



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



⑪ Número de publicación: **2 172 474**

⑫ Número de solicitud: 200100488

⑬ Int. Cl.⁷: C07D 211/88, A61K 31/4412

A61P 35/00, C07D 401/04

C07D 401/14, C07D 401/12

⑭

PATENTE DE INVENCION

B1

⑮ Fecha de presentación: **01.03.2001**

⑯ Fecha de publicación de la solicitud: **16.09.2002**

Fecha de concesión: **18.12.2003**

⑰ Fecha de anuncio de la concesión: **16.01.2004**

⑱ Fecha de publicación del folleto de patente:
16.01.2004

⑲ Titular/es: **FUNDACION UNIVERSITARIA
SAN PABLO - CEU
Isaac Peral, 58
28003 Madrid, ES**

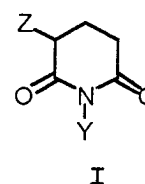
⑳ Inventor/es: **Fernández Braña, Miguel;
Añorbe Díaz, Loreto y
Domínguez Martín, Gema**

㉑ Agente: **Fuentes Palancar, José Julián**

㉒ Título: **Derivados de glutarimida como agentes terapéuticos.**

㉓ Resumen:

Derivados de glutarimida como agentes terapéuticos. Nuevos derivados de glutarimida de fórmula general I, así como sus homólogos de naturaleza dimérica I-Q-I, donde Z puede ser una imida o una bisimida de diversos tipos, e Y y Q pueden ser diferentes tipos de átomos, cadenas o grupos de química orgánica, caracterizados dichos derivados por su actividad antiangiogénica concomitante de los tumores sólidos y por su acción inhibidora del factor de necrosis tumoral alfa (TNF-). Estos compuestos son preparados mediante los métodos generales de síntesis de imidas, obteniéndose las diferentes sales, profármacos de sales y medicamentos para su utilización en la terapia coadyuvante anticancerosa, por cualquier medio disponible en clínica.



Aviso: Se puede realizar consulta prevista por el art. 37.3.8 LP.

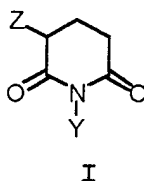
Venta de fascículos: Oficina Española de Patentes y Marcas. C/Panamá, 1 - 28036 Madrid

ES 2 172 474 B1

DESCRIPCION

Derivados de glutarimida como agentes terapéuticos.

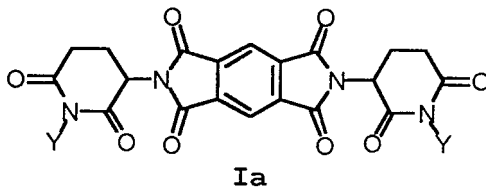
La presente invención se refiere a nuevos derivados de glutarimida como agentes terapéuticos. Estos compuestos, de fórmula general **I**, así como sus homólogos de naturaleza dimérica I-Q-I, donde Z puede ser una imida o una bisimida de diversos tipos, e Y y Q pueden ser diferentes tipos de átomos, cadenas o grupos de química orgánica, todo ello como más adelante se especifica, se caracterizan por inhibir la angiogénesis concomitante con los tumores sólidos así como al factor de necrosis tumoral alfa TNF- α , sin afectar a las células malignas, por lo que tienen aplicación en la terapia coadyuvante anticancerosa, para combatir la caquexia, el shock endotóxico y la replicación de los retrovirus.



Los compuestos de fórmula general **I**, y sus derivados, pueden ser considerados como homólogos sintéticos de la talidomida, con propiedades mejoradas, un agente utilizado inicialmente por su acción sedante y antiemética, que fue retirado del mercado debido a su teratogenicidad. Recientemente, la talidomida ha vuelto a cobrar un gran interés debido al descubrimiento de nuevas propiedades como la regulación de la producción de TNF- α y la inhibición de la angiogénesis. Desde mediados de 1998, su utilización en el tratamiento de ENL (erythema nodosum leprosum), enfermedad asociada a altos niveles de TNF- α , ha sido aprobada oficialmente y actualmente, se encuentra en ensayos clínicos (Fase II-III) como agente antitumoral, debido a su acción antiangiogénica.

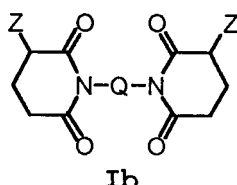
Existen numerosos trabajos de la literatura que describen modificaciones del compuesto líder, como p.e. los de Hashimoto et al., que respetando el anillo de ftalimido de la talidomida, sustituyen el de glutarimida dando lugar a fenilftalimididas sustituidas, así como bencilftalimididas y fenilftalimididas sustituidas más potentes que la talidomida en la regulación de la producción in vitro de TNF- α [**Biochem. Biophys. Res. Commun.**, 205, 1992 (1994); **Biol. Pharm. Bull.**, 18, 1228 (1995); **J. Med. Chem.** 40, 2858 (1997)], encontrándose en algunos casos potentes inhibidores de la angiogénesis estimulada por bFGF en ensayos murinos [**Biol Pharm. Bull.** 22, 224 (1999)]. Muller et al. sintetizan derivados del ácido β -ftalimido- β -arilpropanoico [**J. Med. Chem.**, 39, 3238 (1996)], así como análogos aminosustituídos de talidomida [**Bioorg. Med. Chem. Lett.**, 9, 1625 (1999)], obteniendo compuestos más potentes que la talidomida en la inhibición de la producción de TNF- α en PBMCs estimulada por LPS. Liu et al. han estudiado la influencia de la perfluoración en el anillo de ftalimido de reguladores de TNF- α , encontrando un gran aumento de la potencia de estos compuestos [**Bioorg. Med. Chem. Lett.**, 8, 1071 (1998); **J. Med. Chem.**, 39, 3044 (1996)].

A la vista del estado de la técnica anterior, el objeto de la presente invención es la síntesis, tanto a nivel de laboratorio como su extensión a escala industrial, de nuevos derivados de glutarimida de fórmula general **I** (véase página 2), donde Z es una imida del tipo ftalimido, maleimido, 1,2-, 2,3- ó 1,8-naftalimido con o sin sustituyentes de los habituales en la química orgánica como alquilos, alquilidenos, alquinos, arilos, o grupos funcionales como halógenos, alcoholes, tioles, éteres, tioéteres, sulfóxidos, sulfonas, aminas con o sin sustituyentes, nitro, aldehidos, cetonas, nitrilo, ácidos carboxílicos y cualquiera de sus derivados, como ésteres, amidas, hidrazidas, ácidos hidroxámicos, con o sin sustituyentes, ácidos sulfónicos y cualquiera de sus derivados equivalentes a los citados para los ácidos carboxílicos, etc; o una bisimida del tipo **Ia**:



con o sin sustituyentes del tipo de los indicados más arriba. Y puede ser hidrógeno, excepto cuando la imida es una ftalimida, o 1,2- o 1,8-naftalimido sin sustituyentes; o también puede ser una cadena de dialquilaminoalquilo del tipo $-(CH_2)_n-NRR'$, en la que R y R' pueden ser grupos alquilo o cicloalquilo C_1-C_6 iguales o diferentes y n puede ser de 0 a 5, debiendo destacar que, en el caso de que existan centros quirales o cualquier otro tipo de isomería espacial, se contemplan todos los estereoisómeros.

La invención contempla también los compuestos homólogos de I y Ia de naturaleza dimérica, de fórmula Ib:



donde Q es una cadena polimetilénica, lineal o ramificada con uno o más heteroátomos, iguales o diferentes, como nitrógeno, oxígeno o azufre.

Los compuestos de todos estos derivados se caracterizan por presentar una importante actividad antiangiogénica concomitante con los tumores sólidos, así como una gran acción inhibitoria del factor de necrosis tumoral alfa, $TNF-\alpha$, sin afectación de las células malignas, mostrándose más potentes que sus homólogos sintéticos de la talidomida, por lo que tienen una gran utilidad en la terapia coadyuvante anticancerosa, para combatir la caquexia, el shock endotóxico y la replicación de los retrovirus.

