

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 438 725**

51 Int. Cl.:

C07D 401/04 (2006.01)

C07D 209/46 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **31.08.2005** **E 12164781 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.10.2013** **EP 2479172**

54 Título: **Procedimientos para la preparación de 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolinas sustituidas**

30 Prioridad:

03.09.2004 US 607409 P

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

20.01.2014

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

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

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 438 725 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 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolinas sustituidas

1.- Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a procedimientos para la preparación de compuestos útiles para reducir los niveles de actividad del factor α de necrosis tumoral en un mamífero. Más específicamente, la invención se refiere a procedimientos para la síntesis de 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolinas sustituidas. En particular la 3-(4-amino-1-oxoisoindolin-2-il)-piperidina-2,6-diona.

2.- Antecedentes de la invención

10 La producción excesiva o desregulada de factor α de necrosis tumoral, o $\text{TNF}\alpha$, ha sido implicada en varios estados de enfermedad. Estos incluyen endotoxemia y/o síndrome de choque 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 síndrome de insuficiencia respiratoria en adultos [Millar *et al.*, *Lancet* **2** (8665), 712-714 (1989)]. Se ha demostrado que algunas 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolinas sustituidas reducen los niveles de $\text{TNF}\alpha$ (Publicación Internacional N° WO 98/03502).

15 Una oxoisoindolina que ha demostrado ser particularmente prometedora desde el punto de vista terapéutico es la 3-(4-amino-1-oxoisoindolin-2-il)-piperidina-2,6-diona (REVLIMID™). Se ha demostrado que este compuesto es útil en el tratamiento y la prevención de una amplia variedad de enfermedades y estados incluyendo, pero sin limitarse a ellos, enfermedades inflamatorias, enfermedades autoinmunes y cánceres, incluyendo tanto cánceres sólidos como homólogos. El REVLIMID ha recibido la denominación de urgente ("fast track") por la *Food and Drug Administration* para el tratamiento de los síndromes de mieloma múltiple y mielodisplásico. Además, el REVLIMID está en la última etapa de los ensayos clínicos para el tratamiento de cánceres hematológicos y de tumores sólidos y de enfermedades inmunológicas e inflamatorias.

20 Los métodos existentes para sintetizar las 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolinas sustituidas se describen en la Publicación Internacional N° WO 98/03502 (véase la página 7, línea 22, a la página 10, línea 33, y los ejemplos 1 a 18) y en Muller *et al.*, *Bioorgan. Med. Chem. Lett.* **9**, 1625-1630 (1999). En un método existente, una glutamina *N*-protegida se cicla y a continuación se desprotege para generar un hidrocloruro de α -aminoglutarimida. El hidrocloruro de α -aminoglutarimida se acopla con un 2-bromometilbenzoato de metilo sustituido para formar una 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolina. A continuación un sustituyente del grupo venzo puede ser transformado en otro sustituyente si se desea.

30 Aunque estos métodos son habilitantes y útiles para la preparación de 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolinas sustituidas, hay posibilidades de variaciones que pueden producir una síntesis más eficaz.

La cita de cualquiera de las referencias en la Sección 2 de esta solicitud no debe ser considerada como una admisión de que dicha referencia es el estado de la técnica de la presente solicitud.

3.- Resumen de la invención

35 La presente invención proporciona procedimientos para la producción comercial de 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolinas sustituidas que son rentables y fácilmente escalables con reactivos comerciales. En un modo de realización, la invención proporciona un procedimiento para preparar una 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolina sustituida que comprende las etapas de: (1) esterificar una glutamina *N*-protegida o *N*-desprotegida; (2) desproteger el grupo α -amino de la glutamina esterificada si está protegido; (3) acoplar la glutamina esterificada *N*-desprotegida con un 1-haloalquilbenzoato opcionalmente sustituido; (4) ciclar el producto acoplado; y (5) transformar opcionalmente uno o más sustituyentes del anillo benzo del producto ciclado en otro(s) sustituyente(s) en una o más etapas.

40 En otro modo de realización, la invención proporciona un procedimiento para preparar una 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolina sustituida que comprende las etapas de: (1) esterificar una glutamina *N*-protegida o *N*-desprotegida; (2) desproteger el grupo α -amino de la glutamina esterificada si está protegido; (3) acoplar la glutamina esterificada *N*-desprotegida con un 2-haloalquilbenzoato opcionalmente sustituido; (4) transformar uno o más sustituyentes del anillo benzo del producto ciclado en otro(s) sustituyente(s) en una o más etapas; y (5) ciclar el producto transformado.

50 En todavía otros modos de realización, la presente invención proporciona procedimientos para preparar 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolinas sustituidas como se indica en el esquema 1, en el que:

R^1 - R^9 , X y ProtG^1 son como se describe a continuación. R^1 - R^4 indican que uno o más de los sustituyentes R^1 - R^4 pueden ser transformados opcionalmente en los sustituyentes R^1 - R^4 correspondientes, respectivamente, en una o más etapas. Uno de estos modos de realización comprende las etapas 1, 2, 3, 4 y 5. Otro modo de realización comprende las etapas 1, 2, 3, 6 y 7.

En todavía otros modos de realización, la invención proporciona procedimientos para preparar la 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolininas mono-benzosustituidas como se indica en el esquema 2, en el que R^1 - R^9 , X y ProtG¹ son como se describen a continuación. El sustituyente R^1 del anillo benzo puede ser convertido en R^2 si se desea. Uno de estos modos de realización comprende las etapas 1, 2, 3, 4 y 5. Otro modo de realización comprende las etapas 1, 2, 3, 6 y 7.

En todavía otros modos de realización, la invención proporciona procedimientos para sintetizar 3-(4-amino-1-oxoisindolin-2-il)-piperidina-2,6-diona como se indica en el esquema 3. Uno de estos modos de realización comprende las etapas 1, 2, 3, 4 y 5. Otro modo de realización comprende las etapas 1, 2, 3, 6 y 7.

En todavía otro modo de realización, los procedimientos de la presente invención son útiles para preparar 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolininas sustituidas o sus sales, hidratos, solvatos o polimorfos farmacéuticamente aceptables. En todavía otro modo de realización, los procedimientos de la invención son útiles para preparar compuestos útiles para prevenir o tratar enfermedades o estados relacionados con un nivel o actividad anormalmente elevados del TNF α . En todavía otro modo de realización, los procedimientos de la invención son útiles para preparar compuestos útiles para tratar o prevenir estados oncológicos.

4.- Descripción detallada de la invención

4.1.- Terminología

Como se usa en la presente memoria y a menos que se indique de otro modo, el término “halo”, “halógeno” o similares, significa -F, -Cl, -Br o -I.

Como se usa en la presente memoria y a menos que se indique de otro modo, el término “halógeno de peso molecular inferior” significa -F o -Cl.

Como se usa en la presente memoria y a menos que se indique de otro modo, el término “halógeno de peso molecular superior” significa -Br o -I.

Como se usa en la presente memoria y a menos que se indique de otro modo, el término “alquilo” significa una cadena hidrocarbonada saturada, monovalente, ramificada o sin ramificar. Los ejemplos de grupos alquilo incluyen, pero sin estar limitados a ellos, los grupos alquilo (C_1 - C_6), tales como metilo, etilo, propilo, isopropilo, 2-metilo, 1-propilo, 2-metil-2-propilo, 2-metil-1-butilo, 3-metil-1-butilo, 2-metil-3-butilo, 2,2-dimetil-1-propilo, 1-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. Los grupos alquilo más largos incluyen heptilo, octilo, nonilo y decilo. Un grupo alquilo puede ser no sustituido o estar sustituido con uno o más sustituyentes adecuados.

Como se usa en la presente memoria y a menos que se indique de otro modo, el término “alcoxi” significa un grupo alquilo que está unido a otro grupo a través de un átomo de oxígeno (es decir, -O-alquilo). Un grupo alcoxi puede ser no sustituido o estar sustituido con uno o más sustituyentes adecuados. Los ejemplos de grupo alcoxi incluyen, pero sin limitarse a ellos, grupos alcoxi (C_1 - C_6), tales como -O-metilo, -O-etilo, -O-propilo, -O-isopropilo, -O-2-metil-1-propilo, -O-2-metil-2-propilo, -O-2-metil-1-butilo, -O-3-metil-1-butilo, -O-2-metil-3-butilo, -O-2,2,-dimetil-1-propilo, -O-2-metil-1-pentilo, 3-O-metil-1-pentilo, -O-4-metil-1-pentilo, -O-2-metil-2-pentilo, -O-3-metil-2-pentilo, -O-2,2,-dimetil-1-butilo, -O-3,3-dimetil-1-butilo, -O-2-etilo-1-butilo, -O-butilo, -O-isobutilo, -O-t-butilo, -O-pentilo, -O-isopentilo, -O-neopentilo y -O-hexilo.

Como se usa en la presente memoria y a menos que se indique de otro modo, el término “alquilo inferior” se refiere a un alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono. Los ejemplos incluyen, pero sin limitarse a ellos, metilo, etilo, propilo, isopropilo, isobutilo y butilo terciario (^tBu o t-butilo).

Como se usa en la presente memoria y a menos que se indique de otro modo, el término “alcoxi inferior” se refiere a un grupo alquilo que está unido a otro grupo a través de un átomo de oxígeno (es decir, -O-alquilo inferior). Los ejemplos incluyen, pero sin limitarse a ellos, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, isobutoxi y butoxi terciario (^tOBu o t-butoxi).

Como se usa en la presente memoria y a menos que se indique de otro modo, el término “alcohol” indica cualquier compuesto sustituido con un grupo -OH.

A menos que se indique de otro modo, los compuestos de la invención, incluyendo los intermedios útiles para la preparación de los compuestos de la invención que contienen grupos reactivos funcionales (tales como, sin limitación, restos carboxi, hidroxil y amino) también incluyen sus derivados protegidos. Los “derivados protegidos” son aquellos compuestos en los que un sitio o sitios reactivos están bloqueados con uno o más grupos protectores (también conocidos como grupos bloqueantes). Los grupos protectores adecuados para los restos carboxi incluyen bencilo, t-butilo y similares. Los grupos protectores adecuados para los grupos amino y amido incluyen acetilo, t-butiloxicarbonilo, benciloxicarbonilo y similares. Los grupos protectores adecuados para hidroxil incluyen bencilo y similares. Otros grupos protectores adecuados son bien conocidos por los expertos en la técnica. La elección y uso

de grupos protectores y las condiciones de reacción para instalar o eliminar grupos protectores se describen en T. W. Green, "Protective Groups in Organic Synthesis", tercera edición, Wiley, Nueva York 1999.

5 Como se usa en la presente memoria y a menos que se indique de otro modo, el término "sustituido" como se usa para describir un compuesto o un resto químico significa que al menos un átomo de hidrógeno de dicho compuesto o resto químico se reemplaza por un segundo resto químico. El segundo resto químico puede ser cualquier sustituyente adecuado que no afecta desfavorablemente a la actividad deseada del compuesto. Ejemplos de sustituyentes son aquellos encontrados en los compuestos ejemplificados y los modos de realización descritos en la presente memoria, así como halógeno; alquilo C₁₋₈; alquenilo C₂₋₈; alquinilo C₂₋₈; hidroxilo; alcoxi C1-6; amino; nitro; 10 tiol; tioéter; imina; ciano; amido; fosfonato; fosfina; carboxilo; tiocarbonilo; sulfonilo; sulfonamida; cetona; aldehído; éster; oxígeno (=O); haloalquilo (por ejemplo, trifluorometilo); cicloalquilo carbocíclico que puede ser monocíclico o policíclico condensado o no condensado (p. ej., ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo), o un heterocicloalquilo que puede ser monocíclico o policíclico condensado o no condensado (p. ej., pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo o tiazinilo); arilo carbocíclico o heterocíclico, monocíclico o policíclico condensado o no condensado (p. ej., fenilo, naftilo, pirrolilo, indolilo, furanilo, tiofenilo, imidazolilo, oxazolilo, 15 isoxazolilo, tiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, pirazolilo, piridinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, acridinilo, pirazinilo, piridazinilo, piriimidinilo, bencimidazolilo, benzotiofenilo o benzofuranilo); amina (primaria, secundaria o terciaria); o-alquilo inferior; o-arilo; arilo; aril-alquilo inferior; CO₂-CH₃; CONH₂; OCH₂CONH₂; NH₂; SO₂NH₂; OCHF₂; CF₃; OCF₃; -NH[(alquil (C₁-C₈))]; -N[(alquil (C₁-C₈))]₂; -NH[(aril (C₆))]; -N[(aril (C₆))]₂; -CHO; -CO[(alquil (C₁-C₈))]; -CO₂[(alquil (C₁-C₈))]; y CO₂[(aril (C₆))]; y dichos restos también pueden estar opcionalmente sustituidos con una estructura de anillo condensado o puente, por ejemplo -OCH₂O-. Estos sustituyentes pueden estar sustituidos adicionalmente con un sustituyente elegido entre dichos grupos.

20 Como se usa en la presente y a menos que se indique de otro modo, una composición que está "esencialmente libre" de un compuesto significa que la composición contiene menos de aproximadamente 20% en peso, más preferiblemente menos de aproximadamente 10% en peso, incluso más preferiblemente menos de aproximadamente 5% en peso, y lo más preferiblemente menos de aproximadamente 3% en peso del compuesto.

25 Como se usa en la presente memoria y a menos que se indique de otro modo, el término "estereoquímicamente puro" se refiere a una composición que comprende un estereoisómero de un compuesto y está esencialmente libre de otros estereoisómeros de dicho compuesto.

