comprender al menos uno de los compuestos de 4-amino-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolina-1,3-diona o una de sus sales solvatos, polimorfos o estereoisómeros farmacéuticamente aceptables. Las composiciones farmacéuticas se pueden administrar a pacientes que son
35 tratados de una amplia variedad de enfermedades y condiciones. Opcionalmente, las composiciones farmacéuticas pueden comprender además al menos un vehículo, excipiente, diluyente, un segundo agente activo o una combinación de los mismos. En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticas se usan en la preparación de formas farmacéuticas unitarias individuales. Las formas farmacéuticas unitarias son adecuadas para
40 administración oral, mucosal (p. ej., sublingual, nasal, vaginal, cística, rectal, prepucial, ocular, bucal o auricular), parenteral (p. ej., subcutánea, intravenosa, inyección en bolo, intramuscular o intraarterial), tópica (p. ej., gotas oculares u otras preparaciones oftálmicas), transdérmica o transcutánea a un paciente. Ejemplos no limitantes de formas farmacéuticas incluyen comprimidos, caplets (comprimidos en forma de cápsulas), cápsulas (p. ej., cápsulas de gelatina blandas elásticas), sobres, pastillas, comprimidos para chupar, dispersiones, supositorios, polvos,
45 aerosoles (p. ej., pulverizaciones nasales o inhaladores), geles, formas farmacéuticas líquidas adecuadas para administración oral o mucosal a un paciente, incluyendo suspensiones (p. ej., suspensiones líquidas acuosas o no acuosas, emulsiones aceite-en-agua o emulsiones líquidas agua-en-aceite), soluciones y elixires, formas farmacéuticas líquidas adecuadas para administración parenteral a un paciente, gotas oculares u otras preparaciones oftálmicas adecuadas para administración tópica, y sólidos estériles (p. ej., sólidos cristalinos o
50 amorfos) que pueden ser reconstituidos para proporcionar formas farmacéuticas líquidas adecuadas para administración parenteral a un paciente.

La invención proporciona procedimientos para preparar compuestos de 4-amino-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolina-1,3-diona de la fórmula (I):



o una de sus sales, solvatos, polimorfos o estereoisómeros farmacéuticamente aceptables, que comprende la etapa de ciclar un compuesto de N-(3-aminoftaloil)-glutamina de la fórmula (II), un compuesto de N-(3-aminoftaloil)-isoglutamina de (IIA) o una de sus sales:



5

con un agente de ciclación en donde R¹ es H, F, bencilo, alquilo(C₁-C₈), alqueno(C₂-C₈), o alquínilo(C₂-C₈).

En una realización, R¹ de la fórmula (I) y/o (II) es H. En una realización particular, R¹ de la fórmula (I) y/o (II) es alquilo(C₁-C₈). En otra realización, R¹ de la fórmula (I) y/o (II) es metilo. En otra realización, el solvato es un hidrato.

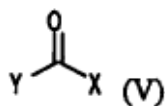
10 La ciclación del compuesto de la fórmula (II) con el agente de ciclación puede tener lugar en un disolvente tal como acetonitrilo, acetato de etilo, acetona, metil etil cetona, éter dietílico, tetrahydrofurano, diclorometano, cloroformo, N-metil-pirrolidinona, dimetilformamida, dimetilsulfóxido y combinaciones de los mismos. En una realización, el disolvente es acetonitrilo. En otra realización, el disolvente es acetonitrilo hirviente.

15 La temperatura de reacción puede ser cualquier temperatura útil para la reacción de ciclación según los expertos en la técnica. Por ejemplo, en ciertas realizaciones, la temperatura de la reacción de ciclación puede variar desde aproximadamente 20 °C hasta aproximadamente 100 °C. En algunas realizaciones, la temperatura de la reacción de ciclación es desde aproximadamente 50 °C hasta aproximadamente 90 °C. En otras realizaciones, la temperatura de la reacción de ciclación es desde aproximadamente 80 °C hasta aproximadamente 87 °C. En una realización particular, la temperatura de la reacción de ciclación es el punto de ebullición (esto es, 81-82 °C a 1 presión atmosférica) del acetonitrilo.

20 El tiempo de la reacción de ciclación puede ser cualquier período de tiempo útil para la reacción de ciclación según los expertos en la técnica. Por ejemplo, en ciertas realizaciones, el tiempo de la reacción de ciclación puede variar desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 24 horas, dependiendo de la temperatura de reacción. En general, cuanto más alta es la temperatura de reacción, más corto es el tiempo de reacción. En una realización, el disolvente es acetonitrilo, la temperatura de reacción es desde aproximadamente 80 °C hasta aproximadamente 87 °C, y el tiempo de reacción es desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 5 horas.

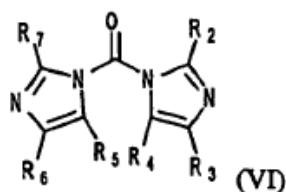
25

El agente de ciclación tiene la siguiente fórmula:



30 en la que cada uno de X e Y es independientemente un imidazolilo, bencimidazolilo o benzotriazolilo, insustituido o sustituido. El reactivo de ciclación de la fórmula (V) se puede comprar de un proveedor comercial o se puede preparar según cualquier método conocido por los expertos en la técnica. Por ejemplo, el agente de ciclación de la fórmula (V) se puede preparar haciendo reaccionar fosgeno (COCl₂) con un compuesto de 1H-imidazol, 1H-bencimidazol o 1H-benzotriazol, insustituido o sustituido. La reacción entre el fosgeno y un compuesto de 1H-imidazol está descrita en Batey *et al.*, *Tetrahedron Lett.*, 1998, 39, 6267. La reacción entre el fosgeno y un compuesto de 1H-benzotriazol está descrita en Katritzky *et al.*, *J. Org. Chem.*, 1997, 62, 4155.

35 En algunas realizaciones, el agente de ciclación es un compuesto de carbonildiimidazol que tiene la fórmula:

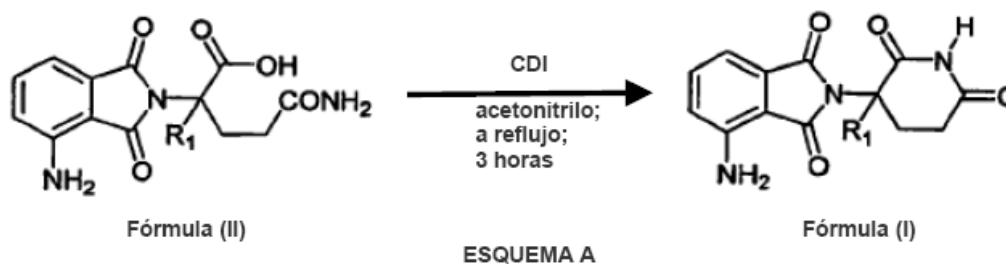


en la que cada uno de R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 y R^7 es independientemente H, alquilo, halo, nitro, ciano, acilo, alcoxi, ariloxi, alcoxycarbonilo o alcoximetilo.

El compuesto de carbonildiimidazol de la fórmula (VI) se puede comprar de un proveedor comercial o se puede preparar según cualquier método conocido por los expertos en la técnica. Por ejemplo, el compuesto de carbonildiimidazol de la fórmula (VI) se puede preparar haciendo reaccionar fosgeno (COCl_2) con un compuesto de 1H-imidazol insustituido o sustituido o una combinación de los mismos. Algunos ejemplos no limitantes del compuestos de 1H-imidazol adecuados para esta invención incluyen 1H-imidazol, 2-metil-1H-imidazol, 1H-imidazol-5-carbaldehído, 2-etil-1H-imidazol, 2-isopropil-1H-imidazol, 2-etil-5-metil-1H-imidazol, 2-propil-1H-imidazol, 2-nitro-1H-imidazol, 5-nitro-1H-imidazol, 1H-imidazol-5-carboxilato de metilo, 4-(2-metoxietil)-1H-imidazol, 2-metil-5-nitro-1H-imidazol y 5-metil-4-nitro-1H-imidazol, todos los cuales se pueden obtener de un proveedor comercial tal como Aldrich Chemicals, Milwaukee, WI o se pueden preparar por métodos conocidos por los expertos en la técnica. Ejemplos no limitantes del compuesto de carbonildiimidazol incluyen 1,1'-carbonildiimidazol, 2,2-dimetil-1,1'-carbonildiimidazol, 2,2-dietil-1,1'-carbonildiimidazol, 2,2-diisopropil-1,1'-carbonildiimidazol y 2,2-dinitro-1,1'-carbonildiimidazol, todos los cuales se pueden obtener de un proveedor comercial tal como Aldrich Chemicals, Milwaukee, WI, o se pueden preparar por el método descrito antes. En una realización, el compuesto de carbonildiimidazol es 1,1'-carbonildiimidazol.

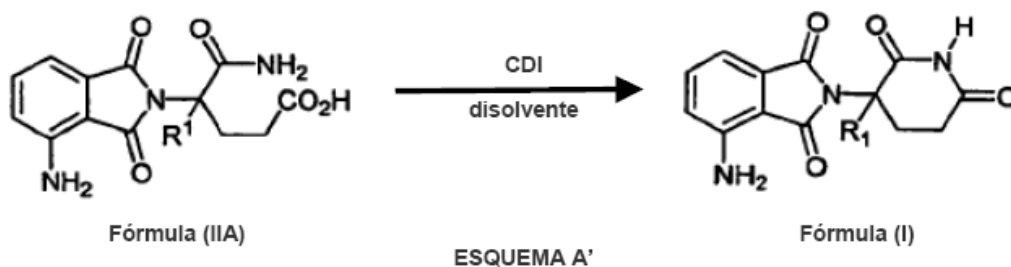
En otras realizaciones, el agente de ciclación se selecciona de combinaciones de fórmula (V) y SOCl_2 , POCl_3 , derivados de SOCl_2 , o derivados de POCl_3 . La reacción de ciclación puede ser promovida o catalizada además utilizando una base en adición al agente de ciclación. La base se puede seleccionar del grupo que consiste en aminas orgánicas tales como trietilamina, piridina, derivados de piridina y combinaciones de las mismas.

