



01 3816

DATOS DEL SOLICITANTE

(71) Nombres y Apellidos o Razón Social GRUNENTHAL GmbH sociedad existente y organizada de conformidad con las leyes de Alemania.

No. de Identificación

Representante Legal (Persona Jurídica) JOSE ANTONIO LLOREDA

País de Domicilio Alemania

Departamento o Estado Aachen

Dirección Zieglerstrasse 6 D-52078 Aachen, Republica Federal de Alemania ✓

Ciudad

Teléfono 059824024002

(74) DATOS DEL REPRESENTANTE LEGAL

Nombre JOSE ANTONIO LLOREDA

Dirección y Domicilio Calle 72 No. 5-83 Piso 6, Bogotá, Colombia

Ciudad Bogotá, D.C.

Teléfono 3264270

DATOS DEL INVENTOR

(72) Nombre del Inventor(es) Dr. Tieno Germann; Dr. Stefanie Frosch; Dr. Erik Wade; Dr. Helmut Buschmann; Dr. Oswald Zimmer ✓

Identificación

Dirección Forensberger Strasse 16 D-52134 Herzogenrath; Beckerstrasse 49 D-52078 Aachen; Fringsgraben 109 D-52068 Aachen; Austrasse 2 D-52066 Aachen; Talblick 39 D-52146 Würselen, Alemania.

Ciudad

Teléfono 059824024002

DATOS DE LA PATENTE DE INVENCION

(54) Título de la Invención GLUTARIMIDAS SUSTITUIDAS, SU PREPARACIÓN, MEDICAMENTOS QUE LAS CONTIENEN, Y USO DE LAS MISMAS PARA LA FABRICACIÓN DE MEDICAMENTOS, ESPECIALMENTE INMUNOMODULADORES, COMO ASÍ TAMBIÉN INHIBIDORES DE ANGIOPATÍAS Y/O ENFERMEDADES HEMATOLÓGICAS/ONCOLÓGICAS ✓

PRIORIDAD REIVINDICADA

SI ☒

NO ☐

TIPO DE PRIORIDAD

ANDINA ☒
D.486

UNIONISTA ☐

(33) País DE

(32) Fecha 21-01-00 ✓

(31) No. Solicitud 10002509.9

Para Publicar a los

☐ 6 meses

☐ 12 meses

☐ 18 meses

a partir de la fecha de la presente Solicitud

(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL

A.61 K 31/4412

RESUMEN CON EL OBJETO Y LA FINALIDAD DE LA INVENCION

Glutarimidas sustituidas, su preparación, medicamentos que las contienen, y uso de las mismas para la fabricación de medicamentos, especialmente inmunomoduladores, como así también Inhibidores de angiopatías y/o enfermedades hematológicas/oncológicas.

ANEXOS DE LA SOLICITUD

Certificado de Existencia y Representación Legal cuando el solicitante sea Persona Jurídica	☐
El documento de representación legal debidamente otorgado, o mención de su protocolización ante la S.I.C. 18.684	☒
Recibo de la tasa respectiva \$608.000,00	☒
Recibo de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación	☐
Si se reivindica prioridad Andina:	
Copia dela primera solicitud	☐
Traducción oficial	☐
Si se reivindica prioridad Unionista:	
Copia certificada de la primera solicitud:	☐
Nota: Debe presentarse dentro de los cuatro (4) meses, contados a partir de la fecha de radicación de la solicitud posterior	
Traducción Simple	☐
Capítulo descriptivo	☒
Dibujos, planos necesarios	☐
Capítulo reivindicatorio	☒
Tarjeta archivo propietarios según formato	☒
Tarjeta archivo temático según formato	☒
Extracto para publicación según formato	☒
Arte final 12 x 12 cms. y 6x6 cms	☐
Otros Documentos	☐
Nota: Anexo información sobre la fuente normativa de reciprocidad y petición Reconocimiento Personería	☒

SOLICITO LA CONCESION DE LA PATENTE DE INVENCION Y DECLARO QUE LA INVENCION ES NUEVA Y DE MI PROPIEDAD

FIRMA

NOMBRE JOSE ANTONIO LLOREDA

C.C. 17.159.681 de Bogotá TP No. 10.784



HTT : 2017/05/25
 04 : 2017/05/25

RECIBO OFICIAL DE CASH : 2,352
FECHA : FEBRO 17 DE 2001

***** CONSIGNACIEN *****

DEPOSITANTE	TIPO PAQU	BANCO	SUCURSAL	CUENTA	Nº. PAQU	Tr. PAQU
LACERDA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	BOGOTA	050 20110 6	3107927	2,753,500.00

***** C O N F I D E N T I A L *****

CANT. SERVICIOS	SUBJECTO	TOTAL CREDITO
99063 61 01 SOLICITUDES	TRAFICOS DE CAR. DE PATENTE DE IN	400,000.00
	TOTAL :	400,000.00
== : SETECIENTOS CINCO MIL PESOS		

REF ID: A66041

***** IL CAVA APPLICATO AL CERELE *****

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

ANEXO

Atentamente manifiesto a usted que la fuente normativa de la reciprocidad de la cual se deriva el derecho del solicitante para reivindicar prioridad en el presente caso, se encuentra:

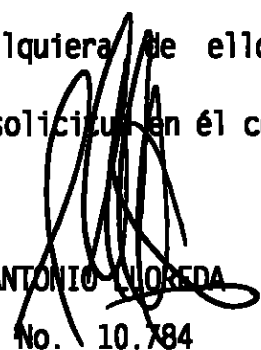
- a) En el Artículo 2 del Anexo 1C, Aspectos de los Derechos de Propiedad Intelectual relacionados con el Comercio, del Acuerdo por el cual se establece la "Organización Mundial de Comercio (OMC)" suscrito en Marruecos el 15 de abril de 1994. Este acuerdo fue aprobado por el Congreso de Colombia mediante Ley 170 de 1994 y por la Corte Constitucional Colombiana mediante Sentencia C-137-95 de 28 de marzo de 1995, y entró en vigencia en nuestro país el 30 de abril de 1995, 30 días después de su ratificación.**

Dicho Artículo establece que en lo que respecta a las partes II, III y IV del Acuerdo (referidas a la existencia, alcance y ejercicio de los derechos de propiedad Intelectual, entre otros) los Miembros cumplirán los artículos 1 a 12 y el Artículo 19 del Convenio de París —el Artículo que establezca la prioridad de las patentes de invención es el Artículo 4—

- b) En el Artículo 4 del mencionado Anexo 1C, Aspectos de los Derechos de Propiedad Intelectual relacionados con el Comercio, del Acuerdo por el cual se establece la Organización Mundial de Comercio (OMC), el cual consagra el "Trato de la nación más favorecida" para los países Miembros del mismo.**
- c) En el Artículo 4 del Convenio de París, del cual ya era parte Colombia en el momento en que se presentó la solicitud cuya prioridad ahora reivindico, con lo cual se cumple la reciprocidad exigida en el Artículo 9 de la Decisión 486 del Acuerdo de Cartagena para con solicitudes provenientes del País Miembro del Acuerdo de Cartagena.**

ANEXO 2

El documento que acredita la calidad REPRESENTANTES LEGALES en Bogotá de los doctores JOSE LLORED A CAMACHO y/o JOSE ANTONIO LLORED A y/o AURA DUEÑAS RODRIGUEZ, y/o GUSTAVO TAMAYO y/o ANGELA MARIA RESTREPO para TODOS LOS ASUNTOS RELACIONADOS CON LA PROPIEDAD INDUSTRIAL de la sociedad peticionaria, que faculta a cada uno de dichos abogados para actuar individualmente, se encuentra protocolizado ante esa División bajo el No. 18.684 . En consecuencia, ruego a usted reconocer la personería de cada uno de dichos Representantes Legales para actuar dentro del presente expediente, a fin de que cualquiera de ellos pueda intervenir en cualquier tiempo respecto de la solicitud en él contenida.



JOSE ANTONIO LLORED A

T.P. No. 10.784

CODIGO 231

GRÜNENTHAL GMBH

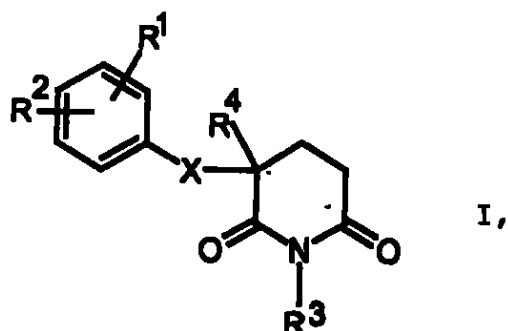
Prioridad alemana No. 100 02 509.9 del 21 de enero de 2000

GLUTARIMIDAS SUSTITUIDAS, SU PREPARACIÓN, MEDICAMENTOS QUE
LAS CONTIENEN, Y USO DE LAS MISMAS PARA LA FABRICACIÓN DE
MEDICAMENTOS, ESPECIALMENTE INMUNOMODULADORES, COMO ASÍ
TAMBIÉN INHIBIDORES DE ANGIOPATÍAS Y/O ENFERMEDADES
HEMATOLÓGICAS/ONCOLÓGICAS

RESUMEN OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

Glutarimidas sustituidas, su preparación, medicamentos que las contienen, y uso de las mismas para la fabricación de medicamentos, especialmente inmunomoduladores, como así también inhibidores de angiopatías y/o enfermedades hematológicas/oncológicas.

La invención se refiere a glutarimidias sustituidas de fórmula general I



a su preparación como así también a su uso en medicamentos.

Las enfermedades autoinmunes se originan debido a una reactividad del sistema inmune contra estructuras propias del cuerpo. Con esto se elimina la tolerancia normalmente existente a los tejidos propios del cuerpo. En la patogénesis de las diversas enfermedades autoinmunes, además de anticuerpos, juegan un rol decisivo especialmente los linfocitos T y monocitos/macrófagos. Los monocitos/macrófagos activados segregan un gran número de diversos mediadores que estimulan la inflamación, que son responsables directa o indirectamente por la destrucción de los tejidos afectados por la enfermedad autoinmune. La activación de monocitos/macrófagos es realizada o por la interacción con linfocitos T o a través de productos bacterianos tales como lipopolisacárido (LPS).

La IL-12 es una molécula heterodímera compuesta por

88

cadena p35 y p40 enlazadas covalentemente. La molécula está formada por células (monocitos/macrófagos, células dendríticas, linfocitos B) que presentan antígenos. La formación de la IL-12 por monocitos/macrófagos es desencadenada o por diversos productos microbianos como LPS, lipopéptidos, DNA bacteriano, o por la interacción con linfocitos T activados (Trinchieri 1995, *Ann.Rev.Immunol.* 13: 251). La IL-12 tiene un significado inmunoregulatorio central y es responsable por el desarrollo de reactividades TH1 que estimulan la inflamación. En presencia de una reacción inmune TH1 contra antígenos propios se producen enfermedades graves.