30 Como se usa en la presente memoria y a menos que se indique de otro modo, el término "enantioméricamente puro" se refiere a una composición estereoméricamente pura de un compuesto que tiene un centro quiral.

35 Como se usa en la presente memoria y a menos que se indique de otro modo, el término "racémico" o "racemato" significa aproximadamente 50% de un enantiómero y aproximadamente 50% del correspondiente enantiómero respecto a todos los centros quirales de la molécula. La invención incluye todas las mezclas enantioméricamente puras, enantioméricamente enriquecidas, diastereoméricamente puras, diastereoméricamente enriquecidas y racémicas de los compuestos de la invención.

40 Como se usa en la presente memoria y a menos que se indique de otro modo, la expresión "procedimiento(s) de la invención" se refiere a los métodos descritos en la presente memoria que son útiles para preparar un compuesto de la invención. Las modificaciones de los métodos descritos en la presente memoria (p. ej., materiales iniciales, reactivos, grupos protectores, disolventes, temperaturas, tiempos de reacción, purificación) también están incluidas en la presente invención.

45 Como se usa en la presente memoria y a menos que se indique de otro modo, el término "adición" o similar significa poner en contacto un reactante, reactivo, disolvente, catalizador o similar con otro reactante, reactivo, disolvente, catalizador o similar. Los reactantes, reactivos, disolventes, catalizadores o similares pueden añadirse individualmente, simultáneamente o separadamente y se pueden añadir en cualquier orden. Pueden añadirse en presencia o en ausencia de calor y opcionalmente pueden añadirse en atmósfera inerte.

50 Como se usa en la presente memoria y a menos que se indique de otro modo, el término "acoplamiento" o similares significa enlazar covalentemente dos o más reactantes mediante reacción(ones) química(s). El enlace puede ser facilitado por ácido(s), base(s), agente(s) de activación, catalizador(es), etcétera. El enlace se puede producir en presencia o en ausencia de calor, luz, sonido (sonicación), radiación de microondas y así sucesivamente, y puede producirse opcionalmente en una atmósfera inerte.

55 Como se usa en la presente memoria y a menos que se indique de otro modo, una reacción que es "esencialmente completa" o que se lleva "esencialmente a término" significa que la reacción contiene más de aproximadamente 80% en rendimiento porcentual, más preferiblemente más de aproximadamente 90% en rendimiento porcentual, incluso más preferiblemente más de aproximadamente 95% en rendimiento porcentual, y lo más preferiblemente más de aproximadamente 97% en rendimiento porcentual del producto deseado.

Como se usa en la presente memoria y a menos que se indique de otro modo, la expresión "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a una sal preparada a partir de un ácido orgánico o inorgánico no tóxico farmacéuticamente aceptable. Los ácidos no tóxicos adecuados incluyen, pero sin limitarse a ellos, los ácidos acético, bencenosulfónico,

benzoico, canforsulfónico, cítrico, etenosulfónico, fumárico, glucónico, glutámico, bromhídrico, clorhídrico, isetiónico, láctico, maleico, málico, mandélico, metanosulfónico, múcico, nítrico, pamoico, pantoténico, fosfórico, succínico, sulfúrico, tartárico y *p*-toluenosulfónico. Por ejemplo, las sales farmacéuticamente aceptables específicas son hidrocloreuro, y las sales del ácido maleico y del ácido tartárico.

- 5 Como se usa en la presente memoria y a menos que se indique de otro modo, el término “hidrato” significa un compuesto de la presente invención o una de sus sales, que además incluye una cantidad estequiométrica o no estequiométrica de agua enlazada mediante fuerzas intermoleculares no covalentes.

10 Como se usa en la presente memoria y a menos que se indique de otro modo, el término “solvato” significa un solvato formado por la asociación de una o más moléculas de disolvente a un compuesto de la presente invención. El término “solvato” incluye los hidratos (p. ej., monohidrato, dihidrato, trihidrato, tetrahidrato y similares).

Como se usa en la presente memoria y a menos que se indique de otro modo, el término “polimorfo” se refiere a las formas cristalinas sólidas de un compuesto de la presente invención o sus complejos. Diferentes polimorfos del mismo compuesto pueden presentar diferentes propiedades físicas, químicas y/o espectroscópicas.

15 Como se usa en la presente memoria y a menos que se indique de otro modo, la expresión “enfermedades o estados relacionados con un nivel o actividad anormalmente elevado de TNF α ” se refiere a enfermedades o estados que no se presentarían, perdurarían o producirían síntomas si el nivel de actividad del TNF α fuera menor, o las enfermedades o estados podrían ser evitados o tratados mediante una disminución del nivel o actividad del TNF α .

20 Como se usa en la presente memoria y a menos que se indique de otro modo, los términos “tratar”, “tratamiento” o similares se refieren a la reducción o mejora de la progresión, gravedad y/o duración de una enfermedad o estado, o la mejora de uno o más síntomas (preferiblemente uno o más síntomas distinguibles) de una enfermedad o estado que se produce por la administración de una o más terapias (p. ej., uno o más agentes terapéuticos tales como un compuesto de la invención).

25 Como se usa en la presente memoria y a menos que se indique de otro modo, los términos “prevenir”, “prevención” o similares se refieren a la reducción del riesgo de adquirir o desarrollar una enfermedad o estado dados, o la reducción o inhibición de la recurrencia, inicio o desarrollo de uno o más síntomas de una enfermedad o estados dados.

30 Los acrónimos o símbolos para los grupos o reactivos tienen la definición siguiente: ProtG = grupo protector; Cbz = benziloxicarbonilo; Boc = *t*-butoxicarbonilo; Fmoc = 9-fluorenilmetoxicarbonil; *p*-TsOH = ácido *para*-toluenosulfónico; TFA = ácido trifluoroacético; TMSCl = cloruro de trimetilsililo; DMAP = N,N-dimetilaminopiridina; DBU = 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno; CDI = 1,1'-carbonyldiimidazol; NBS = N-bromosuccinimida; VAZO® = 1,1'-azobis-(ciclohexanocarbonitrilo); DMF = N,N-dimetilformamida; THF = tetrahidrofurano; DCM = diclorometano; MTBE = metil *ter*-butil éter.

35 Si hay una discrepancia entre una estructura descrita y un nombre dado a dicha estructura, a la estructura descrita se le debe conceder un mayor peso. Además, si la estereoquímica de una estructura o una de sus partes no se indica, p. ej. con líneas de puntos o en negrita, la estructura o su parte debe interpretarse como que incluye todos sus estereoisómeros.

La invención se puede entender más completamente con referencia a la siguiente descripción detallada y a los ejemplos ilustrativos, que pretenden ser modos de realización ejemplificantes y no limitantes de la invención.

4.2.- Procedimientos de la invención

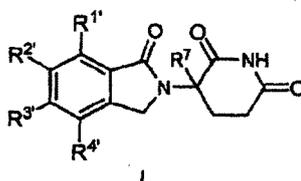
40 La presente invención proporciona procedimientos rentables y eficientes para la producción comercial de 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolinas sustituidas. En un modo de realización, la invención proporciona un procedimiento para preparar una 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolina sustituida que comprende las etapas de: (1) proteger el grupo α -amino de una glutamina; (2) esterificar una glutamina *N*-protegida; (3) desproteger el grupo α -amino de la glutamina esterificada; (4) acoplar el éster de la glutamina *N*-desprotegida con un 2-haloalquilbenzoato opcionalmente sustituido; (5) ciclar el producto acoplado; y (6) transformar opcionalmente uno o más sustituyentes del anillo benzo del producto ciclado en otro(s) sustituyente(s) en una o más etapas. En un modo de realización, el éster de la glutamina *N*-desprotegida es una amina libre. En otro modo de realización, el éster de la glutamina *N*-desprotegida es una sal de adición ácida. En un modo de realización particular, el éster de la glutamina *N*-desprotegida es una sal de hidrocloreuro.

50 En otro modo de realización, la invención proporciona un procedimiento para preparar una 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolina sustituida que comprende las etapas de: (1) esterificar la glutamina; (2) acoplar la glutamina esterificada con un 2-haloalquilbenzoato opcionalmente sustituido; (3) ciclar el producto acoplado; y (4) transformar opcionalmente uno o más sustituyentes del anillo benzo del producto ciclado en otro(s) sustituyente(s) en una o más etapas. En un modo de realización, la glutamina esterificada es una amina libre. En otro modo de realización, la glutamina esterificada es una sal de adición ácida. En un modo de realización particular, la glutamina esterificada es una sal de hidrocloreuro.

En todavía otro modo de realización, la invención proporciona un procedimiento para preparar una 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolina sustituida que comprende las etapas de: (1) proteger el grupo α -amino de una glutamina; (2) esterificar la glutamina *N*-protegida; (3) desproteger el grupo α -amino de la glutamina esterificada; (4) acoplar el éster de la glutamina *N*-desprotegida con un 2-haloalquilbenzoato opcionalmente sustituido; (5) transformar uno o más sustituyentes del anillo benzo del producto acoplado en otro(s) sustituyente(s) en una o más etapas; y (6) ciclar el producto transformado. En un modo de realización, el éster de glutamina *N*-desprotegida es una amina libre. En otro modo de realización, el éster de la glutamina *N*-desprotegida es una sal de adición ácida. En un modo de realización particular, el éster de la glutamina *N*-desprotegida es una sal de hidrocloreto.

En todavía otro modo de realización, la invención proporciona un procedimiento para preparar una 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolina sustituida que comprende las etapas de: (1) esterificar la glutamina; (2) acoplar la glutamina esterificada con un 2-haloalquilbenzoato opcionalmente sustituido; (3) transformar uno o más sustituyentes del anillo benzo del producto acoplado en otro(s) sustituyente(s) en una o más etapas; y (4) ciclar el producto transformado. En un modo de realización, la glutamina esterificada es una amina libre. En otro modo de realización, la glutamina esterificada es una sal de hidrocloreto.

En un modo de realización, la invención se refiere a un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula I:



o una de sus sales, hidratos, solvatos o polimorfos farmacéuticamente aceptables, en la que:

cada uno de R^1 , R^2 , R^3 y R^4 es independientemente en cada caso hidrógeno, halógeno, alquilo, alcoxi, $-CF_3$, $-CN$, $-NO_2$, $-NHProtG^2$ o $-NR^5R^6$;

cada uno de R^5 y R^6 es, independientemente en cada caso, hidrógeno o alquilo;

R^7 es hidrógeno, halógeno, alquilo o bencilo; y

$ProtG^2$ es un grupo *N*-protector adecuado,

que comprende las secuencias de etapas alternativas de:

(1)

(a) acoplar un éster de glutamina o una de sus sales con un 2-haloalquilbenzoato opcionalmente sustituido;

(b) ciclar el producto acoplado; y

(c) transformar opcionalmente uno o más sustituyentes del anillo benzo del producto ciclado en otro(s) sustituyente(s) en una o más etapas,

o

(2)

(a) acoplar un éster de glutamina o una de sus sales con un 2-haloalquilbenzoato opcionalmente sustituido;

(b) transformar uno o más sustituyentes del anillo benzo del producto ciclado en otro(s) sustituyente(s) en una o más etapas; y

(c) ciclar el producto transformado.

Para los modos de realización anteriores, el grupo α -amino de la glutamina puede protegerse, por ejemplo, como una amida (p. ej., una trifluoroacetamida) o como un carbamato (p. ej., un carbamato de Cbz, de Boc o de Fmoc). El grupo *N*-protector se puede eliminar de varias formas incluyendo, pero sin limitarse a ellas, por hidrogenolisis catalítica (p. ej., para un carbamato de Cbz), en condiciones ácidas (p. ej., para un carbamato de Boc) o en condiciones básicas (p. ej., para un carbamato de Fmoc o una trifluoroacetamida). El grupo carboxilo de una glutamina *N*-protegida o *N*-desprotegida puede esterificarse, por ejemplo, como un éster de alquilo o de bencilo. En la técnica son bien conocidos varios métodos de esterificación. Por ejemplo, la esterificación se puede producir con el correspondiente alcohol en condiciones ácidas. El alcohol correspondiente también puede usarse en presencia de

un agente activante tal como, p. ej., una carbodiimida para esterificarlo. La esterificación puede realizarse también usando un halogenuro de alquilo o de bencilo correspondiente en condiciones básicas.

