

70
66

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicación : 01003816 00000002

Folios: 36

Fecha (GND): 2001-04-17 16:51:54

Tramite : 002 PATENTES 9 1 REGISTRO/ 329 COMPLETOS

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Re: P1.-GRUNENTHAL GmbH.- Solicitud de Patente de Invención
para "GLUTARIMIDAS SUSTITUIDAS, SU PREPARACION,
MEDICAMENTOS QUE LAS CONTIENEN, Y USOS DE LAS
MISMAS PARA LA FABRICACION DE MEDICAMENTOS,
ESPECIALMENTE INMUNOMODULADORES, COMO ASÍ
TAMBIÉN INHIBIDORES DE ANGIOPATIAS Y/O
ENFERMEDADES HEMATOLOGICAS/ONCOLOGICAS".-
Expediente número 01-003.816

1. Me refiero a mi solicitud arriba nombrada de fecha 19 de Enero de 2001.

2. Anexos me permito presentar a usted:

- (1) Copia autentica, debidamente certificada de la solicitud de patente presentada para el invento arriba nombrado respecto de la cual reclamo prioridad, a saber la solicitud alemana número 10002509.9 de 21 de Enero de 2000, junto con su traducción correspondiente a las legalizaciones y reivindicaciones de dicho documento; y
- (2) Copia debidamente autenticada por el Notario Sexto del Circulo de Bogotá, de los documentos que acreditan la calidad de Traductor Oficial de la señora Luz Arriaga de Herber quien elaboró la traducción de la legalizaciones de la solicitud alemana número 10002509.9 de 21 de Enero de 2000.

7r
67

3. Anexo también me permito presentar a ese Despacho recibo número 19.077 expedido por la Superintendencia de Industria y Comercio, que acredita el pago de la tasa de invocación de prioridad en el presente caso.

4. Ruego a usted tomar atenta nota de lo anterior y proceder de conformidad.

Señor Superintendente,



JOSE ANTONIO LLOREDA
T.P. 10.784
Código 231

72
68**Industria y Comercio**
SUPERINTENDENCIA

NIT : 800176089-2

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicacion : 01003016 00000002

Folios: 36

Fecha (MM): 2001-04-17 16:51:54

Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 329 COMPLEMEN

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 01 - 19,077
FECHA : MARZO 23 DE 2001

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
LLOREDA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	2899962	23/03/2001	6,273,640.

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	82 INVOCACION DE USIA PRIORIDAD EN NU	100,000.00
		TOTAL :	\$ 100,000.00

SON: CIENTO MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5, 7 y 10
Conmutador: 382 0840
Fax: 350 5220
e-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

**EL SUSCRITO JEFE DEL AREA DE
LEGALIZACIONES DEL MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES**

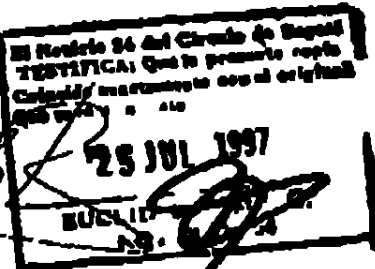
CERTIFICA

Que en los registros que se llevan en la oficina de legalizaciones aparece la firma de la señora **LIZBARRIAGA DE HERRERA** como traductora e intérprete oficial para los idiomas **ALEMAN ESPAÑOL, ESPAÑOL ALEMAN** según resolución No. 599 de 14 de marzo de 1978

La anterior certificación se expide a solicitud de quien se identificó con cédula de extranjería expedida en Bogotá

Dada en Santa Fe de Bogotá, D. C. a los veintisiete días de febrero de 1997

CARLOS GUILLELMO DIAZ BARRIAGA
Jefe Área de Legalizaciones



Grünenthal

021063

1

24
70

TRADUCCION OFICIAL No. 8180

de un documento escrito en Alemán, el cual para su identificación se sella con el sello de la traductora, lo mismo que la presente.-

(Se traduce la carátula, las reivindicaciones y las legalizaciones de una certificación de prioridad sobre la presentación de una solicitud de patente alemana No. 100 02 509.9, escrita en alemán)

REPUBLICA FEDERAL DE ALEMANIA

Certificación de prioridad sobre la presentación
de una solicitud de patente

Expediente:	100 02 509.9
Fecha solicitud	21 de enero 2000
Solicitante/titular	Grünenthal GmbH, Aachen/DE
Denominación:	Glutarimidas sustituidas
IPC:	C 07 D 21/88

Las hojas anexas son una reproducción correcta y exacta de los documentos originales de esta solicitud de patente.

Munich, 1. de diciembre 2000
Oficina Alemana de Marcas y Patentes
El Presidente
(p.e.) Fdo.: firma ilegible
Jerofsky

(Cinta y sello de oblea)

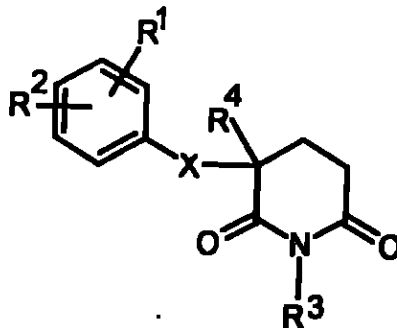
100 02 509.9
OR 1063

LUS ARRIAGA DE HERBER
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL

Resolución No. 599 Minjuefide

Reivindicaciones

- 1) Glutarimidas sustituidas de la fórmula general I



en la cual

R¹ y R² son iguales o diferentes y representan un grupo éster de la fórmula COOR⁵ o un grupo acilo de fórmula COR⁵, grupos en los cuales R⁵ significa en cada caso un grupo alquilo (de cadena recta o ramificada) con 1 a 6 átomos de C o un grupo cicloalquilo C₃ a C₇, o un grupo amida de fórmula CONR⁶R⁷, en el cual R⁶ y R⁷ son iguales o diferentes representan un grupo alquilo (de cadena recta o ramificada) con 1 a 6 átomos de C o, junto con el átomo de N, el anillo pirrolidina, piperidina, hexametenimina, morfolina, tiomorfolina,

100 02 509.9
OR 1063

LUZ ADRIANA DE HERBER
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
[Signature]
Resolución No.589 Minjusticia

5 ~~76~~
72

piperazina o N-metilpiperazina, o hidrógeno, cloro, flúor, un grupo mono-, di- o trifluorometilo, tritilo, hidroxí, nitro o amino, un radical alquilo o alcoxi (de cadena recta o ramificada) con 1 a 6 átomos de C, o un anillo de benceno unido por condensación (sustituido en caso dado con los átomos o grupos arriba mencionados), con la condición de que R^1 y R^2 no pueden representar simultáneamente hidrógeno, y cuando $X = (CH_2)_n$ -S- entonces R^1 y R^2 no pueden representar el grupo metoxi,