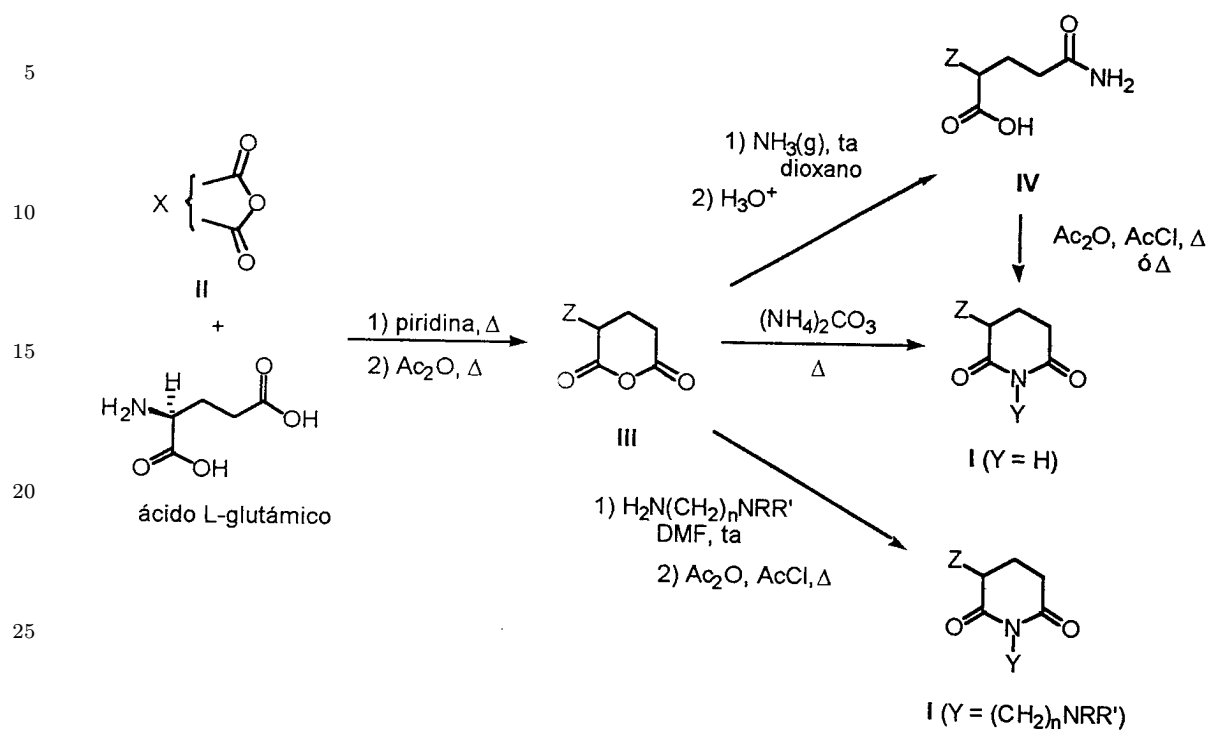
En varias realizaciones preferidas, los compuestos de fórmula I son aquellos en los que siendo Y dimetilaminoetilo, Z es ftalimido, difenilmaleimido, 1,2-naftalimido, 2,3-naftalimido, 1,8-naftalimido, 3-nitro-1,8-naftalimido o 3-amino-1,8-naftalimido; los de fórmula Ia son aquellos en los que Y es hidrógeno o dimetilaminoetilo; y los de fórmula Ib son aquellos en los que siendo Q etilmetilaminoetilo, Z es ftalimido, difenilmaleimido, 1,2-naftalimido, 2,3-naftalimido o 1,8-naftalimido, o siendo Q propilmetilaminopropilo, Z es 3-nitro-1,8-naftalimido o 3-amino-1,8-naftalimido.

En general, los compuestos de fórmulas I, Ia y Ib pueden ser sales farmacológicamente aceptables, como sulfato, metanosulfonato, hidrocloreuro, fosfato, nitrato, acetato, propionato, butirato, palmitato, oxalato, malonato, maleato, malato, fumarato, citrato, benzoato, etc., cuando alguno de los modelos tiene carácter básico, o incluso profármacos de tales sales, o medicamentos cuyos principios activos respondan a dichas fórmulas. Todos ellos pueden ser utilizados como agentes terapéuticos anticancerígenos, en forma inyectable, en cápsulas, grageas, tabletas o por cualquier otro medio disponible en clínica.

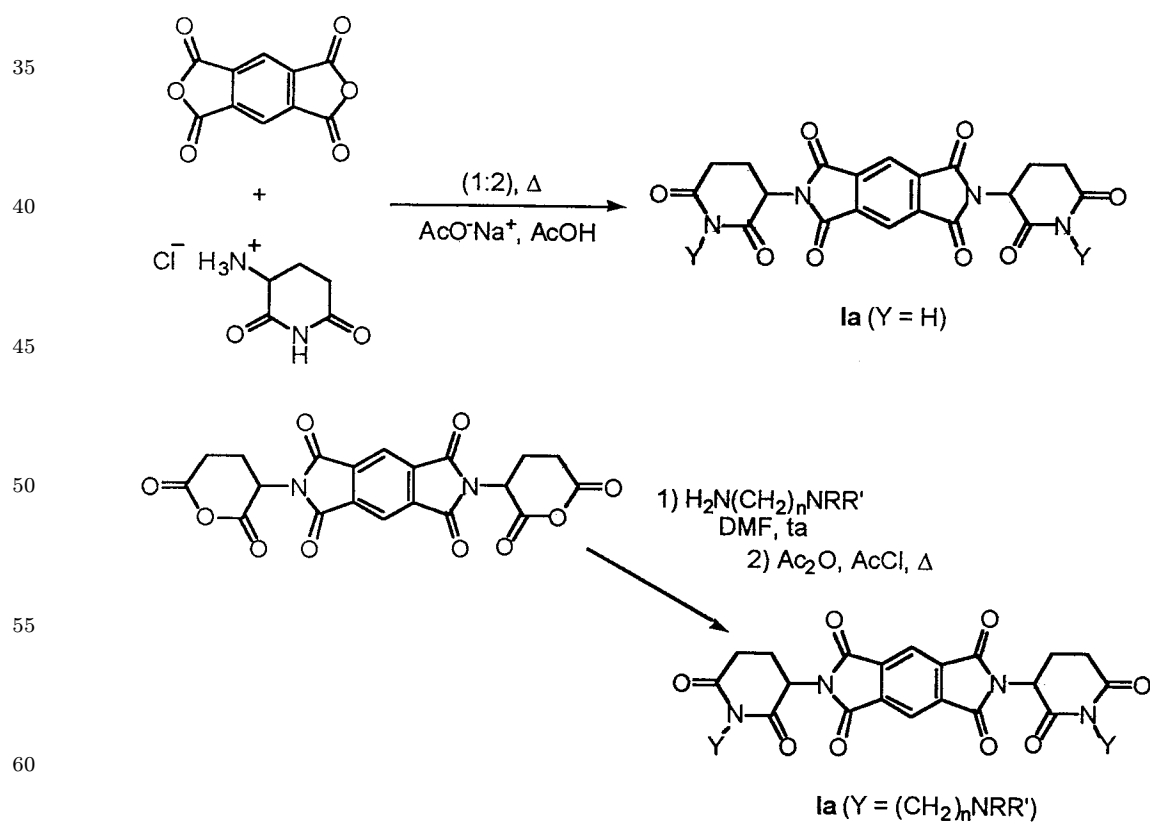
La síntesis de estos compuestos se puede realizar como se indica en los siguientes esquemas de reacción:

(Ver Esquema I en página siguiente)

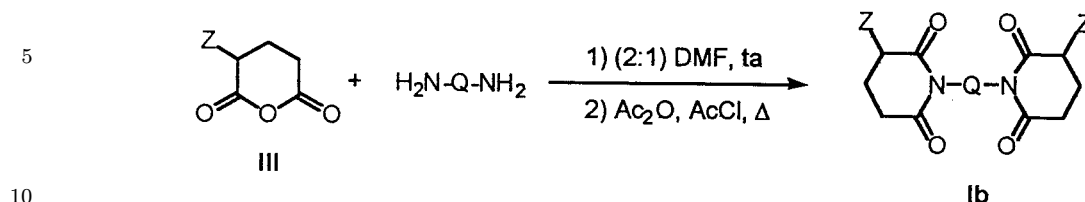
Esquema I



Esquema II



Esquema III



Los compuestos pueden ser preparados utilizando los métodos generales de síntesis de imidas. Los derivados del anhídrido glutárico (**III**) pueden obtenerse por reacción del correspondiente anhídrido **II** con ácido L-glutámico en piridina a reflujo, seguida de ciclación con anhídrido acético y calefacción [**King**, F.E., Kidd, D.A.A. *J. Chem. Soc.*, 3315-3319, (1949)]. Las imidas **I** (Y= H) pueden sintetizarse mediante tratamiento del correspondiente anhídrido **III** con NH₃ (g), seguido de acidulación y ciclación con una mezcla de anhídrido acético y cloruro de acetilo a reflujo [**Helm**, F.-Ch. et al. *Arzneim.-Forsch./Drug Res.*, 31 (I), 941-949, (1981)]. Alternativamente, las imidas **I** (Y= H) se pueden preparar por tratamiento del correspondiente anhídrido **III** con (NH₄)₂CO₃ y calefacción. Las imidas **I** (Y=(CH₂)_nNRR') se pueden obtener por tratamiento del anhídrido **III** con la correspondiente amina en dimetilformamida, y posterior ciclación con anhídrido acético y cloruro de acetilo a reflujo (Esquema I).

La bisimida **Ia** (Y=H) se obtiene por reacción del dianhídrido 1,2,4,5-bencenotetracarboxílico con el cloruro de 2,6-dioxopiperidin-3-amonio [**Muller**, G.W. et al. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 9, 1625-1630, (1999)]. Las bisimidas **Ia** (Y= (CH₂)_nNRR') se pueden preparar por tratamiento de 2,6-bis(2,6-dioxotetrahidropirano-3-il)pirrolo[3,4-f]isoindole-1,3,5,7-tetraona con la correspondiente amina en dimetilformamida, y posterior ciclación con anhídrido acético y cloruro de acetilo a reflujo (esquema II).