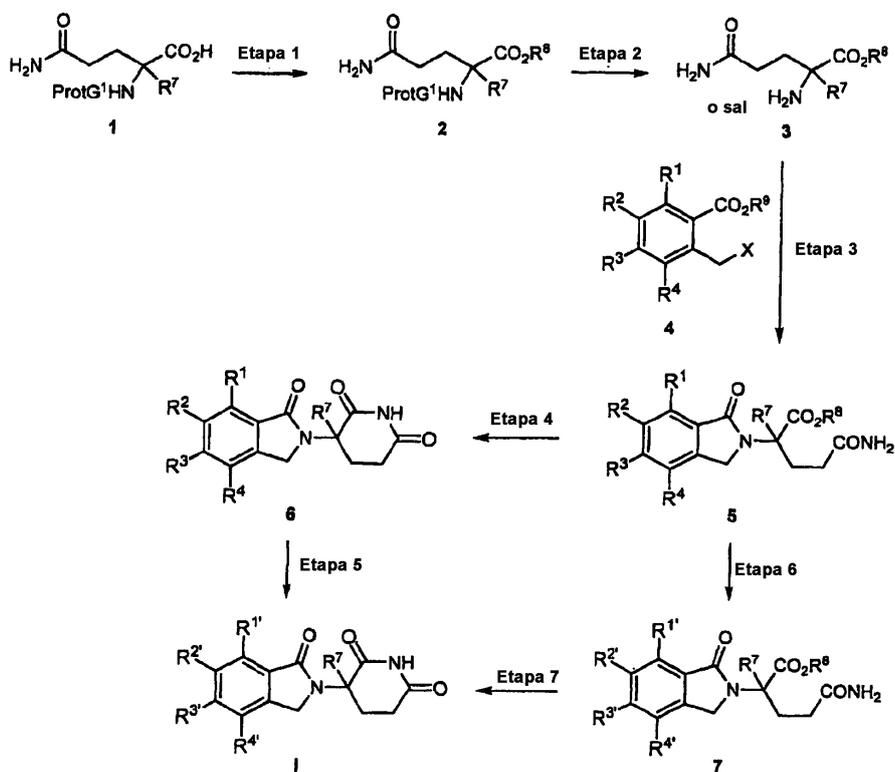
Un éster de glutamina o una de sus sales se puede acoplar con un 2-haloalquilbenzoato opcionalmente sustituido en condiciones básicas. El 2-haloalquilbenzoato opcionalmente sustituido puede generarse halogenando el correspondiente 2-alquilbenzoato opcionalmente sustituido, p. ej. usando un agente halogenante apropiado en condiciones de radicales libres. La ciclación para formar un resto 2,6-piperidinadiona puede producirse en condiciones ácidas o básicas con un grupo éster como grupo aceptor. La ciclación también puede realizarse en presencia de un agente activante (p. ej., cloruro de tionilo, cloruro de oxalilo, CDI y similares) con un grupo carboxilo como grupo aceptor. Entre las varios tipos de transformación posibles de los sustituyentes del anillo benzo, un grupo -NO₂ del anillo benzo puede ser reducido a un grupo -NH₂ y un grupo protegido -NHProtG² del anillo benzo puede ser desbloqueado para obtener un grupo -NH₂.

En todavía otro modo de realización, la invención proporciona procedimientos para preparar 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolinas sustituidas como se describe en el esquema 1.

En estos modos de realización:

- 15 (a) cada uno de R¹, R², R³, R⁴, R^{1'}, R^{2'}, R^{3'} y R^{4'} es, independientemente en cada caso, hidrógeno, halógeno, alquilo, alcoxi, -CF₃, -CN, -NO₂, -NHProtG² o -NR⁵R⁶;
- (b) cada uno de R⁵ y R⁶ es, independientemente en cada caso, hidrógeno o alquilo;
- (c) R⁷ es hidrógeno, halógeno, alquilo o bencilo;
- (d) R⁸ es hidrógeno, alquilo o bencilo;
- 20 (e) R⁹ es alquilo;
- (f) X es halógeno; y
- (g) cada uno de ProtG¹ y ProtG² es, independientemente en cada caso, un grupo *N*-protector adecuado.

R^{1'}, R^{2'}, R^{3'} y R^{4'} indican que uno o más de los sustituyentes R¹, R², R³ y R⁴ se ha transformado opcionalmente en los sustituyentes correspondientes R^{1'}, R^{2'}, R^{3'} y R^{4'} respectivamente, en una o más etapas.



25

Esquema 1

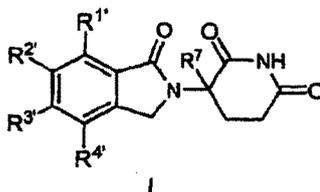
En un modo de realización del esquema 1:

- (a) cada uno de R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^1 , R^2 , R^3 y R^4 es, independientemente en cada caso, hidrógeno, un halógeno de peso molecular inferior, un alquilo inferior, un alcoxi inferior, $-NO_2$, $-NHProtG^2$ o $-NR^5R^6$;
- (b) cada uno de R^5 y R^6 es, independientemente en cada caso, hidrógeno o un alquilo inferior;
- (c) R^7 es hidrógeno o un alquilo inferior;
- (d) R^8 es hidrógeno, un alquilo inferior o bencilo;
- (e) R^9 es un alquilo inferior;
- (f) X es un halógeno de peso molecular superior; y
- (g) cada uno de $ProtG^1$ y $ProtG^2$ es, independientemente en cada caso, un grupo acilo *N*-protector adecuado.

En otro modo de realización del esquema 1:

- (a) cada uno de R^1 , R^2 , R^3 y R^4 es, independientemente en cada caso, hidrógeno, $-NO_2$ o $NHProtG^2$;
- (b) cada uno de R^1 , R^2 , R^3 y R^4 es, independientemente en cada caso, hidrógeno, $NHProtG^2$ o $-NH_2$;
- (c) R^7 es hidrógeno o metilo;
- (d) R^8 es hidrógeno o metilo;
- (e) R^9 es metilo;
- (f) X es bromo;
- (g) $ProtG^1$ es Cbz o Boc; y
- (h) $ProtG^1$ es Cbz, Boc, formilo, acetilo, trifluoroacetilo o pivaloilo.

En un modo de realización, la invención se refiere a un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula I:



o una de sus sales, hidratos, solvatos o polimorfos farmacéuticamente aceptables, en la que:

cada uno de R^1 , R^2 , R^3 y R^4 es, independientemente en cada caso, hidrógeno, halógeno, alquilo, alcoxi, $-CF_3$, $-CN$, $-NO_2$, $-NHProtG^2$ o $-NR^5R^6$;

cada uno de R^5 y R^6 es, independientemente en cada caso, hidrógeno o alquilo;

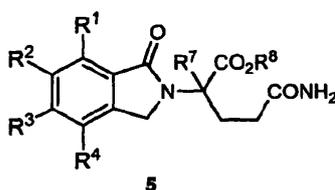
R^7 es hidrógeno, halógeno, alquilo o bencilo; y

$ProtG^2$ es un grupo *N*-protector adecuado,

que comprende las secuencias de etapas alternativas de:

(1)

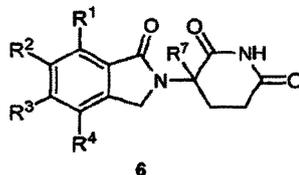
(a) ciclar un compuesto de fórmula 5:



30

y

(b) opcionalmente transformar uno o más de los sustituyentes R^1 , R^2 , R^3 y/o R^4 del producto ciclado de fórmula 6:

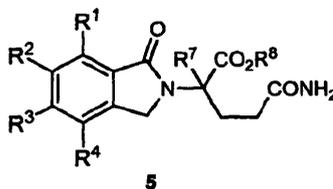


5 en uno o más de los correspondientes sustituyentes R^1 , R^2 , R^3 y/o R^4 , respectivamente, del compuesto de fórmula I en una o más etapas;

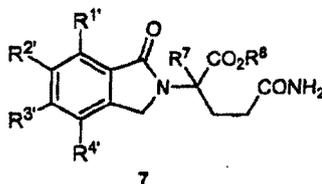
o

(2)

(a) transformar uno o más de los sustituyentes R^1 , R^2 , R^3 y/o R^4 de un compuesto de fórmula 5:



10 en uno o más de los correspondientes sustituyentes R^1 , R^2 , R^3 y/o R^4 , respectivamente, de un compuesto de fórmula 7:



en una o más etapas, y

15 (b) ciclar el producto transformado de fórmula 7,

donde, para ambas secuencias de etapas, a menos que se indique de otro modo:

cada uno de R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^1 , R^2 , R^3 y R^4 es, independientemente en cada caso, hidrógeno, halógeno, alquilo, alcoxi, $-CF_3$, $-CN$, $-NO_2$, $-NHProtG^2$ o $-NR^5R^6$;

cada uno de R^5 y R^6 es, independientemente en cada caso, hidrógeno o alquilo;

20 R^7 es hidrógeno, halógeno, alquilo o bencilo;

R^8 es alquilo o bencilo para la secuencia (1) y es hidrógeno, alquilo o bencilo para la secuencia (2); y

$ProtG^2$ es un grupo *N*-protector adecuado.

En un modo de realización del esquema 1, una glutamina *N*-protegida se esterifica en la etapa 1. La glutamina *N*-protegida puede estar disponible comercialmente o prepararse protegiendo el grupo α -amino de una glutamina como es conocido en la técnica (Véase, p. ej., T. W. Green, "Protective Groups in Organic Synthesis", 3ª Ed., Wiley, Nueva York, 1999). En un modo de realización, $ProtG^1$ es un grupo *N*-protector adecuado y R^8 es un alquilo inferior o bencilo. En un modo de realización particular, $ProtG^1$ es Cbz y R^8 es metilo. La elección de R^8 y de las condiciones para la esterificación depende, entre otros, de la naturaleza del grupo *N*-bloqueante. En un modo de realización, $ProtG^1$ es Fmoc, R^8 es *t*-butilo y la esterificación se realiza empleando 2-metil-prop-1-eno y una cantidad catalítica de ácido. En otro modo de realización, $ProtG^1$ es Boc, R^8 es metilo y la esterificación se realiza usando MeI y DBU.

25

30

En todavía otro modo de realización, ProtG¹ es Cbz, R⁸ es un alquilo inferior y la esterificación se realiza en el correspondiente alcohol inferior en condiciones ácidas. En un modo de realización adicional, la esterificación se realiza en el alcohol inferior en presencia de una cantidad catalítica de agente(s) activante(s). En un modo de realización particular, el agente activante es TMSCl. En otro modo de realización particular, el agente activante es cloruro de acetilo. En todavía otro modo de realización particular, los agentes activantes son TMSCl y cloruro de acetilo. La esterificación en el alcohol inferior se realiza a temperatura elevada en un modo de realización. En un modo de realización particular, la esterificación en el alcohol inferior se realiza a una temperatura en la que se produce el reflujo del alcohol inferior. La esterificación en el alcohol inferior se realiza generalmente hasta que la reacción está esencialmente completa. En un modo de realización, la esterificación en el alcohol inferior se realiza durante al menos aproximadamente 4 horas. En un modo de realización particular, ProtG¹ es Cbz, R⁸ es metilo y la esterificación se realiza en metanol.

En la etapa 2 del esquema 1, se escinde el grupo *N*-protector del éster 2. En un modo de realización, el éster *N*-desprotegido 3 es una amina libre. En otro modo de realización, el éster *N*-desprotegido 3 es una sal de adición ácida. En un modo de realización particular, el éster *N*-desprotegido 3 es una sal de hidrocioruro. La elección de ProtG¹ y de las condiciones para la escisión del grupo *N*-bloqueante depende, entre otros, de la naturaleza del grupo R⁸ del éster. En un modo de realización, el R⁸ es un alquilo inferior o bencilo, ProtG¹ es Boc y el grupo *N*-Boc se escinde en condiciones ácidas. En un modo de realización particular, el grupo *N*-Boc se escinde usando TFA. En otro modo de realización particular, el grupo *N*-Boc se escinde usando HCl. En otro modo de realización, R⁸ es *t*-butilo, ProtG¹ es Fmoc y el grupo *N*-Fmoc se escinde en condiciones básicas. En un modo de realización, el grupo *N*-Fmoc se escinde usando piperidina.

En un modo de realización adicional, R⁸ es un alquilo inferior, ProtG¹ es Cbz y el grupo *N*-Cbz se escinde por hidrogenolisis catalítica en atmósfera de hidrógeno. En un modo de realización, el grupo *N*-Cbz se escinde usando un catalizador metálico. En un modo de realización adicional, el catalizador metálico es un catalizador de Pd. En un modo de realización particular, el catalizador es Pd al 5%/C. En otro modo de realización particular, el catalizador es Pd al 10%/C. La hidrogenolisis se realiza generalmente a una presión de hidrógeno que lleva a que la reacción sea esencialmente completa. En un modo de realización, la hidrogenolisis se realiza a una presión de hidrógeno de aproximadamente 40 a 50 psi (275,8 a 344,7 KPa). En un modo de realización, la hidrogenolisis se realiza en un disolvente prótico. En un modo de realización adicional, el disolvente prótico es un alcohol inferior. En un modo de realización particular, el disolvente es metanol. En otro modo de realización particular, el disolvente es etanol. En otro modo de realización, la hidrogenolisis se realiza en un disolvente aprótico. En un modo de realización particular, el disolvente aprótico es acetato de etilo. En todavía otro modo de realización, la hidrogenolisis se hace en una mezcla de disolvente prótico y de disolvente aprótico. En un modo de realización, la mezcla de disolventes prótico y aprótico comprende un alcohol inferior y acetato de etilo. En un modo de realización particular, la mezcla de disolventes prótico y aprótico comprende metanol y acetato de etilo. En otro modo de realización particular, la mezcla de disolventes prótico y aprótico comprende etanol y acetato de etilo. En un modo de realización, la hidrogenolisis se realiza en ausencia de ácido añadido. En otro modo de realización, la hidrogenolisis se realiza en presencia de ácido añadido. En un modo de realización particular, el ácido añadido es HCl. La hidrogenolisis se realiza generalmente hasta que la reacción es esencialmente completa. En un modo de realización, la hidrogenolisis se realiza durante al menos aproximadamente 3 horas.