En una realización particular, el compuesto de 4-amino-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolina-1,3-diona de la fórmula (I) se puede preparar ciclando el compuesto de N-(3-aminofaltoil)-glutamina de la fórmula (II) o una de sus sales con 1,1'-carbonildiimidazol (CDI) en acetonitrilo a reflujo durante aproximadamente 3 horas como se indica en el Esquema A que sigue. Alternativamente, la misma reacción puede tener lugar en N-metil-pirrolidinona o tetrahidrofurano durante un período de tiempo desde aproximadamente 13 hasta aproximadamente 15 horas a temperatura ambiente. En algunas realizaciones, R^1 en el Esquema A es H.



La relación del compuesto de la fórmula (II) al' 1,1'-carbonildiimidazol puede ser cualquier relación útil para la reacción de ciclación según los expertos en la técnica. Por ejemplo, la relación del compuesto de la fórmula (II) al 1,1'-carbonildiimidazol puede ser de aproximadamente 2:1 a aproximadamente 1:2. En algunas realizaciones, la relación del compuesto de la fórmula (II) al 1,1'-carbonildiimidazol es de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 1:1,5. En otras realizaciones, la relación del compuesto de la fórmula (II) al 1,1'-carbonildiimidazol es de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 1:1,2. En una realización, la ciclación de la fórmula (II) con 1,1'-carbonildiimidazol tiene lugar en acetonitrilo durante 1 a 24 horas. En otra realización, la ciclación de la fórmula (II) tiene lugar en acetonitrilo a reflujo durante 3 horas.

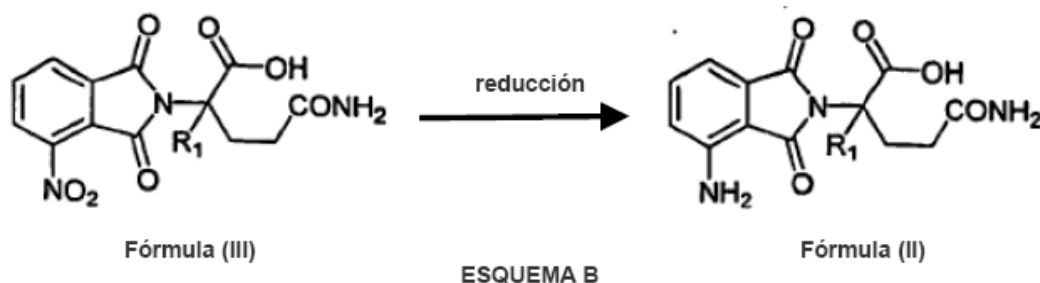
En otra realización, el compuesto de 4-amino-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolina-1,3-diona de la fórmula (I) se puede preparar ciclando el compuesto de N-(3-aminofaltoil)-isoglutamina de la fórmula (IIA) o una de sus sales con 1,1'-carbonildiimidazol (CDI) en un disolvente, tal como acetonitrilo, N-metil-pirrolidinona y tetrahidrofurano, como se representa en el Esquema A que sigue. La reacción puede tener lugar a una temperatura que varía desde aproximadamente temperatura ambiente hasta aproximadamente 150 °C durante aproximadamente 30 minutos hasta aproximadamente 24 horas.



En una realización, el compuesto de la fórmula (I) puede ser una amina libre. Opcionalmente, la amina libre de la fórmula (I) se puede convertir en una sal de ácido haciendo reaccionar la amina libre de la fórmula (I) con el correspondiente ácido en una relación molar de aproximadamente 1:1. Algunos ejemplos no limitantes de ácidos adecuados incluyen ácido metanosulfónico, ácido trifluoroacético, ácido 4-(trifluorometil)benzoico, ácido p-toluenosulfónico, ácido clorhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico y ácido fosfórico. En una realización, la 4-amino-2-(2,6-dioxo-3-piperidinil)isoindol-1,3-diona de la fórmula (I) se convierte en una sal hidrocloreto con ácido clorhídrico a una temperatura de aproximadamente 0 °C a aproximadamente 22 °C.

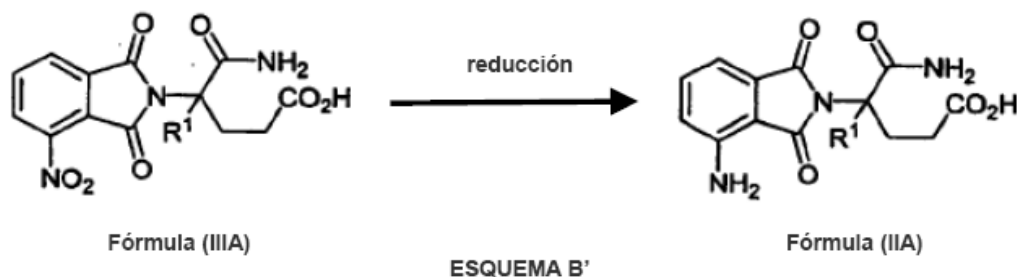
Si se desea un compuesto racémico de la fórmula (I), se puede usar un compuesto racémico de N-(3-aminoftaloil)-glutamina de la fórmula (II) en la reacción de ciclación. A la inversa, si se desea un compuesto enantioméricamente puro de la fórmula (I), se puede usar un compuesto enantioméricamente puro de N-(3-aminoftaloil)-glutamina de la fórmula (II). Alternativamente, si se desea un compuesto enantioméricamente puro de la fórmula (I), se puede preparar una mezcla racémica de la fórmula (I) y después resolverla en los enantiómeros mediante técnicas convencionales de resolución tales como resolución biológica y resolución química. En general, la resolución biológica utiliza microbios que metabolizan un enantiómero específico dejando solo el otro. En la resolución química, la mezcla racémica se convierte en dos diaestereoisómeros que se pueden separar por técnicas convencionales tales como cristalización fraccionada y cromatografías. Una vez separadas, las formas diastereoisómeras se pueden convertir de nuevo por separado en los enantiómeros.

El compuesto de la fórmula (II) se puede preparar por cualquier método conocido por los expertos en la técnica. Por ejemplo, el compuesto de la fórmula (II) se puede preparar reduciendo el grupo nitro del compuesto de la fórmula (III) hasta un grupo amina como se representa en el Esquema B que sigue:



en donde R¹ es H, F, bencilo, alquilo(C₁-C₈), alquenilo(C₂-C₈), o alquinilo(C₂-C₈). En algunas realizaciones, R¹ en el Esquema B es H.

Similarmente, el compuesto de la fórmula (IIA) se puede preparar reduciendo el grupo nitro del compuesto de la fórmula (IIIA) a un grupo amina como se representa en el Esquema B' que sigue:



En los Esquemas B y B' anteriores, los compuestos de las fórmulas (III) y (IIIA) se pueden reducir a los compuestos de las fórmulas (II) y (IIA) respectivamente por cualquier agente reductor conocido en la técnica que pueda reducir

un grupo nitro hasta una amina primaria. Algunos ejemplos no limitantes de tales agentes reductores incluyen hidrógeno más un catalizador (hidrogenación catalítica), metales reductores en un ácido tal como ácido clorhídrico y ácido acético, sulfuro de sodio en solución de hidróxido de amonio, cinc en solución de formiato de amonio, magnesio en solución de monoformiato de hidrazinio y dicloruro de estaño en ácido clorhídrico diluido. Algunos ejemplos no limitantes de catalizadores de hidrogenación adecuados incluyen paladio metal (Pd), platino metal (Pt), y derivados y complejos de Pd y Pt. El catalizador de hidrogenación se puede disolver en un disolvente; o se puede dispersar o recubrir sobre la superficie de un soporte de catalizador tal como carbón y partículas inorgánicas tales como alúmina, sílice, silicatos de aluminio y similares. Algunos ejemplos no limitantes de metales reductores adecuados incluyen hierro, amalgama de cinc, cinc y estaño. En una realización particular, el agente reductor es hidrógeno más un catalizador. En otra realización, el catalizador es un catalizador de Pd. En otra realización, el catalizador es Pd al 5 %/C. En otra realización, el catalizador es Pd al 10 %/C. Además, se puede usar un catalizador de hidrogenación húmedo o seco.

La hidrogenación catalítica generalmente se realiza a una presión de hidrógeno que lleva la reacción a ser sustancialmente completa. En una realización particular, la hidrogenación catalítica se realiza a una presión de hidrógeno de aproximadamente 276 kPa (esto es 40 psi o 2,76 bares) a aproximadamente 414 kPa (esto es 60 psi o 4,14 bares).

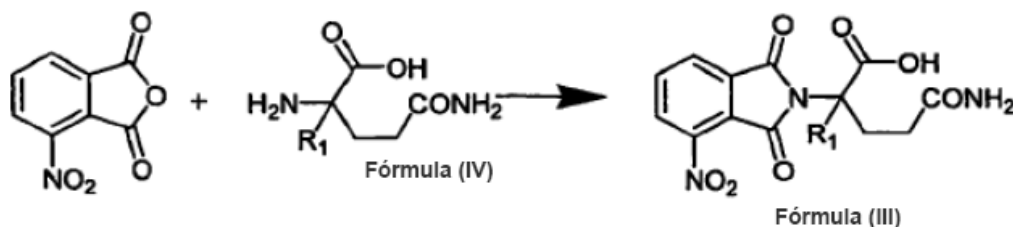
En una realización, la hidrogenación catalítica se lleva a cabo a temperatura ambiente. La hidrogenación catalítica se realiza generalmente hasta que la reacción es sustancialmente completa. En una realización particular, la hidrogenación catalítica se realiza durante aproximadamente 1-24 horas a una temperatura de aproximadamente 15 °C a aproximadamente 30 °C. En otra realización, la hidrogenación catalítica se realiza durante aproximadamente 2 a 3 horas a una temperatura de aproximadamente 18 °C a aproximadamente 24 °C.