Las imidas de naturaleza dimérica **Ib**, se pueden preparar a partir del anhídrido **III** y la bisamina correspondientes, en dimetilformamida, seguido de ciclación con anhídrido acético y cloruro de acetilo a reflujo (Esquema III).

Los derivados con grupos NH₂ se obtienen por hidrogenación catalítica de los correspondientes nitro-compuestos.

A continuación se describen algunos ejemplos no limitativos del alcance del presente invento.

Ejemplo 1

Preparación de 2-(2,6-dioxotetrahidropirano-3-il)benzo[de]isoquinolina-1,3-diona (**III**; Z=naftalimido)

Una mezcla de anhídrido naftálico (2g, 10.10 mmol) y ácido L-glutámico (2.227 g, 15.15 mmol) en piridina seca (35 ml), se calentó a reflujo durante 40 horas. Se dejó enfriar, se filtró y el filtrado se llevó a sequedad en el rotavapor. El residuo obtenido se trató con anhídrido acético (12 ml) a reflujo durante 30 minutos. La mezcla de reacción se dejó enfriar y el sólido formado se filtró y se recrystalizó en 125 ml de anhídrido acético, dando lugar a 1.425 g (46 %) de 2-(2,6-dioxotetrahidropirano-3-il)benzo[de]isoquinolina-1,3-diona como un sólido beige cristalino: pf 276-278°C (anhídrido acético); ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 1.90-2.18 (m, 1H, CH₂), 2.43-2.57 (m, 1H, CH₂), 2.90-2.98 (m, 1H, CH₂), 3.12-3.24 (m, 1H, CH₂), 6.11 (dd, 1H, CH, J= 11.6 Hz, J= 6.7 Hz), 7.93 (t, 2H, Ar, J= 7.9 Hz), 8.55 (d, 4H, Ar, J= 7.9 Hz); ¹³C-RMN (DMSO-d₆) δ 167.0, 165.9, 162.8, 135.1, 131.5, 131.2, 127.4 127.3, 121.3, 48.9, 29.0, 20.2.

Ejemplo 2

Preparación de 1-(2,6-dioxotetrahidropirano-3-il)-3,4-difenilpirrol-2,5-diona (**III**; Z=difenilmaleimido)

Una mezcla de anhídrido difenilmaleico (2 g, 7.99 mmol) y ácido L-glutámico (1.174 g, 7.99 mmol) en piridina seca (40 ml), se calentó a reflujo durante 24 horas. Se dejó enfriar, el disolvente se eliminó a vacío y el residuo obtenido se trató con anhídrido acético (6 ml) a reflujo durante 5 minutos. La mezcla de reacción se dejó enfriar, se filtraron los cristales formados y se lavaron con éter, obteniéndose 2.096 g (73 %) de 1-(2,6-dioxotetrahidropirano-3-il)-3,4-difenilpirrol-2,5-diona como cristales amarillos: pf 219-221°C (anhídrido acético); ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 2.10-2.19 (m, 1H, CH₂), 2.52-2.67 (m, 1H, CH₂),

2.94-3.18 (m, 2H, CH₂), 5.45 (dd, 1H, CH, J= 12.8 Hz, J= 5.5 Hz), 7.42-7.44 (m, 10H, Ar); ¹³C-RMN (DMSO-d₆) δ 168.9, 166.2, 165.6, 136.2, 129.9, 129.5, 128.5, 128.0, 47.9, 29.4, 20.4.

Ejemplo 3

5

Preparación de 2-(2,6-dioxotetrahidropirano-3-il)-5-nitrobenzo[de]isoquinolina-1,3-diona (III Z=3-nitro-naftalimido)

10 Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 2, a partir de 10 g de anhídrido 3-nitro-1,8-naftálico se obtuvieron 14 g (78 %) de 2-(2,6-dioxotetrahidropirano-3-il)-5-nitrobenzo[de]isoquinolina-1,3-diona como un sólido beige: pf >270°C (desc.) (anhídrido acético); ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 2.11-2.17 (m, 1H, CH₂), 2.44-2.59 (m, 1H, CH₂), 2.91-3.00 (m, 1H, CH₂), 3.12-3.24 (m, 1H, CH₂), 6.13 (dd, 1H, CH, J= 11.6 Hz, J= 6.1 Hz), 8.11 (t, 1H, Ar, J= 7.9 Hz), 8.74 (d, 1H, Ar, J= 7.3 Hz), 8.86 (d, 1H, Ar, J= 7.3 Hz), 9.01 (sa, 1H, Ar), 9.57 (s, 1H, Ar); ¹³C-RMN (DMSO-d₆) δ 166.8, 165.6, 162.2, 161.8, 145.9, 15 137.1, 134.7, 130.9, 130.5, 129.5, 129.4, 123.7, 123.3, 121.9, 49.2, 29.0, 29.1.

Ejemplo 4

Preparación de 2-(2,6-dioxotetrahidropirano-3-il)benzo-[f]isoindol-1,3-diona (III; Z = 2,3-naftalimido)

20

Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 2, a partir de 4.148 g de anhídrido 2,3-naftálico se obtuvieron 5.226 g (81 %) de 2-(2,6-dioxotetrahidropirano-3-il)benzo[f]isoindol-1,3-diona como un sólido beige, con la suficiente pureza para continuar con la síntesis. Una muestra se recrystalizó en anhídrido acético: pf >250°C (desc.) (anhídrido acético); ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 2.19-2.24 (m, 1H, CH₂), 2.64-2.78 (m, 1H, CH₂), 3.01-3.26 (m, 2H, CH₂), 5.59 (dd, 1H, CH, J= 12.8 Hz, J= 5.5 Hz), 7.82 25 (dd, 2H, Ar, J= 5.8 Hz, J= 2.7 Hz), 8.28 (dd, 2H, Ar, J= 6.1 Hz, J= 3.0 Hz), 8.58 (s, 2H, Ar); ¹³C-RMN (DMSO-d₆) δ 166.3, 166.3, 165.6, 135.0, 130.4, 129.6, 126.6, 125.2, 47.8, 29.4, 20.4.

Ejemplo 5

30

Preparación de 2-(2,6-dioxotetrahidropirano-3-il)benzo-[e]isoindol-1,3-diona (III; Z = 1,2-naftalimido)

Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 2, a partir de 3.041 g de anhídrido 1,2-naftálico se obtuvieron 3.795 g de un sólido que se recrystalizó en anhídrido acético, dando lugar a 35 2.664 g (57 %) de 2-(2,6-dioxotetrahidropirano-3-il)benzo[e]isoindol-1,3-diona como un sólido beige: pf 234-236°C (anhídrido acético); ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 2.15-2.22 (m, 1H, CH₂), 2.59-2.74 (m, 1H, CH₂), 2.96-3.20 (m, 2H, CH₂), 5.52 (dd, 1H, CH, J= 13.1 Hz, J= 5.8 Hz), 7.79-7.91 (m, 2H, Ar), 7.98 (d, 1H, Ar, J= 7.9 Hz), 8.23 (d, 1H, Ar, J= 7.9 Hz), 8.49 (d, 1H, Ar, J= 8.6 Hz), 8.79 (d, 1H, Ar, J= 7.9 Hz); ¹³C-RMN (DMSO-d₆) δ 167.9, 167.1, 166.3, 165.8, 136.2, 136.0, 130.7, 130.1, 129.2, 129.1, 127.1, 126.3, 40 123.8, 118.5, 47.7, 29.6, 20.6.

Ejemplo 6

45

Preparación del ácido 4-carbamoil-2-(2,5-dioxo-3,4-difenil-2,5-dihidropirrol-1-il)butírico (IV; Z=difenil-maleimido)

Una corriente de NH₃ (g) se burbujeó a través de una suspensión de 1-(2,6-dioxotetrahidropirano-3-il)-3,4-difenilpirrol-2,5-diona (800 mg, 2.21 mmol) en dioxano (8 ml), hasta la formación de un sólido amarillo soluble en agua. La mezcla se filtró, el sólido obtenido se disolvió en 5 ml de agua y se aciduló 50 con HCl cc. hasta pH= 1, precipitando el ácido 4-carbamoil-2-(2,5-dioxo-3,4-difenil-2,5-dihidropirrol-1-il)butírico, que se aisló por filtración. El compuesto se introdujo en un desecador a vacío durante toda la noche y se recrystalizó en ácido acético glacial dando lugar a cristales amarillos (600 mg, 75 %): pf 237-239°C (ácido acético glacial); ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 2.14-2.36 (m, 4H, 2xCH₂), 4.71 (dd, 1H, CH, J= 9.8 Hz, J= 5.5 Hz), 6.78 (sa, 1H, NH₂), 7.28 (sa, 1H, NH₂), 7.40-7.43 (m, 10H, Ar); ¹³C-RMN 55 (DMSO-d₆) δ 173.2, 170.5, 169.7, 136.0, 129.9, 129.7, 128.6, 128.4, 51.7, 31.5, 24.0; Análisis calculado para C₂₁H₁₈N₂O₅*0.8H₂O: %C 64.22, %H 4.99, %N 7.14; exp. %C 64.27, %H 4.88, %N 7.54.