En otro modo de realización del esquema 1, el éster 3 puede formarse directamente a partir de una glutamina cuyos grupos amino y carboxilo están desprotegidos. En un modo de realización, el éster 3 es una amina libre. En otro modo de realización, el éster 3 es una sal de adición ácida. En un modo de realización particular, el éster 3 es una sal de hidrocioruro. En un modo de realización, R⁸ es un alquilo inferior y la esterificación se produce en el alcohol inferior correspondiente en condiciones ácidas. En un modo de realización adicional, la esterificación se realiza en el alcohol inferior en presencia de una cantidad catalítica de agente(s) activante(s). En un modo de realización particular, el agente activante es TMSCl. En otro modo de realización particular, el agente activante es cloruro de acetilo. En todavía otro modo de realización particular, los agentes activantes son TMSCl y cloruro de acetilo. La esterificación en el alcohol inferior se realiza a temperatura elevada en un modo de realización. En un modo de realización particular, la esterificación en el alcohol inferior se realiza a una temperatura en la que se produce el reflujo del alcohol inferior. La esterificación en el alcohol inferior se realiza generalmente hasta que la reacción está esencialmente completa. En un modo de realización, la esterificación en el alcohol inferior se realiza durante al menos aproximadamente 4 horas. En un modo de realización particular, R⁸ es metilo y la esterificación se realiza en metanol. Además, una sal de adición ácida del éster 3 puede estar disponible comercialmente, tal como hidrocioruro del metil éster de la glutamina.

En la etapa 3 del esquema 1, un halogenuro de bencilo 4 se acopla con una amina libre 3 en un modo de realización o con una sal de adición ácida 3 en otro modo de realización. El acoplamiento se produce en presencia de una base en un modo de realización. En un modo de realización, la base es una alquilamina. En un modo de realización particular, la base es Net₃. En un modo de realización adicional, la base es ¹PrEt₂N. En otro modo de realización, la base es un carbonato o bicarbonato. En un modo de realización particular, la base es NaHCO₃. En todavía otro modo de realización la base es una piridina. En un modo de realización particular, la base es 4-DMAP. El acoplamiento se realiza en un disolvente polar en un modo de realización. En un modo de realización adicional, el disolvente polar es aprótico. En un modo de realización particular, el disolvente es DMF. En otro modo de realización particular, el disolvente es acetonitrilo. En todavía otro modo de realización particular, el disolvente es THF. El

acoplamiento se realiza a temperatura ambiente en un modo de realización. En otro modo de realización, el acoplamiento se realiza a temperatura elevada. En un modo de realización particular, el acoplamiento se realiza a una temperatura en la que se produce el reflujo del disolvente. El acoplamiento se realiza generalmente hasta que la reacción está esencialmente completa. En un modo de realización, el acoplamiento se realiza durante al menos aproximadamente 1 hora.

El halogenuro de bencilo 4 se puede generar halogenando el correspondiente 2-alquilbenzoato opcionalmente sustituido. X es un halógeno en un modo de realización. En otro modo de realización, X es un halógeno de peso molecular superior. En un modo de realización particular, X es bromo y el bromuro de bencilo 4 se prepara bromando el 2-alquilbenzoato opcionalmente sustituido correspondiente con un agente bromante en presencia de un iniciador radical. En un modo de realización particular, el agente bromante es NBS. El iniciador radical es la luz en un modo de realización particular, y VAZO® [es decir, 1,1'-azobis-(ciclohexanocarbonitrilo)] en otro modo de realización particular. En un modo de realización, R⁹ es un alquilo inferior. En un modo de realización particular, R⁹ es metilo.

A partir del intermedio común 5 en el esquema 1, la ciclación para formar el anillo 2,6-piperidinadiona y la transformación opcional de uno o más sustituyentes R¹, R², R³ y/o R⁴ del anillo benzo en una o más etapas se puede producir en diferente orden. En un modo de realización, la ciclación se produce en la etapa 4 antes de la transformación opcional de uno o más sustituyentes del anillo benzo en la etapa 5 (que puede comprender una o más etapas). Ambos compuestos 6 y I son 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolinas sustituidas.

En un modo de realización, la ciclación en la etapa 4 del esquema 1 se produce con un grupo éster como grupo aceptor. En un modo de realización, R⁸ es un alquilo inferior. En un modo de realización particular, R⁸ es metilo. La ciclación se realiza en presencia de un ácido en un modo de realización. En un modo de realización adicional, se usa una cantidad catalítica de ácido. En un modo de realización particular, el ácido es *p*-TsOH. La ciclación en condiciones ácidas se realiza en un disolvente aprótico en un modo de realización. En un modo de realización adicional, el disolvente aprótico es apolar. En un modo de realización particular, el disolvente es tolueno. La ciclación se produce a temperatura ambiente en un modo de realización. En otro modo de realización, la ciclación se produce a temperatura elevada. En un modo de realización particular, la ciclación se produce a una temperatura a la que se produce el reflujo del disolvente.

En otro modo de realización, la ciclación con un grupo éster como grupo aceptor se produce en presencia de una base. En un modo de realización, la base es un alcóxido. En un modo de realización adicional, la base es un alcóxido estéricamente voluminoso. En un modo de realización particular, la base es KO^tBu. En otro modo de realización, la base es carbonato. En un modo de realización particular, la base es K₂CO₃. En un modo de realización, la ciclación en condiciones básicas se realiza en un disolvente aprótico. En un modo de realización adicional, el disolvente aprótico es polar. En un modo de realización particular, el disolvente es THF. En otro modo de realización particular, el disolvente es acetonitrilo. La ciclación se realiza generalmente a una temperatura que lleva a la finalización esencial de la reacción. En un modo de realización, la ciclación se realiza a temperatura ambiente. En otro modo de realización, la ciclación se realiza a una temperatura por debajo de la temperatura ambiente. En un modo de realización particular, la ciclación se realiza a entre aproximadamente 0 y 5°C. En todavía otro modo de realización, la ciclación se realiza a temperatura elevada. En un modo de realización particular, la ciclación se produce a una temperatura a la que se produce el reflujo del disolvente. La ciclación se realiza generalmente hasta que la reacción es esencialmente completa. En un modo de realización, la ciclación se realiza durante al menos 0,5 hora.

En otro modo de realización, la ciclación se produce con un grupo carboxilo como grupo aceptor (es decir, R⁸ es hidrógeno). En un modo de realización, la ciclación se realiza con un agente activante que activa el grupo carboxilo. En un modo de realización particular, el agente activante es el cloruro de tionilo. En otro modo de realización particular, el agente activante es CDI. La ciclación se realiza en presencia de un segundo agente activante en otro modo de realización. En un modo de realización particular, el segundo agente activante es 4-DMAP. La ciclación se produce en presencia de una base en un modo de realización. En un modo de realización, la base es una alquilamina. En un modo de realización particular, la base es NEt₃. En un modo de realización particular, la base es ⁱPrEt₂N. En otro modo de realización, la base pertenece a la familia de aminas de la piridina. En un modo de realización particular, la base es piridina. La ciclación se produce en presencia de una mezcla de bases en otro modo de realización. En un modo de realización, la mezcla de bases comprende una alquilamina y una amina que pertenece a la familia de aminas de la piridina. En un modo de realización particular, la mezcla de bases es NEt₃ y piridina. La ciclación se realiza en un disolvente aprótico en un modo de realización. En un modo de realización adicional, el disolvente aprótico es polar. En un modo de realización particular, el disolvente es DCM. En otro modo de realización particular, el disolvente es THF. La ciclación se realiza generalmente a una temperatura que lleva a la finalización esencial de la reacción. En un modo de realización, la ciclación se realiza en un intervalo de temperaturas por debajo de e incluyendo la temperatura ambiente. En un modo de realización particular, la ciclación se realiza de aproximadamente -30°C a temperatura ambiente. La ciclación se realiza a temperatura elevada en otro modo de realización. En un modo de realización particular, la ciclación se produce a una temperatura a la que se produce el reflujo del disolvente. La ciclación se realiza generalmente hasta que la reacción es esencialmente completa. En un modo de realización, la ciclación se realiza durante al menos 3 horas.

Si se desea la ciclación con un grupo carboxilo como grupo aceptor, el grupo carboxilo puede generarse a partir de un grupo éster de varias formas después del acoplamiento de la amina o de la sal de adición ácida 3 con el halogenuro de bencilo 4 dependiendo, entre otros, de la naturaleza del grupo éster y de la naturaleza de los otros grupos funcionales en el intermedio 5. En un modo de realización, R⁸ es bencilo, y el bencil éster se convierte en un grupo carboxilo por hidrogenólisis con un catalizador. En un modo de realización, el catalizador es un catalizador metálico. En un grupo de realización adicional, el catalizador es un catalizador de Pd y, en un modo de realización particular, un catalizador de Pd/C. En otro modo de realización, R⁸ es *t*-butilo y el *t*-butil éster se convierte en un grupo carboxilo en presencia de un ácido. El ácido es TFA en un modo de realización particular y HCl en otro modo de realización particular. En todavía otro modo de realización, R⁸ es un alquilo inferior. R⁸ es metilo en un modo de realización particular. En un modo de realización, el (alquil inferior) éster se convierte en un grupo carboxilo (después del trabajo de acidificación adecuado) en presencia de una base. En un modo de realización, la base es un hidróxido. La base es LiOH en un modo de realización particular, NaOH en otro modo de realización particular y KOH en todavía otro modo de realización particular.

Si se desea una 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolina sustituida racémica, realizar la ciclación con un grupo éster como grupo aceptor en condiciones básicas presenta ventajas. La base puede racemizar cualquier estereocentro quiral al que esté unido R⁷, siendo R⁷ hidrógeno. Inversamente, si se quiere, una 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolina sustituida enantioméricamente pura, realizar la ciclación con un grupo éster como grupo aceptor en condiciones ácidas o con un grupo carboxilo como grupo aceptor en presencia de agente(s) activante(s) puede ser beneficioso. En estos dos últimos casos, las condiciones de la reacción puede producirse la retención de la estereoquímica de cualquier estereocentro quiral al que esté unido R⁷.

Después de la ciclación para formar el anillo glutarimida, uno o más sustituyentes R¹, R², R³ y/o R⁴ del anillo benzo pueden transformarse opcionalmente en los sustituyentes R¹, R², R³ y/o R⁴ correspondientes, respectivamente, en una o más etapas (resumidas en la etapa 5 del esquema 1). En un modo de realización, uno de R¹, R², R³ o R⁴ es –NO₂ y se reduce a –NH₂ para el correspondiente R¹, R², R³ o R⁴, respectivamente. En un modo de realización particular, R⁴ es –NO₂ y se reduce a –NH₂ para R⁴. La reducción de –NO₂ a –NH₂ se realiza en atmósfera de hidrógeno con un catalizador metálico en un modo de realización. En un modo de realización adicional, el catalizador es un catalizador de Pd. En un modo de realización particular, el catalizador es Pd al 10%/C. En otro modo de realización particular, el catalizador es Pd al 5%/C. La reducción se realiza en un disolvente prótico en un modo de realización. En un modo de realización adicional, el disolvente prótico es un alcohol, en un modo de realización es un alcohol inferior. El disolvente es etanol en un modo de realización particular y metanol en otro modo de realización particular. En otro modo de realización el disolvente es propanol, isopropanol, butanol, isobutanol o *t*-butanol. En otro modo de realización, la reducción se realiza en un disolvente aprótico apolar. En un modo de realización particular, el disolvente es 1,4-dioxano. En todavía otro modo de realización, la reducción se realiza en un disolvente aprótico polar. En un modo de realización particular, el disolvente es acetona. En otro modo de realización, el disolvente es DMSO, DMF o THF. La reducción se realiza generalmente a una presión de hidrógeno que lleva a que la reacción se complete esencialmente. En un modo de realización particular, la reducción se realiza a una presión de hidrógeno entre aproximadamente 40 y 50 psi (275,8 a 344,7 KPa). En un modo de realización, la reducción se realiza a temperatura ambiente. La reducción se realiza generalmente hasta que la reacción está esencialmente completa. En un modo de realización, la reducción se realiza durante al menos 2 horas.

En otro modo de realización, uno de R¹, R², R³ o R⁴ es –NHProtG² y se desprotege para dar –NH² para el correspondiente R¹, R², R³ o R⁴, respectivamente. En un modo de realización particular, R⁴ es –NHProtG² y se desprotege para dar –NH² para R⁴. En un modo de realización, el grupo protector ProtG² de un sustituyente –NHProtG² del anillo benzo es un grupo acilo que se puede eliminar selectivamente en condiciones suaves. El ProtG² es formilo en un modo de realización particular y acetilo en otro modo de realización particular. En un modo de realización adicional, ProtG² es un grupo alcanilo inferior que está enlazado en la posición α del grupo carbonilo. ProtG² es pivaloilo en un modo de realización particular y trifluoroacetilo en otro modo de realización particular. En un modo de realización particular, un grupo –NHC(O)CF₃ del anillo benzo se desbloquea en condiciones básicas. En otro modo de realización, –NHProtG² es un carbamato. ProtG² es Boc en un modo de realización particular y Cbz en otro modo de realización particular. En modos de realización particulares, un grupo –NHBoc del anillo benzo se desprotege en condiciones ácidas y un grupo –NHCbz del anillo benzo se desbloquea por hidrogenólisis con un catalizador.

La elección de ProtG² depende, entre otros, de la estabilidad del grupo protector en las condiciones de reacción en las que no se desea su escisión y de la estabilidad de otros grupos funcionales en las condiciones necesarias para eliminar el grupo protector. Las distintas elecciones para ProtG² y las condiciones para eliminarlo son bien conocidas en la técnica, como se describe, p. ej., en T. W. Green, "Protective Groups in Organic Synthesis", 3^a Ed., Nueva York, 1999. Las 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolinas sustituidas con sustituyentes –NHProtG² del anillo benzo intactos también pueden presentar propiedades biológicas y, por lo tanto, la eliminación del ProtG² puede no ser adecuada.