En una realización, la hidrogenación catalítica tiene lugar a una temperatura de aproximadamente 18 °C a aproximadamente 24 °C durante aproximadamente 2-3 horas en metanol en presencia de Pd al 10 %/C. Se puede usar el catalizador de hidrogenación húmedo o seco. En otra realización, la hidrogenación catalítica tiene lugar a una presión de aproximadamente 276 kPa (40 psi o 2,76 bares) a aproximadamente 345 kPa (50 psi o 3,45 bares)

La hidrogenación catalítica puede tener lugar en un disolvente. En una realización, la hidrogenación catalítica se realiza en un disolvente prótico, tal como alcoholes, agua, y combinaciones de los mismos. En otra realización, el disolvente alcohol se selecciona del grupo que consiste en metanol, etanol, propanol, isopropanol, butanol, isobutanol, t-butanol y combinaciones de los mismos. En otra realización, la hidrogenación catalítica se realiza en un disolvente apolar, aprótico tal como 1,4-dioxano. En otra realización más, la hidrogenación catalítica se realiza en un disolvente apolar, aprótico tal como acetona, DMSO, DMF y THF. En una realización, el disolvente es un disolvente prótico. En otra realización, el disolvente para la hidrogenación catalítica es metanol. En otras realizaciones, se usan mezclas de disolventes.

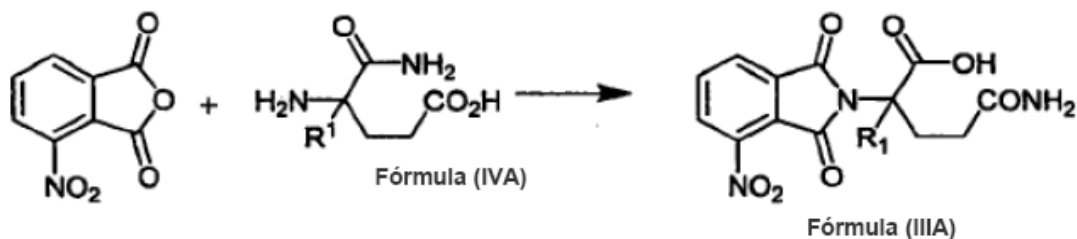
Si se desea un compuesto racémico de la fórmula (II) o (IIA), se puede usar un compuesto racémico de la fórmula (III) o (IIIA). A la inversa, si se desea un compuesto enantioméricamente puro de la fórmula (II) o (IIA), se puede usar un compuesto enantioméricamente puro de la fórmula (III) o (IIIA). Alternativamente, si se desea un compuesto enantioméricamente puro de la fórmula (II) o (IIA), se puede preparar una mezcla racémica de la fórmula (II) o (IIA) y después resolverla en los enantiómeros mediante técnicas convencionales de resolución tales como resolución biológica y resolución química.

El compuesto de la fórmula (III) se puede preparar por cualquier método conocido por los expertos en la técnica. Por ejemplo, el compuesto de la fórmula (III) se puede preparar haciendo reaccionar anhídrido 3-nitroftálico con una glutamina de la fórmula (IV) como se representa en el Esquema C que sigue. R¹ es como se ha definido anteriormente. En algunas realizaciones, R¹ en el Esquema C es H.



ESQUEMA C

Similarmente, el compuesto de la fórmula (IIIA) se puede preparar haciendo reaccionar anhídrido 3-nitroftálico con una isoglutamina de la fórmula (IVA) como se representa en el Esquema C que sigue. R¹ es como se ha definido anteriormente. En algunas realizaciones, R¹ en el Esquema C' es H.



ESQUEMA C'

5 La reacción entre el anhídrido 3-nitroftálico y la glutamina de la fórmula (IV) o la isoglutamina de la fórmula (IVA) se puede realizar en un disolvente tal como acetonitrilo, acetato de etilo, acetona, metil etil cetona, éter dietílico, tetrahidrofurano, diclorometano, cloroformo, N-metil-pirrolidinona, dimetilformamida, dimetilsulfóxido y combinaciones de los mismos. En una realización, el disolvente es dimetilformamida.

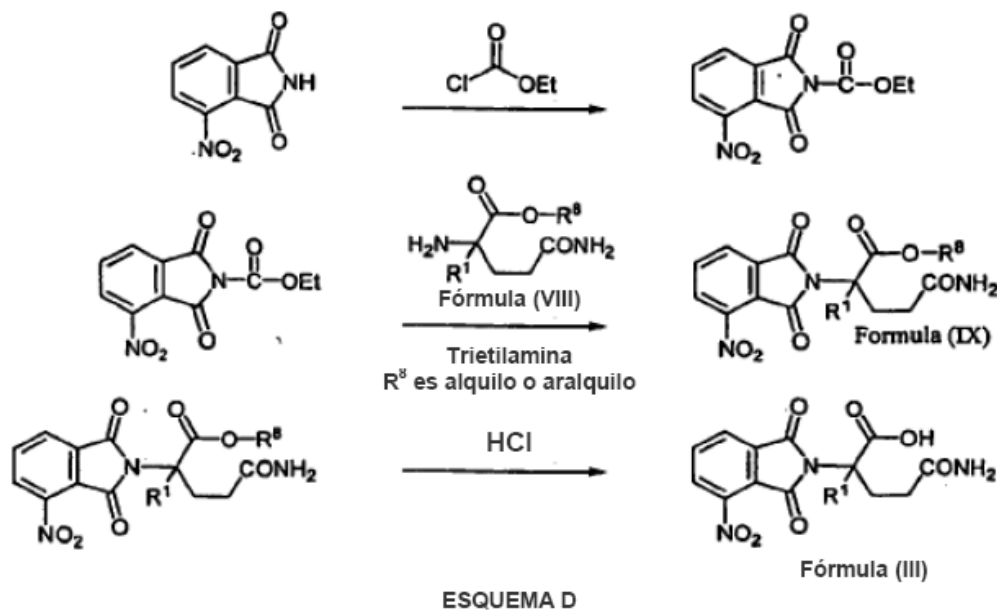
10 La temperatura de reacción puede ser cualquier temperatura útil para la reacción del Esquema C o C' según los expertos en la técnica. Por ejemplo, en ciertas realizaciones, la temperatura de la reacción entre el anhídrido 3-nitroftálico y la fórmula (IV) o (IVA) puede ser de aproximadamente 20 °C a aproximadamente 90 °C. En algunas realizaciones, la temperatura de reacción es de aproximadamente 40 °C a aproximadamente 90 °C. En otras realizaciones, la temperatura de reacción es de aproximadamente 60 °C a aproximadamente 90 °C. En otras realizaciones, la temperatura de reacción es de aproximadamente 80 °C a aproximadamente 90 °C.

15 El tiempo de reacción puede ser cualquier tiempo útil para la reacción del Esquema C o C' según los expertos en la técnica. Por ejemplo, el tiempo de reacción puede variar desde aproximadamente 1 hora hasta aproximadamente 24 horas, dependiendo de la temperatura de reacción. En general, cuanto más alta es la temperatura de reacción, más corto es el tiempo de reacción. En una realización particular, el tiempo de reacción es aproximadamente 8 horas a una temperatura de reacción de aproximadamente 80 °C a aproximadamente 90 °C.

20 Si se desea un compuesto racémico de la fórmula (III) o (III A), se puede usar una glutamina racémica de la fórmula (IV) o (IVA). A la inversa, si se desea un compuesto enantioméricamente puro de la fórmula (III) o (III A), se puede usar una glutamina enantioméricamente pura de la fórmula (IV) o (IVA). Ejemplos no limitantes de glutamina de la fórmula (IV) incluyen D-glutamina y L-glutamina, que se pueden obtener ambas de un proveedor comercial tal como Aldrich, Milwaukee, WI Alternativamente, si se desea un compuesto enantioméricamente puro de la fórmula (III) o (III A), se puede preparar una mezcla racémica de la fórmula (III) o (III A) y después resolver en los enantiómeros mediante técnicas convencionales de resolución tales como resolución biológica y resolución química.

25 El anhídrido 3-nitroftálico se puede obtener comercialmente de un proveedor tal como Aldrich Chemical o se puede preparar por cualquier método conocido en la técnica. Además, el compuesto de la fórmula (VII) se puede preparar haciendo reaccionar anhídrido maleico con una glutamina de la fórmula (IV) según las condiciones descritas anteriormente para la reacción entre el anhídrido 3-nitroftálico con el compuesto de glutamina de la fórmula (IV).

30 Alternativamente, el compuesto de la fórmula (III) se puede preparar según el procedimiento representado en el Esquema D que sigue. Con respecto al Esquema D que sigue, R¹ es como se ha definido anteriormente y R⁸ es alquilo tal como t-butilo o aralquilo tal como bencilo. En algunas realizaciones, R¹ en el Esquema D es H y R⁸ es t-butilo. En otras realizaciones, R¹ en el Esquema D es H y R⁸ es bencilo.