60

Ejemplo 7

Preparación del ácido 4-carbamoil-2-(5-nitro-1,3-dioxo-1,3-dihidrobenczo[de]isoquinolin-2-il)butírico (IV; Z=3-nitronaftalimido)

5

Siguiendo un procedimiento similar al del EJEMPLO 6, se obtuvieron 2.671 g (85 %) del ácido 4-carbamoil-2-(5-nitro-1,3-dioxo-1,3-dihidrobenczo[de]isoquinolin-2-il)butírico como cristales amarillos: pf 237-239°C (ácido acético glacial); ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 2.04-2.46 (m, 4H, 2xCH₂), 5.53 (dd, 1H, CH, J= 9.8 Hz, J= 4.9 Hz), 6.62 (sa, 1H, NH₂), 7.13 (sa, 1H, NH₂), 8.09 (t, 1H, Ar, J= 7.9 Hz), 8.71 (d, 1H, Ar, J= 7.3 Hz), 8.83 (d, 1H, Ar, J= 7.9 Hz), 8.99 (d, 1H, Ar, J= 2.4 Hz), 9.53 (d, 1H, Ar, J= 2.5 Hz); ¹³C-RMN (DMSO-d₆) δ 173.6, 170.8, 162.7, 162.2, 145.9, 136.7, 134.5, 130.9, 130.1, 129.6, 129.4, 123.5, 123.5, 122.1, 53.3, 31.8, 24.1; Análisis calculado para C₁₇H₁₃N₃O₇*1.1H₂O: %C 52.20, %H 3.89, %N 10.74; exp. %C 51.98, %H 3.83, %N 11.13.

15 Ejemplo 8

Preparación de 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-nitrobenczo[de]isoquinolina-1,3-diona (I; Z=3-nitronaftalimido; Y=H)

20

En un crisol se introdujo el ácido 4-carbamoil-2-(5-nitro-1,3-dioxo-1,3-dihidrobenczo[de]isoquinolin-2-il)butírico (1.490 g, 4.01 mmol) y se calentó, en una mufla, a 250°C durante 15 minutos. Se dejó enfriar, se disolvió en dioxano caliente (200 ml) y se trató con carbón activo. El disolvente se eliminó a vacío, se añadió acetato de etilo para disgregar y se filtró, dando lugar a un sólido que se recrystalizó en ácido acético glacial. Se obtuvieron así 418 mg (30 %) de 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-nitrobenczo[de]isoquinolina-1,3-diona como un sólido amarillo cristalino: pf >298°C (ácido acético glacial); ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 2.02-2.10 (m, 1H, CH₂), 2.58-2.64 (m, 2H, CH₂), 2.89-3.02 (m, 1H, CH₂), 5.87 (dd, 1H, CH, J= 11.9 Hz, J= 5.8 Hz) 8.07-8.14 (m, 1H, Ar), 8.66 y 8.77 (d, d, 1H, Ar, J= 7.3 Hz) 8.85 (d, 1H, Ar, J= 8.6 Hz), 8.93 y 9.04 (d, d*, 1H, Ar, J= 2.5 Hz, J*= 1.8 Hz), 9.56 (sa, 1H, Ar), 11.10 (sa, 1H, NH); ¹³C-RMN (DMSO-d₆) δ 172.9, 170.1, 162.9 y 162.4, 162.0 y 161.6, 146.0, 136.9, 134.8 y 134.2, 131.0, 130.3 y 130.2, 129.5, 129.5 y 129.4, 123.9 y 123.3, 123.6 y 123.4, 122.3 y 122.0, 50.9 y 50.9, 30.9, 21.4 y 21.3; Análisis calculado para C₁₇H₁₁N₃O₆*0.2CH₃COOH: %C 57.20, %H 3.23, %N 11.50; exp. %C 57.14, %H 3.53, %N 11.24.

Ejemplo 9

35

Preparación de 3-(2,5-dioxo-3,4-difenil-2,5-dihidropirrol-1-il)piperidina-2,6-diona (I; Z=difenilmaleimido; Y=H)

El ácido 4-carbamoil-2-(2,5-dioxo-3,4-difenil-2,5-dihidropirrol-1-il)butírico (412 mg, 1.09 mmol) se trató con una mezcla de anhídrido acético (1.1 ml) y cloruro de acetilo (1.1 ml) a reflujo, durante 24 h. Se dejó enfriar y el sólido formado se filtró y se recrystalizó en ácido acético glacial, obteniéndose 3-(2,5-dioxo-3,4-difenil-2,5-dihidropirrol-1-il)piperidina-2,6-diona (218 mg, 55 %) como cristales amarillos: pf 288-290°C (ácido acético glacial); ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 2.07-2.12 (m, 1H, CH₂), 2.45-2.64 (m, 2H, CH₂), 2.84-2.96 (m, 1H, CH₂), 5.14 (dd, 1H, CH, J= 12.8 Hz, J= 4.9 Hz), 7.40 -7.45 (m, 10H, Ar), 11.15 (s, 1H, NH); ¹³C-RMN (DMSO-d₆) δ 172.7, 169.9, 169.4, 136.1, 129.9, 129.5, 128.5, 128.2, 49.2, 30.8, 22.0; Análisis calculado para C₂₁H₁₆N₂O₄*0.1CH₃COOH: %C 69.50, %H 4.48, %N 7.65; exp. %C 69.44, %H 4.51, %N 7.58.

Ejemplo 10

50

Preparación de 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)benczo[f]isoindol-1,3-diona (I; Z=2,3-naftalimido)

Una mezcla de 2-(2,6-dioxotetrahidropirano-3-il)benczo[f]isoindol-1,3-diona (1 g, 3.23 mmol) y carbonato amónico (167 mg, 1.74 mmol) se calentó a 190°C durante 30 minutos. Se dejó enfriar, la mezcla resultante se disolvió en 100 ml de ácido acético caliente y se concentró hasta la mitad del volumen. Al enfriarse, se filtraron los cristales formados y se lavaron con ácido acético y éter. Se obtuvieron 482 mg (48 %) de 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)benczo[f]isoindol-1,3-diona como un sólido blanco: pf >298°C (ácido acético glacial); ¹H -RMN (DMSO-d₆) δ 2.08-2.15 (m, 1H, CH₂), 2.55-2.66 (m, 2H, CH₂), 2.87-2.99 (m, 1H, CH₂), 5.24 (dd, 1H, CH, J= 12.8 Hz, J= 5.5 Hz), 7.81 (dd, 2H, Ar, J= 6.1 Hz, J= 3.1 Hz), 8.30 (dd, 2H, Ar, J= 6.1 Hz, J= 3.7 Hz), 8.60 (s, 2H, Ar), 11.18 (s, 1H, NH); ¹³C-RMN (DMSO-d₆) δ 172.8, 169.8, 166.8, 135.1, 130.4, 129.5, 126.9, 125.0, 124.9, 49.1, 30.9, 21.9; Análisis calculado para

$C_{17}H_{12}N_2O_4$: %C 66.23, %H 3.92, %N 9.09; exp. %C 66.20, %H 3.96, %N 9.00.

Ejemplo 11

- 5 *Pereparación de 5-amino-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)benzo[de]isoquinolina-1,3-diona (I; Z=3-amino-naftalimido; Y=H)*

Sobre una disolución de 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-nitrobenzo[de]isoquinolin-1,3-diona (200 mg, 0.57 mmol) en dimetilformamida seca (30 ml), se añadieron 70 mg de Pd/C 10 % y la mezcla se hidrogenó a 50 psi durante 4 horas y media. Se filtró a través de celita y el filtrado se concentró a vacío hasta sequedad. El residuo obtenido se disgregó en acetato de etilo y se filtró. El sólido rojo obtenido se disolvió en la mínima cantidad de dimetilformamida y se añadió agua hasta la aparición de un precipitado. Se filtró y se lavó con agua, dando lugar a 5-amino-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)benzo[de]isoquinolina (162 mg, 88 %) como un sólido naranja oscuro: pf >299°C; 1H -RMN (DMSO- d_6) δ 1.99-2.03 (m, 1H, CH_2), 2.50-2.60 (m, 2H, CH_2), 2.87-2.98 (m, 1H, CH_2), 5.80 (dd, 1H, CH, J= 11.9 Hz, J= 5.8 Hz), 6.07 (sa, 2H, NH_2), 7.33 (s, 1H, Ar), 7.61-7.68 (m, 1H, Ar), 7.90-8.16 (m, 3H, Ar), 11.00 (s, 1H, NH); ^{13}C -RMN (DMSO- d_6) δ 172.9, 170.3, 163.8 y 163.6, 163.0 y 162.8, 148.0 y 148.0, 133.6, 132.0, 127.1 y 127.1, 126.2 y 125.6, 122.4 y 122.3, 122.0 y 121.2, 121.7 y 121.6, 120.6 y 120.5, 112.2 y 112.2, 50.4, 30.9, 21.4; Análisis calculado para $C_{17}H_{13}N_3O_4 \cdot 0.6H_2O$: %C 66.23, %H 3.92, %N 9.09; exp. %C 66.20, %H 3.96, %N 9.00.