El significado de citoquinas estimulantes de inflamación como IL-12 para el desarrollo y la evolución de inflamaciones y enfermedades autoinmunes ha sido documentado claramente por numerosos experimentos en animales y primeras investigaciones clínicas. En diversos modelos animales para enfermedades como artritis reumatoide, esclerosis múltiple, diabetes mellitus y enfermedades inflamatorias del intestino, de la piel y de la mucosa se observa el significado patofisiológico de la 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). Por medio de la aplicación de IL-12

era posible desencadenar la enfermedad correspondiente, o después de la neutralización de IL-12 endógena se observó una evolución atenuada de la enfermedad y aún una curación de los animales. La aplicación de anticuerpos contra IL-12 en los humanos es inminente.

En resumen, puede decirse que un exceso de IL-12 causa la patofisiología de un gran número de enfermedades inflamatorias. Los intentos para la normalización del nivel de IL-12 tienen, por lo tanto, un gran potencial terapéutico.

Además, la IL-12 también participa en la regulación de la supervivencia de células. Un crecimiento no controlado de células es regulado, entre otros, por apoptosis (muerte celular programada). Se mostró en linfocitos T que la IL-12 tiene un efecto anti-apoptótico y estimula la supervivencia de células T (Clerici et al. 1994, Proc.Natl.Acad.Sci.USA 91: 11811; Estaquier et al. 1995, J.Exp.Med. 182: 1759). Una sobreproducción local de IL-12 puede contribuir, por lo tanto, para la supervivencia de células tumorales.

Por lo tanto, los inhibidores de la formación de IL-12 poseen un gran potencial terapéutico.

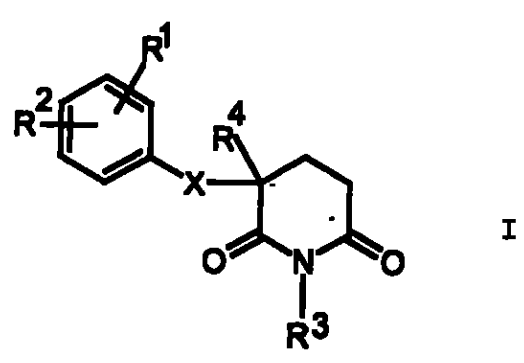
En la DE 198 43 793.5 han sido propuestas benzamidas sustituidas con propiedades inmunomodulatorias, benzamidas en las cuales las partes estructurales de la molécula que contienen un anillo están enlazadas entre sí a través de un enlace amida. Una desventaja del enlace amida es su

sensibilidad a la hidrólisis con la correspondiente pérdida de actividad del compuesto.

Por lo tanto, el objetivo básico de la invención era el desarrollo de nuevos inmunomoduladores apropiados para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades producidas por la formación de la citoquina IL-12, la que es estimulante de la inflamación, inmunomoduladores que presentan simultáneamente una estabilidad mejorada a la hidrólisis.

Estas exigencias requeridas por las sustancias a ser desarrolladas son cumplidas por determinadas glutarimidas sustituidas.

Son, por lo tanto, el objeto de la presente invención glutarimidas sustituidas de Fórmula I



en la cual

X significa un grupo de fórmula $(CH_2)_n - (CR^8R^9)_p - Z - (CR^8R^9)_m$;

Z representa un átomo de azufre o de oxígeno, el grupo SO o SO₂, el radical NR⁸ (en caso dado en la forma del óxido de N) o un grupo CR⁸R⁹;

m y p representan 0 ó 1;

n representa 0, 1, 2 ó 3;

en donde m, n y p no pueden ser simultáneamente 0;

R^1 y R^2 son iguales o diferentes y representan

un grupo carboxilo, un grupo éster de fórmula COOR^5 o un grupo acilo de fórmula COR^5 , grupos en los cuales R^5 significa en cada caso un grupo alquilo (de cadena recta o ramificada) con 1 a 6 átomos de C (en caso dado sustituido con el radical COOR^5 y/o un grupo fenilo), un grupo cicloalquilo C_3 a C_7 o un radical fenilo o bencilo; o

un grupo amida de fórmula CONR^6R^7 , en el cual R^6 y R^7 son iguales o diferentes y representan hidrógeno, un grupo alquilo (de cadena recta o ramificada) con 1 a 6 átomos de C (en caso dado sustituido con el radical COOR^5 y/o un grupo fenilo), el radical alquilo, el radical fenilo o, conjuntamente con el átomo de N, el grupo hidrazida, el anillo pirrolidina, piperidina, hexametilenimina, morfolina, tiomorfolina, piperazina o N-metilpiperazina; o

hidrógeno, bromo, cloro, flúor, un grupo mono-, di- o trifluorometilo, tritilo, hidroxilo, hidroximetilo, trifluorometoxi, nitro, amino (en caso dado sustituido con el radical CH(=O) o COR^5 o un grupo alquilsulfonilo) o dimetilamino, un radical alquilo o alcoxi (de cadena recta o ramificada) con 1 a 6 átomos de C, un radical amidina de fórmula NH-CH(=NH) o NH-C(=NH)R^5 , un radical fenilo o un

anillo de benceno unido por condensación (sustituido en caso dado con los átomos o grupos arriba mencionados);

con la condición de que cuando $Z = CR^8R^9$, entonces R^1 y R^2 no pueden representar simultáneamente hidrógeno, y cuando $Z = S$ y $m = 0$, entonces R^1 y R^2 no pueden representar el grupo metoxi;

R^3 representa hidrógeno, el radical hidroxí o un grupo de fórmula $CH_2-NR^6R^7$, en la cual R^6 y R^7 son los arriba definidos;

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

R^8 representa hidrógeno, un grupo alquilo con 1 a 4 átomos de C (de cadena recta o ramificada), el radical bencilo o fenetilo (en caso dado sustituido con los átomos o grupos previamente mencionados); y

R^9 tiene el mismo significado de R^8 y representa el grupo éster de fórmula $COOR^5$, el radical fenilo, el grupo hidroxí o un radical alcoxi (de cadena recta o ramificada) con 1 a 4 átomos de C, un átomo de flúor o cloro, o el grupo trifluorometilo;

y sus enantiómeros, mezclas de enantiómeros, racematos, diastereómeros o mezclas de diastereómeros en la forma de sus bases o sales de ácidos fisiológicamente aceptables.

Compuestos preferidos de acuerdo con la invención son aquellos en los cuales X representa los grupos CH_2-N y $S-CH_2$,

R^1 representa el grupo carboxilo, un grupo éster de fórmula $COOR^5$ como arriba definido, un grupo acilo de fórmula COR^5 como arriba definido o un grupo amido de fórmula $CONR^6R^7$, en la cual R^6 y R^7 son iguales o diferentes y representan hidrógeno, un grupo alquilo (de cadena recta o ramificada) con 1 a 6 átomos de C (en caso dado sustituido como arriba definido), el resto fenilo o, conjuntamente con el átomo de nitrógeno, el grupo hidrazida, el anillo pirrolidina o morfolina; R^2 representa hidrógeno, el grupo nitro o amino; R^3 representa hidrógeno y R^4 representa hidrógeno, metilo o flúor.

Especialmente preferidas son las glutarimidas sustituidas siguientes:

ácido 2-[(3S)-(2,6-dioxo-piperidin-3-ilamino)metil]-benzoico;

ácido 2-[(3R)-(2,6-dioxo-piperidin-3-ilamino)metil]-benzoico;

2-[(3S)-(2,6-dioxo-piperidin-3-ilamino)metil]-N,N-dietilbenzamida;

(3S)-[(2-morfolin-4-carbonil)bencilamino]-piperidin-2,6-diona;

éster metílico del ácido {2-[(3S)-(2,6-dioxo-piperidin-3-ilamino)metil]benzoilamino}-acético;

2-[(3S)-(2,6-dioxo-piperidin-3-ilamino)metil]-benzamida;

2-[(3S)-(2,6-dioxo-piperidin-3-ilamino)metil]-N-

etilbenzamida;

(3S)-[(2-pirrolidín-1-carbonil)bencilamino]-piperidín-2,6-diona;

hidrazida del ácido 2-[(3S)-(2,6-dioxo-piperidín-3-ilamino)metil]-benzoico;

2-[(3S)-(2,6-dioxo-piperidín-3-ilamino)metil]-N-fenilbenzamida;

2-[(3R)-(2,6-dioxo-piperidín-3-ilamino)metil]-N-fenilbenzamida;

2-[(3R)-(2,6-dioxo-piperidín-3-ilamino)metil]-N,N-dietilbenzamida;

2-[(3R)-(2,6-dioxo-piperidín-3-ilamino)metil]-benzamida;

éster metílico del ácido 2-[(3S)-(2,6-dioxo-piperidín-3-ilamino)metil]-benzoico;

éster bencílico del ácido 2-[(3S)-(2,6-dioxo-piperidín-3-ilamino)metil]-benzoico;

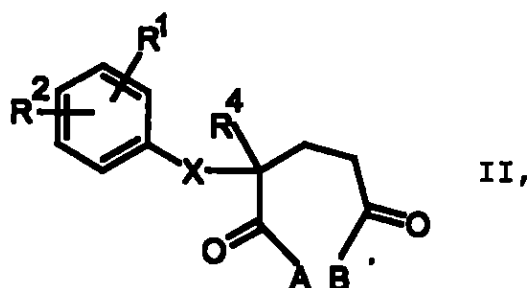
éster metílico del ácido 2-(2,6-dioxo-piperidín-3-ilmetilsulfanil)-benzoico;

éster metílico del ácido 2-(2,6-dioxo-piperidín-3-ilmetilsulfanil)-6-nitro-benzoico.

Otro objeto de la presente invención son procedimientos para la preparación de los compuestos de acuerdo con la invención de fórmula general I.

Los compuestos de fórmula general I, en los cuales R³ representa hidrógeno o el radical hidroxí, pueden ser

obtenidos por la ciclización de derivados del ácido glutárico de fórmula general II

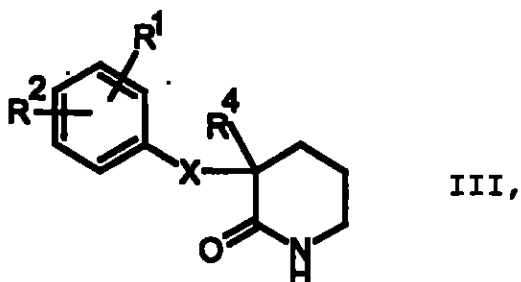


en la cual X, R¹, R² y R⁴ tienen el mismo significado como arriba indicado, A representa OH y B representa NH₂ o NHOH, o inversamente, A representa NH₂ o NHOH y B representa OH, en presencia de reactivos activadores como, por ejemplo, carbonildiimidazol. Cuando en el compuesto de fórmula I el resto Z dentro de X significa un grupo NH, el cierre de anillo es realizado preferentemente con compuestos de fórmula II en los cuales la función NH está presente en forma protegida, por ejemplo con un grupo benciloxycarbonilo. Luego el grupo protector es separado con, por ejemplo, una solución de ácido bromhídrico en ácido acético, a temperaturas de 20-40°C.

Si en la fórmula II, A y B representan OH, puede obtenerse en primer lugar, por calentamiento en anhídrido acético, un cierre de anillo con la formación de anhídrido cíclico, del cual se obtiene por calentamiento con urea u otra fuente de nitrógeno el compuesto de fórmula I con R³ =

H. A partir de este compuesto pueden prepararse compuestos de la fórmula general I con $R^3 = CH_2-NR^6R^7$, por la reacción con paraformaldehído o una solución acuosa de formaldehído y una amina secundaria de fórmula HNR^6R^7 , en donde R^6 y R^7 son los arriba definidos.