A partir del intermedio común 5 en el esquema 1, uno o más sustituyentes R¹, R², R³ y/o R⁴ del anillo benzo pueden transformarse alternativamente en los sustituyentes R¹, R², R³ y/o R⁴ correspondientes, respectivamente, en una o más etapas (resumidas en la etapa 6 del esquema 1) antes de que la ciclación de la oxoisoindolina 7 en la etapa 7 produzca la 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolina sustituida I. La descripción anterior de la ciclación en la etapa

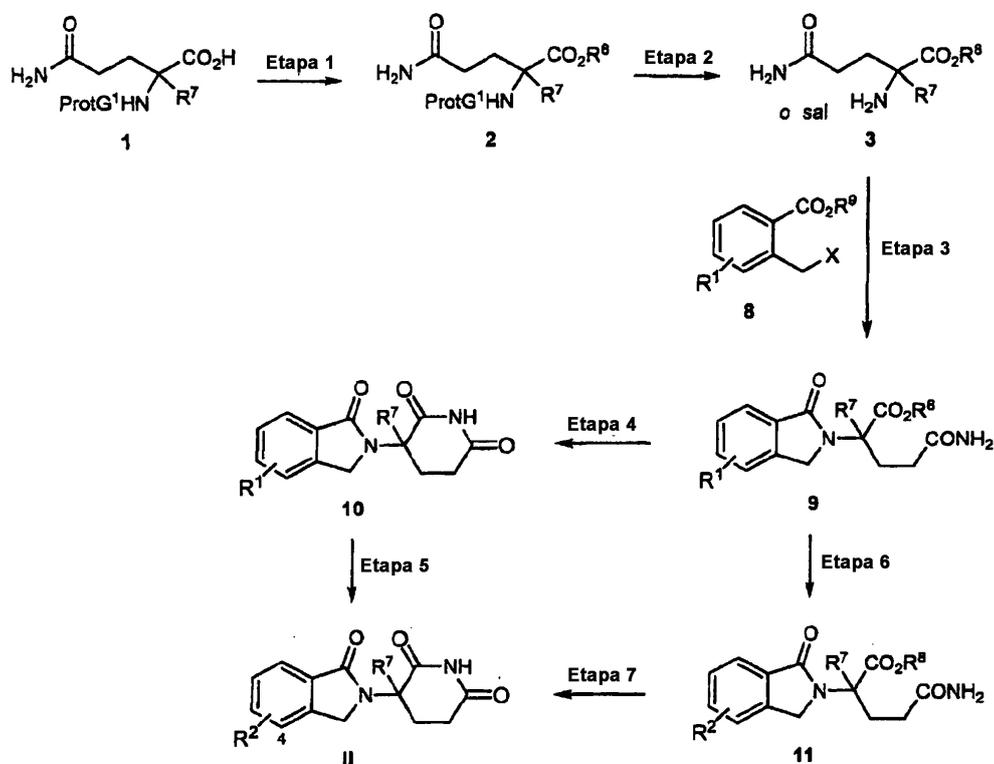
4 y la transformación del (de los) sustituyente(s) del anillo benzo en la etapa 5 y los modos de realización adicionales descritos en la presente memoria para las etapas 4 y 5 se aplican generalmente a la transformación de los sustituyentes del anillo benzo en la etapa 6 y la ciclación en la etapa 7. Además, si la ciclación se hace en la etapa 7 con un grupo carboxilo como grupo aceptor, el compuesto 7 que tiene R⁸ como hidrógeno se puede generar a partir del compuesto 7 correspondiente que tiene R⁸ como alquilo o bencilo.

Si la ciclación se realiza antes de la conversión del (de los) sustituyente(s) del anillo benzo o la conversión del (de los) sustituyente(s) del anillo benzo se realiza antes de la ciclación puede depender de varios factores. Por ejemplo, si la transformación de un sustituyente del anillo benzo produce otro sustituyente que no es compatible con las condiciones de ciclación deseadas, entonces puede ser adecuado realizar la ciclación en la etapa 4 antes de la transformación del sustituyente del anillo benzo en la etapa 5.

El esquema 2 ilustra modos de realización particulares de la síntesis de las 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolinas mono-benzo-sustituidas. En estos modos de realización:

- (a) cada R¹ y R² es, independientemente en cada caso, halógeno, alquilo, alcoxi, -CF₃, -CN, -NO₂, -NHProtG² o -NR⁵R⁶, y puede ocupar cualquier posición en el anillo benzo;
- (b) cada R⁵ y R⁶ es, independientemente en cada caso, hidrógeno o alquilo;
- (c) R⁷ es hidrógeno, halógeno, alquilo o bencilo;
- (d) R⁸ es hidrógeno, alquilo o bencilo;
- (e) R⁹ es alquilo;
- (f) X es halógeno; y
- (g) cada ProtG¹ y ProtG² es, independientemente en cada caso, un grupo N-protector adecuado.

R² indica que R¹ puede ser transformado opcionalmente en R².



Esquema 2

En un modo de realización del esquema 2:

- (a) cada R¹ y R² es, independientemente en cada caso, un halógeno de peso molecular inferior, alquilo inferior, alcoxi inferior, -NO₂, -NHProtG² o -NR⁵R⁶, y puede ocupar cualquier posición en el anillo benzo;

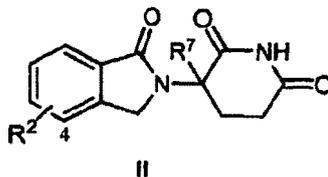
- (b) cada R^5 y R^6 es, independientemente en cada caso, hidrógeno o alquilo inferior;
- (c) R^7 es hidrógeno o alquilo inferior;
- (d) R^8 es hidrógeno, alquilo inferior o bencilo;
- (e) R^9 es alquilo inferior;

- 5 (f) X es un halógeno de peso molecular superior; y
- (g) cada ProtG^1 y ProtG^2 es, independientemente en cada caso, un grupo acilo *N*-protector adecuado.

En otro modo de realización del esquema 2:

- (a) R^1 es $-\text{NO}_2$ o $-\text{NHProtG}^2$ y puede ocupar cualquier posición en el anillo benzo;
- (b) R^2 es $-\text{NH}_2$ y ocupa la misma posición en el anillo benzo que R^1 ;
- 10 (c) R^7 es hidrógeno o metilo;
- (d) R^8 es hidrógeno o metilo;
- (e) R^9 es metilo;
- (f) X es bromo;
- (g) ProtG^1 es Cbz o Boc; y
- 15 (h) ProtG^2 es Cbz, Boc, formilo, acetilo, trifluoroacetilo o pivaloilo.

En un modo de realización, la invención se refiere a un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula II:



o una de sus sales, hidratos, solvatos o polimorfos farmacéuticamente aceptables, en la que:

R^2 es halógeno, alquilo, alcoxi, $-\text{CF}_3$, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{NHProtG}^2$ o $-\text{NR}^5\text{R}^6$;

- 20 cada R^5 y R^6 es, independientemente en cada caso, hidrógeno o alquilo;

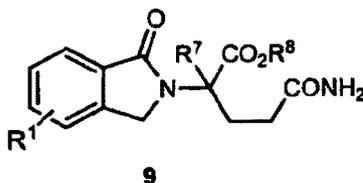
R^7 es hidrógeno, halógeno, alquilo o bencilo; y

ProtG^2 es un grupo *N*-protector adecuado,

que comprende las secuencias de etapas alternativas de:

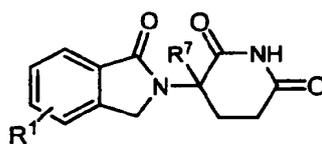
(1)

- 25 (a) ciclar un compuesto de fórmula 9:



y

- (b) opcionalmente, transformar el sustituyente R^1 del producto ciclado de fórmula 10:



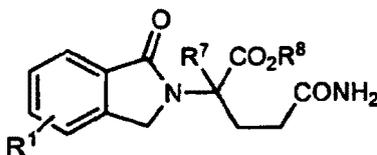
10

en el sustituyente R^2 del compuesto de fórmula II,

o

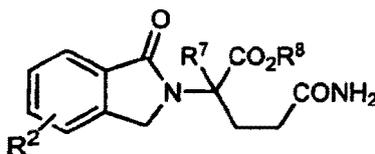
(2)

- 5 (a) transformar el sustituyente R^1 de un compuesto de fórmula 9:



9

en el sustituyente R^2 de un compuesto de fórmula 11:



11

y

- 10 (b) ciclar el producto transformado de fórmula 11, donde para ambas secuencias de etapas a menos que se indique de otro modo:

cada R^1 y R^2 es, independientemente en cada caso, halógeno, alquilo, alcoxi, $-CF_3$, $-CN$, $-NO_2$, $-NHProtG^2$ o $-NR^5R^6$;

cada R^5 y R^6 es, independientemente en cada caso, hidrógeno o alquilo;

- 15 R^7 es hidrógeno, halógeno, alquilo o bencilo;

R^8 es alquilo o bencilo para la secuencia (1) y es hidrógeno, alquilo o bencilo para la secuencia (2); y

$ProtG^2$ es un grupo *N*-protector adecuado.

- 20 La descripción del esquema 1 y los modos de realización adicionales descritos en la presente memoria para el esquema 1, se pueden aplicar generalmente al esquema 2. Específicamente, la descripción de las etapas 1, 2, 3, 4, 5, 6 y 7 en el esquema 1 y los modos de realización adicionales descritos en la presente memoria para el esquema 1 se pueden aplicar generalmente a las correspondientes etapas 1, 2, 3, 4, 5, 6 y 7, respectivamente, en el esquema 2.

- 25 La ciclación para formar el anillo de 2,6-piperidinadiona y la transformación opcional del sustituyente R^1 o R^2 del anillo benzo puede producirse en diferente orden a partir del intermedio común 9 en el esquema 2. En un modo de realización, la ciclación se produce en la etapa 4 antes de la transformación del sustituyente del anillo benzo en la etapa 5. Ambos compuestos 10 y II son 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolinas mono-benzosustituidas. En otro modo de realización, el sustituyente del anillo benzo se transforma en la etapa 6 antes de que la ciclación en la etapa 7 produzca II.

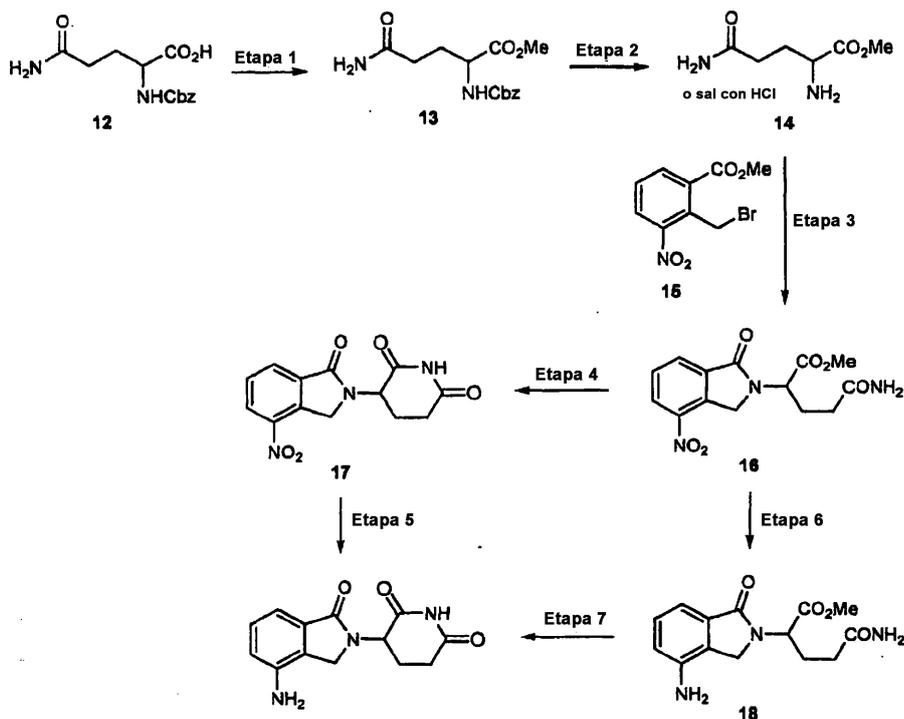
- 30 La ciclación de la cadena lateral de la glutamina en la etapa 4 o en la etapa 7 del esquema 2 puede realizarse de varias formas. En un modo de realización, la ciclación se produce en condiciones ácidas con un grupo éster (p. ej., R^8 es un alquilo inferior) como grupo aceptor. En otro modo de realización, la ciclación se produce en condiciones básicas con un grupo éster (p. ej., R^8 es un alquilo inferior) como grupo aceptor. En condiciones ácidas o básicas, R^8

es metilo en un modo de realización particular. En todavía otro modo de realización, la ciclación se produce en presencia de agente(s) activante(s) con un grupo carboxilo (es decir, R^8 es hidrógeno) como grupo aceptor.

La elección de las condiciones de ciclación puede depender, entre otros, de la estereoquímica del producto ciclado deseada. La ciclación con un grupo éster como grupo aceptor en condiciones básicas puede producir la racemización de cualquier estereocentro quiral al que R^7 esté unido, donde R^7 es hidrógeno. Por el contrario, la ciclación con un grupo éster como grupo aceptor en condiciones ácidas o con un grupo carboxilo como grupo aceptor en presencia de agente(s) activante(s) puede producir la retención de la estereoquímica de cualquier estereocentro al que esté unido R^7 .