Ejemplo 12

Preparación de 2,6-bis(2,6-dioxopiperidin-3-il)pirrolo[3,4-f]isoindol-1,3,5,7-tetraona (Ia; Y=H)

25 Una suspensión de dianhídrido 1,2,4,5-bencenotetracarboxílico (100 mg, 0.46 mmol), clorhidrato de 3-amino-2,6-piperidinadiona (151 mg, 0.92 mmol) y acetato sódico anhidro (83 mg, 1.01 mmol) en ácido acético glacial (3 ml), se calentó a reflujo, bajo argón, durante 16 h. Se dejó enfriar y el disolvente se eliminó en el rotavapor. Se añadió agua, se dejó agitando y se filtró, obteniéndose 167 mg (83 %) de 2,6-bis(2,6-dioxopiperidin-3-il)pirrolo[3,4-f]isoindol-1,3,5,7-tetraona como un sólido gris: pf >300°C; 1H -RMN (DMSO- d_6) δ 2.10-2.13 (m, 2H, $2 \times CH_2$), 2.50-2.66 (m, 4H, $2 \times CH_2$), 2.86-2.98 (m, 2H, $2 \times CH_2$), 5.27 (dd, 2H, $2 \times CH$, J= 12.5 Hz, J= 5.2 Hz) 8.36 (s, 2H, Ar), 11.21 (s, 2H, $2 \times NH$); ^{13}C -RMN (DMSO- d_6) 172.8, 169.6, 165.5, 136.8, 118.3, 49.5, 30.9, 21.9; Análisis calculado para $C_{20}H_{14}N_4O_8$: %C 54.80, %H 3.22, %N 12.78; exp. %C 54.62, %N 12.73.

Ejemplo 13

Preparación del clorhidrato de 2-{1-[2-(dimetilamino)etil]-2,6-dioxopiperidin-3-il}isoindol-1,3-diona (I; Z=ftalimido; Y=(CH_2) $_2$ -N(CH_3) $_2$)

40 Sobre una disolución de 2-(2,6-Dioxotetrahidropirano-3-il)isoindol-1,3-diona (2 g, 7.72 mmol) en DMF seca (40 ml), se añadió N,N-dimetiletildiamina (0.85 ml, 7.72 mmol) y la mezcla se dejó agitando a temperatura ambiente durante 24 h. El disolvente se eliminó a vacío y el residuo se trató con una mezcla de 10 ml de anhídrido acético y 10 ml de cloruro de acetilo, a reflujo durante 24 horas. Se dejó enfriar y la suspensión obtenida se filtró, dando lugar a 1.83 g (65 %) del clorhidrato de 2-{1-[2-(dimetilamino)etil]-2,6-dioxopiperidin-3-il}isoindol-1,3-diona como un sólido blanco. Una muestra se recrystalizó en DMF-acetato de etilo: pf 238-240°C (DMF-acetato de etilo); 1H -RMN (DMSO- d_6) δ 2.11-2.16 (m, 1H, CH_2), 2.52-2.67 (m, 1H, CH_2), 2.74-2.89 (m, 1H, CH_2), 2.78 (s, 6H, $2 \times CH_3$), 3.01-3.13 (m, 1H, CH_2), 3.19 (t, 2H, CH_2N , J= 5.8 Hz), 4.03 (t, 2H, CH_2N , J= 6.1 Hz), 5.34 (dd, 1H, CH, J= 13.1 Hz, J= 5.2 Hz), 7.89-7.97 (m, 4H, Ar), 10.50 (sa, 1H, NH); ^{13}C -RMN (DMSO- d_6) δ 172.0, 169.9, 167.1, 135.0, 131.2, 123.5, 53.8, 49.6, 42.4, 34.8, 31.4, 21.1; Análisis calculado para $C_{17}H_{20}ClN_3O_4$: %C 55.82, %H 5.51, %N 11.49; exp. %C 55.40, %H 5.49, %N 11.42.

Ejemplo 14

- 55 *Preparación del clorhidrato de 2-{1-[2-(dimetilamino)etil]-2,6-dioxopiperidin-3-il}benzo[de]isoquinolina-1,3-diona (I; Z=naftalimido; Y=(CH_2) $_2$ -N(CH_3) $_2$)*

Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 13, a partir de 2 g de 2-(2,6-dioxotetrahidropirano-3-il)benzo[de]isoquinolina-1,3-diona se obtuvieron, tras recrystalizar en DMF-acetato de etilo, 60 1.576 g (59 %) del clorhidrato de 2-{1-[2-(dimetilamino)etil]-2,6-dioxopiperidin-3-il}benzo[de]isoquinolina-1,3-diona como un sólido beige: pf 273-275°C (DMF-acetato de etilo); 1H -RMN (DMSO- d_6) δ 2.08-2.14 (m, 1H, CH_2), 2.52-2.67 (m, 1H, CH_2), 2.73-2.89 (m, 1H, CH_2) 2.81 (s, 6H, $2 \times CH_3$), 3.05-3.17 (m, 1H,

CH₂), 3.23 (t, 2H, CH₂N, J= 6.1 Hz), 4.08 (t, 2H, CH N, J= 6.1 Hz), 6.03 (dd, 1H, CH, J= 12.2 Hz, J= 6.1 Hz), 7.88-7.97 (m, 2H, Ar), 8.47 (d, 1H, Ar, J= 7.3 Hz), 8.54 (d, 2H, Ar, J= 8.6 Hz), 8.61 (d, 1H, Ar, J= 7.3 Hz), 10.23 (sa, 1H, NH); ¹³C-RMN (DMSO-d₆) δ 172.1, 170.3, 163.3, 162.8, 135.1, 131.7, 131.4, 131.1, 127.5, 127.4, 121.7, 121.5, 54.0, 51.0, 42.6, 34.6, 31.2, 20.5; Análisis calculado para C₂₁H₂₂ClN₃O₄:
 5 %C 60.65, %H 5.33, %N 10.10; exp. %C 60.33, %H 5.35, %N 10.23.

Ejemplo 15

Preparación de clorhidrato de 1-[2-(dimetilamino)etil]-3-(2,5-dioxo-3,4-difenil-2,5-dihidropirrol-1-il)piperidina-2,6-diona (I; Z=difenilmaleimido; Y=(CH₂)₂N(CH₃)₂)

Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 13, a partir de 500 mg de 1-(2,6-dioxotetrahidropirano-3-il)-3,4-difenilpirrol-2,5-diona, se obtuvieron, tras recrystalizar en DMF-acetato de etilo, 572 mg (88 %) del clorhidrato de 1-[2-(dimetilamino)etil]-3-(2,5-dioxo-3,4-difenil-2,5-dihidropirrol-1-il)piperidina-2,6-diona como un sólido amarillo: pf 262-264°C (DMF-acetato de etilo) ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 2.13-2.17 (m, 1H, CH₂), 2.50-2.66 (m, 1H, CH₂), 2.79 (s, 6H, 2xCH₃), 2.82-2.84 (m, 1H, CH₂), 3.00-3.12 (m, 1H, CH₂), 3.19 (t, 2H, CH₂N, J= 5.8 Hz), 4.03 (t, 2H, CH₂N, J= 5.8 Hz), 5.29 (dd, 1H, CH, J= 13.1 Hz, J= 5.2 Hz), 7.43 (sa, 10H, Ar), 10.33 (sa, 1H, NH); ¹³C-RMN (DMSO-d₆) δ 172.0, 169.9, 169.4, 136.3, 130.0, 129.6, 128.7, 128.2, 53.8, 49.9, 42.3, 34.8, 31.4, 21.2; Análisis calculado para
 20 C₂₅H₂₆ClN₃O₄: %C 64.17, %H 5.60, %N 8.98; exp. %C 64.04, %H 5.60, %N 8.99.

Ejemplo 16

Preparación del clorhidrato de 2-{1-[2-(dimetilamino)etil]-2,6-dioxopiperidin-3-il}benzo[f]isoindol-1,3-diona (I; Z= 2,3-naftalimido; Y= (CH₂)₂-N(CH₃)₂)

Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 13, a partir de 1 g de 2-(2,6-dioxotetrahidropirano-3-il)benzo[f]isoindol-1,3-diona, se obtuvieron, tras recrystalizar en DMF-acetato de etilo utilizando carbón activo, 369 mg (27 %) del clorhidrato de 2-{1-[2-(dimetilamino)etil]-2,6-dioxopiperidin-3-il}benzo[f]isoindol-1,3-diona como un sólido pardo: pf 283-284°C (DMF-acetato de etilo); ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 2.14-2.18 (m, 1H, CH₂), 2.62-2.73 (m, 1H, CH₂), 2.80 (s, 6H, 2xCH₃), 2.85-2.87 (m, 1H, CH₂), 3.01-3.13 (m, 1H, CH₂), 3.21 (t, 2H, CH₂N, J= 6.1 Hz), 4.05 (t, 2H, CH₂N, J= 6.1 Hz), 5.40 (dd, 1H, CH, J= 12.8 Hz, J= 5.5 Hz), 7.81-7.84 (m, 2H, Ar), 8.29-8.33 (m, 2H, Ar), 8.61 (s, 2H, Ar), 10.23 (sa, 1H, NH); ¹³C-RMN (DMSO-d₆) δ 172.1, 169.9, 166.7, 135.1, 130.4, 129.6, 126.9, 125.1, 53.7, 49.7,
 35 42.3, 34.8, 31.4, 21.1; Análisis calculado para C₂₁H₂₂ClN₃O₄*0.75H₂O: %C 58.74, %H 5.48, %N 9.79; exp. %C 58.61, %H 5.32, %N 9.99.