Compuestos de fórmula general I con $R^3 = H$ también pueden ser obtenidos a partir de lactamas de fórmula general III

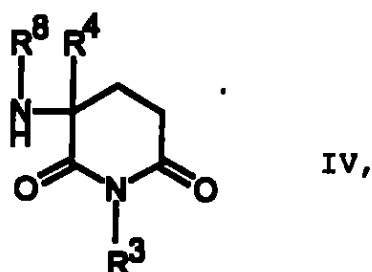


en la cual R^1 , R^2 , R^4 y X tienen los mismos significados arriba indicados, oxidando el compuesto III hasta la formación de la imida, preferentemente con ácido m-cloroperbenzoico u óxido de rutenio (IV) / periodato de sodio.

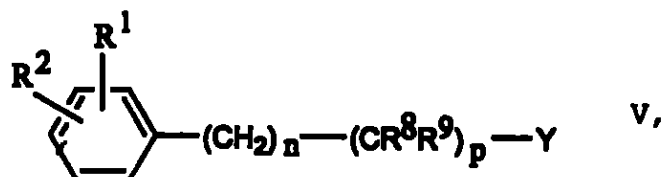
En los compuestos de fórmula general I, en los cuales R^1 a R^3 y X tienen los mismos significados arriba indicados y R^4 representa hidrógeno, este hidrógeno puede ser reemplazado por los demás sustituyentes R^4 de acuerdo con la definición por medio de reacciones de alquilación o halogenación de por sí conocidas.

Cuando en el grupo X de los compuestos de fórmula I, $m =$

O y Z representa el radical NR^8 , teniendo R^8 , n y p los mismos significados arriba indicados, estos compuestos pueden ser obtenidos por la alquilación de α -aminoglutarimidas de fórmula general IV

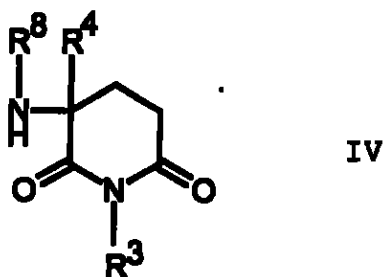
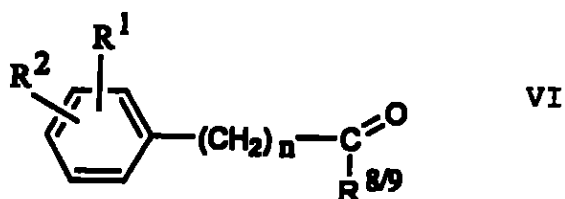


en la cual R^3 , R^4 y R^8 tienen los mismos significados arriba indicados, con compuestos de fórmula general V



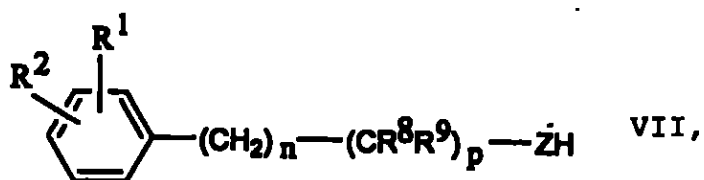
en la cual R^1 , R^2 , R^8 , R^9 , n y p tienen los mismos significados arriba indicados e Y representa un átomo de cloro, bromo o iodo o el radical toluol-4-sulfonato.

Tales compuestos, en los cuales además p representa 1 y R^8 ó R^9 representan hidrógeno, también pueden ser obtenidos por aminación reductiva a partir de compuestos de fórmulas generales VI y IV, en las cuales R^1 , R^2 , R^4 , R^8 y n tienen los mismos significados arriba indicados y R^3 representa hidrógeno o el grupo hidroxil.

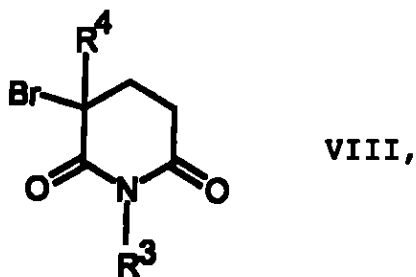


Como medio de reducción para esta reacción sirven preferentemente borohidruro sódico, triacetoxiborohidruro sódico, cianoborohidruro sódico, el complejo borano-piridina o hidrógeno activado catalíticamente.

Cuando en el grupo X del compuesto de fórmula I, m representa 0 y Z representa O, S ó NR⁸, y cuando R⁸, n y p son los arriba definidos, estos compuestos también pueden ser obtenidos por la alquilación de un compuesto de fórmula general VII

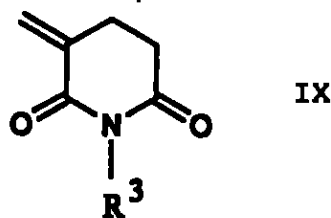


con α -bromoglutarimidias de fórmula general VIII



en la cual R^3 y R^4 son los arriba definidos.

Los compuestos de fórmula general I, con R^4 = hidrógeno, en los cuales, en el grupo X, n y p están definidos como arriba indicado, m representa 1, Z representa O, S ó NR^8 y en el grupo CR^8R^9 por lo menos uno de los radicales R^8 ó R^9 representa hidrógeno, pueden ser obtenidos por la adición de un compuesto de fórmula general VII a una 3-metilenglutarimida de fórmula general IX.



La reacción es realizada preferentemente en solventes como acetonitrilo o toluol, agregando aminas terciarias como,

por ejemplo, trietilamina o diisopropiletilamina a temperaturas de 80-110°C.

Generalmente, los compuestos de fórmula I en los cuales R^1 y/o R^2 representan un grupo amino, pueden ser obtenidos por la reducción de compuestos de fórmula I con R^1 y/o $R^2 = NO_2$. La reducción se realiza, por ejemplo, por hidrógeno activado catalíticamente en solventes orgánicos como acetato de etilo que contienen ácido, utilizándose preferentemente catalizadores de paladio. Alternativamente, la reacción puede ser realizada con metales como estaño o hierro en solución ácida.

Cuando en el grupo X, Z representa SO ó SO_2 , tales compuestos de fórmula I pueden ser obtenidos por la oxidación en etapas del tioéter correspondiente ($Z = S$). Como medio de oxidación están disponibles peróxido de hidrógeno en solución de ácido acético, ácido m-cloroperbenzoico, hidroperóxido de tert-butilo u oxonio, sirviendo este último preferentemente para la preparación de sulfonas ($Z = SO_2$). La oxidación a sulfóxidos ($Z = SO$) también puede ser realizada en forma asimétrica, por ejemplo por la utilización del sistema Sharpless o del reactivo Davis o por métodos enzimáticos.

Cuando en el grupo X, Z representa el radical NR^6 , este puede ser transformado en el N-óxido correspondiente, siendo adecuado preferentemente peróxido de hidrógeno como medio de oxidación.

Los compuestos de acuerdo con la invención poseen una actividad inmunomodulatoria, la que se observa en una inhibición de la producción de IL-12 por monocitos activados con LPS. Además, en comparación con compuestos ya propuestos, los compuestos de esta invención presentan una estabilidad mejorada a hidrólisis. Son apropiados para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades inflamatorias y enfermedades autoinmunes y también de enfermedades hematológicas-oncológicas.

Las enfermedades del tipo arriba mencionado comprenden, entre otras, inflamaciones de la piel (por ejemplo dermatitis atópica, psoriasis, eczemas), inflamaciones de las vías respiratorias (por ejemplo bronquitis, neumonía, asma bronquial, ARDS (adult respiratory distress syndrome = síndrome de la insuficiencia respiratoria del adulto), sarcoidosis, silicosis/fibrosis), inflamaciones del tracto gastrointestinal (por ejemplo úlcera gastroduodenal, enfermedad de Crohn, colitis ulcerativa), además enfermedades como hepatitis, pancreatitis, apendicitis, peritonitis, nefritis, gastroenteritis aftosa, conjuntivitis, queratitis, uveítis, rinitis.

Las enfermedades autoinmunes comprenden, por ejemplo, enfermedades del grupo de enfermedades artríticas (por ejemplo artritis reumatoide, enfermedades asociadas con HLA-B27), enfermedad de Behcet, además esclerosis múltiple,

diabetes infantil o lupus eritematoso.

Otras indicaciones son sepsis, meningitis bacteriana, caquesia, reacciones de rechazo de transplantes, reacciones de injerto contra hospedante, como así también el síndrome de reperfusión y aterosclerosis, como así también angiopatías (como degeneración de la mácula, retinopatías diabéticas).

Además, cuadros patológicos que pueden ser inhibidos por una reducción de IL-12 comprenden enfermedades hematológicas como mieloma múltiple y leucemias, como así también otras enfermedades oncológicas, como por ejemplo glioblastoma, carcinoma de la próstata y carcinoma de la mama.

Los medicamentos de acuerdo con la invención comprenden, además de al menos un compuesto de fórmula general I, materiales de soporte, sustancias de relleno, solventes, agentes de dilución, colorantes y/o ligantes. La selección de las sustancias auxiliares, como así también las cantidades a ser utilizadas, dependen de si el medicamento debe ser aplicado en forma oral, rectal, oftálmica (intravitreal, intracameral), nasal, tópica (incluyendo bucal y sublingual), vaginal o parenteral (incluyendo subcutánea, intramuscular, intravenosa, intradermal, intratraqueal y epidural).

Para la aplicación oral son adecuadas preparaciones en la forma de tabletas, tabletas masticables, grageas, cápsulas, granulados, gotas, jugos o jarabes; para la aplicación parenteral, tópica y por inhalación son adecuadas

soluciones, suspensiones, preparaciones secas fácilmente reconstituibles, como así también sprays. Formas de aplicación cutánea son ungüentos, geles, cremas y pastas. Las formas de aplicación oftálmicas comprenden gotas, ungüentos y geles. Ejemplos para formas de aplicación percutáneas apropiadas son compuestos de acuerdo con la invención que se encuentran en un depósito en forma solubilizada, en una folia de soporte o en un parche, en caso dado con el agregado de medios que favorecen la penetración en la piel. A partir de las formas de preparación aplicables en forma oral o percutánea pueden liberarse los compuestos de la invención en forma retardada.

La cantidad de sustancia activa que debe ser administrada al paciente varía en dependencia del peso del paciente, del tipo de aplicación, de la indicación y del grado de gravedad de la enfermedad. Usualmente se aplica 1 a 150 mg/kg de al menos un compuesto de fórmula I de acuerdo con la invención.

Ejemplos

Los ejemplos siguientes sirven para explicar la presente invención con mayor detalle.

Como fase estacionaria para las separaciones cromatográficas se utilizó gel de sílice 60 (0,040 - 0,063 mm) de la firma E. Merck, Darmstadt. Las relaciones de mezcla de los eluyentes son indicadas siempre en volumen/volumen.

Las sustancias fueron caracterizadas por su punto de fusión y/o el espectro $^1\text{H-NMR}$. Los espectros fueron tomados a 300 MHz con el aparato Gemini 300 de la firma Varian. Los desplazamientos químicos han sido indicados en ppm (escala δ). Como estándar interno se utilizó tetrametilsilano (TMS).