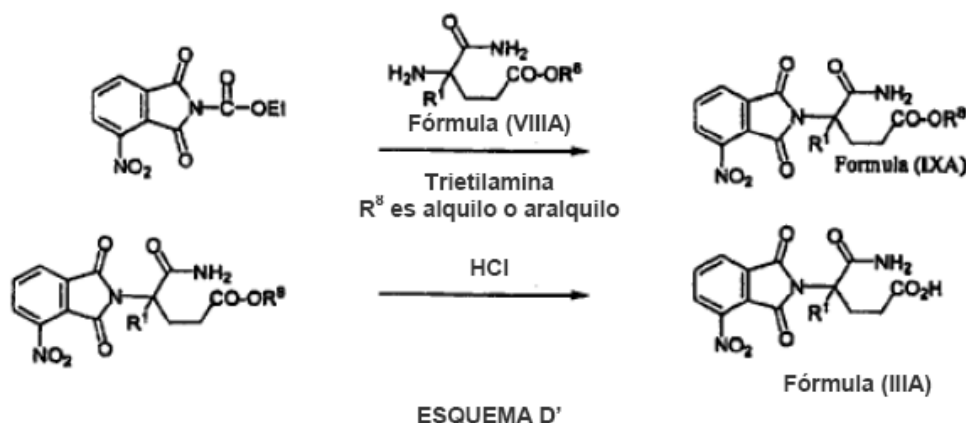
Con respecto al Esquema D anterior, la 3-nitroftalimida puede reaccionar con cloroformiato de etilo en un disolvente en presencia de un catalizador tal como trietilamina para formar 3-nitro-N-etoxicarbonil-ftalimida. Algunos ejemplos no limitantes de disolventes adecuados incluyen acetonitrilo, acetato de etilo, acetona, metil etil cetona, éter dietílico, tetrahidrofurano, diclorometano, cloroformo, N-metil-pirrolidinona, dimetilformamida, dimetilsulfóxido y combinaciones de los mismos. En una realización, el disolvente es dimetilsulfóxido. La temperatura de reacción puede ser cualquier temperatura útil para la reacción según los expertos en la técnica. Por ejemplo, en ciertas realizaciones, la temperatura de reacción puede ser de aproximadamente 0 °C a aproximadamente 5 °C. El tiempo de reacción puede ser cualquier tiempo útil para la reacción según los expertos en la técnica. Por ejemplo, el tiempo de reacción puede variar desde aproximadamente 1 hora hasta aproximadamente 24 horas, dependiendo de la temperatura de reacción. En general, cuanto más alta es la temperatura de reacción, más corto es el tiempo de reacción. En una realización particular, el tiempo de reacción es aproximadamente 4 horas a 0-5 °C.

La t-butil o bencil N-(3-nitroftaloil)-glutamina de la fórmula (IX) se puede comprar o preparar haciendo reaccionar 3-nitro-N-etoxicarbonil-ftalimida con un éster t-butílico o bencílico de glutamina de la fórmula (VIII) o una de sus sales de ácido tal como una sal hidroc্লoruro, donde R¹ es H, F, bencilo, alquilo (C₁-C₈), alquenilo (C₂-C₈), o alquinilo (C₂-C₈); y R⁸ es t-butilo o bencilo, en un disolvente en presencia de un catalizador tal como trietilamina. En algunas realizaciones, se usa una mezcla racémica de hidroc্লoruro de éster t-butílico de glutamina para preparar la fórmula (IX). En otras realizaciones, se usa el hidroc্লoruro de éster t-butílico de L-glutamina para preparar la fórmula (IX). En otras realizaciones, se usa el hidroc্লoruro de éster t-butílico de D-glutamina para preparar la fórmula (IX). Algunos ejemplos no limitantes de disolventes adecuados incluyen acetonitrilo, acetato de etilo, acetona, metil etil cetona, éter dietílico, tetrahidrofurano, diclorometano, cloroformo, N-metil-pirrolidinona, dimetilformamida, dimetilsulfóxido y combinaciones de los mismos. En una realización, el disolvente es tetrahidrofurano. La temperatura de reacción puede ser cualquier temperatura útil para la reacción según los expertos en la técnica. Por ejemplo, en ciertas realizaciones, la temperatura de reacción puede ser desde aproximadamente 25 °C hasta aproximadamente 100 °C. El tiempo de reacción puede ser cualquier tiempo útil para la reacción según los expertos en la técnica. Por ejemplo, el tiempo de reacción puede variar desde aproximadamente 1 hora hasta aproximadamente 48 horas, dependiendo de la temperatura de reacción. En general, cuanto más alta es la temperatura de reacción, más corto es el tiempo de reacción. En una realización particular, el tiempo de reacción es aproximadamente 24 horas a aproximadamente 65-66 °C.

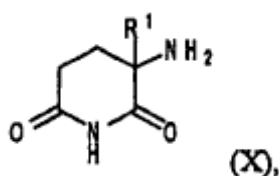
La reacción entre cloruro de hidrógeno y t-butil N-(3-nitroftaloil)-glutamina de la fórmula (IX) en un disolvente puede llevar al compuesto de la fórmula (III). Algunos ejemplos no limitantes de disolventes adecuados incluyen acetonitrilo, acetato de etilo, acetona, metil etil cetona, éter dietílico, tetrahidrofurano, diclorometano, cloroformo, N-metil-pirrolidinona, dimetilformamida, dimetilsulfóxido y combinaciones de los mismos. En una realización, el disolvente es diclorometano. La temperatura de reacción puede ser cualquier temperatura útil para la reacción según los expertos en la técnica. Por ejemplo, en ciertas realizaciones, la temperatura de reacción puede ser de aproximadamente 0 °C a aproximadamente 100 °C. El tiempo de reacción puede ser cualquier tiempo útil para la reacción según los expertos en la técnica. Por ejemplo, el tiempo de reacción puede variar desde aproximadamente 1 hora hasta aproximadamente 24 horas, dependiendo de la temperatura de reacción. En general, cuanto más alta es la temperatura de reacción, más corto es el tiempo de reacción. En una realización particular, el tiempo de reacción es aproximadamente 16 horas a aproximadamente 20-25 °C.

Con respecto al Esquema D, si se desea un compuesto racémico de la fórmula (III), se puede usar una t-butil N-(3-nitroftaloil)-glutamina racémica de la fórmula (VIII). A la inversa, si se desea un compuesto enantioméricamente puro de la fórmula (III), se puede usar una t-butil N-(3-nitroftaloil)-glutamina enantioméricamente pura de la fórmula (VIII). Alternativamente, si se desea un compuesto enantioméricamente puro de la fórmula (III), se puede preparar una mezcla racémica de la fórmula (III) y después resolverla en los enantiómeros mediante técnicas convencionales de resolución tales como resolución biológica y resolución química. En general, la resolución biológica utiliza microbios que metabolizan un enantiómero específico dejando solo el otro. En la resolución química, la mezcla racémica se convierte en dos diaestereoisómeros que se pueden separar por técnicas convencionales tales como cristalización fraccionada y cromatografías. Una vez separadas, las formas diastereoisómeras se pueden convertir de nuevo por separado en los enantiómeros.

En algunas realizaciones, el compuesto de la fórmula (IIIA) se puede preparar según los procedimientos representados en el Esquema D' que sigue, que son similares a los procedimientos del Esquema D. Con respecto a las fórmulas (VIII), (IXA) y (IIIA), R^1 y R^8 son como se han definido antes. En algunas realizaciones, R^1 en el Esquema D' es H y R^8 es t-butilo. En otras realizaciones, R^1 en el Esquema D' es H y R^8 es bencilo.



También se describe en esta memoria la preparación del compuesto 4-amino-2-(2,6-dioxiperidín-3-il)isoindolina-1,3-diona de la fórmula (I), o una de sus sales, solvatos, polimorfos o estereoisómeros farmacéuticamente aceptables, haciendo reaccionar el ácido 3-aminofáltico o una de sus sales con un compuesto de 3-aminoglutarimida de la fórmula (X) o una de sus sales:



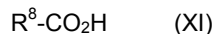
en un disolvente, en donde R^1 es H, F, bencilo, alquilo(C₁-C₈), alquenilo(C₂-C₈), o alquinilo(C₂-C₈). En algunas realizaciones, R^1 de la fórmula (X) es H. Este proceso no es según la invención.

El compuesto de 3-aminoglutarimida se puede comprar comercialmente de un proveedor tal como Evotec OAI, Hamburgo, Alemania; o se puede preparar según métodos descritos en la bibliografía tal como Capitosti *et al.*, *Organic Letters*, 2003, Vol. 5, No. 16, pp. 2865-2867. En algunas realizaciones, el compuesto de 3-aminoglutarimida de la fórmula (X) es 3-aminoglutarimida (esto es, donde R^1 de la fórmula (X) es H) o su sal. Algunos ejemplos no limitantes de sales adecuadas de la fórmula (X) incluyen sales de ácido carboxílico, sal de ácido metanosulfónico, sal de ácido trifluoroacético, sal de ácido 4-(trifluorometil)benzoico, sal de ácido p-toluenosulfónico, sal de ácido clorhídrico, sal de ácido bromhídrico, sal de ácido nítrico, sal de ácido sulfúrico y sal de ácido fosfórico.

La reacción anterior de condensación o de acoplamiento entre el ácido 3-aminofáltico o una de sus sales y el compuesto de la fórmula (X) o una de sus sales, se puede realizar en presencia de un catalizador. El catalizador puede ser una base, un ácido tal como un ácido carboxílico, o una combinación de los mismos. En algunas realizaciones, el catalizador es o comprende una base. Algunos ejemplos no limitantes de bases adecuadas incluyen hidróxidos de álcali, hidróxidos alcalinos, carboxilatos de álcali (p. ej., acetato de sodio), carbonatos o hidrogenocarbonatos de álcali (p. ej., hidrogenocarbonato de sodio), bases heterocíclicas (p. ej., pirrolidina sustituida e insustituida, piperidina, piperidinona, pirrol, piridina, imidazol, bencimidazol, benzotriazol, y similares), aminas y combinaciones de las mismas. En algunas realizaciones, el catalizador es o comprende una amina. Algunos ejemplos no limitantes de aminas adecuadas incluyen alquilaminas (p. ej., etilamina), dialquilaminas (p. ej., dietilamina), trialquilaminas (p. ej., trietilamina y N,N-diisopropiletilamina), arilaminas (p. ej., fenilamina), diarilaminas (p. ej., difenilamina), alquilarilaminas (p. ej., N-metilnilina), triarilaminas (p. ej., trifenilamina), dialquilarilaminas (p.

ej., N,N-dimetilanilina), y alquildiarilaminas (p. ej., N-metildifenilamina). En una realización, el catalizador es o comprende trietilamina, imidazol insustituido o una combinación de los mismos.