Ejemplo 17

Preparación del clorhidrato de 2-{1-[2-(dimetilamino)etil]-2,6-dioxopiperidin-3-il}benzo[e]isoindol-1,3-diona (I; Z= 1,2-naftalimido; Y= (CH₂)₂-N(CH₃)₂)

Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 13, a partir de 1.664 g de 2-(2,6-dioxotetrahidropirano-3-il)benzo[e]isoindol-1,3-diona, se obtuvieron, tras recrystalizar en DMF-acetato de etilo, 1.584 g (71 %) del clorhidrato de 2-{1-[2-(dimetilamino)etil]-2,6-dioxopiperidin-3-il}benzo[f]isoindol-1,3-diona como cristales amarillos: pf 243-245°C (DMF-acetato de etilo); ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 2.16-2.21 (m, 1H, CH₂), 2.63-2.89 (m, 2H, CH₂), 2.78 (sa, 6H, 2xCH₃), 3.02-3.14 (m, 1H, CH₂), 3.18 (t, 2H, CH₂N, J= 5.5 Hz), 4.04 (t, 2H, CH₂N, J= 5.8 Hz), 5.37 (dd, 1H, CH, J= 13.1 Hz, J= 5.2 Hz), 7.78-7.90 (m, 2H, Ar), 7.96 (d, 1H, Ar, J= 7.9 Hz), 8.23 (d, 1H, Ar, J= 8.6 Hz), 8.49 (d, 1H, Ar, J= 8.6 Hz), 8.79 (d,
 50 1H, Ar, J= 8.6 Hz), 10.28 (sa, 1H, NH); ¹³C-RMN (DMSO-d₆) δ 172.2, 170.1, 168.3, 167.5, 136.2, 135.9, 130.7, 130.1, 129.2, 129.1, 127.1, 126.3, 123.8, 118.5, 53.7, 49.6, 42.3, 34.8, 31.5, 21.4; Análisis calculado para C₂₁H₂₂ClN₃O₄*0.9H₂O: %C 58.44, %H 5.52, %N 9.74; exp. %C 58.36, %H 5.58, %N 9.89.

Ejemplo 18

Preparación del clorhidrato de 2-{1-[2-(dimetilamino)etil]-2,6-dioxopiperidin-3-il}-5-nitrobenzo[de]isoquinolin-1,3-diona (I; Z= 3-nitronaftalimido; Y= (CH₂)₂-N(CH₃)₂)

Siguiendo un procedimiento similar al del Ejemplo 13, a partir de 1 g de 2-(2,6-dioxotetrahidropirano-3-il)-5-nitrobenzo[de]isoquinolin-1,3-diona se obtuvieron, después de recrystalización en DMF-acetato de etilo, 468 mg (37 %) de clorhidrato de 2-{1-[2-(dimetilamino)etil]-2,6-dioxopiperidin-3-il}-5-nitrobenzo[de]isoquinolin-1,3-diona como un sólido beige: pf >270°C (desc.) (DMF-acetato de etilo); ¹H-RMN

(DMSO- d_6) δ 2.08-2.13 (m, 1H, CH₂), 2.51-2.84 (m, 2H, CH₂), 2.80 (s, 6H, 2xCH₃), 3.04-3.16 (m, 1H, CH₂), 3.03 (t, 2H, CH₂N, J= 5.8 Hz), 4.06 (t, 2H, CH₂N, J= 5.8 Hz), 6.04 (dd, 1H, CH, J= 12.2 Hz, J= 5.5 Hz), 8.05-8.13 (m, 1H, Ar), 8.64 y 8.77 (d, d*, 1H, Ar, J= 6.7 Hz, J*= 7.3 Hz), 8.84 (d, 1H, Ar, J= 7.9 Hz), 8.91 y 9.03 (d, d, 1H, Ar, J=1.8 Hz), 9.55 (s, 1H, Ar), 10.27 (sa, 1H, NH); ¹³C-RMN (D₂O) δ 177.0, 174.1, 166.3 y 166.0, 165.5 y 165.3, 148.0 y 147.9, 139.8 y 139.6, 138.0 y 137.4, 133.1 y 133.0, 132.9 y 132.9, 132.0 y 132.0, 131.6 y 131.5, 126.8 y 126.2, 125.3 y 125.0, 123.8 y 123.5, 57.9, 54.5 y 54.3, 46.5 y 45.5, 37.9, 33.4 y 32.8, 22.8 t 22.8; Análisis calculado para C₂₁H₂₁ClN₄O₅₆*0.25H₂O: %C 54.19, %H 4.62, %N 12.04; exp. %C 54.19, %H 4.73, %N 12.00.

10 Ejemplo 19

Preparación del diclorhidrato de 2,6-bis{1-[2-(dimetilamino)etil]-2,6-dioxopiperidin-3-il}pirrolo[3,4-f]isoindol-1,3,5,7-tetraona (Ia; Y= (CH₂)₂-N(CH₃)₂)

15 Sobre una suspensión de 2,6-bis(2,6-dioxotetrahidropirano-3-il)pirrolo[3,4-f]isoindol-1,3,5,7-tetraona (1 g, 2.27 mmol) en DMF seca (15 ml), se añadió N,N-dimetiletilendiamina (0.5 ml, 4.55 mmol) y la mezcla se dejó agitando a temperatura ambiente durante 24 h. El disolvente se eliminó a vacío y el residuo se trató con 5 ml. de anhídrido acético y 5 ml de cloruro de acetilo, a reflujo durante 24 h. Se dejó enfriar y la suspensión obtenida se filtró, dando lugar a un sólido que se recrystalizó en DMF-acetato de etilo.

20 Se obtuvieron 775 mg (52 %) del diclorhidrato de 2,6-bis{1-[2-(dimetilamino)etil]-2,6-dioxopiperidin-3-il}pirrolo[3,4-f]isoindol-1,3,5,7-tetraona como un sólido gris: pf >280°C (desc.) (DMF-acetato de etilo); ¹H-RMN (DMSO- d_6) δ 2.15-2.19 (m, 2H, 2xCH₂), 2.54-2.69 (m, 2H, 2xCH₂), 2.73-2.89 (m, 2H, 2xCH₂), 2.78 (s, 12H, 4xCH₃), 3.03-3.15 (m, 2H, 2xCH₂), 3.20 (t, 4H, 2xCH₂N, J= 6.1 Hz), 4.05 (t, 4H, 2xCH₂N, J= 6.1 Hz), 5.45 (dd, 2H, 2xCH, J= 13.1 Hz, J= 5.2 Hz), 8.38 (s, 2H, Ar), 10.51 (sa, 2H, 2xNH); ¹³C-RMN (DMSO- d_6) δ 172.0, 169.6, 165.3, 136.8, 118.3, 53.8, 50.1, 42.4, 34.9, 31.4, 21.0; Análisis calculado para C₂₈H₃₄Cl₂N₆O₈*1.5H₂O: %C 49.41, %H 5.44, %N 12.35; exp. %C 49.35, %H 5.28, %N 12.32.

Ejemplo 20

30 *Preparación del clorhidrato de N,N-bis{3-[3-(1,3-dioxo-1,3-dihidroisoindol-2-il)-2,6-dioxopiperidin-1-il]etil}metilamina (Ib; Z= ftalimido; Q=(CH₂)₂N(CH₃)(CH₂)₂)*

Sobre una disolución de 2-(2,6-dioxotetrahidropirano-3-il)soindol-1,3-diona (500 mg, 1.93 mmol) se añadieron, gota a gota, 0.12 ml (0.97 mmol) de N-(2-aminoetil)-N-metiletilendiamina. La disolución se dejó agitando a temperatura ambiente durante 48 horas. El disolvente se eliminó a vacío, y sobre la espuma obtenida se añadió agua (2 ml) y se aciduló con HCl concentrado hasta pH 1. El disolvente se eliminó a vacío, el residuo obtenido se trató con una mezcla de anhídrido acético (2 ml) y cloruro de acetilo (2 ml), y se llevó a reflujo durante 24 horas. Se dejó enfriar y se filtró, lavando el sólido con anhídrido acético y éter. Se obtuvieron 249 mg (40 %) del clorhidrato de N,N-bis{3-[3-(1,3-dioxo-1,3-dihidroisoindol-2-il)-2,6-dioxopiperidin-1-il]etil}metilamina como un sólido blanco. Una muestra se recrystalizó en dimetilformamida dando lugar a cristales blancos: pf >210°C (desc.) (DMF); ¹H-RMN (D₂O) δ 1.85 (sa, 2H, 2xCH₂), 2.26-2.41 (m, 2H, 2xCH₂), 2.62-2.65 (m, 4H, 2xCH₂N), 2.83 (s, 3H, CH₃), 3.27 (sa, 4H, 2xCH₂), 3.97 (sa, 4H, 2xCH₂N), 4.96 (dd, 2H, 2xCH, J= 12.4 Hz, J= 5.2 Hz), 7.52-7.54 (m, 8H, Ar); ¹³C-RMN (D₂O) δ 177.0, 174.4, 171.5, 137.7, 133.3, 126.3, 57.6, 52.4, 44.4, 38.1, 33.5, 23.5; Análisis calculado para C₃₁H₃₀ClN₅O₈*0.7DMF: %C 57.85, %H 5.08, %N 11.62; exp. %C 57.60, %H 5.41, %N 11.94.