R^3 representa hidrógeno, el radical hidroxí o un grupo de la fórmula $CH_2-NR^6R^7$, en la cual R^6 y R^7 están definidos en la forma antes mencionada,

R^4 representa hidrógeno, un grupo alquilo C_1 a C_3 , un átomo de flúor, el grupo difluoro- o trifluorometilo,

y

100 02 509.9
OR 1063

LIZ ARRIAGA DE HERBER
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL

Resolución No.599 Minjusticia

77
73

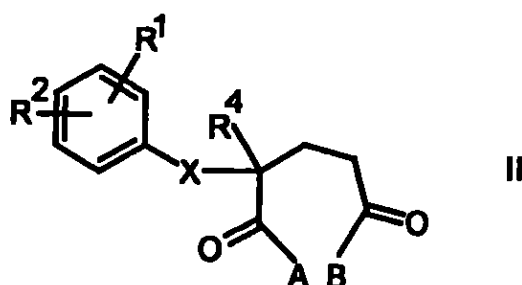
X representa un grupo de la fórmula $-(CH_2)_n-NR^b-$,
 $-(CH_2)_n-S-$, $-(CH_2)_{n+1}-$, $-C\equiv C-(CH_2)_m-$, $-CH=CH-$
 $(CH_2)_m-$, donde R^b representa hidrógeno, un
radical alquilo (de cadena recta o ramificada)
con 1 hasta 6 átomo C, el grupo bencilo o
fenetilo (eventualmente sustituido con cloro,
flúor, un grupo mono, di o trifluorometilo,
hidroxi, nitro o amino, un radical alquilo o
alcoxi de cadena recta o ramificada con 1
hasta 6 átomos C-, $n = 1, 2$ o 3 , $m = 1$ o 2 ,
los heteroátomos existentes están ligados a la
parte de glutarimida y los grupos metileno
eventualmente están sustituidos con grupos C_1
hasta C_3 -alquilo o C_1 hasta C_3 -alcoxi (en cada
caso de cadena recta o ramificada), flúor,
cloro, el radical trifluormetilo o hidroxi.

- 2) Un medicamento, caracterizado porque contiene como
sustancia activa al menos un compuesto de acuerdo con la
reivindicación 1.

100 02 509.9
OR 1063

LUIS ARRIAGA DE HERBER
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
[Firma]
Resolución No. 559 Minjusticia

- 5 ⁷⁸
74
- 3) Un medicamento de acuerdo con la reivindicación 2, de efecto inmunomodulatorio y/o para el tratamiento de angiopatías y/o enfermedades hematológicas/ oncológicas.
- 4) Un procedimiento para la preparación de glutarímidas sustituidas de fórmula general I de acuerdo con la reivindicación 1, en la cual R^3 representa hidrógeno o el radical hidroxil, caracterizado porque derivados del ácido glutárico de fórmula general II



en la cual X, R^1 , R^2 y R^4 tienen los mismos significados antes mencionados, cuando A representa OH y B representa NH_2 o $NHOH$, o inversamente, son ciclizados en presencia de reactivos activadores, preferentemente carbonildiimidazol, o cuando A y B simultáneamente representan OH, son calentados en acetanhidrido, y los anhídridos obtenidos al cerrarse el anillo se transforman por calentamiento

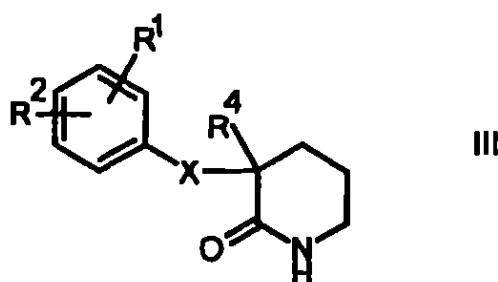
100 02 509.9
OR 1063

LUZ ABRIAGA DE HERBES
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
[Signature]
Resolución No.599 Minjusticia

6- 74
75

adicional con urea u otra fuente de nitrógeno, en compuestos de fórmula I con $R^3 = H$.

- 5) Un procedimiento para la preparación de glutarimidas sustituidas de la fórmula general I, de acuerdo con la reivindicación 1, en la cual $R^3 = H$, caracterizado porque lactamas de la fórmula general III



en la cual R^1 , R^2 , R^4 y X tienen los mismos significados antes indicados, son oxidadas a la imida correspondiente, preferentemente con ácido m-cloroperbenzoico.

- 6) Un procedimiento para la preparación de glutarimidas sustituidas de fórmula general I, de acuerdo con la reivindicación 1, en la cual R^3 representa $CH_2-NR^6R^7$, caracterizado porque los compuestos de fórmula I con $R^3 = H$ se hacen reaccionar con paraformaldehído o una

100 02 509.9
OR 1063

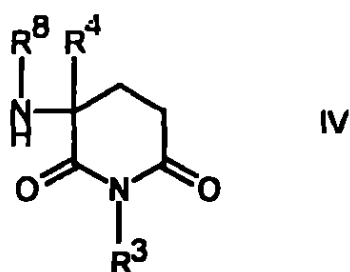
LUZ ABRIAGA DE HERBER
TRADUCCION E INTERPRETE OFICIAL
[Signature]
Resolución No.598 Minjusticia

7 88
76

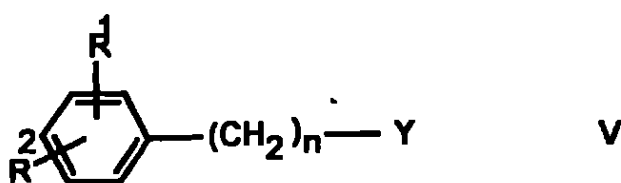
solución acuosa de paraformaldehído y una amina secundaria de fórmula HNR^6R^7 , en donde R^6 y R^7 están definidos en la forma antes mencionada.