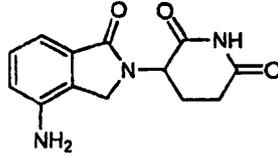
Hay muchos tipos posibles de conversión del sustituyente R^1 en R^2 del anillo benzo si se desea. En un modo de realización, R^1 es $-\text{NO}_2$ y se reduce a $-\text{NH}_2$. En un modo de realización particular, R^1 es 4- NO_2 y se reduce a 4- NH_2 . La reducción del grupo nitro del anillo benzo se facilita mediante un catalizador metálico en un modo de realización. El catalizador es Pd en un modo de realización adicional y un catalizador de Pd/C en un modo de realización particular. En otro modo de realización, R^1 es $-\text{NHProtG}^2$ y el grupo protector ProtG^2 se escinde para dar $-\text{NH}_2$. R^1 es 4- NHProtG^2 y el grupo protector ProtG^2 se escinde para dar 4- NH_2 en un modo de realización particular. En todavía otro modo de realización, ProtG^2 es Cbz y se elimina por hidrogenólisis con un catalizador metálico. El catalizador es un catalizador de Pd en un modo de realización adicional y un catalizador de Pd/C en un modo de realización particular. Si un grupo $-\text{NO}_2$ del anillo benzo se reduce a $-\text{NH}_2$ con un catalizador metálico o si un grupo $-\text{NHCbz}$ del anillo benzo se desbloquea con un catalizador metálico, una ventaja potencial de realizar cualquier transformación en la etapa 6 antes de la ciclación en la etapa 7 del esquema 2 es que de este modo hay menos metal residual que se pueda enlazar al producto II final que si la ciclación se produce en la etapa 4 antes de la transformación en la etapa 5.

Los modos de realización particulares de la presente invención se ilustran por la síntesis de la 3-(4-amino-1-oxoisindolin-2-il)-piperidina-2,6-diona terapéuticamente activa en el esquema 3. La descripción del esquema 1 y los modos de realización adicionales descritos en la presente memoria para el esquema 1, generalmente se pueden aplicar al esquema 3. Específicamente, la descripción de las etapas 1, 2, 3, 4, 5, 6 y 7 en el esquema 1 y los modos de realización adicionales descritos en la presente memoria para el esquema 1 generalmente se pueden aplicar a las correspondientes etapas 1, 2, 3, 4, 5, 6 y 7, respectivamente, en el esquema 3. Las modificaciones de las variables incluyendo, pero sin limitarse a ellas, los disolventes de la reacción, los tiempos de reacción, las temperaturas de reacción, los reactivos, los materiales iniciales y los grupos funcionales en los modos de realización particulares de la síntesis de la 3-(4-amino-1-oxoisindolin-2-il)-piperidina-2,6-diona serán evidentes para los expertos en la técnica.



Esquema 3

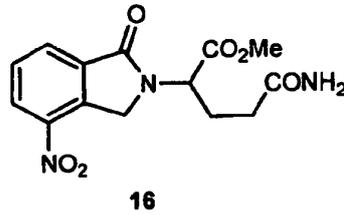
En un modo de realización, la invención se refiere a un procedimiento para preparar 3-(4-amino-1-oxoisindolin-2-il)-piperidina-2,6-diona;



5 o una de sus sales, hidratos, solvatos o polimorfos farmacéuticamente aceptables, que comprende las secuencias de etapas alternativas de:

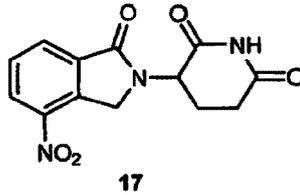
(1)

(a) ciclar un compuesto de fórmula 16:



y

10 (b) reducir el grupo $-NO_2$ del producto ciclado de fórmula 17:

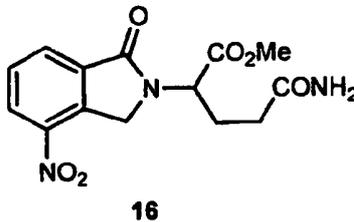


a un grupo $-NH_2$.

o:

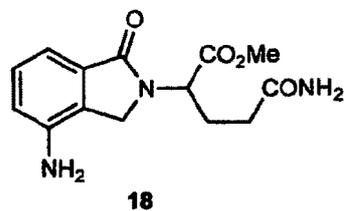
(2)

15 (a) reducir el grupo $-NO_2$ de un compuesto de fórmula 16:



a un grupo $-NH_2$, y

(b) ciclar el producto reducido de fórmula 18:



En los modos de realización particulares de la síntesis de la 3-(4-amino-1-oxoisoindolin-2-il)-piperidina-2,6-diona descrita en el esquema 3, la *N*-Cbz-glutamina 12 (ambos enantiómeros y el racemato están disponibles comercialmente) se convierte en el metil éster 13 con cantidades catalíticas de cloruro de acetilo y TMSCl en metanol a reflujo. El grupo bloqueante *N*-Cbz se elimina por hidrogenólisis sobre Pd al 5%/C en metanol en la etapa 2 para obtener la amina 14 libre. Las sales de HCl de ambos enantiómeros y del racemato del metil éster de la glutamina 14 también están disponibles comercialmente o se pueden elaborar directamente a partir de los correspondientes enantiómeros o del racemato de la glutamina en metanol en presencia de una fuente de HCl, como es bien conocido en la técnica. La amina libre o la sal de HCl del metil éster de la glutamina 14 se acopla entonces con bromuro de bencilo 15 en trietilamina/acetónitrilo a reflujo o en NaHCO₃/acetónitrilo a reflujo para obtener la oxoisoindolina 16. La síntesis del bromuro de bencilo 15 se describe en la publicación internacional N° WO 98/03502 (véase por ejemplo el ejemplo 11, página 19).

A partir del intermedio común 16 en el esquema 3 se puede generar la 3-(4-amino-1-oxoisoindolin-2-il)-piperidina-2,6-diona de dos formas diferentes. La ciclación para formar el anillo de glutarimida puede producirse en condiciones ácidas (p. ej., *p*-TsOH catalítico/tolueno a reflujo) o en condiciones básicas (p. ej., KO^tBu/THF o K₂CO₃/acetónitrilo) en la etapa 4 antes de la reducción del grupo nitro al producto final sobre Pd al 10%/C en metanol en la etapa 5. Alternativamente, el grupo nitro de la oxoisoindolina 16 se puede reducir a anilina 18 sobre Pd al 5%/C en metanol en la etapa 6 y a continuación se realiza la ciclación en condiciones ácidas (p. ej., *p*-TsOH catalítico/tolueno a reflujo) o en condiciones básicas (p. ej., KO^tBu/THF o K₂CO₃/acetónitrilo) para obtener el producto final en la etapa 7.

La elección de las condiciones de ciclación pueden venir determinadas por la estereoquímica deseada para la 3-(4-amino-1-oxoisoindolin-2-il)-piperidina-2,6-diona. Si se desea la 3-(4-amino-1-oxoisoindolin-2-il)-piperidina-2,6-diona enantioméricamente pura, la ciclación en la etapa 4 o en la etapa 7 del esquema 3 se puede realizar en condiciones ácidas (p. ej., *p*-TsOH catalítico/tolueno a reflujo) para obtener el producto final (S) o (R) en una síntesis usando el metil éster de la L- o la D-glutamina 14, respectivamente. Por otra parte, si se desea la 3-(4-amino-1-oxoisoindolin-2-il)-piperidina-2,6-diona racémica, la ciclación en la etapa 4 o en la etapa 7 se puede realizar en condiciones básicas (p. ej., KO^tBu/THF o K₂CO₃/acetónitrilo) para obtener el producto final racémico en una síntesis usando el hidrocloreuro del metil éster de la L-glutamina 14, menos caro.

En un modo de realización, los procedimientos de la invención son útiles para preparar 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolinas sustituidas o sales, hidratos o solvatos farmacéuticamente aceptables. En otro modo de realización, los procedimientos de la invención son útiles para preparar compuestos útiles para prevenir o tratar enfermedades o estados relacionados con un nivel o actividad anormalmente elevados del TNF α , incluyendo, pero sin limitarse a ellos, cánceres, enfermedades inflamatorias y enfermedades autoinmunes.

5.- Ejemplo

Síntesis de la 3-(4-amino-1-oxoisoindolin-2-il)-piperidina-2,6-diona quiral y racémica

Preparación del metil éster de la L-N-benciloxicarbonil-glutamina (13):

Una disolución de L-*N*-Cbz-glutamina, cloruro de acetilo (0,1 equiv.) y TMSCl catalítico en metanol se mantuvo a reflujo durante 4-6 horas, generando el compuesto del título (rendimiento de 70-80%).

Preparación del metil éster de la L-glutamina (14):

Una mezcla de L-*N*-Cbz-glutamina metil éster y Pd al 5%/C en metanol se agitó en atmósfera de hidrógeno (40 psi, 275,8 kPa). Se filtró el catalizador y el disolvente se eliminó a vacío. El producto bruto se usó en la siguiente reacción de acoplamiento.

Preparación de N-(1-oxo-4-nitroisoindolin-2-il)-glutamina de metilo(16):

A una mezcla del metil éster de la L-glutamina (0,010 mmoles) y 2-bromometil-3-nitrobenzoato de metilo (0,010 mmoles) en acetónitrilo (30 mL) se le añadió trietilamina (0,021 mmoles). Después la mezcla se mantuvo a reflujo durante una hora, se añadió agua (2 mL) y se eliminó el acetónitrilo a vacío. Se añadió agua (50 mL) al residuo resultante, dando un sólido que se filtró, se lavó con agua y se secó (2,5 g, rendimiento de 56%).

Preparación de la 3-(4-nitro-1-oxoisoindolin-2-il)-piperidina-2,6-diona [(S)- o racémica] (17) a partir de N-(1-oxo-4-nitroisoindolin-2-il)-L-glutamina de metilo [(S)- o racémica]

(A) A una disolución de N-(1-oxo-4-nitroisoindolin-2-il)-L-glutamina (0,2 g, 1,78 mmoles) en THF se le añadieron 10 mL a 0-5°C de KO^tBu en atmósfera de N₂. La disolución se agitó durante 30 minutos y se dejó calentar a temperatura ambiente durante una hora y a continuación se detuvo la reacción con agua. El THF se eliminó a vacío. El residuo resultante se trituró a vacío con CH₂Cl₂/H₂O para obtener un sólido blancuzco que se filtró, se lavó con agua y se secó a presión reducida (0,45 g, rendimiento de 85%).

(B) Alternativamente, se mantuvo a reflujo durante 16 horas una mezcla de N-(1-oxo-4-nitroisoindolin-2-il)-L-glutamina de metilo (0,2 g, 1,78 mmoles) y *p*-TsOH catalítico en tolueno, y se enfrió a temperatura ambiente. Se

aisló un sólido blancuzco por filtración y se lavó con agua, NaHCO₃ al 10% y metanol, y se secó a vacío (040 g, rendimiento de 90%).

Preparación de la 3-(4-amino-1-oxoisindolin-2-il)-piperidina-2,6-diona [(S)- o racémica] a partir de 3-(4-nitro-1-oxoisindolin-2-il)-piperidina-2,6-diona [(S)- o racémica, respectivamente]

- 5 Se hidrogenó una mezcla de 3-(4-nitro-1-oxoisindolin-2-il)-piperidina-2,6-diona [(S)- o racémica] (1,0 g, 3,5 mmoles) y Pd al 10%/C (0,3 g) en metanol (600 mL) en un dispositivo de Parr-Shaker a 50 psi (344,7 kPa) de hidrógeno durante 5 horas. La mezcla se filtró a través de celita y el filtrado se concentró a vacío. Se preparó una lechada del sólido en acetato de etilo caliente durante 30 min, se filtró y se secó para obtener 0,46 g (51%) de 3-(4-amino-1-oxoisindolin-2-il)-piperidina-2,6-diona [(S)- o racémica], respectivamente, como un sólido blanco.

10 *Preparación de la N-(1-oxo-4-aminoisindolin-2-il)-L-glutamina de metilo (18):*

- Se agitó una mezcla de *N*-(1-oxo-4-nitroisindolin-2-il)-L-glutamina (6,4 g, 0,02 mmoles) y Pd al 5%/C (0,6 g) en metanol (100 mL) en atmósfera de hidrógeno (40 psi, 275,8 kPa) a temperatura ambiente durante 2 horas. El catalizador de Pd se filtró a través de una almohadilla de celita. Después de concentrar el filtrado, el residuo aceitoso resultante se trituró con MTBE (30 mL), lo que produjo un sólido después de mantenerlo a temperatura ambiente durante una hora. El sólido blancuzco se filtró, se lavó con MTBE (30 mL) y se secó para dar el compuesto del título (5,4 g, rendimiento de 93%).

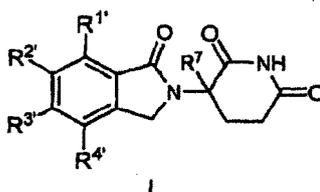
Preparación de la -(4-amino-1-oxoisindolin-2-il)-piperidina-2,6-diona racémica a partir de la N-(1-oxo-4-aminoisindolin-2-il)-L-glutamina de metilo:

- 20 (A) A una disolución de *N*-(1-oxo-4-aminoisindolin-2-il)-L-glutamina de metilo en THF a 0°C se le añadió KO^tBu en porciones. La mezcla resultante se agitó a 0-5°C durante 30 minutos, se calentó a temperatura ambiente y detuvo la reacción con agua (2 mL). Se eliminó el THF a vacío y el residuo resultante se trituró con H₂O. El sólido blancuzco resultante se filtró, se lavó con agua y se secó. EL producto tenía un 4% de ee por HPLC quiral y contenía 68 ppm de Pd residual.