Ejemplo 21

50 *Preparación de clorhidrato de N,N-bis{3-[3-(1,3-dioxo-1,3-dihidroisoindol-2-il)-2,6-dioxopiperidin-1-il]propil}metilamina (Ib; Z= ftalimido; Q= (CH₂)₃N(CH₃)(CH₂)₃)*

Siguiendo un procedimiento similar al del EJEMPLO 20, a partir de 1 g de 2-(2,6-dioxotetrahidropirano-3-il)isoindol-1,3-diona y 0.32 ml de N-(3-aminopropil)-N-metil-1,3-propanodiamina, se obtuvieron 784 mg (61 %) de un sólido blanco: pf >130°C (desc.); ¹H-RMN (DMSO- d_6) δ 1.81-1.96 (m, 4H, 2xCH₂), 2.09-2.12 (m, 2H, 2xCH₂), 2.50-2.62 (m, 2H, 2xCH₂), 2.68-2.81 (m, 2H, 2xCH₂), 2.70 (s, 3H, CH₃), 2.89-3.05 (m, 4H, 2xCH₂N, 2H, 2xCH₂), 3.75 (sa, 4H, 2xCH₂N), 5.26 (dd, 2H, 2xCH, J= 13.1 Hz, J= 5.2 Hz), 7.89-7.92 (m, 8H, Ar), 9.97 (sa, 1H, NH); ¹³C-RMN (DMSO- d_6) δ 171.8, 169.8, 167.2, 135.0, 131.2, 123.5, 52.6, 49.5, 36.9, 38.8, 31.2, 22.2, 21.3; Análisis calculado para C₃₃H₃₄ClN₅O₈: %C 59.68, %H 5.16, %N 15.34; exp. %C 57.52, %H 4.99, %N 15.41.

ES 2 172 474 B1

En la siguiente tabla se exponen más ejemplos de derivados de glutarimida de fórmulas I, Ia y Ib:

Ej	For	Z	Y	n	R	R'	Q
22	I	1,3-dioxopirrol[3,4-b]piridin-6-il	H	-	-	-	-
23	I	1,3-dioxopirrol[3,4-c]piridin-6-il	H	-	-	-	-
24	I	ftalimido	$(CH_2)_nNRR'$	2	Et	Et	-
25	I	ftalimido	$(CH_2)_nNRR'$	2	$-(CH_2)_4-$		-
26	I	ftalimido	$(CH_2)_nNRR'$	3	CH ₃	CH ₃	-
27	I	ftalimido	$(CH_2)_nNRR'$	3	Et	Et	-
28	I	ftalimido	$(CH_2)_nNRR'$	3	$-(CH_2)_4-$		-
29	I	1,8-naftalimido	$(CH_2)_nNRR'$	2	Et	Et	-
30	I	1,8-naftalimido	$(CH_2)_nNRR'$	2	$-(CH_2)_4-$		-
31	I	1,8-naftalimido	$(CH_2)_nNRR'$	3	CH ₃	CH ₃	-
32	I	1,8-naftalimido	$(CH_2)_nNRR'$	3	Et	Et	-
33	I	1,8-naftalimido	$(CH_2)_nNRR'$	3	$-(CH_2)_4-$		-
34	I	Difenilmaleimido	$(CH_2)_nNRR'$	2	Et	Et	-
35	I	Difenilmaleimido	$(CH_2)_nNRR'$	2	$-(CH_2)_4-$		-
36	I	Difenilmaleimido	$(CH_2)_nNRR'$	3	CH ₃	CH ₃	-
37	I	Difenilmaleimido	$(CH_2)_nNRR'$	3	Et	Et	-
38	I	Difenilmaleimido	$(CH_2)_nNRR'$	3	$-(CH_2)_4-$		-
39	I	1,2-naftalimido	$(CH_2)_nNRR'$	2	Et	Et	-
40	I	1,2-naftalimido	$(CH_2)_nNRR'$	2	$-(CH_2)_4-$		-
41	I	1,2-naftalimido	$(CH_2)_nNRR'$	3	CH ₃	CH ₃	-
42	I	1,2-naftalimido	$(CH_2)_nNRR'$	3	Et	Et	-
43	I	1,2-naftalimido	$(CH_2)_nNRR'$	3	$-(CH_2)_4-$		-
44	I	2,3-naftalimido	$(CH_2)_nNRR'$	2	Et	Et	-

ES 2 172 474 B1

(Continuación)

	Ej	For	Z	Y	n	R	R'	Q
5	45	I	2,3-naftalimido	$(\text{CH}_2)_n\text{NRR}'$	2	$-(\text{CH}_2)_4-$		-
	46	I	2,3-naftalimido	$(\text{CH}_2)_n\text{NRR}'$	3	CH_3	CH_3	-
10	47	I	2,3-naftalimido	$(\text{CH}_2)_n\text{NRR}'$	3	Et	Et	-
	48	I	2,3-naftalimido	$(\text{CH}_2)_n\text{NRR}'$	3	$-(\text{CH}_2)_4-$		-
15	49	I	1,3-dioxopirrol[3,4-b]piridin-6-il	$(\text{CH}_2)_n\text{NRR}'$	2	CH_3	CH_3	-
	50	I	1,3-dioxopirrol[3,4-b]piridin-6-il	$(\text{CH}_2)_n\text{NRR}'$	2	Et	Et	-
20	51	I	1,3-dioxopirrol[3,4-b]piridin-6-il	$(\text{CH}_2)_n\text{NRR}'$	2	$-(\text{CH}_2)_4-$		-
	52	I	1,3-dioxopirrol[3,4-b]piridin-6-il	$(\text{CH}_2)_n\text{NRR}'$	3	CH_3	CH_3	-
25	53	I	1,3-dioxopirrol[3,4-b]piridin-6-il	$(\text{CH}_2)_n\text{NRR}'$	3	Et	Et	-
	54	I	1,3-dioxopirrol[3,4-b]piridin-6-il	$(\text{CH}_2)_n\text{NRR}'$	2	$-(\text{CH}_2)_4-$		-
30	55	I	1,3-dioxopirrol[3,4-c]piridin-6-il	$(\text{CH}_2)_n\text{NRR}'$	2	CH_3	CH_3	-
	56	I	1,3-dioxopirrol[3,4-c]piridin-6-il	$(\text{CH}_2)_n\text{NRR}'$	2	Et	Et	-
35	57	I	1,3-dioxopirrol[3,4-c]piridin-6-il	$(\text{CH}_2)_n\text{NRR}'$	2	$-(\text{CH}_2)_4-$		-
	58	I	1,3-dioxopirrol[3,4-c]piridin-6-il	$(\text{CH}_2)_n\text{NRR}'$	3	CH_3	CH_3	-
40	59	I	1,3-dioxopirrol[3,4-c]piridin-6-il	$(\text{CH}_2)_n\text{NRR}'$	3	Et	Et	-
	60	I	1,3-dioxopirrol[3,4-c]piridin-6-il	$(\text{CH}_2)_n\text{NRR}'$	3	$-(\text{CH}_2)_4-$		-
45	61	Ia	-	$(\text{CH}_2)_n\text{NRR}'$	2	Et	Et	-
	62	Ia	-	$(\text{CH}_2)_n\text{NRR}'$	2	$-(\text{CH}_2)_4$		-
50	63	Ia	-	$(\text{CH}_2)_n\text{NRR}'$	3	CH_3	CH_3	-
	64	Ia	-	$(\text{CH}_2)_n\text{NRR}'$	2	Et	Et	-
55	65	Ia	-	$(\text{CH}_2)_n\text{NRR}'$	2	$-(\text{CH}_2)_4$		-
	66	Ib	1,8-naftalimido	-	-	-	-	$(\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2)_2$

60

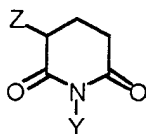
(Continuación)