En ciertas realizaciones, el catalizador es o comprende un ácido carboxílico que tiene la fórmula (XI):



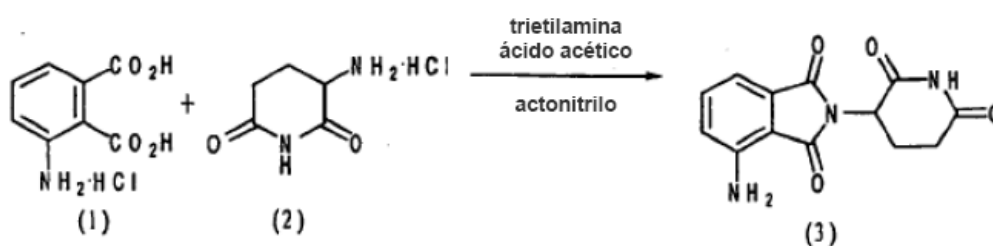
5 en donde R^8 es alquilo, arilo, alquilarilo, aralquilo, heterociclilo o una combinación de los mismos. En algunas realizaciones, el ácido carboxílico es o comprende un ácido carboxílico alifático tal como ácido acético. En otras realizaciones, el catalizador comprende al menos una de las aminas y al menos uno de los ácidos carboxílicos de la fórmula (XI) descrita en esta memoria. En una realización particular, el catalizador comprende trietilamina y ácido acético.

10 El disolvente para la reacción de condensación puede ser cualquier disolvente que pueda dispersar o disolver tanto el ácido 3-aminoftálico o una de sus sales como el compuesto de 3-aminoglutarimida de la fórmula (X) o una de sus sales. Ejemplos no limitantes de disolventes adecuados incluyen acetonitrilo, acetato de etilo, acetona, metil etil cetona, éter dietílico, tetrahidrofurano, diclorometano, cloroformo, N-metil-pirrolidinona, dimetilformamida, dimetilsulfóxido, tolueno, isopropil acetato, isopropil alcohol, n-propanol y combinaciones de los mismos. En una
15 realización, el disolvente es acetonitrilo.

La temperatura de la reacción de condensación puede ser cualquier temperatura útil para la reacción según los expertos en la técnica. Por ejemplo, en ciertas realizaciones, la temperatura de la reacción de condensación puede ser desde aproximadamente 25 °C hasta aproximadamente 100 °C.

20 El tiempo de la reacción de condensación puede ser cualquier tiempo útil para la reacción según los expertos en la técnica. Por ejemplo, el tiempo de reacción puede variar desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 48 horas, dependiendo de la temperatura de reacción. En general, cuanto más alta es la temperatura de reacción, más corto es el tiempo de reacción. En una realización particular, el tiempo de reacción es desde aproximadamente 5 horas hasta aproximadamente 7 horas a una temperatura de reacción desde aproximadamente 80 °C hasta aproximadamente 90 °C.

25 En una realización, el compuesto de la fórmula (I) es 4-amino-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolina-1,3-diona (esto es, donde R^1 de la fórmula (I) es H) que se prepara según el Esquema E que sigue. Con respecto al Esquema E, el hidrocloreto de ácido 3-aminoftálico [esto es, el Compuesto (1)] reacciona con el hidrocloreto de 3-aminoglutarimida (esto es, donde R^1 de la fórmula (X) es H) [esto es, el Compuesto (2)] en un disolvente tal como acetonitrilo en presencia de un catalizador que comprende trietilamina y ácido acético. En algunas realizaciones, la relación molar
30 de trietilamina a ácido acético es desde aproximadamente 1:10 hasta aproximadamente 10:1. En otras realizaciones, la relación molar de trietilamina a ácido acético es desde aproximadamente 1:10 hasta aproximadamente 1:1. En otras realizaciones, la relación molar de trietilamina a ácido acético es aproximadamente 1:2.



ESQUEMA E

35 El compuesto de 4-amino-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolina-1,3-diona de la fórmula (I) se puede purificar por cualquiera de las técnicas convencionales de purificación tales como recristalización, extracción, cromatografía y similares. En algunas realizaciones, el compuesto de la fórmula (I) se purifica por recristalización. En otras realizaciones, el compuesto de la fórmula (I) es 4-amino-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolina-1,3-diona (esto es, donde R^1 de la fórmula (I) es H) que se puede purificar por recristalización con una mezcla de disolventes que comprende dimetilsulfóxido y agua. En otras realizaciones, la relación de dimetilsulfóxido a agua en la mezcla de
40 disolventes es de aproximadamente 1:10 a aproximadamente 10:1 en volumen. En otra realización, la relación de dimetilsulfóxido a agua en la mezcla de disolventes es de aproximadamente 1:4 a aproximadamente 1:8 en volumen.

Realizaciones particulares de la presente invención se ilustran por las síntesis de los Ejemplos 1-17 según los Esquemas A-E y modificaciones de los mismos. Serán claras para los expertos en la técnica, las modificaciones de variables que incluyen, pero sin limitarse a ellas, disolventes de reacción, tiempos de reacción, temperaturas de
45 reacción, reactivos, materiales de partida, y grupos funcionales en las realizaciones particulares de la síntesis de 4-amino-2-(2,6-dioxo-3-piperidinil)isoindol-1,3-diona o una de sus sales de ácido.

Ejemplos

Ejemplo 1 - Preparación de N-(3-nitroftaloil)-glutamina según el Esquema C

Se añadió una mezcla de DMF (37 L), anhídrido 3-nitroftálico (4080 g, 21,1 moles) y L-glutamina (3020 g, 20,7 moles) a un matraz de fondo redondo equipado con un agitador mecánico, un condensador, un termómetro, una entrada de nitrógeno y una manta calefactora. Se agitó la mezcla de reacción a 80-87 °C durante 8 horas. La temperatura de la reacción se mantuvo por debajo de 90 °C todo el tiempo. Se hizo seguimiento del progreso de la reacción por HPLC utilizando una columna Waters Nova-Pak C18 (3,9×150 mm, tamaño de partícula = 4 micras, longitud de onda UV = 240 nm, tiempo de retención = 3,64 minutos) y una mezcla 10/90 de acetonitrilo y H₃PO₄ al 0,1% acuoso en volumen como eluyente a un caudal de 1 mL/min. Después de completar la reacción, se dejó que la mezcla de reacción se enfriara a temperatura ambiente y después se concentró hasta un aceite (se eliminó aproximadamente el 90 % de DMF) a presión reducida (400 micras de Hg o mtorr en la bomba) en un baño calefactor a 40 °C. Se agitó el aceite con agua (39,7 L) durante 6 horas para producir una suspensión. Se filtró el sólido de la suspensión, se lavó con agua (8,8 L), se secó al aire y después se secó en una estufa de vacío a 60 °C y <1 mm de presión. El rendimiento del producto crudo fue 4915 g (92,9 % de pureza por HPLC). El producto crudo se purificó después dispersándolo en acetato de etilo en una relación de 10 mL de acetato de etilo a 1 g del producto crudo. Después se agitó la dispersión durante la noche, se filtró después y el sólido separado por filtración se secó para dar 4780 g (70 %) del producto. Se encontró que la pureza del producto era del 99,62 % por HPLC utilizando una columna Waters Nova-Pak/C18 (3,9×150 mm, tamaño de partícula = 4 micras, longitud de onda UV = 240 nm, tiempo de retención = 5,0 minutos) y una mezcla eluyente de acetonitrilo y H₃PO₄ al 0,1 % acuoso en una relación de 10:90 en volumen a un caudal de 1 mL/min. El producto en DMSO-d₆ se caracterizó por un espectro ¹H NMR que presenta los siguientes desplazamientos químicos (δ, ppm): 13,32 (b, 1H), 8,33 (d, J=7,9 Hz, 1H), 8,22 (d, J=7,4 Hz, 1H), 8,11 (t, J=7,8 Hz, 1H), 7,20 (s, 1H), 6,47 (s, 1H), 4,83-4,77 (dd, J=4,6 y 9,7 Hz, 1H), 2,37-2,12 (m, 4H); y por un espectro ¹³C NMR que presenta los siguientes desplazamientos químicos (δ, ppm): 173,24, 170,05, 165,44, 162,77, 144,47, 136,71, 133,00, 128,85, 127,27, 122,55, 51,88, 31,32, 23,89. Se encontró que el punto de fusión del producto era 180-182 °C. Un análisis elemental dio los siguientes resultados en tanto por ciento en peso: C, 48,75; H, 3,48; N, 13,07, que se comparan con los valores calculados para C₁₃H₁₁N₃O₇, en tanto por ciento en peso: C, 48,60; H, 3,45; N, 13,08.