- 7) Un procedimiento para la preparación de glutarimidaz sustituidas de fórmula general I, de acuerdo con la reivindicación 1, en la cual R^4 significa un grupo alquilo C_1 a C_3 , un átomo de flúor, un grupo difluoro o trifluorometilo, caracterizado porque en los compuestos de fórmula I con $\text{R}^4 = \text{H}$, este hidrógeno es reemplazado por un grupo alquilo C_1 a C_3 o el grupo difluoro o trifluorometilo, mediante reacciones de alquilación de por sí conocidas, o por un átomo de flúor, mediante reacciones de halogenación de por sí conocidas.
- 8) Un procedimiento para la preparación de glutarimidaz sustituidas de fórmula general I, de acuerdo con la reivindicación 1, en la cual $\text{X} = -(\text{CH}_2)_n-\text{NR}^8-$, teniendo R^8 y n el mismo significado antes mencionado, caracterizado porque las α -aminoglutarimidaz de fórmula general IV

84
77



en la cual R^3 , R^4 y R^8 tienen los mismos significados antes indicados, son alquiladas con compuestos de fórmula general V

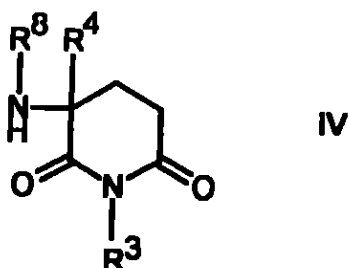
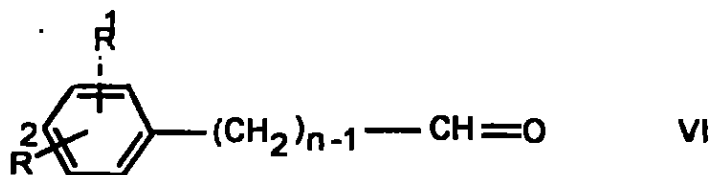


en la cual R^1 , R^2 y n tienen los mismos significados arriba indicados e Y representa un átomo de cloro, bromo o yodo, o el radical tolueno-4-sulfonato.

- 9) Un procedimiento para la preparación de glutarimidas sustituidas de fórmula general I, de acuerdo con la reivindicación 1, en la cual $X = -(CH_2)_n-NR^8-$, estando R^8 y n definidos en la forma antes mencionada, caracterizado porque las glutarimidas se preparan por

✓ *78*

animación reductiva a partir de compuestos de las
fórmulas generales VI y IV



en las cuales R^1 , R^2 , R^4 , R^8 y n tienen los mismos significados antes indicados y R^3 representa hidrógeno o el grupo hidroxil, utilizándose como medio de reducción preferentemente borohidruro de sodio, cianoborohidruro de sodio, el complejo borano-piridina o hidrógeno activado catalíticamente.

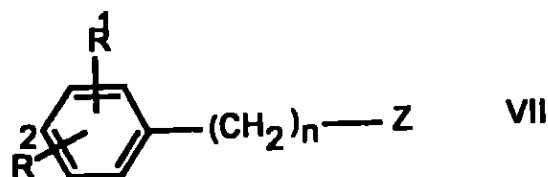
- 10) Un procedimiento para la preparación de glutarimidas sustituidas de fórmula general I, de acuerdo con la

100 02 509.9
OR 1063

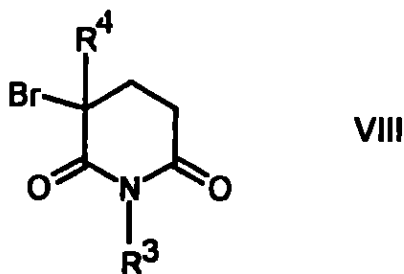
LUIZ ARRIAGA DE HERBER
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
[Signature]
Resolución No. 599 Minjusticia

10 83
79

reivindicación 1, en la cual X significa $-(CH_2)_n-NR^8-$ o $-(CH_2)_n-S-$ y R^8 y n están definidos en la forma antes mencionada, caracterizado porque un compuesto de fórmula general VII



en la cual R^1 , R^2 y n tienen los mismos significados antes indicados, y Z representa un grupo SH o el radical NHR^8 es alquilizado con α -bromoglutarimidas de fórmula general VIII



en la cual R^3 y R^4 están definidos en la forma antes mencionada.

LUZ ABRIAGA DE HERBER
 TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
[Signature]
 Resolución No.599 Minjusticia

- H 80
- 11) Empleo de una glutarimida sustituida de fórmula I, de acuerdo con la reivindicación 1, para la preparación de un medicamento.
 - 12) Empleo para la preparación de un medicamento de acuerdo con la reivindicación 11, de efecto inmunomodulatorio.
 - 13) Empleo para la preparación de un medicamento de acuerdo con la reivindicación 11, para el tratamiento de angiopatías.
 - 14) Empleo para la fabricación de un medicamento de acuerdo con la reivindicación 11, para el tratamiento de enfermedades hematológicas/oncológicas.

ES TRADUCCION FIEL Y COMPLETA, de la cual se deja copia en los archivos de estas oficinas para su confrontación.

Bogotá, 16 de febrero 2001.


LUZ ARRIAGA DE HERBER
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
Resolución No. 001 Minjusticia



**Prioritätsbescheinigung über die Einreichung
einer Patentanmeldung**

Aktenzeichen: 100 02 509.9

Anmeldetag: 21. Januar 2000

Anmelder/Inhaber: Grünenthal GmbH, Aachen/DE

Bezeichnung: Substituierte Glutarimide

IPC: C 07 D 21/88

Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.

München, den 1. Dezember 2000
Deutsches Patent- und Markenamt
Der Präsident
Im Auftrag

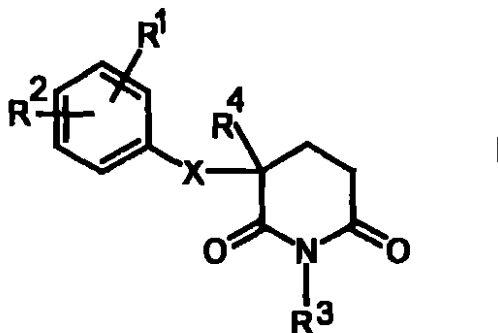
Jerofsky

86
82

5 **Patentanmeldung der Grünenthal GmbH, D-52078 Aachen**
 (eigenes Zeichen G 2927)

Substituierte Glutarimide

10 Die Erfindung betrifft substituierte Glutarimide der
 allgemeinen Formel I



15 ihre Herstellung sowie ihre Verwendung in Arzneimittel-
 teln.

Autoimmunerkrankungen entstehen aufgrund einer Reakti-
vität des Immunsystems gegen körpereigene Strukturen.
20 Dabei ist die normalerweise vorhandene Toleranz gegen-
über körpereigenem Gewebe aufgehoben. In der Pathoge-
nese der verschiedenen Autoimmunerkrankungen spielen
neben Antikörpern insbesondere T-Lymphozyten und Mono-
zyten/Makrophagen eine entscheidende Rolle. Aktivierte
25 Monozyten/Makrophagen sezernieren eine Vielzahl ver-
schiedener entzündungsfördernder Mediatoren, die direkt
oder indirekt für die Zerstörung der von der Au-
toimmunerkrankung betroffenen Gewebe verantwortlich
sind. Die Aktivierung von Monozyten/Makrophagen erfolgt

entweder in der Interaktion mit T-Lymphozyten oder über bakterielle Produkte wie Lipopolysaccharid (LPS).