Ejemplo 1

3-(2-clorobencilamino)-piperidin-2,6-diona; clorhidrato

Etapas 1:

3-bromo-piperidin-2,6-diona

A 10,2 g de glutarimida, suspendidos en 20 ml de cloroformo, se agregaron 4,5 ml de bromo, y la mezcla fue agitada en un recipiente cerrado durante 90 minutos a una temperatura del baño de 110°C . Después del enfriamiento, el recipiente fue abierto, y se siguió agitando hasta que cesó el desprendimiento de ácido bromhídrico. La mezcla de reacción fue evaporada a sequedad en vacío, el residuo fue disuelto en etanol y nuevamente evaporado a sequedad. Quedaron como residuo 17,1 g (99%) del compuesto del título en la forma de cristales casi blancos, con un punto de fusión de $76-83^\circ\text{C}$.

Etapas 2

3-(2-clorobencilamino)-piperidin-2,6-diona; clorhidrato

Una solución de 0,39 g del producto de la Etapa 1 y 0,71 g de 2-clorobencilamina en 8 ml de N,N-dimetilformamida se agitó a 20°C durante 36 horas. Después de evaporar a

vacío, el residuo aceitoso fue disuelto en 25 ml de metanol, y la solución fue agitada con 1 g de Amberlyst A-21 durante 2 horas. Se separó por filtración, al filtrado se agregaron 2 g de gel de sílice y se concentró a sequedad. La sustancia absorbida fue aplicada sobre una columna cromatográfica y el producto fue eluido con una mezcla de acetato de etilo / ciclohexano (1/2 → 1/1) que contenía 1 % de trietilamina. El residuo que quedó después de la evaporación de las fracciones del producto fue disuelto en 10 ml de metanol y a la solución se agregaron 25 ml de éter dietílico saturado con ácido clorhídrico y 25 ml de éter dietílico. El clorhidrato precipitado fue separado y recristalizado de metanol / éter dietílico. De este modo se obtuvieron 0,24 g (41 % de la teoría) del compuesto del título en la forma de cristales, que fundieron a 217°C con descomposición.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): 2,15 - 2,34 (1H, m); 2,40 - 2,56 (1H, m); 2,60 - 2,80 (2H, m); 4,35 (1H, t, $J = 13,5$ Hz); 4,45 (2H, d, $J = 13,8$ Hz); 7,40 - 7,94 (4H, m).

Ejemplo 2

Aplicando el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa 2, y utilizando las bencilaminas correspondientes, se obtuvieron en forma análoga:

2.1: 3-(2-trifluorometilbencilamino)-piperidin-2,6-diona;
clorhidrato

Punto de fusión: > 250°C (descomposición)

- 2.2: 3-(2,4-dimetoxibencilamino)-piperidin-2,6-diona;
clorhidrato

Punto de fusión: 214°C (descomposición)

- 2.3: 3-(2,6-difluorobencilamino)-piperidin-2,6-diona;
clorhidrato

Punto de fusión: 208-215°C (descomposición)

- 2.4: 3-(2,5-difluorobencilamino)-piperidin-2,6-diona;
clorhidrato

Punto de fusión: 208°C (descomposición)

- 2.5: 3-(3,5-difluorobencilamino)-piperidin-2,6-diona;
clorhidrato

Punto de fusión: 230-236°C (descomposición)

- 2.6: 3-[(naft-1-ilmetil)amino]-piperidin-2,6-diona;
clorhidrato

Punto de fusión: 188°C (descomposición)

- 2.7: 3-(2,3-difluorobencilamino)-piperidin-2,6-diona;
clorhidrato

Punto de fusión: 206-212°C (descomposición)

- 2.8: 3-(4-dimetilaminobencilamino)-piperidin-2,6-diona;
base

- 2.9: 3-(4-nitrobencilamino)-piperidin-2,6-diona;
clorhidrato

2.10: 3-(3-trifluorometilbencilamino)-piperidin-2,6-diona;
clorhidrato

2.11: 3-(3-trifluorometoxibencilamino)-piperidin-2,6-diona;
clorhidrato

Punto de fusión: 199-201°C

2.12: 3-[(naft-2-ilmetil)amino]-piperidin-2,6-diona; base

Punto de fusión: 120-125°C (descomposición)

2.13: 3-(2-cloro-4-fluorobencilamino)-piperidin-2,6-diona;
clorhidrato

Punto de fusión: 241-242°C

2.14: 3-(3-nitrobencilamino)-piperidin-2,6-diona;
clorhidrato

Punto de fusión: a partir de 240°C con
descomposición

2.15: 3-(2-cloro-6-metilbencilamino)-piperidin-2,6-diona;
clorhidrato

Punto de fusión: 238-240°C

2.16: 3-(2-metilbencilamino)-piperidin-2,6-diona;
clorhidrato

Punto de fusión: 235-240°C

2.17: 3-(3,5-diclorobencilamino)-piperidin-2,6-diona;
clorhidrato

Punto de fusión: 234-238°C

- 2.18: 3-[3-fluoro-5-(trifluorometil)-bencilamino]-piperidin-2,6-diona; clorhidrato

Punto de fusión: 241-243°C

- 2.19: 3-(3-fluorobencilamino)-piperidin-2,6-diona; clorhidrato

Punto de fusión: 231-235°C

- 2.20: 3-(3-metilbencilamino)-piperidin-2,6-diona; clorhidrato

Punto de fusión: 240-242°C

- 2.21: 3-(4-trifluorometilbencilamino)-piperidin-2,6-diona; clorhidrato

Punto de fusión: 252-255°C

- 2.22: 3-[4-fluoro-2-(trifluorometil)-bencilamino]-piperidin-2,6-diona; clorhidrato

Punto de fusión: a partir de 241°C con descomposición

- 2.23: 3-(4-fluorobencilamino)-piperidin-2,6-diona; clorhidrato

Punto de fusión: 241-242°C

- 2.24: 3-(4-tert-butilbencilamino)-piperidin-2,6-diona; clorhidrato

Punto de fusión: a partir de 239°C con descomposición

2.25: 3-(3,5-dimetilbencilamino)-piperidin-2,6-diona;
clorhidrato

Punto de fusión: a partir de 226°C con
descomposición

2.26: 3-(3-clorobencilamino)-piperidin-2,6-diona;
clorhidrato

Punto de fusión: 237-238°C

2.27: 3-(4-metoxibencilamino)-piperidin-2,6-diona;
clorhidrato

Punto de fusión: a partir de 227°C con
descomposición

2.28: 3-(2,4-diclorobencilamino)-piperidin-2,6-diona;
clorhidrato

Punto de fusión: 240-242°C

2.29: 3-(2-fluorobencilamino)-piperidin-2,6-diona;
clorhidrato

Punto de fusión: 245-247°C

2.30: 3-(2-bromobencilamino)-piperidin-2,6-diona;
clorhidrato

Punto de fusión: 244-246°C

2.31: 3-[2-fluoro-5-(trifluorometil)-bencilamino]-piperidin-
2,6-diona; clorhidrato

Punto de fusión: a partir de 251°C con
descomposición

2.32: 3-(2,3-diclorobencilamino)-piperidin-2,6-diona;
clorhidrato

Punto de fusión: 246-248°C

2.33: 3-(3,4-diclorobencilamino)-piperidin-2,6-diona;
clorhidrato

Punto de fusión: 252-254°C

2.34: 3-[3,5-bis-(trifluorometil)-bencilamino]-piperidin-
2,6-diona; clorhidrato

Punto de fusión: 263-265°C

2.35: 3-(3-bromobencilamino)-piperidin-2,6-diona;
clorhidrato

Punto de fusión: 229-232°C

2.36: 3-(4-trifluorometoxibencilamino)-piperidin-2,6-diona;
clorhidrato

Punto de fusión: 253-255°C

2.37: 3-(4-clorobencilamino)-piperidin-2,6-diona;
clorhidrato

Punto de fusión: 262-265°C

2.38: 3-(4-metilbencilamino)-piperidin-2,6-diona;
clorhidrato

Punto de fusión: 256°C con descomposición

2.39: 3-(2-etoxibencilamino)-piperidin-2,6-diona;
clorhidrato

Punto de fusión: 208-212°C

2.40: 3-(2,5-diclorobencilamino)-piperidin-2,6-diona;
clorhidrato

Punto de fusión: 242-246°C

2.41: 3-(3-metoxibencilamino)-piperidin-2,6-diona;
clorhidrato

Punto de fusión: 217-219°C

Todos los compuestos enumerados bajo 2.1 a 2.41 se encuentran en la forma del racemato.

Ejemplo 3

3-(3-amino-bencilamino)-piperidin-2,6-diona; clorhidrato

0,56 g del producto del Ejemplo 2.14 en una mezcla de 17 ml de acetato de etilo y 0,85 ml de ácido clorhídrico 6N fueron hidrogenados, a 20°C y una presión de 4 bar, sobre 0,17 g de paladio sobre carbón activado (10 % Pd). Después de la absorción de la cantidad teórica de hidrógeno, el catalizador fue separado por filtración y el filtrado fue concentrado a vacío. Después de la recristalización del residuo de metanol, se obtuvieron 0,25 g (50 % de la teoría) del racemato del compuesto del título, en la forma de cristales ligeramente coloreados que fundieron a 236-239°C.

¹H-NMR (DMSO-d₆): 2,05 - 2,20 (m, 1H); 2,28 - 2,39 (m, 1H); 2,55 - 2,74 (m, 2H); 3,97 - 4,12 (q, 2H); 4,18 - 4,28 (m, 1H); 6,58 - 6,70 (m, 3H); 7,02 - 7,11 (m, 1H).

Ejemplo 4

Aplicando el procedimiento descrito en el Ejemplo 1,

Etapla 2, y utilizando las arilalquilaminas correspondientes, se obtuvieron en forma análoga:

4.1: 3-fenetilamino-piperidin-2,6-diona; clorhidrato

Punto de fusión: a partir de 220°C con descomposición

4.2: 3-[2-(2-clorofenil)-etilamino]-piperidin-2,6-diona; clorhidrato

Punto de fusión: 230°C (descomposición)

4.3: 3-(4-fenilbutilamino)-piperidin-2,6-diona; clorhidrato

Punto de fusión: a partir de 231°C con descomposición

4.4: 3-(N-bencil-N-metilamino)-piperidin-2,6-diona; base

Punto de fusión: 95-115°C

4.5: 3-(metil-naft-1-ilmetilamino)-piperidin-2,6-diona; base

Punto de fusión: 157-162°C

Todos los compuestos enumerados bajo 4.1 a 4.5 se encuentran en la forma del racemato.