Ejemplo 2 - Preparación de N-(3-aminoftaloil)-glutamina según el Esquema B

Una mezcla del Ejemplo 1 (4780, 14,88 moles), Pd al 10 %/C (120 g) y metanol (44 L) se hidrogenó a 345 KPa (50 psi) durante 2,5 horas en un reactor de hidrogenación de 100 L. Se hizo seguimiento del progreso de la reacción por HPLC utilizando una columna Waters Nova-Pak C18 (3,9×150 mm, tamaño de partícula = 4 micras, longitud de onda UV = 240 nm, tiempo de retención = 3,64 minutos) y una mezcla eluyente de acetonitrilo y H₃PO₄ al 0,1 % acuoso en una relación de 10:90 en volumen a un caudal de 1 mL/min. Se filtró la mezcla a través de un lecho de celita y se lavó el lecho de celita con metanol (6 L). Se concentró el filtrado a vacío hasta un material gomoso. Se agitó el material gomoso con acetato de etilo (22 L) durante la noche para formar una suspensión. Se filtró la suspensión y el sólido amarillo separado por filtración se lavó con acetato de etilo (10 L). Se secó el sólido amarillo al aire y después se secó en una estufa de vacío a 60 °C y <1 mm de presión para dar 4230 g del producto. Se encontró que la pureza del producto era del 99,75 % por HPLC utilizando una columna Waters Nova-Pak C18 (3,9×150 mm, tamaño de partícula = 4 micras, longitud de onda UV = 240 nm, tiempo de retención = 3,64 minutos) y una mezcla eluyente de acetonitrilo y H₃PO₄ al 0,1 % acuoso en una relación de 10:90 en volumen a un caudal de 1 mL/min. El producto en DMSO-d₆ se caracterizó por un espectro ¹H NMR que presenta los siguientes desplazamientos químicos (δ, ppm): 13,10 (b, 1H), 7,50-7,43 (dd, J=7,0 y 8,4 Hz, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,03-6,98 (dd, J=5,0 y 8,4 Hz, 2H), 6,75 (s, 1H), 6,52 (s, 2H), 4,70-4,64 (dd, J=4,5 y 10,5 Hz, 1H), 2,41-2,04 (m, 4H); y por un espectro ¹³C NMR que presenta los siguientes desplazamientos químicos (δ, ppm): 173,16, 170,81, 168,94, 167,68, 146,70, 135,41, 132,07, 121,63, 110,93, 108,68, 50,77, 31,38, 24,08. Se encontró que el punto de fusión del producto era 177-179 °C. Un análisis elemental dio los siguientes resultados en tanto por ciento en peso: C, 53,61; H, 4,47; N, 14,31, que se comparan con los valores calculados para C₁₃H₁₃N₃O₅, en tanto por ciento en peso: C, 53,60; H, 4,50; N, 14,43.

Ejemplo 3 - Preparación de 4-amino-2-(2,6-dioxo-3-piperidinil)isoindol-1,3-diona según el Esquema A

Se añadió una mezcla de acetonitrilo (42 L) y Ejemplo 2 (2120 g, 7,28 moles) a un matraz de fondo redondo equipado con un agitador mecánico, un condensador, una entrada de nitrógeno y una manta calefactora para formar una solución. Cuando se agitó la solución y se calentó a aproximadamente de 40 a 45 °C, se añadió 1,1-carbonildiimidazol (1290 g, 7,95 moles). Se agitó la mezcla de reacción y se mantuvo a reflujo durante 4,5 horas. Se hizo seguimiento del progreso de la reacción por HPLC utilizando una columna Waters Nova-Pak C18 (3,9×150 mm, tamaño de partícula = 4 micras, longitud de onda UV = 240 nm, tiempo de retención = 3,64 minutos) y una mezcla eluyente de acetonitrilo y H₃PO₄ al 0,1% acuoso en una relación de 20:80 en volumen a un caudal de 1 mL/min. Después de enfriarla a temperatura ambiente, se filtró la mezcla de reacción para dar un sólido amarillo que se lavó seguidamente con acetonitrilo (6,5 L). Se secó al aire el sólido amarillo y después se secó en una estufa de vacío a 60 °C y <1 mm de presión para dar 1760 g (88 %) del producto. Se encontró que la pureza del producto era del 99,57 % por HPLC utilizando una columna Waters Nova-Pak C18 (3,9×150 mm, tamaño de partícula = 4 micras, longitud de onda UV = 240 nm, tiempo de retención = 3,64 minutos) y una mezcla eluyente de acetonitrilo y H₃PO₄ al 0,1 % acuoso en una relación de 20:80 en volumen a un caudal de 1 mL/min. El producto en DMSO-d₆ se

caracterizó por un espectro ^1H NMR que presenta los siguientes desplazamientos químicos (δ , ppm): 11,10 (s, 1H), 7,47 (t, J=7,9 Hz, 1H), 7,03-6,99 (dd, J=4,8 y 8,4 Hz, 2H), 6,52 (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), 2,07-2,00 (m, 1H); y por un espectro ^{13}C NMR que presenta los siguientes desplazamientos químicos (δ , ppm): 172,82, 170,11, 168,57, 167-37, 146,71, 135,46, 131,99, 121,70, 110,97, 108,52, 48,47, 30,97, 22,14. Se encontró que el punto de fusión del producto era 315,5-317,5 °C. Un análisis elemental dio los siguientes resultados en tanto por ciento en peso: C, 56,98; H, 3,86; N, 15,35, que se comparan con los valores calculados para $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_4$, en tanto por ciento en peso: 57,14; H, 4,06; N, 15,38.

Ejemplo 4 - Preparación de 3-nitro-N-etoxicarbonil-ftalimida según el Esquema D

Se añadió cloroformiato de etilo (1,89 g, 19,7 mmol) gota a gota durante 10 minutos a una solución en agitación de 3-nitroftalimida (3,0 g, 15,6 mmol) y trietilamina (1,78 g, 17,6 mmol) en DMF (20 mL) a aproximadamente 0-5 °C bajo nitrógeno. Se dejó que la reacción se calentara a temperatura ambiente y se agitó durante 4 horas. Se añadió lentamente la mezcla de reacción a una mezcla agitada de hielo y agua (60 mL). Se filtró la suspensión y se cristalizó el sólido en CHCl_3 (15 mL) y éter de petróleo (15 mL) para dar 3,1 g (75 %) del producto como un sólido casi blanco: punto de fusión 100,0-100,5 °C; ^1H NMR (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); ^{13}C NMR (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, Waters Nova-Pak/C18, 3,9×150 mm, 4 micras, 1 mL/min, 240 nm, 30/70 $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_3\text{PO}_4$ al 0,1 % (acuoso), 5,17 min (98,11 %); Análisis calculado para $\text{C}_{11}\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_6$: C, 50,00; H, 3,05; N, 10,60. Encontrado: C, 50,13; H, 2,96; N, 10,54.

Ejemplo 5 - Preparación de t-butil N-(3-nitroftaloil)-L-glutamina

Una mezcla del Ejemplo 4 (1,0 g, 3,8 mmol), hidrocloruro del éster t-butílico de L-glutamina (0,9 g, 3,8 mmol) y trietilamina (0,54 g, 5,3 mmol) en THF (30 mL) se mantuvo a reflujo durante 24 horas. Se separó el disolvente THF a vacío y se disolvió el residuo en CH_2Cl_2 (50 mL). Se lavó la solución en CH_2Cl_2 con agua (2×15 mL) y salmuera (15 mL) y después se secó. Se separó el disolvente y se purificó el residuo por cromatografía rápida (CH_2Cl_2 :EtOAc/7:3) para dar 0,9 g (63 %) de un material vítreo: ^1H NMR (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, Waters Nova-Pak/C18, 3,9×150 mm, 4 micras, 1 mL/min, 240 nm, 30/70 $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_3\text{PO}_4$ al 0,1 % (acuoso), 6,48 min (99,68 %); Análisis quiral, Daicel Chiral Pak AD, 0,4×25 Cm, 1 mL/min, 240 nm, 5,32 min. (99,39 %); Análisis calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_7$: C, 54,11; H, 5,08; N, 11,14. Encontrado: C, 54,21; H, 5,08; N, 10,85.

Ejemplo 6 - Preparación de N-(3-nitroftaloil)-L-glutamina

Se hizo burbujear cloruro de hidrógeno gas en una solución agitada, fría (5 °C) del Ejemplo 5 (5,7 g, 15,1 mmol) en CH_2Cl_2 (100 mL) durante 25 minutos. Se agitó después la mezcla a temperatura ambiente durante 16 horas. Se añadió éter (50 mL) y la mezcla resultante se agitó durante 30 minutos. Se filtró la suspensión para dar 4,5 g de un sólido, que se utilizó en la siguiente reacción: ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) 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).

Ejemplo 7 - Preparación de (S)-3-(3'-nitroftalimido)-piperidina-2,6-diona

Una mezcla en suspensión del Ejemplo 6 (4,3 g, 13,4 mmol) en CH_2Cl_2 anhidro (170 mL) se enfrió a -40 °C con un baño de alcohol isopropílico (IPA)/hielo seco. Se añadió cloruro de tionilo (1,03 mL, 14,5 mmol) gota a gota seguido por piridina (1,17 mL, 14,5 mmol). Después de 30 minutos, se añadió trietilamina (2,06 mL, 14,8 mmol) y se agitó la mezcla a aproximadamente de -30 a -40 °C durante 3 horas. Se filtró la mezcla y se lavó con CH_2Cl_2 para dar 2,3 g (57 %) del producto crudo. El producto crudo se recristalizó en acetona (300 mL) para dar 2 g del producto como un sólido blanco: punto de fusión 259,0-284,0 °C (con descomposición); ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) 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); ^{13}C NMR ($\text{DMSO}-d_6$) 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, Waters Nova-Pak/C18, 3,9×150 mm, 4 micras, 1 mL/min, 240 nm, 10/90 $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_3\text{PO}_4$ al 0,1 % (acuoso), 4,27 min. (99,63 %); Análisis calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_9\text{N}_3\text{O}_6$: C, 51,49; H, 2,99; N, 13,86. Encontrado: C, 51,67; H, 2,93; N, 13,57.