IL-12 ist ein heterodimeres Molekül, welches aus einer kovalent verbundenen p35 und p40 Kette besteht. Das Molekül wird von antigenpräsentierenden Zellen (Monozyten/Makrophagen, dendritische Zellen, B-Lymphozyten) gebildet. Die Bildung von IL-12 durch Monozyten/Makrophagen wird entweder durch verschiedene mikrobielle Produkte wie LPS, Lipopeptide, bakterielle DNA oder in der Interaktion mit aktivierten T-Lymphozyten ausgelöst (Trinchieri 1995. Ann.Rev.Immunol. 13: 251). IL-12 hat eine zentrale immunregulatorische Bedeutung und ist verantwortlich für die Entwicklung entzündungsfördernder TH1 Reaktivitäten. Beim Vorliegen einer TH1 Immunreaktion gegen Eigenantigene kommt es zum Auftreten schwerer Erkrankungen.

Die Bedeutung von entzündungsfördernden Zytokinen wie IL-12 für die Entwicklung und den Verlauf von Entzündungen und Autoimmunerkrankungen ist aufgrund zahlreicher tierexperimenteller und erster klinischer Untersuchungen klar dokumentiert. In verschiedenen Tiermodellen für Erkrankungen wie rheumatoide Arthritis, Multiple Sklerose, Diabetes mellitus sowie entzündliche Darm-, Haut- und Schleimhauterkrankungen zeigt sich die pathophysiologische Bedeutung von IL-12 (Trembleau et al. 1995. Immunol.Today 16: 383; Müller et al. 1995. J.Immunol. 155: 4661; Neurath et al. 1995. J.Exp.Med. 182: 1281; Segal et al. 1998. J.Exp.Med. 187: 537; Powrie et al. 1995. Immunity 3: 171; Rudolphi et al. 1996. Eur.J.Immunol. 26: 1156; Bregenholt et al. 1998. Eur.J.Immunol. 28: 379). Durch Applikation von IL-12 ließ sich die jeweilige Erkrankung auslösen bzw. nach Neutralisierung von endogenem IL-12 zeigte sich ein abgeschwächter Krankheitsverlauf bis hin zu einer Heilung

der Tiere. Die Anwendung von Antikörpern gegen IL-12 am Menschen steht derzeit bevor.

5 Zusammenfassend läßt sich sagen, daß ein Überschuß an IL-12 die Pathophysiologie einer Vielzahl entzündlicher Erkrankungen bedingt. Ansätze zur Normalisierung des IL-12 Spiegels haben daher ein großes therapeutisches Potential.

10 Daneben ist IL-12 auch an der Regulation des Überlebens von Zellen beteiligt. Unkontrolliertes Zellwachstum wird u.a. durch Apoptose (programmierter Zelltod) reguliert. An T-Lymphozyten wurde gezeigt, daß IL-12 eine anti-apoptotische Wirkung besitzt und das Überleben von
15 T-Zellen fördert (Clerici et al. 1994. Proc.Natl.Acad.Sci.USA 91: 11811; Estaquier et al. 1995. J.Exp.Med. 182: 1759). Eine lokale Überproduktion von IL-12 kann daher zum Überleben von Tumorzellen beitragen.

20 Inhibitoren der Bildung von IL-12 besitzen daher ein großes therapeutisches Potential.

25 In DE 198 43 793.5 sind substituierte Benzamide mit immunmodulatorischen Eigenschaften vorgeschlagen worden, bei denen die ringhaltigen Strukturteile des Moleküls über eine Amidbindung miteinander verknüpft sind. Nachteil der Amidbindung ist die Anfälligkeit gegenüber Hydrolyse mit einhergehendem Wirkverlust für die Ver-
30 bindung.

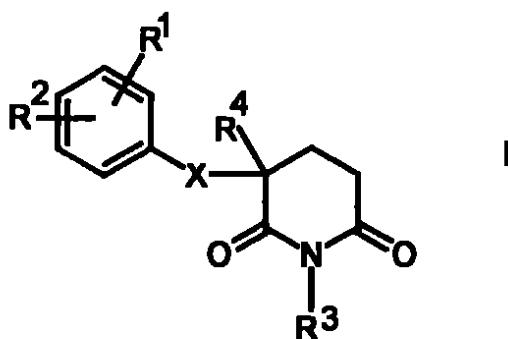
Die der Erfindung zugrundeliegende Aufgabe bestand somit in der Entwicklung von neuen Immunmodulatoren, die sich für die Behandlung und/oder Prophylaxe von Er-
35 krankungen, die durch die Bildung des entzündungsfördernden Zytokins IL-12 hervorgerufen werden, eignen und

gleichzeitig eine verbesserte Hydrolysestabilität und Wirksamkeit aufweisen.

5 Diese an die zu entwickelnden Substanzen gestellten Anforderungen werden von bestimmten substituierten Glutarimiden erfüllt.

Gegenstand der Erfindung sind dementsprechend substituierte Glutarimide der Formel I

10



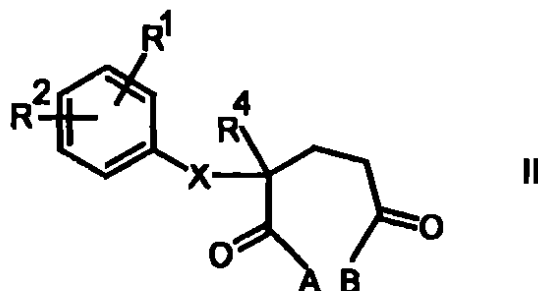
in der

15 R¹ und R² gleich oder verschieden sind und für eine Estergruppe der Formel COOR⁵ oder eine Keto-
gruppe der Formel COR⁵, in denen R⁵ jeweils
eine Alkylgruppe (geradkettig oder verzweigt)
mit 1 bis 6 C-Atomen oder eine C₃- bis C₇-
20 Cycloalkylgruppe bedeutet, oder eine
Amidgruppe der Formel CONR⁶R⁷, in der R⁶ und
R⁷ gleich oder verschieden sind und eine
Alkylgruppe (geradkettig oder verzweigt) mit
1 bis 6 C-Atomen oder zusammengekommen mit
25 dem N-Atom den Pyrrolidin-, Piperidin-, Hexa-
methylenimin-, Morpholin-, Thiomorpholin-,
Piperazin- oder N-Methylpiperazinring dar-
stellen, für Wasserstoff, Chlor, Fluor, eine
Mono-, Di- oder Trifluormethyl-, Hydroxy-,
30 Nitro- oder Aminogruppe, einen Alkyl- oder
Alkoxyrest (geradkettig oder verzweigt) mit 1