- 25 (B) Alternativamente, se mantuvo a reflujo durante una hora una disolución de *N*-(1-oxo-4-aminoisindolin-2-il)-L-glutamina de metilo (0,0295 mmoles) y K₂CO₃ (0,0295 mmoles) en acetonitrilo (85 mL). La reacción se detuvo a continuación con agua (20 mL) y se eliminó el acetonitrilo a vacío para dar un sólido blancuzco. El sólido se filtró, se lavó con agua y se secó a temperatura ambiente durante 18 horas para dar el compuesto buscado (rendimiento de 65%). Se preparó una lechada del sólido en acetonitrilo (30 mL) durante 15 minutos, se filtró y se secó al aire durante seis horas para proporcionar el compuesto buscado que contenía menos de 1 ppm de Pd residual. El contenido de Pd se determinó por espectroscopia de plasma acoplado inductivamente (ICP).

La invención se refiere a los siguientes puntos:

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



o una de sus sales, hidratos, solvatos o polimorfos farmacéuticamente aceptables, en la que:

- 35 cada uno de R¹, R², R³ y R⁴ es, independientemente en cada caso, hidrógeno, halógeno, alquilo, alcoxi, -CF₃, -CN, -NO₂, -NHProtG² o -NR⁵R⁶;

cada uno de R⁵ y R⁶ es, independientemente en cada caso, hidrógeno o alquilo;

R⁷ es hidrógeno, halógeno, alquilo o bencilo; y

ProtG² es un grupo *N*-protector adecuado,

- 40 donde el procedimiento comprende las secuencias de etapas alternativas de:

(1)

(a) acoplar un éster de glutamina o una de sus sales con un 2-haloalquilbenzoato opcionalmente sustituido;

(b) ciclar el producto acoplado; y

(c) transformar opcionalmente uno o más sustituyentes del anillo benzo del producto ciclado en otro(s) sustituyente(s) en una o más etapas,

o

(2)

- 5 (a) acoplar un éster de glutamina o una de sus sales con un 2-haloalquilbenzoato opcionalmente sustituido;
 (b) transformar uno o más sustituyentes del anillo benzo del producto acoplado en otro(s) sustituyente(s) en una o más etapas; y
 (c) ciclar el producto transformado.

2.- El procedimiento según el apartado 1, en el que el compuesto de fórmula 1 es racémico.

10 3.- El procedimiento según el apartado 1, en el que el compuesto de fórmula 1 es el enantiómero (+) o (-).

4.- El procedimiento según el apartado 1, en el que el éster de glutamina o una de sus sales se prepara esterificando una glutamina.

5.- El procedimiento según el apartado 1, en el que el éster de glutamina o una de sus sales se prepara:

protegiendo el grupo α -amino de una glutamina;

15 esterificando la glutamina *N*-protegida; y

desprotegiendo el grupo α -amino de la glutamina esterificado.

6.- El procedimiento según el apartado 1, en el que el 2-haloalquilbenzoato opcionalmente sustituido se prepara halogenando un 2-alkuilbenzoato opcionalmente sustituido.

7.- El procedimiento según el apartado 1, en el que el acoplamiento se produce en condiciones básicas.

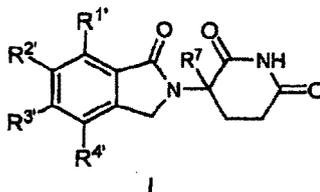
20 8.- El procedimiento según el apartado 1, en el que la ciclación se produce en condiciones básicas.

9.- El procedimiento según el apartado 1, en el que la ciclación se produce en condiciones ácidas.

10.- El procedimiento según el apartado 1, en el que la transformación comprende reducir un grupo $-\text{NO}_2$ del anillo benzo a un grupo $-\text{NH}_2$ del anillo benzo.

25 11.- El procedimiento según el apartado 1, en el que la transformación comprende desproteger un grupo $-\text{NHProtG}^2$ del anillo benzo para dar un grupo $-\text{NH}_2$ del anillo benzo.

12.- Un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula I:



o una de sus sales, hidratos, solvatos o polimorfos farmacéuticamente aceptables, en la que:

30 cada uno de R^1 , R^2 , R^3 y R^4 es, independientemente en cada caso, hidrógeno, halógeno, alquilo, alcoxi, $-\text{CF}_3$, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{NHProtG}^2$ o $-\text{NR}^5\text{R}^6$;

cada uno de R^5 y R^6 es, independientemente en cada caso, hidrógeno o alquilo;

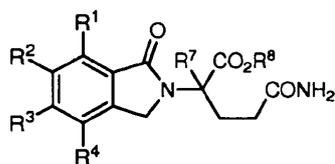
R^7 es hidrógeno, halógeno, alquilo o bencilo; y

ProtG^2 es un grupo *N*-protector adecuado,

donde el procedimiento comprende las secuencias de etapas alternativas de:

35 (1)

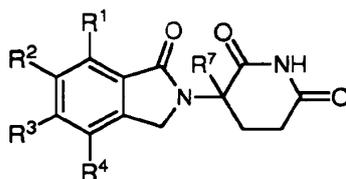
(a) ciclar un compuesto de fórmula 2:



(2)

y

(b) transformar opcionalmente uno o más de los sustituyentes R¹, R², R³ y/o R⁴ del producto ciclado de fórmula 3:



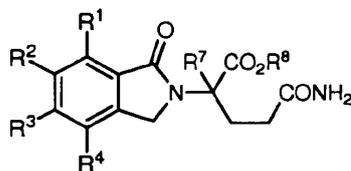
(3)

5 en uno o más de los correspondientes sustituyentes R¹, R², R³ y/o R⁴, respectivamente, del compuesto de fórmula 1 en una o más etapas;

o

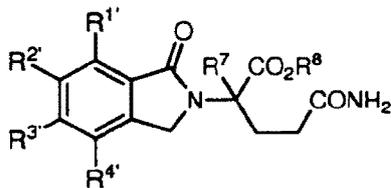
(2)

10 (a) transformar uno o más de los sustituyentes R¹, R², R³ y/o R⁴ de un compuesto de fórmula 2:



(2)

en uno o más de los correspondientes sustituyentes R¹, R², R³ y/o R⁴, respectivamente, de un compuesto de fórmula 4:



(4)

15 en una o más etapas, y

(b) ciclar el producto transformado de fórmula 4,

donde, para ambas secuencias de etapas, a menos que se indique de otro modo:

cada uno de R¹, R², R³, R⁴, R^{1'}, R^{2'}, R^{3'} y R^{4'} es, independientemente en cada caso, hidrógeno, halógeno, alquilo, alcoxi, -CF₃, -CN, -NO₂, -NHProtG² o -NR⁵R⁶;

20 cada uno de R⁵ y R⁶ es, independientemente en cada caso, hidrógeno o alquilo;

R⁷ es hidrógeno, halógeno, alquilo o bencilo;

R⁸ es alquilo o bencilo para la secuencia (1) y es hidrógeno, alquilo o bencilo para la secuencia (2); y

ProtG² es un grupo *N*-protector adecuado.

- 13.- El procedimiento según el apartado 12, en el que el compuesto de fórmula 1 es racémico.
- 14.- El procedimiento según el apartado 12, en el que el compuesto de fórmula 1 es el enantiómero (+) o (-).
- 5 15.- El procedimiento según el apartado 12, en el que para ambas secuencias de etapas, a menos que se indique de otro modo:
 cada uno de R¹, R², R³ y R⁴ es, independientemente en cada caso, hidrógeno, halógeno de peso molecular inferior, alquilo inferior, alcoxi inferior, -NO₂, -NHProtG² o -NR⁵R⁶;
 cada uno de R¹, R², R³ y R⁴ es, independientemente en cada caso, hidrógeno, halógeno de peso molecular inferior, alquilo inferior, alcoxi inferior, -NO₂, -NHProtG² o -NR⁵R⁶;
- 10 cada uno de R⁵ y R⁶ es, independientemente en cada caso, hidrógeno o alquilo inferior;
 R⁷ es hidrógeno o alquilo inferior;
 R⁸ es un alquilo inferior para la secuencia (1) e hidrógeno o alquilo inferior para la secuencia (2); y
 ProtG² es un grupo acilo *N*-protector adecuado.
- 15 16.- El procedimiento según el apartado 15, en el que para ambas secuencias de etapas, a menos que se indique de otro modo:
 cada uno de R¹, R², R³ y R⁴ es, independientemente en cada caso, hidrógeno, -NO₂ o -NHProtG²;
 cada uno de R¹, R², R³ y R⁴ es, independientemente en cada caso, hidrógeno, -NHProtG² o -NH₂;
 R⁷ es hidrógeno o metilo;
 R⁸ es metilo para la secuencia (1) e hidrógeno o metilo para la secuencia (2); y
- 20 ProtG² es Cbz, Boc, formilo, acetilo, trifluoroacetilo o pivaloilo.
- 17.- El procedimiento según el apartado 12, en el que si R⁸ es alquilo la ciclación se produce en condiciones ácidas.
- 18.- El procedimiento según el apartado 17, en el que la ciclación se produce en presencia de ácido *p*-toluenosulfónico.
- 19.- El procedimiento según el apartado 12, en el que si R⁸ es alquilo la ciclación se produce en condiciones básicas.
- 25 20.- El procedimiento según el apartado 19, en el que la ciclación se produce en presencia de KO^tBu.
- 21.- El procedimiento según el apartado 19, en el que la ciclación se produce en presencia de K₂CO₃.
- 22.- El procedimiento según el apartado 12, en el que si R⁸ es hidrógeno para la secuencia (2), la ciclación se produce en presencia de un agente activante.
- 23.- El procedimiento según el apartado 22, en el que el agente activante es cloruro de tionilo.
- 30 24.- El procedimiento según el apartado 12, en el que la transformación de uno o más de los sustituyentes R¹, R², R³ y/o R⁴ del compuesto de fórmula 2 ó 3 en uno o más de los sustituyentes R¹, R², R³ y/o R⁴ correspondientes, respectivamente, del compuesto de fórmula 4 ó 1, respectivamente, comprende reducir uno o más grupos -NO₂ del anillo benzo en uno o más grupos -NH₂ del anillo benzo.
- 25.- El procedimiento según el apartado 24, en el que la reducción se facilita con un catalizador.
- 35 26.- El procedimiento según el apartado 25, en el que el catalizador metálico es un catalizador de Pd.
- 27.- El procedimiento según el apartado 12, en el que la transformación de uno o más de los sustituyentes R¹, R², R³ y/o R⁴ del compuesto de fórmula 2 ó 3 en uno o más de los sustituyentes R¹, R², R³ y/o R⁴ correspondientes, respectivamente, del compuesto de fórmula 4 ó 1, respectivamente, en una o más etapas, comprende desproteger uno o más grupos -NHProtG² del anillo benzo para dar uno o más grupos -NH₂ del anillo benzo en una o más etapas.
- 40 28.- El procedimiento según el apartado 27, en el que la desprotección escinde uno o más grupos -NHCbz del anillo benzo por hidrogenólisis con un catalizador para dar uno o más grupos -NH₂ del anillo benzo.

29.- El procedimiento según el apartado 27, en el que la desprotección escinde uno o más grupos -NH₂Boc del anillo benzo en condiciones ácidas para dar uno o más grupos -NH₂ del anillo benzo.

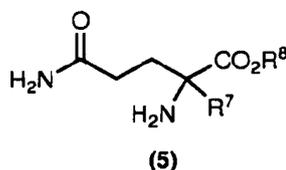
5 30.- El procedimiento según el apartado 12, que comprende además, para la secuencia (2), generar un compuesto de fórmula 2 o de fórmula 4 en el que R⁸ es hidrógeno a partir del compuesto de fórmula 2 o de fórmula 4, respectivamente, en el que R⁸ es alquilo o bencilo.

31.- El procedimiento según el apartado 30, en el que el compuesto de fórmula 2 ó 4 en el que R⁸ es hidrógeno se genera en condiciones ácidas a partir de un compuesto de fórmula 2 ó 4, respectivamente, en el que R⁸ es alquilo.

32.- El procedimiento según el apartado 30, en el que el compuesto de fórmula 2 ó 4 en el que R⁸ es hidrógeno se genera en condiciones básicas a partir de un compuesto de fórmula 2 ó 4, respectivamente, en el que R⁸ es alquilo.

10 33.- El procedimiento según el apartado 30, en el que el compuesto de fórmula 2 ó 4 en el que R⁸ es hidrógeno se genera por hidrogenolisis con un catalizador a partir de un compuesto de fórmula 2 ó 4, respectivamente, en el que R⁸ es bencilo.

34.- El procedimiento según el apartado 12, en el que el compuesto de fórmula 2 se prepara por acoplamiento del compuesto de fórmula 5:



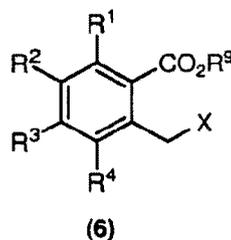
15

o una de sus sales, en la que:

R⁷ es hidrógeno, halógeno, alquilo, o bencilo, y

R⁸ es alquilo o bencilo,

con un compuesto de fórmula 6:



20

en la que:

cada uno de R¹, R², R³ y R⁴ es, independientemente en cada caso, hidrógeno, halógeno, alquilo, alcoxi, -CF₃, -CN, -NO₂, -NHProtG² o -NR⁵R⁶;

cada uno de R⁵ y R⁶ es, independientemente en cada caso, hidrógeno o alquilo;

25 R⁹ es alquilo;

X es halógeno; y

ProtG² es un grupo *N*-protector adecuado.