Ejemplo 8 - Preparación de (S)-3-(3'-aminoftalimido)-piperidina-2,6-diona

Se hidrogenó una mezcla de (S)-3-(3'-nitroftalimido)-piperidina-2,6-diona (0,76 g, 2,5 mmol) y Pd al 10 %/C (0,3 g) en acetona (200 mL) en un aparato de Parr-Shaker a 345 KPa (50 psi) de hidrógeno durante 24 horas. Se filtró la mezcla a través de celita y se concentró el filtrado a vacío. Se agitó el sólido con acetato de etilo caliente durante 30 minutos para dar 0,47 g (69 %) del producto como un sólido amarillo: punto de fusión 309-310 °C; ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) 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); ^{13}C NMR ($\text{DMSO}-d_6$) 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, Waters Nova-Pak/C18, 3,9×150 mm, 4 micras, 1 mL/min, 240 nm, 15/85 $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_3\text{PO}_4$ al 0,1 % (acuoso), 4,99 min. (98,77 %); Análisis quiral, Daicel Chiral Pak AD, 0,46×25 cm, 1 mL/min, 240 nm, 30/70 Hexano/IPA 9,55 min. (1,32 %), 12,55

min (97,66 %); Análisis calculado para C₁₃H₁₁N₃O₄: C, 57,14; H, 4,06; N, 15,38. Encontrado: C, 57,15; H, 4,15; N, 14,99.

Ejemplo 9 - Preparación de t-butil N-(3-nitroftaloil)-D-glutamina

5 Una mezcla del Ejemplo 4 (5,9 g, 22,3 mmol), éster t-butílico de D-glutamina (4,5 g, 22,3 mmol) y trietilamina (0,9 g, 8,9 mmol) en THF (100 mL) se mantuvo a reflujo durante 24 horas. Se diluyó la mezcla con CH₂Cl₂ (100 mL) y se lavó con agua (2×50 mL), salmuera (50 mL) y se secó. Se separó el disolvente a vacío y se purificó el residuo por cromatografía rápida (CH₃OH al 2 % en CH₂Cl₂) para obtener 6,26 g (75 %) del producto como un material vítreo: ¹H NMR (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); ¹³C NMR (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, Waters Nova-Pak/C18, 3,9×150 mm, 4 micras, 1 mL/min, 240 nm, 25/75 CH₃CN/H₃PO₄ al 0,1 % (acuoso) 4,32 min. (99,74 %); Análisis quiral, Daicel Chiral Pak AD, 0,46×25 cm, 1 mL/min, 240 nm, 55/45 Hexano/IPA 5,88 min. (99,68 %); Análisis calculado para C₁₇H₁₉N₃O₇: C, 54,11; H, 5,08; N, 11,14. Encontrado: C, 54,25; H, 5,12; N, 10,85.

Ejemplo 10 - Preparación de N-(3-nitroftaloil)-D-glutamina

15 Se hizo burbujear cloruro de hidrógeno gas en una solución agitada, fría (5 °C) del Ejemplo 9 (5,9 g, 15,6 mmol) en CH₂Cl₂ (100 mL) durante 1 hora y después se agitó a temperatura ambiente durante otra hora. Se añadió éter (100 mL) y se agitó durante otros 30 min. Se filtró la mezcla, se lavó con éter (60 mL) y se secó (40 °C, <1 mm de Hg) para obtener 4,7 g (94 %) del producto: ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 8,33 (d, J=7,8 Hz, 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); ¹³C NMR (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.

Ejemplo 11 - Preparación de (R)-3-(3'-nitroftalimido)-piperidina-2,6-diona

25 Una mezcla en suspensión del Ejemplo 10 (4,3 g, 13,4 mmol) en CH₂Cl₂ anhidro (170 mL) se enfrió a -40 °C con un baño de EPA/hielo seco. Se añadió cloruro de tionilo (1,7 g, 14,5 mmol) gota a gota seguido por piridina (1,2 g, 14,5 mmol). Después de 30 minutos, se añadió trietilamina (1,5 g, 14,8 mmol) y se agitó la mezcla a -40 °C durante 3 horas. Se filtró la mezcla, se lavó con CH₂Cl₂ (50 mL) y se secó (60 °C, <1 mm de Hg) para dar 2,93 g del producto. Se obtuvieron otros 0,6 g del producto a partir del filtrado de cloruro de metileno. Se reunieron ambas fracciones (3,53 g) y se recrystalizaron en acetona (450 mL) para obtener 2,89 g (71 %) del producto como un sólido blanco: punto de fusión 256,5-257,5 °C; ¹H NMR (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); ¹³C NMR (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, Waters Nova-Pak/C18, 3,9×150 mm, 4 micras, 1 mL/min, 240 nm, 10/90 CH₃CN/H₃PO₄ al 0,1 % (acuoso) 3,35 min. (100 %); Análisis calculado para C₁₃H₉N₃O₆: C, 51,49; H, 2,99; N, 13,86. Encontrado: C, 51,55; H, 2,82; N, 13,48.

Ejemplo 12 -Preparación de (R)-3-(3'-aminoftalimido)-piperidina-2,6-diona

35 Una mezcla del Ejemplo 11 (1,0 g, 3,3 mmol) y Pd al 10 %/C (0,2 g) en acetona (250 mL) se hidrogenó en un aparato de Parr-Shaker a 345 KPa (50 psi) de hidrógeno durante 4 horas. Se filtró la mezcla a través de celita y se concentró el filtrado a vacío. El sólido amarillo se suspendió en EtOAc caliente (20 mL) durante 30 minutos para dar 0,53 g (59 %) del producto como un sólido amarillo: punto de fusión 307,5-309,5 °C; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 11,06 (s, 1H), 7,47 (dd, J=7,0 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), 2,952,84 (m, 1H), 2,62-2,46 (m, 2H), 2,09-1,99 (m, 1H); ¹³C NMR (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, Waters Nove-Pak/C18, 3,9×150 mm, 4 micras, 1 mL/min, 240 nm, 10/90 CH₃CN/H₃PO₄ al 0,1 % (acuoso), 3,67 min. (99,68 %); Análisis quiral, Daicel Chiral Pak AD, 0,46×25 cm, 1 mL/min, 240 nm, 30/70 Hexano/IPA 7,88 min. (97,48 %); Análisis calculado para C₁₃H₁₁N₃O₄: C, 57,14; H, 4,06; N, 15,38. Encontrado: C, 57,34; H, 3,91; N, 15,14.

45 Ejemplo de referencia 13 -Preparación de 4-amino-2-(2,6-dioxo-3-piperidinil)isoindol-1,3-diona según el Esquema E

Se cargó en un vaso de reacción una mezcla de hidrocloreto de ácido 3-aminoftálico (200 g, 0,92 mol, de Prosinth Ltd., Suffolk, UK), hidrocloreto de 3-aminoglutarimida (159 g, 0,96 mol, de Evotec OAI, Hamburgo, Alemania), acetonitrilo (2,0 L), y ácido acético (577 g, 9,6 mol, de Fisher Scientific). Después se agitó la mezcla durante 15 minutos, y se añadió trietilamina (465,0 g, 4,6 mol, de Aldrich, Milwaukee, WI) gota a gota durante 30-35 minutos mientras se mantenía la temperatura de reacción a 20-25 °C. A continuación, se agitó adicionalmente la mezcla de reacción durante 10-15 minutos y después se mantuvo a reflujo a aproximadamente de 85 a 87 °C durante aproximadamente 5 a 7 horas o hasta que el control en proceso, esto es, HPLC AP a 240 nm, indicó que en la mezcla de reacción quedaba < 2 % del ácido 3-aminoftálico. Después se enfrió la mezcla de reacción a aproximadamente de 20 a 25 °C durante 1-2 horas, se cargó 1,0 L de agua a lo largo de 15-30 minutos a aproximadamente de 20 a 25 °C. La mezcla resultante se agitó a aproximadamente de 15 a 20 °C durante aproximadamente 20 a 30 minutos para obtener un precipitado sólido amarillo, que se filtró, se lavó con agua

desionizada (3×1,0 L) y acetonitrilo (2×500 mL), y después se secó a aproximadamente de 35 a 40 °C a vacío hasta un peso constante de 210,0 g (84 %).

Ejemplo 14 - Preparación de 4-amino-2-(2,6-dioxo-3-piperidinil)isoindol-1,3-diona

5 Se preparó el Ejemplo 14 similarmente al procedimiento del Ejemplo 13 excepto que no se utilizó ácido acético; la cantidad de trietilamina se redujo de 4,6 mol a 3,2 mol; y el tiempo de reflujo se aumentó desde aproximadamente 5 a 7 horas hasta aproximadamente 47 horas. Se encontró que la cantidad de 4-amino-2-(2,6-dioxo-3-piperidinil)isoindol-1,3-diona en la mezcla de reacción era el 94 %.

Ejemplo 15 - Preparación de 4-amino-2-(2,6-dioxo-3-piperidinil)isoindol-1,3-diona

10 Se preparó el Ejemplo 15 similarmente al procedimiento del Ejemplo 13 excepto que no se utilizó ácido acético y los 4,6 moles de trietilamina fueron reemplazados con 9,2 moles de imidazol. Se encontró que la cantidad de 4-amino-2-(2,6-dioxo-3-piperidinil)isoindol-1,3-diona en la mezcla de reacción era el 92 %.

Ejemplo 16 - Preparación de 4-amino-2-(2,6-dioxo-3-piperidinil)isoindol-1,3-diona

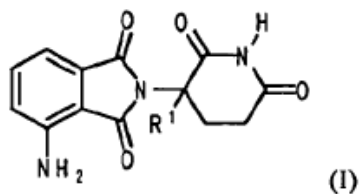
15 Se preparó el Ejemplo 16 similarmente al procedimiento del Ejemplo 13 excepto que los 4,6 moles de trietilamina fueron reemplazados con 9,2 moles de imidazol. Se encontró que la cantidad de 4-amino-2-(2,6-dioxo-3-piperidinil)isoindol-1,3-diona en la mezcla de reacción era el 85 %.