- bis 6 C-Atomen oder einen ankondensierten Benzolring (gegebenenfalls substituiert durch vorgenannte Atome oder Gruppen), mit der Einschränkung, daß R^1 und R^2 nicht gleichzeitig Wasserstoff und für den Fall $X = (CH_2)_n-S-$ nicht die Methoxygruppe darstellen können, stehen,
- 5
- 10 R^3 für Wasserstoff, den Hydroxyrest oder eine Gruppe der Formel $CH_2-NR^5R^7$, in der R^5 und R^7 wie oben definiert sind, steht,
- 15 R^4 für Wasserstoff, eine C_1 bis C_3 -Alkylgruppe, ein Fluoratom, die Difluor- oder Trifluormethylgruppe steht
- und
- 20 X für eine Gruppe der Formel $-(CH_2)_n-NR^8-$, $-(CH_2)_n-S-$, $-(CH_2)_{n+1}-$, $-C\equiv C-(CH_2)_m-$, $-CH=CH-(CH_2)_m-$, wobei R^8 Wasserstoff, einen Alkylrest (geradkettig oder verzweigt) mit 1 bis 6 C-Atomen, die Benzyl- oder Phenethylgruppe (gegebenenfalls substituiert durch Chlor, Fluor, eine Mono-, Di- oder Trifluormethyl-, Hydroxy-, Nitro- oder Aminogruppe, einen geradkettigen oder verzweigten Alkyl- oder Alkoxyrest mit 1 bis 6 C-Atomen), $n = 1, 2$ oder 3, $m = 1$ oder 2 bedeutet, vorhandene Heteroatome am Glutarimidteil gebunden sind und Methylengruppen gegebenenfalls mit C_1 bis C_3 -Alkyl- oder C_1 bis C_3 -Alkoxygruppen (jeweils geradkettig oder verzweigt), Fluor, Chlor, dem Trifluormethyl- oder dem Hydroxyrest substituiert sind, steht.
- 25
- 30
- 35

Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I.

- 5 Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der R^1 für Wasserstoff oder den Hydroxyrest steht, lassen sich dadurch erhalten, dass man Glutarsäurederivate der allgemeinen Formel II,



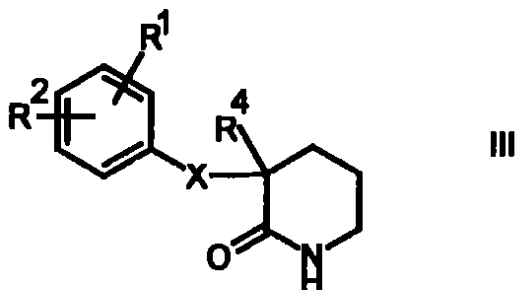
10

- in der X, R^1 , R^2 und R^4 dieselbe Bedeutung wie oben haben, A für OH, B für NH_2 oder NHOH oder umgekehrt stehen, in Gegenwart aktivierender Reagenzien wie zum Beispiel Carbonyldiimidazol, cyclisiert. Stehen in der Formel II A und B für OH, so läßt sich, durch Erhitzen in Acetanhydrid, zunächst ein Ringschluß zum cyclischen Anhydrid erreichen, aus dem durch Erhitzen mit Harnstoff oder einer anderen Stickstoffquelle die Verbindung der Formel I mit $R^3 = H$ erhalten wird. Daraus lassen sich durch Umsetzung mit Paraformaldehyd oder einer wässrigen Formaldehydlösung und einem sekundären Amin der Formel HNR^6R^7 , wobei R^6 und R^7 wie oben definiert sind, Verbindungen der allgemeinen Formel I mit $R^3 = CH_2 - NR^6R^7$ herstellen.

25

30

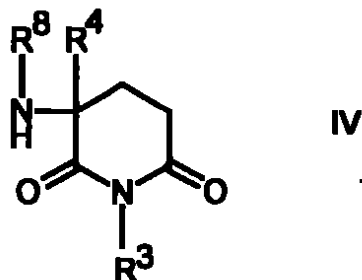
Verbindungen der allgemeinen Formel I mit $R^3 = H$ lassen sich auch aus Lactamen der allgemeinen Formel III,



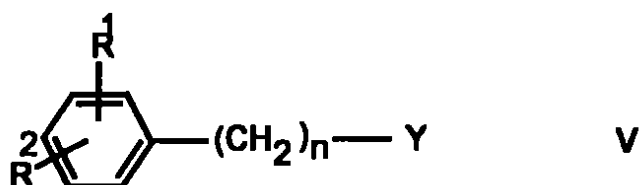
in der R^1 , R^2 , R^4 und X dieselben Bedeutungen wie oben
 5 haben, herstellen, indem man die Verbindung III zum
 Imid oxidiert, vorzugsweise mit m-Chlor-perbenzoesäure.

In Verbindungen der allgemeinen Formel I, in denen R^1
 bis R^3 und X dieselben Bedeutungen wie oben haben und R^4
 10 für Wasserstoff steht, läßt sich durch an sich bekannte
 Alkylierungs- oder Halogenierungsreaktionen dieser Was-
 serstoff gegen die übrigen definitionsgemäßen R^4 -Substi-
 tuenten austauschen.

15 Steht X in den Verbindungen der Formel I für eine
 Gruppe der Formel $-(CH_2)_n-NR^6-$, in der R^6 und n dieselben
 Bedeutungen wie oben haben, so können diese durch Alky-
 lierung von α -Aminoglutarimiden der allgemeinen Formel
 IV,

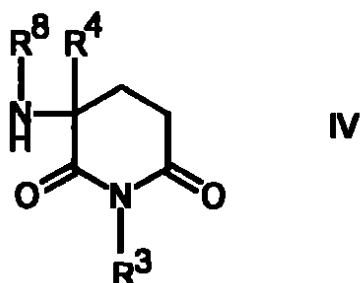
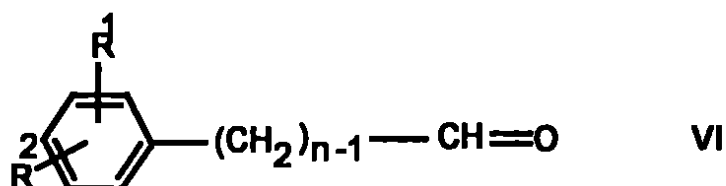


in der R^3 , R^4 und R^8 dieselben Bedeutungen wie oben
 haben, mit Verbindungen der allgemeinen Formel V,



in der R^1 , R^2 und n dieselben Bedeutungen wie oben haben und Y für ein Chlor-, Brom- oder Iodatome oder den Toluol-4-Sulfonatrest steht, erhalten werden.

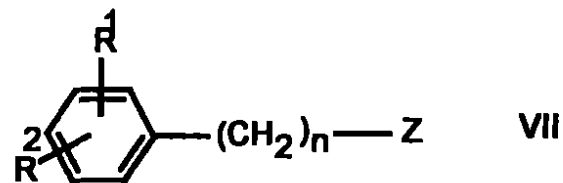
Steht in der Verbindung der Formel I X für $-(\text{CH}_2)_n-\text{NR}^8-$ (R^8 und n wie oben definiert), so können diese Verbindungen auch durch reduktive Aminierung aus Verbindungen der allgemeinen Formeln VI und IV, in denen R^1 , R^2 , R^4 , R^8 und n dieselben Bedeutungen wie oben haben und R^3 für Wasserstoff oder die Hydroxygruppe steht, erhalten werden.