Ej	For	Z	Y	n	R	R'	Q
67	Ib	1,8-naftalimido	-	-	-	-	$(\text{CH}_2)_3\text{N}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2)_3$
68	Ib	1,2-naftalimido	-	-	-	-	$(\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2)_2$
69	Ib	1,2-naftalimido	-	-	-	-	$(\text{CH}_2)_3\text{N}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2)_3$
70	Ib	2,3-naftalimido	-	-	-	-	$(\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2)_2$
71	Ib	2,3-naftalimido	-	-	-	-	$(\text{CH}_2)_3\text{N}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2)_3$
72	Ib	difenilmaleimido	-	-	-	-	$(\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2)_2$
73	Ib	difenilmaleimido	-	-	-	-	$(\text{CH}_2)_3\text{N}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2)_3$
74	Ib	3-nitro naftalimido	-	-	-	-	$(\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2)_2$
75	Ib	3-nitro naftalimido	-	-	-	-	$(\text{CH}_2)_3\text{N}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2)_3$
76	Ib	3-amino naftalimido	-	-	-	-	$(\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2)_2$
77	Ib	3-amino naftalimido	-	-	-	-	$(\text{CH}_2)_3\text{N}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2)_3$
78	Ib	1,3-dioxopirrollo[3,4-b]piridin-6-il	-	-	-	-	$(\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2)_2$
79	Ib	1,3-dioxopirrollo[3,4-b]piridin-6-il	-	-	-	-	$(\text{CH}_2)_3\text{N}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2)_3$
80	Ib	1,3-dioxopirrollo[3,4-c]piridin-6-il	-	-	-	-	$(\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2)_2$
81	Ib	1,3-dioxopirrollo[3,4-c]piridin-6-il	-	-	-	-	$(\text{CH}_2)_3\text{N}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2)_3$

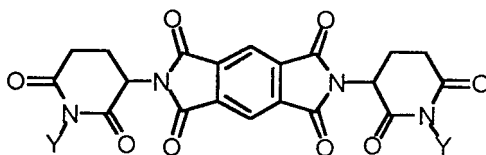
Los nuevos compuestos derivados de fórmulas I, Ia y Ib son susceptibles de aplicación en la industria farmacéutica, donde pueden ser elaborados para su utilización en clínica, tanto como base libre como en forma de alguna de las sales citadas, bien en forma inyectable, en cápsulas, grageas, tabletas o por cualquier otro medio comúnmente admitido. Por ejemplo, un inyectable liofilizado puede ser: Fármaco (100 mg), ácido orgánico o inorgánico, en cantidad suficiente para neutralizar, o agua destilada apirógena USP, en cantidad suficiente para disolver, liofilizando a continuación.

REIVINDICACIONES

1. Derivados de glutarimida, homólogos sintéticos de la talidomida, **caracterizados** esencialmente por presentar la fórmula general I:

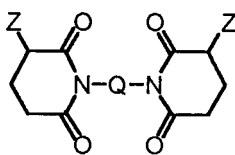
**I**

donde Z es una imida del tipo ftalimido, maleimido, 1,2-, 2,3- ó 1,8-naftalimido con o sin sustituyentes de los habituales en la química orgánica como alquilos, alquilidenos, alquinos, arilos, o grupos funcionales como halógenos, alcoholes, tioles, éteres, tioéteres, sulfóxidos, sulfonas, aminas con o sin sustituyentes, nitro, aldehidos, cetonas, nitrilo, ácidos carboxílicos y cualquiera de sus derivados, como ésteres, amidas, hidrazidas, ácidos hidroxámicos, con o sin sustituyentes ácidos sulfónicos y cualquiera de sus derivados equivalentes a los citados para los ácidos carboxílicos, etc; o una bisimida del tipo Ia:

**Ia**

con o sin sustituyentes del tipo de los indicados más arriba. Y puede ser hidrógeno, excepto cuando la imida es una ftalimida, o 1,2- o 1,8-naftalimido sin sustituyentes; o también puede ser una cadena de dialquilaminoalquilo del tipo $-(CH_2)_n-NRR'$, en la que R y R' pueden ser grupos alquilo o cicloalquilo C_1-C_6 iguales o diferentes y n puede ser de 0 a 5, y, si existen centros quirales o cualquier otro tipo de isomería espacial, todos los estereoisómeros son contemplados.

2. Compuestos homólogos de derivados de glutarimida, según reivindicación 1, de naturaleza dimérica, de fórmula Ib:

**Ib**

donde Q es una cadena polimetilénica, lineal o ramificada con uno o más heteroátomos, iguales o diferentes, como nitrógeno, oxígeno o azufre.

3. Derivados de glutarimida, según las reivindicaciones 1 y 2, **caracterizados** por presentar una actividad antiangiogénica concomitante con los tumores sólidos, así como una acción inhibidora del factor de necrosis tumoral alfa, $TNF-\alpha$.

4. Derivados de glutarimida de fórmula I, según reivindicaciones 1 y 3, en los que Z= ftalimido e Y= dimetilaminoetilo, Z= difenilmaleimido e Y= dimetilaminoetilo, Z= 1,2-naftalimido e Y= dimetilaminoetilo, Z= 2,3-naftalimido e Y= dimetilaminoetilo, Z= 1,8-naftalimido e Y= dimetilaminoetilo, Z= 3-nitro-1,8-naftalimido e Y= dimetilaminoetilo, y Z= 3-amino-1,8-naftalimido e Y= dimetilaminoetilo, como realizaciones preferidas.

5. Derivados de glutarimida de fórmula Ia, según reivindicaciones 1 y 3, en los que Y = hidrógeno e Y = dimetilaminoetilo, como realizaciones preferidas.

6. Derivados de glutarimida de fórmula Ib, según reivindicaciones 2 y 3 en los que Z = ftalimido y Q = etilmetilaminoetilo, Z = difenilmaleimido y Q = etilmetilaminoetilo, Z = 1,2-naftalimido y Q = etilmetilaminoetilo, Z = 2,3-naftalimido y Q = etilmetilaminoetilo, Z = 1,8-naftalimido y Q = etilmetilaminoetilo, Z = 3-nitro-1,8-naftalimido y Q = propilmetilaminopropilo, y Z = 3-amino-1,8-naftalimido y Q = propilmetilaminopropilo, realizaciones preferidas.

7. Sales farmacológicamente aceptables o profármacos de sales de derivados de glutarimida, según reivindicaciones 1, 2 y 3, cuando estos derivados tengan carácter básico, tales como sulfato, metanosulfonato, hidrocloreuro, fosfato, nitrato, acetato, propionato, butirato, palmitato, oxalato, malonato, maleato, malato, fumarato, citrato, benzoato, etc.

8. Uso de compuestos derivados de glutarimida, según reivindicaciones 1, 2 y 3, en la preparación de medicamentos destinados a inhibir la angiogénesis concomitante con los tumores sólidos, así como al factor de necrosis tumoral alfa, TNF- α .

9. Medicamentos, algunos de cuyos principios activos sean derivados de glutarimida, según reivindicación 8, utilizables bien de forma inyectable, en cápsulas, grageas o tabletas, o por cualquier otro medio disponible en clínica.

10. Obtención industrial de compuestos derivados de glutarimida, según reivindicaciones 1, 2 y 3, en base a cualquiera de los métodos utilizados en la síntesis orgánica.



OFICINA ESPAÑOLA
DE PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA

- ⑪ ES 2 172 474
⑫ N.º solicitud: 200100488
⑬ Fecha de presentación de la solicitud: 01.03.2001
⑭ Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TECNICA

⑮ Int. Cl.⁷: C07D 211/88, A61K 31/4412, A61P 35/00, C07D 401/04, 401/14, 401/12

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
X	KOVACS, K. y col. Synthesis of glutamine and pyroglutamyl glutamine derivatives substituted in carboxamide nitrogen. Acta Phys. Chemical, 1996, Vol. 12, N° 3-4, páginas 143-150 (compuesto con RN 15263-23-7; resumen). HCAPLUS [en línea] [recuperado el 03.06.2002]. Recuperado de STN International, Columbus, Ohio (EE.UU.). N° de acceso 1967:454423.	1,7,10
X	US 3553217 A (JORGE, P. LI y col.) 05.01.1971, compuesto de RN 31804-66-7; ejemplo 2; reivindicaciones 1-3.	1,10
X	WO 9844908 A (UNIV. LELAND STANFORD JUNIOR) 15.10.1998, reivindicaciones 3,7; compuesto con RN 31804-66-7; página 7, líneas 20-21.	1,2,7-9
X	EP 1004580 A (CEGENE CORP.) 31.05.2000, reivindicaciones 6,24,26; compuestos con RN 173590-25-5, RN 31804-66-7.	1,2,7-10
A	Compuesto con RN 167887-29-8.	1
A	GB 1075420 A (CHEMIE GRUENENTHAL) 12.07.1967, todo el documento; compuesto con RN 14656-93-0.	1,10

Categoría de los documentos citados

X: de particular relevancia

Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la misma categoría

A: refleja el estado de la técnica

O: referido a divulgación no escrita

P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud

E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud

El presente informe ha sido realizado

☒ para todas las reivindicaciones

☐ para las reivindicaciones n°:

Fecha de realización del informe

10.06.2002

Examinador

E. Albarrán Gómez

Página

1/1