4.6: éster metílico del ácido (2S)-[(3S) o (3R)-(2,6-dioxo-piperidin-3-ilamino)]-fenilacético; clorhidrato

Punto de fusión: 200-207°C

4.7: éster metílico del ácido (2R)-[(3S) o (3R)-(2,6-dioxo-piperidin-3-ilamino)]-fenilacético; clorhidrato

Punto de fusión: 171-177°C (descomposición)

4.8: éster metílico del ácido (2S)-[(3R,S)-(2,6-dioxo-
piperidin-3-ilamino)]-3-fenilpropiónico; clorhidrato
(mezcla de diastereómeros)

Punto de fusión: 146-150°C (descomposición)

Ejemplo 5

3-bencilamino-piperidin-2,6-diona

A) Una solución de 0,50 g de 3-amino-piperidin-2,6-diona [K. Fickentscher, Arch. Pharm. 1974, 307, 840-844], 1,5 ml de trietilamina y 0,4 ml de bromuro de bencilo fue agitada durante 20 h a 20°C. Luego se evaporó, el residuo se tomó en 50 ml de solución acuosa de carbonato de potasio (10 % de K₂CO₃) y la solución se extrajo dos veces con 40 ml de acetato de etilo cada vez. Las fases orgánicas se lavaron con 50 ml de agua destilada y 50 ml de solución saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron a vacío. El residuo fue purificado por cromatografía ultrarápida sobre gel de sílice, tomando como eluyente una mezcla de acetato de etilo / ciclohexano (2/1) que contiene 1 % de trietilamina, con lo cual se obtuvieron 0,21 g (26 % de la teoría) del compuesto del título en la forma de un aceite viscoso.

También era posible obtener el compuesto del título como bromhidrato en la forma del S-enantiómero puro por la ruta siguiente:

B) Etapa 1:

Ácido (2S)-(N-bencil-N-benciloxicarbonilamino)-4-carbamoilbutírico

A 0,95 g de ácido (2S)-bencilamino-4-carbamoilbutírico [E. Davidov et al., Isr. J. Chem. 1969, 7, 487-489], disueltos en una solución acuosa de 4 ml de hidróxido de sodio 2 M y 8 ml de bicarbonato de sodio 1 M, se agregaron de a gotas a 20°C bajo agitación durante 2,5 h 0,6 ml del éster bencílico del ácido clorofórmico. Luego se extrajo dos veces con 20 ml de éter dietílico cada vez. La fase acuosa fue acidificada con ácido clorhídrico concentrado a un pH 2-3 y extraída dos veces con 30 ml de acetato de etilo cada vez. Los extractos fueron lavados con agua destilada, secados sobre sulfato de sodio y evaporados en vacío. Después de agregar al residuo aceitoso éter dietílico, precipitaron 0,55 g (37 % de la teoría) del compuesto del título en la forma de cristales incoloros, que fundieron a 98-99°C.

Etapa 2:

(3S)-(N-butil-N-benciloxicarbonilamino)-piperidín-2,6-diona

A una solución de 0,37 g del producto de la Etapa 1 en 2,5 ml de tetrahidrofurano seco se agregó de a gotas una solución de 0,162 g de N,N'-carbonildiimidazol en 3

ml de tetrahidrofurano seco. Se calentó a reflujo durante 3,5 h y luego se agitó todavía durante 3 h a 20°C. Después de la evaporación del solvente en vacío, el aceite remanente fue disuelto en acetato de etilo, y la solución fue lavada sucesivamente con 20 ml cada vez de solución acuosa de bicarbonato de sodio 1 M, solución saturada de cloruro de sodio y agua destilada. Luego se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó a vacío. Quedaron como residuo 0,23 g (65 % de la teoría) del compuesto del título en la forma de cristales que fundieron a 51-52°C.

Etapa 3

(3S)-bencilamino-piperidin-2,6-diona; bromhidrato

La solución de 0,15 g del producto de la Etapa 2 en 3 ml de una solución de ácido bromhídrico en ácido acético (33 % HBr) fue agitada durante 1 h a 20°C. Luego la mezcla de reacción se vertió sobre 50 ml de éter dietílico. El precipitado formado fue separado, lavado con éter dietílico y secado a vacío. Quedaron como residuo 0,08 g (63 % de la teoría) del compuesto del título en la forma de cristales, que fundieron a 228-230°C bajo descomposición.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): 2,01 - 2,43 (m, 2H); 2,60 - 2,80 (m, 2H); 4,20 - 4,45 (m, 3H); 7,40 - 7,60 (m, 5H).

Ejemplo 6

6.1 Ácido 2-[(3S)-(2,6-dioxo-piperidin-3-ilamino)metil]-benzoico; bromhidrato

Etapas 1

Ácido 2-[(1S)-(3-carbamoil-1-carboxipropilamino)metil]-benzoico

A una solución de 1,46 g de L-glutamina en 5 ml de una solución acuosa de hidróxido de sodio 2 M se agregaron una suspensión de 1,65 g de ácido 2-formilbenzoico en 5 ml de etanol y 5 ml de solución de hidróxido de sodio 2 M. Después de agitar la mezcla durante 1 h a 20°C se enfrió a 0°C y se agregaron de a porciones durante 15 min, bajo fuerte agitación, 0,25 g de borohidruro de sodio. Después de 90 min se agregaron otros 0,33 g de ácido 2-formilbenzoico y 0,05 g de borohidruro de sodio. Después de agitar durante 16 h a 20°C, la mezcla de reacción fue acidificada con ácido clorhídrico conc. a pH 2 y enfriada a 0°C. El precipitado formado fue separado, lavado con acetona y secado a vacío. Quedaron como residuo 0,87 g (31 % de la teoría) del compuesto del título en la forma de cristales que fundieron a 132-133°C.

Etapas 2:

Ácido 2-[(1S)-[N-benciloxicarbonil-N-(3-carbamoil-1-carboxipropil)amino]-metil]-benzoico

Aplicando el procedimiento descrito en el Ejemplo 5 B, Etapas 1, se obtuvo en forma análoga, a partir del producto de

la Etapa 1, el compuesto del título en la forma de cristales, que fundieron a 103-104°C con descomposición.

Etapa 3:

Ácido 2-[(3S)-[N-benciloxicarbonil-N-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)amino]-metil]-benzoico

Aplicando el procedimiento descrito en el Ejemplo 5 B, Etapa 2, se obtuvo en forma análoga, a partir del producto de la Etapa 2, el compuesto del título en la forma de cristales, que fundieron a 71-73°C.

Etapa 4:

Ácido 2-[(3S)-(2,6-dioxo-piperidin-3-ilamino)-metil]-benzoico; bromhidrato

Aplicando el procedimiento descrito en el Ejemplo 5 B, Etapa 3, se obtuvo en forma análoga, a partir del producto de la Etapa 3, el compuesto del título en la forma de cristales casi incoloros, que fundieron a 158-161°C.

¹H-NMR (DMSO-d₆): 2,00 - 2,25 (m, 1H); 2,35 - 2,95 (m, 1H); 2,60 - 2,80 (m, 2H); 4,35 - 4,50 (m, 1H); 4,50 - 4,70 (m, 2H); 7,50 - 7,75 (m, 3H); 8,00 - 8,10 (m, 1H).

6.2. Ácido 2-[(3R)-(2,6-dioxo-piperidin-3-ilamino)metil]-benzoico; bromhidrato

Reemplazando en el Ejemplo 6.1, Etapa 1, la L-glutamina por D-glutamina, y aplicando el procedimiento descrito en el Ejemplo 6.1, se obtuvo en forma análoga el compuesto del título en la forma de cristales, que fundieron a 148-152°C.

Ejemplo 7

2-[(3S)-(2,6-dioxo-piperidin-3-ilamino)metil]-N,N-
dietilbenzamida; bromhidrato

Etapas 1:

(3S)-[N-(2-dietilcarbamoilbencil)-N-benciloxicarbonil]amino-
piperidin-2,6-diona

Una solución de 1,00 g del producto del Ejemplo 6.1, Etapa 3, 0,25 g de N-metilmorfolina y 0,46 g de 2-cloro-4,6-dimetoxi-1,3,5-triazina en 7 ml de tetrahidrofurano seco fue agitada durante 1 h a 20°C. Después del agregado de 0,19 g de dietilamina, todavía se siguió agitando durante 7 h. Luego se diluyó con cloroformo a un volumen de 50 ml y se lavó sucesivamente con 25 ml de ácido clorhídrico 0,05 N, 25 ml de solución acuosa de bicarbonato de sodio 1 M y solución saturada de cloruro de sodio. La fase orgánica fue secada sobre sulfato de sodio y evaporada a vacío. Después de la purificación del residuo por cromatografía ultrarápida sobre gel de sílice, tomando como eluyente acetato de etilo / ciclohexano (9/1), se obtuvieron 0,36 g (32 % de la teoría) del compuesto del título en la forma de cristales, que fundieron a 65-66°C.

Etapas 2:

2-[(3S)-(2,6-dioxo-piperidin-3-ilamino)metil]-N,N-
dietilbenzamida; bromhidrato

0,30 g del producto de la Etapa 1 se hicieron reaccionar

según lo descrito en el Ejemplo 5 B, Etapa 3, con 3 ml de una solución de ácido bromhídrico en ácido acético (33 % HBr). Después de una elaboración también análoga y una purificación por recristalización de metanol / éter dietílico, se obtuvieron 0,175 g (66 % de la teoría) del compuesto del título en la forma de cristales, que fundieron a 119-120°C.

¹H-NMR (DMSO-d₆): 1,06 (t, J = 7,5 Hz, 3H); 1,21 (t, J = 6,9 Hz, 3H); 2,04 - 2,24 (m, 1H); 2,28 - 2,46 (m, 2H); 2,58 - 2,80 (m, 2H); 3,19 (dd, 2H); 3,51 (dd, 2H); 4,24 (s, 2H); 4,25 - 4,40 (m, 1H); 7,44 (d, 1H); 7,48 - 7,66 (m, 2H); 7,72 (d, 1H).

Ejemplo 8

Reemplazando la dietilamina en el Ejemplo 7, Etapa 1, por otras aminas, amoníaco o hidrazina, y aplicando los procedimientos adicionales descritos en el Ejemplo 7, se obtuvieron de forma análoga:

8.1: (3S)-[(2-morfolin-4-carbonil)bencilamino]-piperidin-2,6-diona; bromhidrato

Punto de fusión: 133-135°C

8.2: éster metílico del ácido {2-[(3S)-(2,6-dioxo-piperidin-3-ilamino)metil]-benzoilamino}-acético; bromhidrato

Punto de fusión: 121-123°C

8.3: 2-[(3S)-(2,6-dioxo-piperidin-3-ilamino)metil]-
benzamida; bromhidrato

Punto de fusión: 155-156°C (descomposición)

8.4: 2-[(3S)-(2,6-dioxo-piperidin-3-ilamino)metil]-N-
etilbenzamida; bromhidrato

Punto de fusión: 144-146°C

8.5: (3S)-[(2-pirrolidin-1-carbonil)bencilamino]-piperidin-
2,6-diona; bromhidrato

Punto de fusión: 136-138°C

8.6: hidrazida del ácido 2-[(3S)-(2,6-dioxo-piperidin-3-
ilamino)metil]-benzoico; bromhidrato

Punto de fusión: 241-242°C

8.7: 2-[(3S)-(2,6-dioxo-piperidin-3-ilamino)metil]-N-
fenilbenzamida; bromhidrato

Punto de fusión: 136-138°C

8.8: éster metílico del ácido (2R)-{(3S)-2-[(2,6-dioxo-
piperidin-3-ilamino)metil]-benzoilamino}-fenilacético;
bromhidrato

Punto de fusión: 149-151°C

8.9: éster metílico del ácido (2S)-{(3S)-2-[(2,6-dioxo-
piperidin-3-ilamino)metil]-benzoilamino}-fenilacético;
bromhidrato