35.- El procedimiento según el apartado 34, en el que:

30 cada uno de R¹, R², R³ y R⁴ es, independientemente en cada caso, hidrógeno, halógeno de peso molecular inferior, alquilo inferior, alcoxi inferior, -NO₂, -NHProtG² o -NR⁵R⁶;

cada uno de R⁵ y R⁶ es, independientemente en cada caso, hidrógeno o alquilo inferior;

R⁷ es hidrógeno o alquilo inferior;

R⁸ es alquilo inferior o bencilo;

R⁹ es alquilo inferior;

X es un halógeno de peso molecular superior; y

ProtG² es un grupo acilo *N*-protector adecuado.

36.- El procedimiento según el apartado 35, en el que:

5 cada uno de R¹, R², R³ y R⁴ es, independientemente en cada caso, hidrógeno, -NO₂ o -NHProtG²;

R⁷ es hidrógeno o metilo;

R⁸ es metilo;

R⁹ es metilo;

X es bromo; y

10 ProtG² es Cbz, Boc, formilo, acetilo, trifluoroacetilo o pivaloilo.

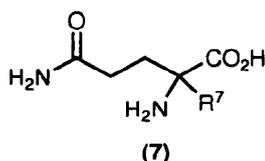
37.- El procedimiento según el apartado 34, en el que el acoplamiento se produce en condiciones básicas.

38.- El procedimiento según el apartado 37, en el que el acoplamiento se produce en presencia de NEt₃.

39.- El procedimiento según el apartado 37, en el que el acoplamiento se produce en presencia de iPrEt₂N.

40.- El procedimiento según el apartado 37, en el que el acoplamiento se produce en presencia de NaHCO₃.

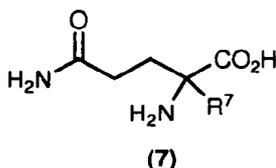
15 41.- El procedimiento según el apartado 34, en el que el compuesto de fórmula 5 o una de sus sales se prepara esterificando un compuesto de fórmula 7:



o una de sus sales, en la que R⁷ es hidrógeno, halógeno, alquilo o bencilo.

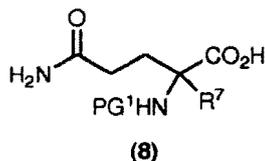
20 42.- El procedimiento según el apartado 41, en el que la esterificación se produce en condiciones ácidas en un alcohol de fórmula R⁸OH.

43.- El procedimiento según el apartado 34, en el que el compuesto de fórmula 5 o una de sus sales se prepara: protegiendo el grupo α -amino de un compuesto de fórmula 7:

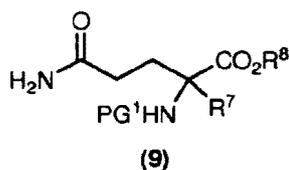


o una de sus sales;

25 esterificando el compuesto *N*-protegido de fórmula 8:



y desprotegiendo el grupo α -amino del compuesto esterificado de fórmula 9:



en la que:

R⁷ es hidrógeno, halógeno, alquilo o bencilo;

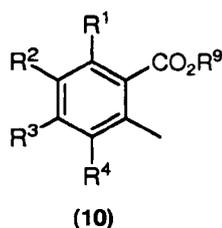
R⁸ es alquilo o bencilo; y

5 ProtG¹ es un grupo *N*-protector adecuado.

44.- El procedimiento según el apartado 43, en el que la esterificación se produce en condiciones ácidas en un alcohol de fórmula R⁸OH.

45.- El procedimiento según el apartado 43, en el que la desprotección comprende eliminar un grupo Cbz por hidrogenólisis con un catalizador.

10 46.- El procedimiento según el apartado 34, en el que el compuesto de fórmula 6 se prepara halogenando un compuesto de fórmula 10:



en la que:

15 cada uno de R¹, R², R³ y R⁴ es, independientemente en cada caso, hidrógeno, halógeno, alquilo, alcoxi, -CF₃, -CN, -NO₂, -NHProtG² o -NR⁵R⁶;

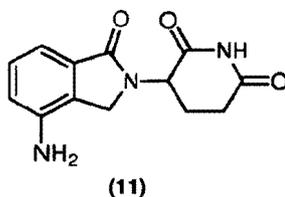
cada uno de R⁵ y R⁶ es, independientemente en cada caso, hidrógeno o alquilo;

R⁹ es alquilo; y

ProtG² es un grupo *N*-protector adecuado.

20 47.- El procedimiento según el apartado 46, en el que la halogenación comprende la bromación con un agente bromante en condiciones de radicales libres.

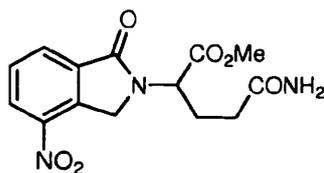
48.- Un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula 11:



o una de sus sales, hidratos, solvatos o polimorfos farmacéuticamente aceptables, que comprende las secuencias de etapas alternativas de:

25 (1)

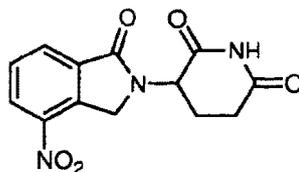
(a) ciclar un compuesto de fórmula 12:



(12)

y

(b) reducir el grupo -NO_2 del producto ciclado de fórmula 13:

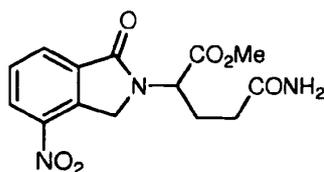


(13)

5 a un grupo -NH_2 , o:

(2)

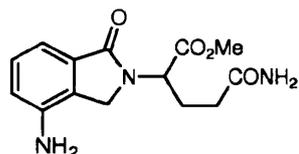
(a) reducir el grupo -NO_2 de un compuesto de fórmula 12:



(12)

a un grupo -NH_2 , y

10 (b) ciclar el producto reducido de fórmula 14:



(14)

49.- El procedimiento según el apartado 48, en el que el compuesto de fórmula 11 es racémico.

50.- El procedimiento según el apartado 48, en el que el compuesto de fórmula 11 es el enantiómero (+) o (-).

51.- El procedimiento según el apartado 48, en el que la ciclación se produce en condiciones ácidas

15 52.- El procedimiento según el apartado 51, en el que la ciclación se produce en presencia de ácido *p*-toluenosulfónico.

53.- El procedimiento según el apartado 48, en el que la ciclación se produce en condiciones básicas.

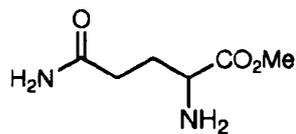
54.- El procedimiento según el apartado 53, en el que la ciclación se produce en presencia de KO^tBu .

55.- El procedimiento según el apartado 53, en el que la ciclación se produce en presencia de K_2CO_3 .

20 56.- El procedimiento según el apartado 48, en el que la reducción se facilita con un catalizador.

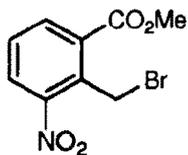
57.- El procedimiento según el apartado 56, en el que el catalizador es un catalizador de Pd.

58.- El procedimiento según el apartado 48, en el que el compuesto de fórmula 12 se prepara acoplado un compuesto de fórmula 15:



(15)

o una de sus sales, con un compuesto de fórmula 16:



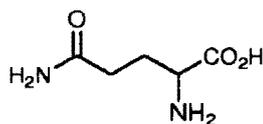
(16)

59.- El procedimiento según el apartado 58, en el que el acoplamiento se produce en condiciones básicas.

5 60.- El procedimiento según el apartado 59, en el que el acoplamiento se produce en presencia de NEt_3 .

61.- El procedimiento según el apartado 59, en el que el acoplamiento se produce en presencia de NaHCO_3 .

62.- El procedimiento según el apartado 58, en el que el compuesto de fórmula 15 o una de sus sales se prepara esterificando un compuesto de fórmula 17:



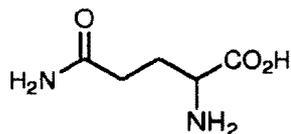
(17)

10 o una de sus sales, como un metil éster.

63.- El procedimiento según el apartado 62, en el que la esterificación se produce en metanol en condiciones ácidas.

64.- El procedimiento según el apartado 58, en el que el compuesto de fórmula 15 o una de sus sales se prepara:

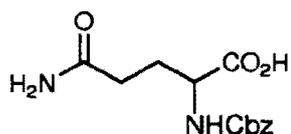
protegiendo el grupo α -amino de un compuesto de fórmula 17:



(17)

15 o una de sus sales como carbamato de benciloxycarbonilo;

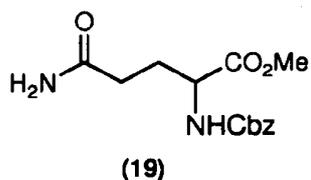
esterificando el compuesto *N*-protegido de fórmula 18:



(18)

como un metil éster; y

desprotegiendo el grupo α -amino del compuesto esterificado de fórmula 19:

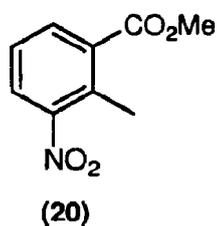


65.- El procedimiento según el apartado 64, en la que la esterificación se produce en metanol en condiciones ácidas.

66.- El procedimiento según el apartado 64, en el que la desprotección comprende eliminar el grupo benciloxycarbonilo por hidrogenolisis con un catalizador.

5 67.- El procedimiento según el apartado 66, en el que el catalizador es un catalizador de Pd.

68.- El procedimiento según el apartado 58, en el que el compuesto de fórmula 16 se prepara bromando un compuesto de fórmula 20:



10 69.- El procedimiento según el apartado 68, en el que la bromación se realiza con un agente bromante en presencia de un iniciador de radicales libres.

70.- El procedimiento según el apartado 69, en el que el agente bromante es *N*-bromosuccinimida.

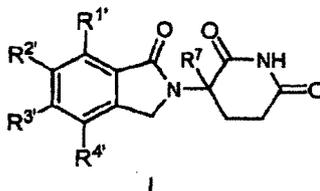
71.- El procedimiento según el apartado 69, en el que el iniciador de radicales libres es la luz.

72.- El procedimiento según el apartado 69, en el que el iniciador de radicales libres es el 1,1'-azobis-(ciclohexanocarbonitrilo).

15

REIVINDICACIONES

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



o una de sus sales, hidratos o solvatos farmacéuticamente aceptables, en la que:

5 cada uno de R¹, R², R³ y R⁴ es, independientemente en cada caso, hidrógeno, halógeno, alquilo, alcoxi, -CF₃, -CN, -NO₂, -NHProtG² o -NR⁵R⁶;

cada uno de R⁵ y R⁶ es, independientemente en cada caso, hidrógeno o alquilo;

R⁷ es hidrógeno, halógeno, alquilo o bencilo; y

ProtG² es un grupo *N*-protector adecuado,

10 donde el procedimiento comprende las secuencias de etapas alternativas de:

(1)

(a) acoplar un éster de glutamina o una de sus sales con un 2-haloalquilbenzoato opcionalmente sustituido;

(b) ciclar el producto acoplado; y

15 (c) transformar opcionalmente uno o más sustituyentes del anillo benzo del producto ciclado en otro(s) sustituyente(s) en una o más etapas, o

(2)

(a) acoplar un éster de glutamina o una de sus sales con un 2-haloalquilbenzoato opcionalmente sustituido;

(b) transformar uno o más sustituyentes del anillo benzo del producto acoplado en otro(s) sustituyente(s) en una o más etapas; y

20 (c) ciclar el producto transformado.

2.- El procedimiento según la reivindicación 1, en el que el compuesto de fórmula 1 es racémico.

3.- El procedimiento según la reivindicación 1, en el que el compuesto de fórmula 1 es el enantiómero (+) o (-).

4.- El procedimiento según la reivindicación 1, en el que el éster de glutamina o una de sus sales se prepara esterificando una glutamina.

25 5.- El procedimiento según la reivindicación 1, en el que el éster de glutamina o una de sus sales se prepara:

protegiendo el grupo α -amino de una glutamina;

esterificando la glutamina *N*-protegida; y

desprotegiendo el grupo α -amino de la glutamina esterificada.

30 6.- El procedimiento según la reivindicación 1, en el que el 2-haloalquilbenzoato opcionalmente sustituido se prepara halogenando un 2-alquilbenzoato opcionalmente sustituido.

7.- El procedimiento según la reivindicación 1, en el que el acoplamiento se produce en condiciones básicas.

8.- El procedimiento según la reivindicación 1, en el que la ciclación se produce en condiciones básicas.

9.- El procedimiento según la reivindicación 1, en el que la ciclación se produce en condiciones ácidas.

35 10.- El procedimiento según la reivindicación 1, en el que la transformación comprende reducir un grupo -NO₂ del anillo benzo a un grupo -NH₂ del anillo benzo.

11.- El procedimiento según la reivindicación 1, en el que la transformación comprende desproteger un grupo –NHProtG² del anillo benzo para dar un grupo –NH₂ del anillo benzo.