Als Reduktionsmittel dienen dabei vorzugsweise Natriumborhydrid, Natriumcyanoborhydrid, der Boran-Pyridinkomplex oder katalytisch angeregter Wasserstoff.

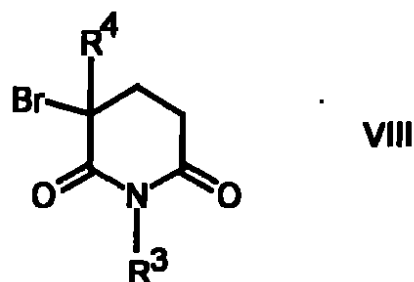
Hat in der Verbindung der Formel I X die Bedeutung $-(\text{CH}_2)_n-\text{NR}^8-$ oder $-(\text{CH}_2)_n-\text{S}-$ und sind R^8 und n wie oben

definiert, so sind diese Verbindungen auch durch Alkylierung einer Verbindung der allgemeinen Formel VII,



5

in der R^1 , R^2 und n dieselben Bedeutungen wie oben haben und Z für eine SH-Gruppe oder den NHR^6 -Rest steht, mit α -Bromglutarimiden der allgemeinen Formel VIII,



10

in der R^3 und R^4 wie oben definiert sind, erhältlich.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen besitzen immunmodulatorische Aktivität, die sich in einer Inhibition der Produktion von IL-12 durch LPS-aktivierte Monozyten zeigt. Sie weisen außerdem im Vergleich zu bereits vorgeschlagenen Verbindungen eine verbesserte Hydrolysestabilität und Wirksamkeit auf. Sie eignen sich zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Entzündungs- sowie Autoimmunerkrankungen und auch von hämatologisch-onkologischen Erkrankungen.

Zu den Erkrankungen oben genannter Formenkreise zählen unter anderem Entzündungen der Haut (z.B. atopische Dermatitis, Psoriasis, Ekzeme), Entzündungen der Atemwege (z.B. Bronchitis, Pneumonie, Asthma bronchiale, ARDS (adult respiratory distress syndrome), Sarkoidose, Silikose/Fibrose), Entzündungen des Gastrointestinal-

25

traktes (z.B. gastroduodenale Ulcera, Morbus Crohn, ulcerative Colitis), ferner Erkrankungen wie Hepatitis, Pankreatitis, Appendizitis, Peritonitis, Nephritis, Aphthosis, Konjunktivitis, Keratitis, Uveitis, Rhinitis.

Die Autoimmunerkrankungen umfassen z.B. Erkrankungen des arthritischen Formenkreises (z.B. rheumatoide Arthritis, HLA-B27 assoziierte Erkrankungen), ferner Multiple Sklerose, jugendlicher Diabetes oder Lupus erythematosus.

Weitere Indikationen sind Sepsis, bakterielle Meningitis, Kachexie, Transplantat-Abstoßungs-Reaktionen, Graft-versus-Host Reaktionen sowie das Reperfusions-Syndrom und Atherosklerose sowie Angiopathien (wie Maculadegeneration, diabetische Retinopathien).

Ferner gehören hämatologische Erkrankungen wie multiples Myelom und Leukämien sowie weitere onkologische Erkrankungen wie z. B. Glioblastom, Prostatacarcinom sowie Mammacarcinom zu den Krankheitsbildern, die durch eine Reduktion von IL-12 zu inhibieren sind.

Erfindungsgemäße Arzneimittel enthalten neben mindestens einer Verbindung der allgemeinen Formel I Trägermaterialien, Füllstoffe, Lösungsmittel, Verdünnungsmittel, Farbstoffe und/oder Bindemittel. Die Auswahl der Hilfsstoffe sowie die einzusetzenden Mengen hängen davon ab, ob das Arzneimittel oral, rektal, ophthalmisch (intravitreal, intracameral), nasal, topisch (einschließlich buccal und sublingual), vaginal oder parenteral (einschließlich subkutan, intramuskulär, intravenös, intradermal, intratracheal und epidural) verabreicht werden soll.

Für die orale Applikation eignen sich Zubereitungen in Form von Tabletten, Kautabletten, Dragees, Kapseln, Granulaten, Tropfen, Säften oder Sirupen, für die parentale, topische und inhalative Applikation Lösungen, Suspensionen, leicht rekonstituierbare Trockenzubereitungen sowie Sprays. Kutane Applikationsformen sind Salben, Gele, Cremes und Pasten. Ophthalmische Applikationsformen umfassen Tropfen, Salben und Gele. Erfindungsgemäße Verbindungen in einem Depot in gelöster Form, einer Trägerfolie oder einem Pflaster, gegebenenfalls unter Zusatz von die Hautpenetration fördernden Mitteln, sind Beispiele für geeignete perkutane Applikationsformen. Aus oral oder perkutan anwendbaren Zubereitungsformen können die erfindungsgemäßen Verbindungen verzögert freigesetzt werden.

Die an Patienten zu verabreichende Wirkstoffmenge variiert in Abhängigkeit vom Gewicht des Patienten, von der Applikationsart, der Indikation und dem Schweregrad der Erkrankung. Üblicherweise werden 1 bis 150 mg/kg wenigstens einer erfindungsgemäßen Verbindung der Formel I appliziert.

25 Stimulation humaner Monozyten mit Lipopolysaccharid zur Sekretion von IL-12

Humane Monozyten wurden aus peripheren Blut-mononucleären Zellen (PBMC), die mittels einer Ficoll-Dichtegradientenzentrifugation von heparinisiertem Vollblut gewonnen wurden, isoliert. Dazu wurden die PBMC mit einem monoklonalen Antikörper inkubiert, der gegen das Monozyten-spezifische Oberflächenmolekül CD14 gerichtet ist und an den superparamagnetische Microbeads (Miltenyi Biotech, Bergisch Gladbach) gekoppelt sind. Zur positiven Selektion der markierten Monozyten aus dem Zellgemisch der PBMC wurde die Gesamtzellsuspension auf eine

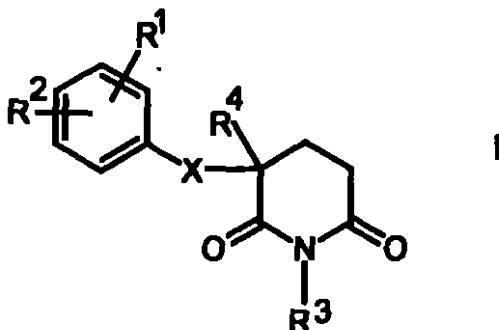
Säule mit ferromagnetischer Trägermatrix aufgebracht und diese in ein Magnetfeld gestellt. Dadurch wurden die Zellen, die mit Microbeads beladen waren, an die Trägermatrix gebunden, unmarkierte Zellen passierten die Säule und wurden verworfen. Nach Herausnehmen der Matrix aus dem Magnetfeld wurden die Antikörper-beladenen Zellen durch Spülen der nun entmagnetisierten Säule mit Puffer eluiert. Die Reinheit dieser so erhaltenen CD14-positiven Monozytenpopulation betrug etwa 95 bis 98%. Diese Monozyten wurden in einer Dichte von 10^6 Zellen/ml Kulturmedium (RPMI, supplementiert mit 10% foetalem Kälberserum) mit den in DMSO-gelösten Prüfsubstanzen für eine Stunde bei 37°C und 5% CO₂ inkubiert. Anschließend wurde 20 µg/ml LPS aus E. coli zugegeben. Nach 24 Stunden wurden zellfreie Kulturüberstände genommen und auf den Gehalt an IL-12 getestet.

Die Konzentration von IL-12 in den Zellkulturüberständen wurde mittels Sandwich-ELISAs unter Verwendung zweier anti-IL-12 monoklonaler Antikörper (Biosource Europe, Fleurus, Belgien) bestimmt. Eine Referenzstandardkurve mit humanem IL-12 wurde eingeschlossen. Das Detektionslimit des IL-12 ELISAs betrug 10 pg/ml.

25

Patentansprüche

1) Substituierte Glutarimide der allgemeinen Formel I

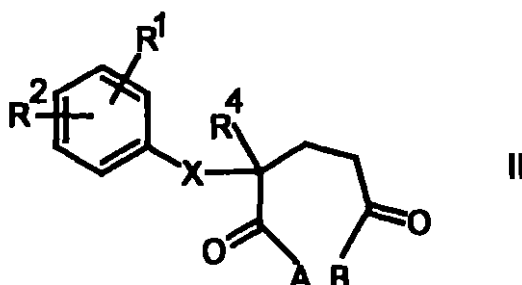


in der

R¹ und R² gleich oder verschieden sind und für eine Estergruppe der Formel COOR⁵ oder eine Keto-
gruppe der Formel COR⁵, in denen R⁵ jeweils eine Alkylgruppe (geradkettig oder verzweigt) mit 1 bis 6 C-Atomen oder eine C₃- bis C₇-Cycloalkylgruppe bedeutet, oder eine Amid-
gruppe der Formel CONR⁶R⁷, in der R⁶ und R⁷ gleich oder verschieden sind und eine Alkyl-
gruppe (geradkettig oder verzweigt) mit 1 bis 6 C-Atomen oder zusammengekommen mit dem N-Atom den Pyrrolidin-, Piperidin-, Hexamethylenimin-, Morpholin-, Thiomorpholin-, Piperazin- oder N-Methylpiperazinring darstellen, für Wasserstoff, Chlor, Fluor, eine Mono-, Di- oder Trifluormethyl-, Hydroxy-, Nitro- oder Aminogruppe, einen Alkyl- oder Alkoxyrest (geradkettig oder verzweigt) mit 1 bis 6 C-Atomen oder einen ankondensierten Benzolring (gegebenenfalls substituiert durch vorgenannte Atome oder Gruppen), mit der Einschränkung, daß R¹ und R² nicht gleichzeitig Wasserstoff und für den Fall X = (CH₂)ₙ-S- nicht die Methoxygruppe darstellen können, stehen,

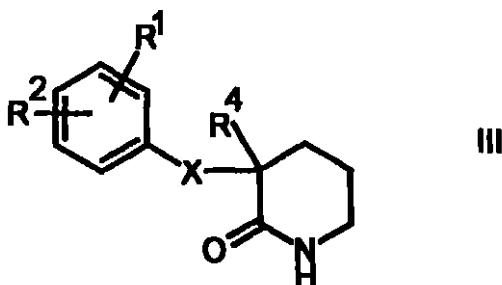
- R^3 für Wasserstoff, den Hydroxyrest oder eine Gruppe der Formel $CH_2-NR^5R^7$, in der R^5 und R^7 wie oben definiert sind, steht,
- R^1 für Wasserstoff, eine C_1 bis C_3 -Alkylgruppe, ein Fluoratom, die Difluor- oder Trifluor-methylgruppe steht
- und
- X für eine Gruppe der Formel $-(CH_2)_n-NR^8-$, $-(CH_2)_n-S-$, $-(CH_2)_{n+1}-$, $-C\equiv C-(CH_2)_m-$, $-CH=CH-(CH_2)_m-$, wobei R^8 Wasserstoff, einen Alkylrest (geradkettig oder verzweigt) mit 1 bis 6 C-Atomen, die Benzyl- oder Phenethylgruppe (gegebenenfalls substituiert durch Chlor, Fluor, eine Mono-, Di- oder Trifluormethyl-, Hydroxy-, Nitro- oder Aminogruppe, einen geradkettigen oder verzweigten Alkyl- oder Alkoxyrest mit 1 bis 6 C-Atomen), $n = 1, 2$ oder 3, $m = 1$ oder 2 bedeutet, vorhandene Heteroatome am Glutarimidteil gebunden sind und Methylengruppen gegebenenfalls mit C_1 bis C_3 -Alkyl- oder C_1 bis C_3 -Alkoxygruppen (jeweils geradkettig oder verzweigt), Fluor, Chlor, dem Trifluormethyl- oder dem Hydroxyrest substituiert sind, steht.
- 2) Arzneimittel enthaltend als Wirkstoff wenigstens eine Verbindung gemäß Anspruch 1.
- 3) Arzneimittel nach Anspruch 2 mit immunmodulatorischer Wirkung und/oder zur Behandlung von Angiopathien und/oder hämatologisch/onkologischen Erkrankungen.

- 4) Verfahren zur Herstellung von substituierten Glutarimiden der allgemeinen Formel I nach Anspruch 1, in der R^3 für Wasserstoff oder den Hydroxyrest steht, dadurch gekennzeichnet, daß Glutarsäurederivate der allgemeinen Formel II,



- in der X, R^1 , R^2 und R^4 dieselben Bedeutungen wie oben haben, entweder wenn A für OH und B für NH_2 oder $NHOH$ oder umgekehrt stehen, in Gegenwart aktivierender Reagenzien, vorzugsweise Carbonyldiimidazol, cyclisiert werden oder wenn A und B gleich OH sind, in Acetanhydrid erhitzt werden und die durch Ringschluß erhaltenen Anhydride durch weiteres Erhitzen mit Harnstoff oder einer anderen Stickstoffquelle zu Verbindungen der Formel I mit $R^3 = H$ umgesetzt werden.