Punto de fusión: 181-182°C

8.10: 2-[(3R)-(2,6-dioxo-piperidin-3-ilamino)metil]-N-fenilbenzamida; bromhidrato

Punto de fusión: 168-171°C

8.11: 2-[(3R)-(2,6-dioxo-piperidin-3-ilamino)metil]-N,N-dietil-benzamida; bromhidrato

Punto de fusión: 128-132°C

8.12: 2-[(3R)-(2,6-dioxo-piperidin-3-ilamino)metil]-benzamida; bromhidrato

Punto de fusión: 232-233°C

Ejemplo 9

9.1: éster metílico del ácido 2-[(3S)-(2,6-dioxo-piperidin-3-ilamino)-metil]-benzoico; bromhidrato

Etapas 1:

Éster metílico del ácido 2-[(3S)-[N-benciloxicarbonil-N-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)amino]-metil]-benzoico

Una mezcla de 0,60 g del producto del Ejemplo 6.1, Etapa 3, y 0,25 g de N,N'-carbonildiimidazol en 5 ml de tetrahidrofurano seco fue agitada durante 1,5 h a 20°C. Luego se agregaron 64 µl de metanol y se siguió agitando durante otras 40 h a 20°C. Después de la evaporación del solvente, el residuo fue tomado en 80 ml de cloroformo, y la solución fue lavada con solución de bicarbonato de sodio 1 M y agua destilada. Se secó sobre sulfato de sodio y se concentró en vacío. Después de una purificación del residuo por cromatografía de columna sobre gel de sílice, tomando como

eluyente cloroformo/acetona (94/6), se obtuvieron 0,32 g (51 % de la teoría) del compuesto del título en la forma de un aceite viscoso.

Etapas 2:

Éster metílico del ácido 2-[(3S)-(2,6-dioxo-piperidin-3-ilamino)-metil]-benzoico; bromhidrato

Por el desdoblamiento del grupo protector benciloxycarbonilo en el producto de la Etapa 1 del modo descrito en el Ejemplo 5 B, Etapa 3, se obtuvo de forma análoga el compuesto del título en la forma de cristales, que fundieron a 187°C.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): 2,07 - 2,30 (m, 1H); 2,30 - 2,48 (m, 1H); 2,60 - 2,85 (m, 2H); 3,90 (s, 3H); 4,40 - 4,70 (m, 3H); 7,58 - 7,78 (m, 3H); 8,05 (d, $J = 8$ Hz, 1H).

9.2: éster bencílico del ácido 2-[(3S)-(2,6-dioxo-piperidin-3-ilamino)-metil]-benzoico; bromhidrato

Reemplazando en el Ejemplo 9.1 metanol por alcohol bencílico y aplicando el procedimiento ahí descrito, se obtuvo en forma análoga el compuesto del título en la forma de cristales blancos, que fundieron a 175-177°C.

Ejemplo 10

3-fenilaminometil-piperidin-2,6-diona

A una solución de 1,25 g de 3-metilen-piperidin-2,6-diona [M.J. Wanner y G.-J. Koomen, Tetrahedron Lett. 1992, 33, 1513-1516] en 100 ml de acetonitrilo se agregaron 30 ml

de trietilamina absoluta y 2,75 ml de anilina recientemente destilada, y la mezcla se agitó durante 16 h a 80°C. Después del enfriamiento se agregaron 10 g de gel de sílice y se concentró a vacío. El residuo fue purificado por cromatografía ultrarápida sobre gel de sílice, tomando como eluyente éter tert-butilmetílico / ciclohexanona (2/1). Se obtuvieron 1,87 g (86 % de la teoría) del compuesto del título en la forma de cristales, que fundieron a 137°C.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1,84 - 1,99 (m, 1H); 2,08 - 2,17 (m, 1H); 2,49 - 2,64 (m, 1H); 2,73 - 2,83 (m, 2H); 3,41 - 3,50 (m, 1H); 3,60 - 3,70 (m, 1H); 6,64 - 6,80 (m, 3H); 7,17 - 7,29 (m, 2H).

Ejemplo 11

Reemplazando en el Ejemplo 10 la anilina por otras aminas y aplicando el procedimiento ahí descrito, utilizando en caso dado en vez del sistema de solventes acetonitrilo/trietilamina también la mezcla toluol/diisopropil-etilamina a una temperatura de reacción de 110°C, se pudieron obtener en forma análoga:

11.1: 3-[(4-bromo-fenilamino)metil]-piperidín-2,6-diona

Punto de fusión: 149-150°C

11.2: 3-[(3-trifluorometil-fenilamino)metil]-piperidín-2,6-diona

Punto de fusión: 135-138°C

11.3: 3-(naft-1-ilaminometil)-piperidin-2,6-diona

Punto de fusión: 145-148°C

11.4: 3-(bifenil-4-ilaminometil)-piperidin-2,6-diona

Punto de fusión: 135-138°C

11.5: 3-[(3-metoxi-fenilamino)metil]-piperidin-2,6-diona

Viscoso

11.6: 3-[(4-tritil-fenilamino)metil]-piperidin-2,6-diona

Punto de fusión: 221-225°C

11.7: éster etílico del ácido 3-[(2,6-dioxo-piperidin-3-ilmetil)amino]-benzoico

Viscoso

11.8: 3-(bencilamino-metil)-piperidin-2,6-diona

Viscoso

11.9: 3-[(3-acetil-fenilamino)metil]-piperidin-2,6-diona

Punto de fusión: 129-132°C

11.10: 3-[(N-metil-N-fenilamino)metil]-piperidin-2,6-diona

Punto de fusión: 132-134°C

11.11: 3-[[naft-1-ilmetil)amino]-metil]-piperidin-2,6-diona

Viscoso

11.12: 3-[(2-metoxi-fenilamino)metil]-piperidin-2,6-diona

Viscoso

11.13: 3-[(4-metoxi-fenilamino)metil]-piperidin-2,6-diona

Punto de fusión: 131-134°C

11.14: éster metílico del ácido (2S)-[(2,6-dioxo-piperidin-3-

ilmetil)amino]-3-fenilpropiónico

Viscoso

11.15: 2-[(2,6-dioxo-piperidin-3-ilmetil)amino]-benzamida

Punto de fusión: 203-206°C

11.16: 3-[(4-acetil-fenilamino)metil]-piperidin-2,6-diona

Punto de fusión: 160°C

11.17: 3-[(3-benzoil-fenilamino)metil]-piperidin-2,6-diona

Punto de fusión: 152-158°C

11.18: éster metílico del ácido 4-[(2,6-dioxo-piperidin-3-ilmetil)amino]-benzoico

Punto de fusión: 142-144°C

Ejemplo 12

3-[(2-hidroximetil-fenilamino)metil]-piperidin-2,6-diona

Etapas 1:

3-[(2-(tert-butil-dimetil-silaniloximetil)fenilamino)-metil]-piperidin-2,6-diona

Reemplazando en el Ejemplo 10 la anilina por 2-(tert-butil-dimetil-silaniloximetil)fenilamina y aplicando el procedimiento ahí descrito, se obtuvo el compuesto del título en la forma de cristales blancos, que fundieron a 85-87°C.

Etapas 2:

3-[(2-hidroximetil-fenilamino)metil]-piperidin-2,6-diona

A una solución de 0,20 g del producto de la Etapa 1 en 5 ml de tetrahidrofurano se agregaron 5 ml de una solución 1 M del trihidrato del fluoruro de tetrabutilamonio en

tetrahidrofurano. Se agitó durante 3 h a 20°C, se evaporó en vacío y se purificó el residuo por cromatografía ultrarápida sobre gel de sílice, tomando como eluyente acetato de etilo. De este modo se obtuvieron 0,12 g (85 % de la teoría) del compuesto del título en la forma de un aceite amarillento.

Ejemplo 13

Reemplazando en el Ejemplo 10 la anilina por tiofenoles o mercaptanos y aplicando el procedimiento ahí descrito, se obtuvieron en forma análoga:

13.1: 3-fenilsulfanilmetil-piperidin-2,6-diona

Punto de fusión: 98°C

13.2: 3-fenetilsulfanilmetil-piperidin-2,6-diona

Punto de fusión: 78°C

13.3: éster metílico del ácido 2-(2,6-dioxo-piperidin-3-ilmetilsulfanil)-benzoico

Punto de fusión: 142-144°C

13.4: 3-bencilsulfanilmetil-piperidin-2,6-diona

Punto de fusión: 105-107°C

13.5: 3-(3-amino-fenilsulfanilmetil)-piperidin-2,6-diona

Punto de fusión: 133-135°C

13.6: éster metílico del ácido 2-(2,6-dioxo-piperidin-3-ilmetilsulfanil)-6-nitro-benzoico

Punto de fusión: 147-150°C

Ejemplo 14

Éster metílico del ácido 2-amino-6-(2,6-dioxo-piperidin-3-

ilmetilsulfanil)-benzoico

El compuesto del título fue obtenido por la hidrogenación catalítica del producto del Ejemplo 13.6 sobre paladio sobre carbón activado (10 % Pd) bajo las condiciones descritas en el Ejemplo 3.

Punto de fusión: 164-167°C

Ejemplo 153-fenilsulfanilmetil-1-piperidin-1-ilmetil-piperidin-2,6-diona

A una solución de 1,20 g del producto del Ejemplo 13.1 en 30 ml de etanol se agregaron 0,52 ml de una solución acuosa de formaldehído (35 %) y 0,43 ml de piperidina. Después de calentar la mezcla durante 1 hora a reflujo se evaporó en vacío. El residuo fue tomado en acetato de etilo y a la solución se agregó N-hexano hasta la formación de un precipitado cristalino. Este fue separado y secado en vacío. De este modo se obtuvieron 1,23 g (74 % de la teoría) del compuesto del título, que tuvieron un punto de fusión de 63-66°C.

¹H-NMR (DMSO-d₆): 1,37 - 1,47 (m, 6H); 1,72 - 1,88 (m, 1H); 2,08 - 2,16 (m, 1H); 2,21 - 2,33 (m, 4H); 2,49 - 2,57 (m, 1H); 2,70 - 2,82 (m, 1H); 3,07 - 3,18 (m, 1H); 3,28 - 3,33 (m, 1H); 3,47 - 3,56 (m, 1H); 4,56 - 4,69 (m, 2H); 7,17 - 7,25 (m, 1H); 7,28 - 7,39 (m, 4H).

Estimulación de monocitos humanos con lipopolisacárido para la secreción de IL-12

Se aislaron monocitos de células mononucleares de la sangre periférica (PBMC = peripheric blood mononuclear cells) obtenidas a partir de sangre entera heparinizada por medio de una centrifugación con gradiente de densidad según Ficoll. Con este fin, las PBMC fueron incubadas con un anticuerpo monoclonal dirigido contra la molécula superficial CD14 específica para monocitos y al cual están acopladas microperlas superparamagnéticas (Miltenyi Biotech, Bergisch Gladbach). Para la selección positiva de los monocitos marcados de la mezcla celular de las PBMC, la suspensión celular total fue aplicada sobre una columna con matriz de soporte ferromagnética y la columna fue colocada en un campo magnético. De este modo, las células cargadas con microperlas fueron ligadas a la matriz de soporte, mientras que las células no marcadas pasaron por la columna y fueron desechadas. Una vez sacada la matriz del campo magnético, se eluyeron las células cargadas con anticuerpos por un enjuague con buffer de la columna ahora desmagnetizada. La pureza de la población de monocitos CD14-positiva así obtenida era de aproximadamente 95 a 98 %. Estos monocitos fueron incubados a una densidad de 10^6 células / ml de medio de cultivo (RPMI, suplementado con 10 % de suero de ternera fetal) con las sustancias de ensayo disueltas en DMSO durante 1 hora a 37°C

y 5 % CO₂. A continuación se agregaron 20 µg/ml LPS de E. coli. Después de 24 horas se tomaron sobrenadantes libres de células y se ensayaron por el contenido de IL-12.