Ejemplo 17 - Recristalización de 4-amino-2-(2,6-dioxo-3-piperidinil)isoindol-1,3-diona

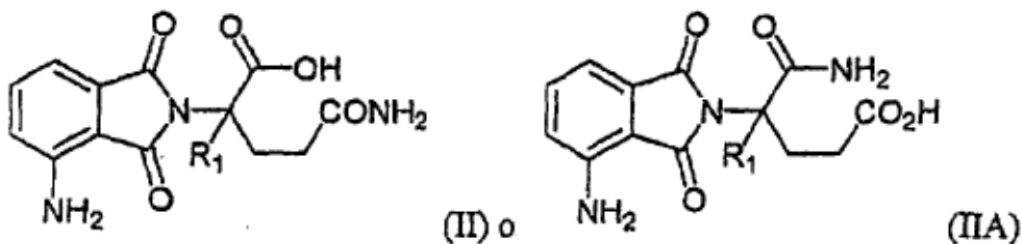
20 Los racematos y estereoisómeros de 4-amino-2-(2,6-dioxo-3-piperidinil)isoindol-1,3-diona tales como los Ejemplos 3, 8, y 12-16 se pueden purificar por recristalización como se describe a continuación. Se cargó una mezcla del Ejemplo 13 crudo (200 g) y DMSO (800 mL) en un vaso de reacción. Se calentó la suspensión resultante a aproximadamente de 45 a 50 °C y después se agitó hasta que se consiguió la disolución completa del sólido (aproximadamente 10 a 15 minutos). Se clarificó la solución resultante a aproximadamente de 45 a 50 °C seguido por un lavado en línea con DMSO (400 mL) a aproximadamente de 45 a 50 °C. Se añadió la solución a agua purificada (7,2 L) a aproximadamente de 75 a 80 °C durante al menos 60 minutos. se enfrió la suspensión resultante a aproximadamente de 15 a 20 °C durante al menos 1,5 horas y se agitó a la misma temperatura durante 25 aproximadamente 1,5 a 2 horas. Se filtró la suspensión y se lavó el sólido con agua purificada (2 × 2 L). El producto purificado se secó a vacío a aproximadamente de 35 a 40 °C hasta que se alcanzó un peso constante. El rendimiento del producto purificado fue de 196,8 g (98 % de recuperación). Se encontró que el punto de fusión del producto purificado era 321-323 °C.

REIVINDICACIONES

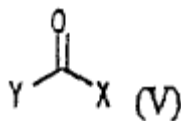
1. Un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (I):



5 o una de sus sales, solvatos, polimorfos o estereoisómeros farmacéuticamente aceptables, que comprende la etapa de ciclar un compuesto de fórmula (II) o (IIA):



o una de sus sales con un agente de ciclación de fórmula (V):



10 donde R¹ es H, F, bencilo, alquilo (C₁-C₈), alquenilo (C₂-C₈) o alquinilo (C₂-C₈); y cada uno de X e Y es independientemente un imidazolilo, bencimidazolilo o benzotriazolilo sustituido o no sustituido.

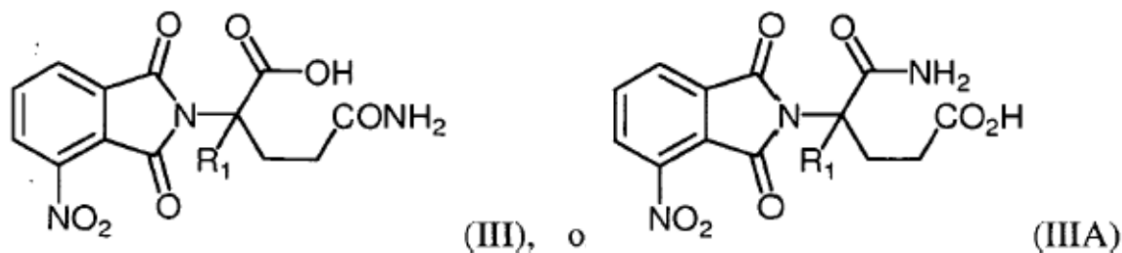
2. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que el compuesto de fórmula (I) es un solvato que es un hidrato.

3. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que el agente de ciclación es un compuesto carbonildiimidazol preferiblemente 1,1'-carbonildiimidazol, más preferiblemente donde la razón del compuesto de fórmula (II) o (IIA) a 1,1'-carbonildiimidazol es desde aproximadamente 1:1 hasta aproximadamente 1:1,2.

15 4. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que el agente de ciclación es 1,1'-carbonildiimidazol y donde la etapa de ciclación ocurre en un disolvente, preferiblemente acetonitrilo o N-metilpirrolidona.

5. El procedimiento de la reivindicación 4, en el que el disolvente es acetonitrilo y la temperatura de reacción es desde aproximadamente 80°C hasta aproximadamente 87°C, preferiblemente en el que el tiempo de reacción es desde aproximadamente 1 hora a aproximadamente 5 horas.

20 6. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que el compuesto de fórmula (II) o (IIA) se prepara reduciendo un compuesto de fórmula (III) o (IIIA) respectivamente:

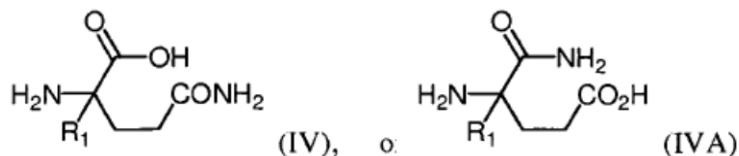


con un agente reductor, donde R¹ es H, F, bencilo, alquilo (C₁-C₈), alquenilo (C₂-C₈) o alquinilo (C₂-C₈).

7. El procedimiento de la reivindicación 6, en el que el agente reductor es hidrógeno y Pd/C al 10%;

opcionalmente donde el hidrógeno está a una presión desde aproximadamente 2,76 bar hasta aproximadamente 3,45 bar, o la reacción ocurre en un disolvente, preferiblemente metanol.

8. El procedimiento de la reivindicación 6, en el que el compuesto de fórmula (III) o (IIIA) se prepara haciendo reaccionar anhídrido 2-nitroftálico con un compuesto de fórmula (IV) o (IVA) respectivamente:



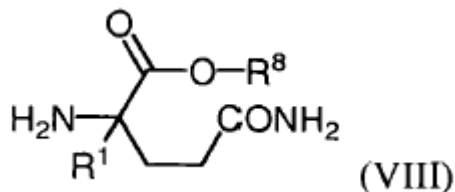
donde R¹ es H, F, bencilo, alquilo (C₁-C₈), alquenilo (C₂-C₈) o alquinilo (C₂-C₈).

9. El procedimiento de la reivindicación 8, en el que la reacción ocurre en un disolvente, preferiblemente donde el disolvente es dimetilformamida o la temperatura de reacción es desde aproximadamente 80°C hasta aproximadamente 87°C.

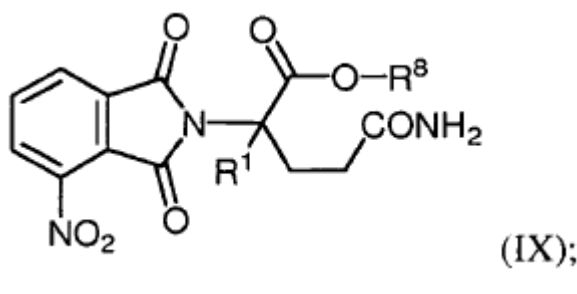
10. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que el compuesto de fórmula (I) es una amina libre; donde el procedimiento comprende además opcionalmente una etapa de hacer reaccionar la amina libre con un ácido, preferiblemente ácido clorhídrico, en una razón de moles de aproximadamente 1:1 para formar una sal ácida.

11. El procedimiento de la reivindicación 6, en el que el compuesto de fórmula (III) se prepara mediante las etapas de:

(a) hacer reaccionar 3-nitro-N-etoxicarbonil-ftalimida con un éster de glutamina que tiene la fórmula (VIII):



o una de sus sales ácidas en presencia de un primer catalizador para formar un compuesto de fórmula (IX) o una sal, solvato, polimorfo o esteroisómero del mismo:



(b) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (IX) o una de sus sales, solvatos, polimorfos o esteroisómeros con cloruro de hidrógeno, donde R¹ es H, F, bencilo, alquilo (C₁-C₈), alquenilo (C₂-C₈) o alquinilo (C₂-C₈); y R⁸ es alquilo o aralquilo.

12. El procedimiento de la reivindicación 11, que además comprende una etapa de preparación de 3-nitro-N-etoxicarbonil-ftalimida haciendo reaccionar 3-nitroftalimida con cloroformiato de etilo en presencia de un segundo catalizador, preferiblemente donde el primer catalizador y el segundo catalizador son cada uno trietilamina.

13. El procedimiento de la reivindicación 12, en el que R¹ es H; y R⁸ es t-butilo o bencilo; o

donde el compuesto de fórmula (VIII) es hidrocloreto del éster t-butílico de L-glutamina y el compuesto de fórmula (III) es el enantiómero (S); o

donde el compuesto de fórmula (VIII) es hidrocloreto del éster t-butílico de D-glutamina y el compuesto de fórmula (III) es el enantiómero (R); o

donde el compuesto de fórmula (VIII) es una mezcla racémica de hidrocloruro del éster t-butílico de glutamina y el compuesto de fórmula (III) es una mezcla racémica.

14. El procedimiento de la reivindicación 1, 6 ó 8, el que R¹ es H.
- 5 15. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que el compuesto de fórmula (I) es una mezcla racémica, el enantiómero (+) o el enantiómero (-).
16. El procedimiento de la reivindicación 14, que además comprende la etapa de recristalizar el compuesto de fórmula (I) desde una mezcla de disolventes que comprende dimetilsulfóxido y agua.
17. El procedimiento de la reivindicación 16, en el que la razón de dimetilsulfóxido a agua es de 1:10 a 10:1 en volumen, o de 1:4 a 1:8 en volumen.