- 5) Verfahren zur Herstellung von substituierten Glutarimiden der allgemeinen Formel I nach Anspruch 1, in der $R^3 = H$ ist, dadurch gekennzeichnet, daß Lactame der allgemeinen Formel III



in der R^1 , R^2 , R^4 und X dieselben Bedeutungen wie oben haben, zum entsprechenden Imid oxidiert werden, vorzugsweise mit m-Chlor-perbenzoesäure.

5

6) Verfahren zur Herstellung von substituierten Glutarimiden der allgemeinen Formel I nach Anspruch 1, in der R^3 für $CH_2-NR^6R^7$ steht, dadurch gekennzeichnet, daß Verbindungen der Formel I mit $R^3 = H$ mit Paraformaldehyd oder einer wässrigen Formaldehydlösung und einem sekundären Amin der Formel HNR^6R^7 , wobei R^6 und R^7 wie oben definiert sind, umgesetzt werden.

10

7) Verfahren zur Herstellung von substituierten Glutarimiden der allgemeinen Formel I nach Anspruch 1, in der R^4 eine C_1 bis C_3 -Alkylgruppe, ein Fluoratom, die Difluor- oder Trifluormethylgruppe bedeutet, dadurch gekennzeichnet, daß in Verbindungen der Formel I mit $R^4 = H$ dieser Wasserstoff durch an sich bekannte Alkylierungsreaktionen gegen eine C_1 bis C_3 -Alkylgruppe oder die Difluor- oder die Trifluormethylgruppe oder durch an sich bekannte Halogenierungsreaktionen gegen ein Fluoratom, ausgetauscht wird.

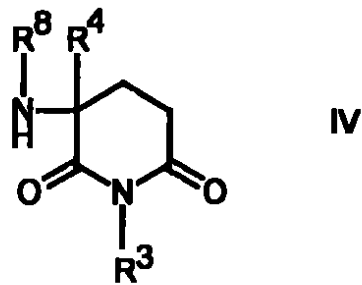
15

20

25

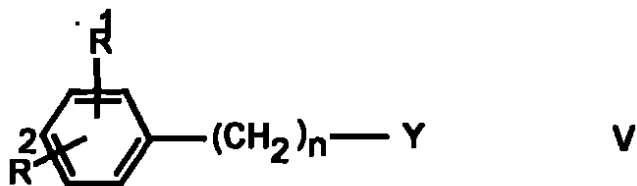
8) Verfahren zur Herstellung von substituierten Glutarimiden der allgemeinen Formel I nach Anspruch 1, in der $X = -(CH_2)_n-NR^8-$ ist, wobei R^8 und n dieselben Bedeutungen wie oben haben, dadurch gekennzeichnet, daß α -Aminoglutarimide der allgemeinen Formel IV,

30



in der R^3 , R^4 und R^8 dieselben Bedeutungen wie oben haben, mit Verbindungen der allgemeinen Formel V,

5

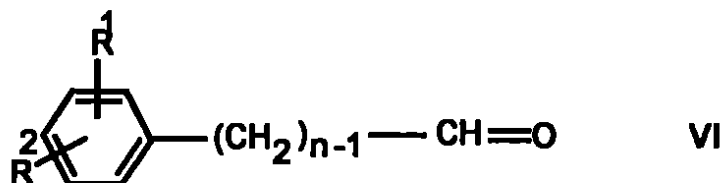


in der R^1 , R^2 und n dieselben Bedeutungen wie oben haben und Y für ein Chlor-, Brom- oder Iodatome oder den Toluol-4-Sulfonatrest steht, alkyliert werden.

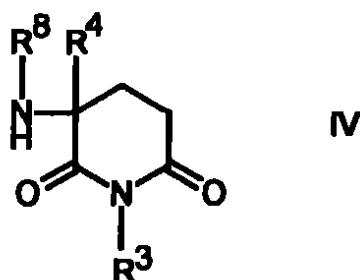
10

9) Verfahren zur Herstellung von substituierten Glutarimiden der allgemeinen Formel I nach Anspruch 1, in der $X = -(CH_2)_n-NR^8-$ ist, wobei R^8 und n wie oben definiert sind, dadurch gekennzeichnet, daß sie durch reduktive Aminierung aus Verbindungen der allgemeinen Formeln VI und IV

15

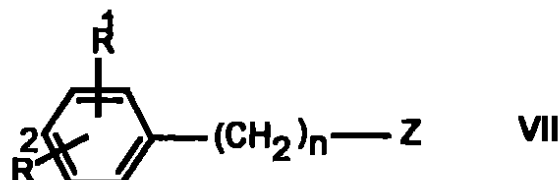


20

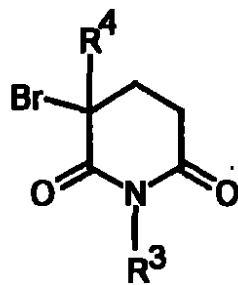


in denen R^1 , R^2 , R^4 , R^8 und n dieselben Bedeutungen haben wie oben definiert und R^3 für Wasserstoff oder die Hydroxygruppe steht, hergestellt werden, wobei als Reduktionsmittel vorzugsweise Natriumborhydrid, Natriumcyanoborhydrid, der Boran-Pyridinkomplex oder katalytisch angeregter Wasserstoff eingesetzt werden.

10) Verfahren zur Herstellung von substituierten Glutarimiden der allgemeinen Formel I nach Anspruch 1, in der X die Bedeutung $-(CH_2)_n-NR^8-$ oder $-(CH_2)_n-S-$ hat und R^8 und n wie oben definiert sind, dadurch gekennzeichnet, daß eine Verbindung der allgemeinen Formel VII,



in der R^1 , R^2 und n dieselben Bedeutungen wie oben haben und Z für eine SH-Gruppe oder den NHR^8 -Rest steht, mit α -Bromglutarimiden der allgemeinen Formel VIII,



VIII

in der R³ und R⁴ wie oben definiert sind, alkyliert wird.

5

11) Verwendung eines substituierten Glutarimids der Formel I nach Anspruch 1 zur Herstellung eines Arzneimittels.

10 12) Verwendung nach Anspruch 11 zur Herstellung eines Arzneimittels mit immunmodulatorischer Wirkung.

13) Verwendung nach Anspruch 11 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Angiopathien.

15

14) Verwendung nach Anspruch 11 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von hämatologisch/onkologischen Erkrankungen.

20

103
104

Zusammenfassung

Es werden substituierte Glutarimide, ihre Herstellung und Verwendung in Arzneimitteln, insbesondere als
5 Immunmodulatoren sowie als Inhibitoren von Angiopathien und/oder hämatologisch/onkologischen Erkrankungen, beschrieben.