Se determinó la concentración de IL-12 en los sobrenadantes del cultivo celular por medio de ELISAs Sandwich, utilizando dos anticuerpos monoclonales anti-IL-12 (Biosource Europe, Fleurus, Bélgica). También se incluyó una curva estándar de referencia con IL-12 humana. El límite de detección de los ELISAs de IL-12 era de 10 pg/ml.

Tabla 1. Influencia de las sustancias de ensayo sobre la producción de IL-12 por monocitos activados con LPS.

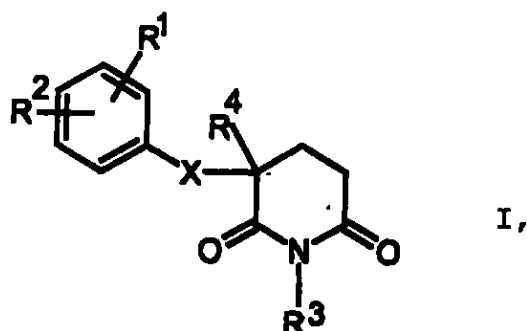
Ejemplo N°	Inhibición de la producción de IL-12	
	Máxima (%)	IC50 (µg/ml)
6.1	85	1,0
6.2	75	1,0
9.1	90	0,1
9.2		
8.3	90	0,15
8.12	84	1,0
7	90	1,5
8.11	90	0,2
8.1	90	1,8
8.5	80	2,0
8.4	80	0,9

Ejemplo N°	Inhibición de la producción de IL-12	
	Máxima (%)	IC50 (µg/ml)
8.7	55	0,7
8.10	50	-
8.6	90	0,04
8.2	70	1,8
13.3	50	6,0
13.6	57	3,0

Los resultados representados en la Tabla 1 muestran que las glutarimidas sustituidas tienen actividad inmunomodulatoria. Inhiben la síntesis de IL-12 por monocitos activados con LPS de un modo potente.

REIVINDICACIONES

1. Glutarimidas sustituidas, caracterizadas por la fórmula general I



en la cual

X significa un grupo de fórmula $(CH_2)_n-(CR^8R^9)_p-Z-(CR^8R^9)_m$;

Z representa un átomo de azufre o de oxígeno, el grupo SO o SO₂, el radical NR⁸ (en caso dado en la forma del óxido de N) o un grupo CR⁸R⁹;

m y p representan 0 ó 1;

n representa 0, 1, 2 ó 3;

en donde m, n y p no pueden ser simultáneamente 0;

R¹ y R² son iguales o diferentes y representan

un grupo carboxilo, un grupo éster de 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 (en caso dado sustituido con el radical COOR⁵ y/o un grupo fenilo), un grupo cicloalquilo C₃ a C₇ o un radical fenilo o bencilo; o

un grupo amida de fórmula CONR^6R^7 , en el cual R^6 y R^7 son iguales o diferentes y representan hidrógeno, un grupo alquilo (de cadena recta o ramificada) con 1 a 6 átomos de C (en caso dado sustituido con el radical COOR^5 y/o un grupo fenilo), el radical alquilo, el radical fenilo o, conjuntamente con el átomo de N, el grupo hidrazida, el anillo pirrolidina, piperidina, hexametilenimina, morfolina, tiomorfolina, piperazina o N-metilpiperazina; o

hidrógeno, bromo, cloro, flúor, un grupo mono-, di- o trifluorometilo, tritilo, hidroxilo, hidroximetilo, trifluorometoxi, nitro, amino (en caso dado sustituido con el radical $\text{CH}(=\text{O})$ o COR^5 o un grupo alquilsulfonilo) o dimetilamino, un radical alquilo o alcoxi (de cadena recta o ramificada) con 1 a 6 átomos de C, un radical amidina de fórmula $\text{NH}-\text{CH}(=\text{NH})$ o $\text{NH}-\text{C}(=\text{NH})\text{R}^5$, un radical fenilo o un anillo de benceno unido por condensación (sustituido en caso dado con los átomos o grupos arriba mencionados);

con la condición de que cuando $\text{Z} = \text{CR}^8\text{R}^9$, entonces R^1 y R^2 no pueden representar simultáneamente hidrógeno, y cuando $\text{Z} = \text{S}$ y $m = 0$, entonces R^1 y R^2 no pueden representar el grupo metoxi;

R^3 representa hidrógeno, el radical hidroxilo o un grupo de fórmula $\text{CH}_2-\text{NR}^6\text{R}^7$, en la cual R^6 y R^7 son los arriba definidos;

R^4 representa hidrógeno, un grupo alquilo C_1 a C_3 , un

átomo de flúor, el grupo difluoro- o trifluorometilo;

R^8 representa hidrógeno, un grupo alquilo con 1 a 4 átomos de C (de cadena recta o ramificada), el radical bencilo o fenetilo (en caso dado sustituido con los átomos o grupos previamente mencionados); y

R^9 tiene el mismo significado de R^8 y representa el grupo éster de fórmula $COOR^5$, el radical fenilo, el grupo hidroxilo o un radical alcoxi (de cadena recta o ramificada) con 1 a 4 átomos de C, un átomo de flúor o cloro, o el grupo trifluorometilo;

y sus enantiómeros, mezclas de enantiómeros, racematos, diastereómeros o mezclas de diastereómeros en la forma de sus bases o sales de ácidos fisiológicamente aceptables.

2. Glutarimidas sustituidas de la fórmula general I, de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizadas porque X representa los grupos CH_2-N y $S-CH_2$, R^1 representa el grupo carboxilo, un grupo éster de fórmula $COOR^5$ como arriba definido, un grupo acilo de fórmula COR^5 como arriba definido o un grupo amido de fórmula $CONR^6R^7$, en la cual R^6 y R^7 son iguales o diferentes y representan hidrógeno, un grupo alquilo (de cadena recta o ramificada) con 1 a 6 átomos de C (en caso dado sustituido como arriba definido), el resto fenilo o, conjuntamente con el átomo de nitrógeno, el grupo hidrazida, el anillo pirrolidina o morfolina; R^2 representa hidrógeno, el grupo nitro o amino; R^3 representa hidrógeno y

R⁴ representa hidrógeno, metilo o flúor.

3. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizados por ser:

ácido 2-[(3S)-(2,6-dioxo-piperidin-3-ilamino)metil]-benzoico;

ácido 2-[(3R)-(2,6-dioxo-piperidin-3-ilamino)metil]-benzoico;

2-[(3S)-(2,6-dioxo-piperidin-3-ilamino)metil]-N,N-dietilbenzamida;

(3S)-[(2-morfolin-4-carbonil)bencilamino]-piperidin-2,6-diona;

éster metílico del ácido {2-[(3S)-(2,6-dioxo-piperidin-3-ilamino)metil]benzoilamino}-acético;

2-[(3S)-(2,6-dioxo-piperidin-3-ilamino)metil]-benzamida;

2-[(3S)-(2,6-dioxo-piperidin-3-ilamino)metil]-N-etilbenzamida;

(3S)-[(2-pirrolidin-1-carbonil)bencilamino]-piperidin-2,6-diona;

hidrazida del ácido 2-[(3S)-(2,6-dioxo-piperidin-3-ilamino)metil]-benzoico;

2-[(3S)-(2,6-dioxo-piperidin-3-ilamino)metil]-N-fenilbenzamida;

2-[(3R)-(2,6-dioxo-piperidin-3-ilamino)metil]-N-fenilbenzamida;

2-[(3R)-(2,6-dioxo-piperidin-3-ilamino)metil]-N,N-dietilbenzamida;

2-[(3R)-(2,6-dioxo-piperidin-3-ilamino)metil]-benzamida;

éster metílico del ácido 2-[(3S)-(2,6-dioxo-piperidin-3-ilamino)metil]-benzoico;

éster bencílico del ácido 2-[(3S)-(2,6-dioxo-piperidin-3-ilamino)metil]-benzoico;

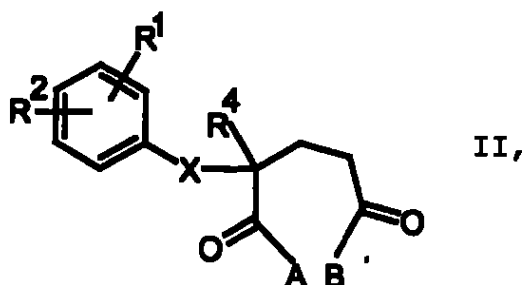
éster metílico del ácido 2-(2,6-dioxo-piperidin-3-ilmetilsulfanil)-benzoico;

éster metílico del ácido 2-(2,6-dioxo-piperidin-3-ilmetilsulfanil)-6-nitro-benzoico.

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

5. Un medicamento de acuerdo con la reivindicación 2, caracterizado porque tiene una actividad inmunomodulatoria y/o es útil para el tratamiento de angiopatías y/o enfermedades hematológicas/oncológicas.

6. Un procedimiento para la preparación de glutarimidas sustituidas de fórmula general I de acuerdo con la reivindicación 1, fórmula en la cual R^3 representa hidrógeno o el radical hidroxil, caracterizado porque derivados del ácido glutárico de fórmula general II

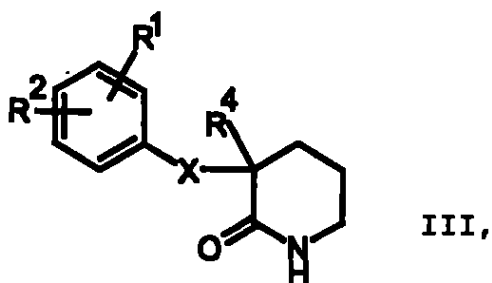


en la cual X, R¹, R² y R⁴ tienen los mismos significados arriba mencionados,

cuando A representa OH y B representa NH₂ o NHOH, o inversamente, cuando A representa NH₂ o NHOH y B representa OH, son ciclizados en presencia de reactivos activadores, preferentemente carbonildiimidazol, o

cuando A y B representan OH, son calentados en acetanhidrido, y los anhídridos obtenidos por el cierre del anillo son transformados por calentamiento adicional con urea u otra fuente de nitrógeno, para formar compuestos de fórmula I con R³ = H.

7. Un procedimiento para la preparación de glutarimidas sustituidas de fórmula general I de acuerdo con la reivindicación 1, fórmula en la cual R³ = H, caracterizado porque lactamas de fórmula general III



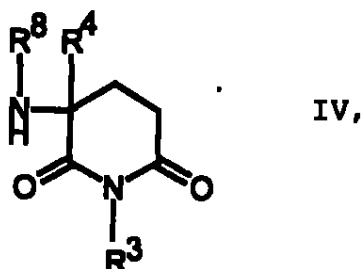
en la cual R^1 , R^2 , R^4 y X tienen los mismos significados arriba indicados, son oxidadas a la imida correspondiente, preferentemente con ácido m-cloro-perbenzoico u óxido de rutenio (IV) / periodato de sodio.

8. Un procedimiento para la preparación de glutarimidas sustituidas de fórmula general I de acuerdo con la reivindicación 1, fórmula 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 solución acuosa de paraformaldehído y una amina secundaria de fórmula HNR^6R^7 , en donde R^6 y R^7 son los arriba definidos.

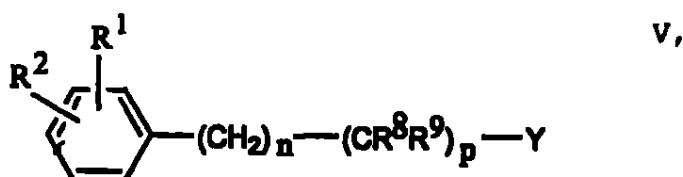
9. Un procedimiento para la preparación de glutarimidas sustituidas de fórmula general I de acuerdo con la reivindicación 1, fórmula en la cual R^4 significa un grupo alquilo C_1 a C_3 , un átomo de flúor, un grupo difluoro- o trifluorometilo, caracterizado porque en compuestos de fórmula I con $R^4 = H$, este átomo de 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.

10. Un procedimiento para la preparación de glutarimidas sustituidas de fórmula general I de acuerdo con la reivindicación 1, fórmula en la cual en el grupo X $m=0$ y

$Z=NR^8$, teniendo R^8 , n y p los mismos significados arriba indicados, caracterizado porque α -aminoglutarimidas de fórmula general IV

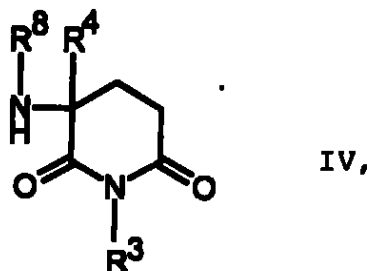
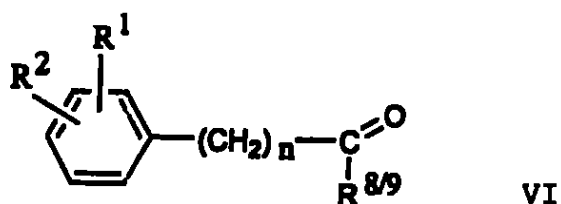


en la cual R^3 , R^4 y R^8 tienen los mismos significados arriba indicados, son alquiladas con compuestos de fórmula general V



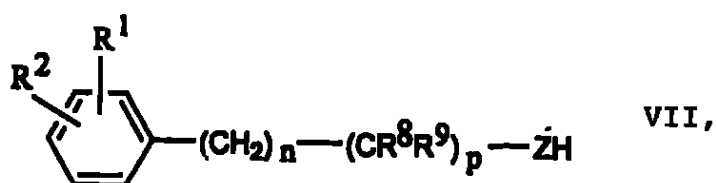
en la cual R^1 , R^2 , R^8 , R^9 , n y p tienen los mismos significados arriba indicados e Y representa un átomo de cloro, bromo o iodo, o el radical toluol-4-sulfonato.

11. Un procedimiento para la preparación de glutarimidas sustituidas de fórmula general I de acuerdo con la reivindicación 1, fórmula en la cual para el grupo X $p=1$ y R^8 ó R^9 es hidrógeno, caracterizado porque las glutarimidas son preparadas por aminación reductiva a partir de compuestos de las fórmulas generales VI y IV

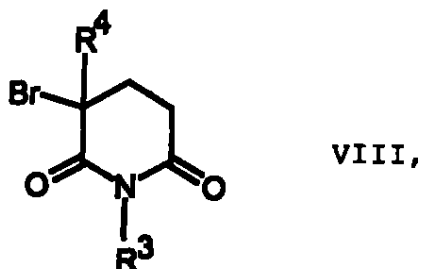


en las cuales R^1 , R^2 , R^4 , R^8 , R^9 y n tienen los mismos significados arriba indicados y R^3 representa hidrógeno o el grupo hidroxilo, utilizándose como medio de reducción preferentemente borohidruro de sodio, triacetoxiborohidruro de sodio, cianoborohidruro de sodio, el complejo borano-piridina o hidrógeno activado catalíticamente.

12. Un procedimiento para la preparación de glutarimidas sustituidas de fórmula general I de acuerdo con la reivindicación 1, fórmula en la cual para el grupo X $m=0$ y Z representa O , S ó NR^8 , y R^8 , n y p son los arriba definidos, caracterizado porque un compuesto de fórmula general VII

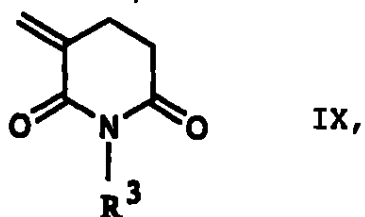


en la cual R^1 y R^2 tienen los mismos significados arriba indicados, es alquilado con α -bromoglutarimidias de fórmula general VIII



en la cual R^3 y R^4 son los arriba definidos.

13. Un procedimiento para la preparación de glutarimidias sustituidas de fórmula general I de acuerdo con la reivindicación 1, fórmula en la cual $R^4 = H$ y, en el grupo X, n y p son los arriba definidos, m representa 1, Z representa O, S ó NR^8 , y en el grupo CR^8R^9 al menos uno de los radicales R^8 ó R^9 representa hidrógeno, caracterizado porque un compuesto de fórmula general VII es adicionado a una 3-metilenglutarimida de fórmula general IX



efectuándose la reacción preferentemente en solventes como acetonitrilo o toluol, con el agregado de aminas terciarias

como trietilamina o diisopropiletilamina, a temperaturas de 80-110°C.

14. Un procedimiento para la preparación de glutarimidas sustituidas de fórmula general I de acuerdo con la reivindicación 1, fórmula en la cual R^1 y/o R^2 representan un grupo amino, caracterizado porque las glutarimidas sustituidas son obtenidas por la reducción de compuestos de fórmula I con R^1 y/o $R^2 = NO_2$, efectuándose la reducción o por medio de hidrógeno catalíticamente activado en solventes orgánicos como acetato de etilo que contienen ácidos, utilizando preferentemente catalizadores de paladio, o por medio de metales como estaño o hierro en solución ácida.

15. Un procedimiento para la preparación de glutarimidas sustituidas de fórmula general I de acuerdo con la reivindicación 1, fórmula en la cual Z en el grupo X representa SO ó SO_2 , caracterizado porque las glutarimidas sustituidas son obtenidas por la oxidación en etapas del tioéter correspondiente ($Z = S$) de modo que se utiliza como medio de oxidación peróxido de hidrógeno en solución acética, ácido m-clorobenzoico, hidroperóxido de tert-butilo u oxonio, utilizándose este último preferentemente para la preparación de sulfonas ($Z = SO_2$), o, alternativamente, la oxidación a sulfóxidos ($Z = SO$) es realizada en forma asimétrica utilizando el sistema Sharpless o el reactivo de Davis o por medio de métodos enzimáticos.

16. Un procedimiento para la preparación de glutarimidas sustituidas de fórmula general I de acuerdo con la reivindicación 1, fórmula en la cual Z en el grupo X representa el radical NR^8 , caracterizado porque este radical es transformado en el N-óxido correspondiente, utilizándose preferentemente peróxido de hidrógeno como agente de oxidación.

17. Uso de una glutarimida sustituida de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque la glutarimida sustituida es utilizada para la fabricación de un medicamento.

18. Uso para la fabricación de un medicamento de acuerdo con la reivindicación 17, caracterizado porque el medicamento tiene una acción inmunomoduladora.

19. Uso para la fabricación de un medicamento de acuerdo con la reivindicación 17, caracterizado porque el medicamento es para el tratamiento de angiopatías.

20. Uso para la fabricación de un medicamento de acuerdo con la reivindicación 17, caracterizado porque el medicamento es para el tratamiento de enfermedades hematológicas/oncológicas.

NOTA: se retiró el folio
63 y 64 correspondiente
al extracto para pu-
blicación.

202046

13-XI-2002

Fotos 65 y 66

targetas

65

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE

PATENTE DE INVENCION ☒MODELO DE UTILIDAD ☐

- Indicación de que se solicita la concesión de una patente ☒
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☒
- Descripción de la invención (5) ☒
- Dibujos de ser estos pertinentes ☒
- Comprobante de Pago de las tasas establecidas (2) ☒

COMPLETA ☒INCOMPLETA ☐DISEÑO INDUSTRIAL ☐

- Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial. ☐
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud. ☐
- Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño. ☐
- Comprobante de pago de las tasas establecidas. ☐

COMPLETA ☐INCOMPLETA ☐ESQUEMA DE TRAZADO ☐

- Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de trazado. ☐
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud. ☐
- Representación gráfica del esquema de trazado ☐
- Comprobante de pago de las tasas establecidas. ☐

COMPLETA ☐INCOMPLETA ☐

Firma Responsable

Fecha: _____



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Fecha: 27 de Marzo del 2001.

Desde fecha 18 de septiembre de 1998,
del folio 100.238 al folio 100.245 del
libro de Protocolo N° 348 , obra el
documento N° 18.684 conferido por
GRUNENTHAL GmbH

_____domiciliado(a) en Aachen -
Alemania

_____ al doctor JOSE LLOREDA
CAMACHO y/o JOSE ANTONIO LLOREDA y/o AURA
DUEÑAS RODRIGUEZ y/o GUSTAVO TAMAYO y/o
ANGELA MARIA RESTREPO.

Representante en Santafé de Bogotá D.C. Los mismos.

Facultad para desistir y sustituir si.

Revisado_____.

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5, 7 y 10
Conmutador: 382 0840
Fax: 382 2695
E-mail: Info@slc.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia



65

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

2020
Bogotá, D.C.

Doctor
JOSE ANTONIO LLOREDA
Representante

REFERENCIA:	Radicación No.	01-3816
	Trámite	002
	Evento	001
	Actuación	430
	Oficio No.	0982
	Folios	001

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica que:

- Debe allegar copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente otorgado por el inventor al solicitante o a su causante (art. 28-k, Dec 486/2000).
- Debe allegar comprobante de pago por exceso de 150 palabras del extracto de publicación.

En cumplimiento del artículo 39 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le requiere para que dentro del término de dos (2) meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el artículo 8 de la Resolución Reglamentaria No. 210 del 15 de enero del 2001.

ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones

29 MAR. 2001

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha _____.

Se recuerda al interesado que debe presentar, dentro de los dieciséis meses siguientes contados a partir de la fecha de presentación de la solicitud cuya prioridad se invoca, copia de la misma certificada por la autoridad que la expidió, un certificado de la fecha de presentación y, en los casos en que haya lugar, la traducción simple del capítulo reivindicatorio. El incumplimiento de este plazo, acarreará la pérdida de la prioridad invocada.

202027/202022

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5, 7 y 10
Conmutador: 382 0840
Fax: 382 2695
E-mail: Info@sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia