



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de Propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

PCT

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

04-56170

21. EXPEDIENTE No.

54. TITULO "PIPERIDIN-2,6-DIONA SUSTITUIDA CON
HETEROCICLO EN LA POSICION 3"

51. CLASIFICACION INTERNACIONAL A61K31/45; A61P37/00

71. SOLICITANTE GRÜNENTHAL GMBH.

DOMICILIO AACHEN, ALEMANIA.

74. APODERADO HUMBERTO RUBIO CAMACHO

22. BOGOTA, D.C., JUNIO 16, 2004.

(SS)

PETTORIO

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

SOLICITUD DE:

☒ Patente de Invención ☐ Patente de Modelo de Utilidad
☐ Capítulo I ☒ Capítulo II

SOLICITANTE
(71)
Nombre: **GRÜNENTHAL GMBH**
Dirección: **Zieglerstrasse 6, 52078**
Teléfono: **3132408** Fax: **3131647**
E-mail:
Domicilio: **AACHEN, ALEMANIA**
Lugar de constitución: **AACHEN, ALEMANIA**

IDENTIFICACIÓN
C.C. ☐ NIT ☐
C.E. ☐ OTRO ☐
Número

REPRESENTANTE
(74)
Nombre: **HUMBERTO RUBIO CAMACHO**
Dirección: **Carrera 7 No. 74 - 64, Of. 506**
Teléfono: **3132408** Fax: **3131647**
E-mail:

IDENTIFICACIÓN
C.C. ☒ NIT ☐
C.E. ☐ OTRO ☐
No. 17182.082 T.P. 50.007 CSJ

INVENTOR(ES):
(72)
Nombre: **Helmut BUSCHMANN, Stefanie FROSCHE**
Thomas GERHARD, Oswald ZIMMER,
Fritz THEIL
Dirección:
Teléfono: **3132408** Fax: **3131647**
Domicilio: **ESPAÑA, ALEMANIA**

IDENTIFICACIÓN
C.C. ☐ NIT ☐
C.E. ☐ OTRO ☐
E-mail:

PCT (86)

Solicitud Internacional No. **PCT/EP02/14447** Fecha **10 DE DICIEMBRE DE 2002**
Publicación Internacional No. **WO 03/053956** Fecha **03 DE JULIO DE 2003**

TÍTULO (54) "PIPERIDIN-2,6-DIONA SUSTITUIDA CON HETEROCICLO EN LA POSICIÓN 3"

Clasificación Internacional (51) **A61K31/45, A61P37/00**

Prioridad	(83) País de origen	(82) Fecha	(81) Número	de
SI ☒ NO ☐	ALEMANIA	21 DE DICIEMBRE DE 2001	101 63 595.8	

Comprobante de pago No. **04 - 18,009** Fecha: **4 DE MARZO DE 2004**

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- ☐ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica
- ☒ Poderes, si fuere el caso. *REPODA EO EL EXP. NO. 02-094. 199.*
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones
- ☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- ☐ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- ☐ Arte final 12 x 12
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- ☐ Otros

(11) Figura característica:

(12)

HUMBERTO RUBIO CAMACHO

FIRMA



C.C.

17'192.062 de Bogotá

T.P.

50.007 Consejo Superior de
La Judicatura

PARA USO EXCLUSIVO DE
HUMBERTO RUBIO & CIA. LTDA

REGISTRO
Patente de invención: "PIPERIDIN-2,6-DIONA
SUSTITUIDA CON HETEROCICLO
EN LA POSICIÓN 3"

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación : 04036170 00000000 Folios: 52
Fecha (MM): 2004-06-16 15:35:34
Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVOS CRECIENDO

NIT : 900176009-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 04 - 18,009
FECHA : MARZO 4 DE 2004

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
HUMBERTO RUBIO CANACHO	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	16826849	02/03/2004	54,000.00
HUMBERTO RUBIO CANACHO	RECIBO DE CAJA			17975	04/03/2004	224,000.00
HUMBERTO RUBIO CANACHO	RECIBO DE CAJA			17976	04/03/2004	224,000.00
HUMBERTO RUBIO CANACHO	RECIBO DE CAJA			17995	04/03/2004	224,000.00
HUMBERTO RUBIO CANACHO	RECIBO DE CAJA			17996	04/03/2004	224,000.00
...MAS INFORMACION NO IMP			TOTAL			2,956,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	422,000.00
	TOTAL :	\$ 422,000.00

SON: CUATROCIENTOS VEINTIDOS MIL PESOS

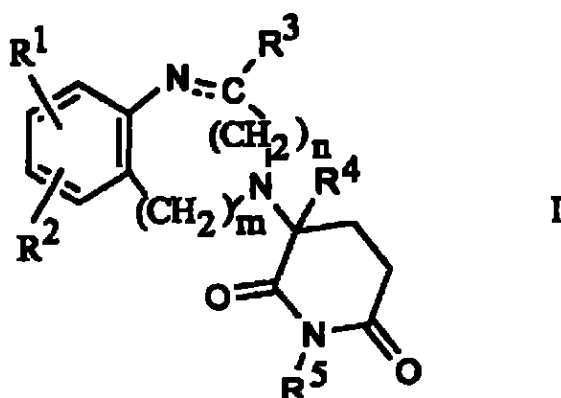
RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

Solicitud de patente de Grünenthal GmbH, D-52078 Aachen (identificación propia GRA 3102)

Piperidin-2,6-diona sustituida con heterociclo en la posición 3

- 5 La invención se refiere a la piperidin-2,6-diona sustituida con heterociclo en la posición 3, con la fórmula general I



su preparación y su utilización en medicamentos.

- 10 Las enfermedades por autoinmunidad se deben a una reactividad del sistema inmune contra estructuras propias del organismo. En el caso normal, es alta la tolerancia contra los tejidos del propio cuerpo. En las patologías de las diversas enfermedades de autoinmunidad, los anticuerpos, en especial los linfocitos T y los monocitos/macrófagos desempeñan un papel distintivo. Los
- 15 monocitos/macrófagos activados segregan una gran cantidad de mediadores activadores de inflamación, que son los responsables directos o indirectos de los daños en los tejidos que se presentan en las enfermedades autoinmunes. La activación de los monocitos/macrófagos se efectúa ya sea por interacción con linfocitos T, o sobre productos bacterianos, como los lipopolisacáridos (LPS). Una
- 20 sustancia inflamatoria producida por los monocitos/macrófagos activados es la

interleucina-12 (IL-12).

La IL-12 es una molécula heterodímera que se compone de una cadena p35 enlazada covalentemente y una cadena p40. Se produce en las células presentadoras de antígeno (monocitos/macrófagos, células dendríticas, linfocitos B) por activación mediante varios productos microbianos, como por ejemplo LPS, lipopéptidos, ADN bacteriano o por interacción con los linfocitos T activados (Trinchieri 1995. Ann.Rev.Immunol. 13: 251). La IL-12 tiene un significado inmunológico básico y es la responsable del desarrollo de reactividades TH1, productoras de inflamación. Al existir una reacción inmune contra el antígeno propio se producen graves enfermedades, como se ha documentado claramente en numerosos experimentos en animales y en investigaciones clínicas. En varios modelos animales de enfermedades como la artritis reumatoide, la esclerosis múltiple, la diabetes mellitus, al igual que en enfermedades inflamatorias del intestino, piel y membranas mucosas se destaca 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; Bergenholt et al. 1998. Eur.J.Immunol. 29: 379). Por aplicación de la IL-12 se pudo solucionar la enfermedad después de neutralizar la IL-12 endógena se notó una evolución atenuada de la enfermedad hasta la curación de los animales. En la actualidad se aprovecha el empleo de anticuerpos contra la IL-12 en el hombre.

La citosina IL-10 inhibe la síntesis de las citocinas productoras de inflamación TNF α , IL-1, IL-6, IL-8, IL-12 y GM-CSF con los monocitos/macrófagos humanos y murinos (Fiorentino et al., 1991. J.Immunol. 146: 3444; De Waal Malefyt et al.,

1991. J. Exp. Med. 174:1209). En este caso también conduce indirectamente a una inhibición de la síntesis de IFN- γ por los linfocitos TH1. Es interesante la formación de IL-10 por los monocitos/macrófagos sea menos demorada que la síntesis de las citocinas inflamatorias. El tratamiento con células presentadoras de antígeno con IL-10 da como resultado su desactivación. Esas células no están en condición de activar linfocitos T para la proliferación o la síntesis de IFN- γ . Sin embargo, estos mismos linfocitos T segregan grandes cantidades de IL-10 y permiten reprimir las reacciones inflamatorias como por ejemplo se pudo demostrar en un modelo animal con enfermedades inflamatorias del intestino (Groux et al., 1997. Nature 389:737). También se puede evitar con IL-10 el desarrollo de las enfermedades inflamatorias intestinales (Enk et al., 1994. J.Exp.Med. 179:1397).

Se puede decir en resumen que un excedente de IL-12 o un defecto de IL-10 causa la patofisiología de numerosas enfermedades inflamatorias/autoinmunes. Los principios de restablecimiento del equilibrio entre las citocinas productoras de inflamación (IL-12) y las reductoras de inflamación (IL-10) tienen por consiguiente un gran potencial terapéutico en las enfermedades arriba mencionadas.

La IL-12 toma parte en la regulación de la supervivencia de las células. El crecimiento celular incontrolado se regula con apoptosis (muerte celular programada). Se demostró en los linfocitos T que la IL-12 posee un efecto anti-apoptósico y que fomenta la supervivencia de las 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 entonces causar la supervivencia de

células tumorales. Por consiguiente, los inhibidores de la formación de IL-12 tienen un gran potencial terapéutico en la tumorterapia.

Una sustancia con el principio activo inmunomodulador de la inhibición de la IL-12

5 y el aumento de la IL-10 es la talidomida. Los estudios clínicos han demostrado en tiempos recientes la influencia positiva de la talidomida sobre las siguientes enfermedades: Eritema nodosum leprosum (Sampaio et al., 1993. J.Infect.Dis.168: 408), apoptosis (Jacobson et al., 1997. N.Engl.J.Med. 336: 1487), reacciones crónicas de rechazo (Vogelsang et al., 1992. N.Engl.J.Med. 326: 1055),
10 enfermedades cutáneas inflamatorias (Ehrenpreis et al., 1999. Gastroenterology 117:1271; Vasilias et al., 1999. Gastroenterology 117:1278) así como numerosas enfermedades de la piel (Bernal et al., 1992. Int.J.Derm. 31:599). En la actualidad existen estudios clínicos también sobre la terapia de una serie de enfermedades tumorales (Rajkumar, 2001. Oncology 15:867). Parece segura su
15 influencia en mieloma múltiple (Singhal, 1999. N.Engl.J.Med. 341: 1565).

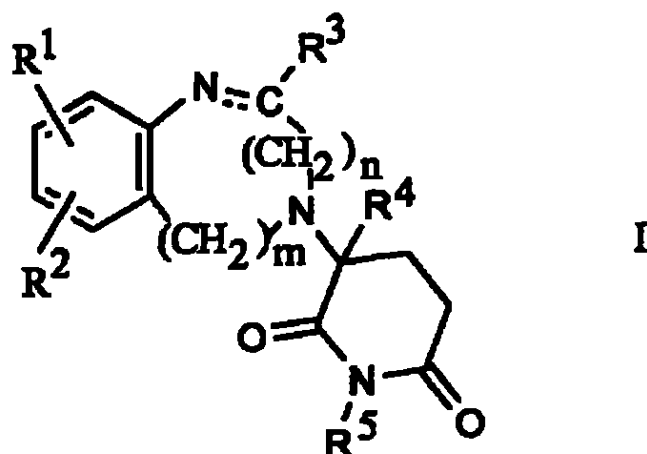
Sin embargo, la talidomida tiene una serie de efectos secundarios, entre los que se encuentran sedación, teratogenicidad y neuropatía. Además, la sustancia es difícilmente soluble y muy sensible a la hidrólisis.

20

El objetivo fundamental de la invención es generar nuevos compuestos que tengan el principio inmunomodulador descrito arriba, y que además muestren poca sensibilidad a la hidrólisis y mejor solubilidad.

25 Estos requisitos de los compuestos a generar los llenan ciertas piperidin-2,6-dionas sustituidas.

De acuerdo con la invención se usa la piperidin-2,6-diona sustituida con heterocidos, con la fórmula general I,



- 5 en la que
- R^1 y R^2 son iguales o distintos y representan H, Br, Cl, F, CF_3 , OH, NO_2 , NH_2 , $N(CH_3)_2$, alquilo C_{1-3} , alcoxi C_{1-3} , fenilo o en conjunto con un anillo de benceno condensado adyacente, en el que el anillo está sustituido con R^1 y/o R^2 , estando definidos R^1 y R^2 como se mencionó arriba,
- 10 R^3 representa H, grupo metilo o, para el caso en que exista un enlace sencillo C-N, representa OH, alcoxi C_{1-3} o un grupo $[O(CO)\text{-alquilo } C_{1-3}]$, o se presente junto con el átomo de C de un grupo carbonilo,
- R^4 representa H, F, CF_3 o alquilo C_{1-3} ,
- R^5 representa un grupo $CH_2\text{-OH}$ o un grupo $CH_2\text{-NR}^6R^7$, en el que R^6 y
- 15 R^7 son iguales o distintos, y representan un grupo alquilo con 1 a 6 átomos de C (de cadena recta o ramificados) o estén unidos al átomo de N de un anillo de pirrolidina, piperidina, hexametenimina o morfolina
- n representa 0 o 1 y

m representa 0, 1 o 2.

Los compuestos de acuerdo con esta invención pueden existir como enantiómeros puros o como mezclas de enantiómeros no racémicas, racematos, diastereómeros o mezclas de diastereómeros, así como en forma de sus bases libres y también de sus sales con ácidos orgánicos o inorgánicos fisiológicamente admisibles.

Los compuestos preferidos son aquellos en los que R^1 y R^2 son iguales o distintos entre sí, y representan H, Br, Cl, F, CF_3 , NO_2 , NH_2 , alquilo C_{1-3} , alcoxi C_{1-3} o en conjunto un anillo de benceno condensado adyacente, R^3 representa H u OH, R^4 representa H o un grupo metilo y R^5 representa H o un grupo $CH_2-NR^6R^7$ en el que R^6 y R^7 , están unidos al átomo de N de un anillo de piperidina, y n es = 0 y M es = 1.

Se prefieren en especial los compuestos en los que R^1 y R^2 son iguales o distintos entre sí, y representan H, Cl, F, CH_3 o NO_2 , R^3 , R^4 y R^5 representan hidrógeno, n = 0 y m = 1 y que contiene un doble enlace C=N.

Entre otros compuestos preferidos están:

3-(7-cloro-4H-quinazolin-3-ilo)piperidin-2,6-diona y el bromhidrato correspondiente.

3-(6-cloro-4H-quinazolin-3-ilo)piperidin-2,6-diona y el bromhidrato correspondiente.

3-(4H-quinazolin-3-ilo)piperidin-2,6-diona y el bromhidrato o clorhidrato correspondiente.

3-(2-hidroxi-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-ilo)piperidin-2,6-diona

3-(6-metoxi-4H-quinazolin-3-ilo)piperidin-2,6-diona y el clorhidrato correspondiente.

3-(5-cloro-4H-quinazolin-3-ilo)piperidin-2,6-diona

3-(8-cloro-4H-quinazolin-3-ilo)piperidin-2,6-diona

3-(6-fluoro-4H-quinazolin-3-ilo)piperidin-2,6-diona

3-(8-metoxi-4H-quinazolin-3-ilo)piperidin-2,6-diona y el clorhidrato correspondiente.

5 3-(7-fluoro-4H-quinazolin-3-ilo)piperidin-2,6-diona y el clorhidrato correspondiente

3-(4H-benzo[g]quinazolin-3-ilo)piperidin-2,6-diona

3-(5-fluoro-4H-quinazolin-3-ilo)piperidin-2,6-diona

3-(5-nitro-4H-quinazolin-3-ilo)piperidin-2,6-diona

3-(7-trifluorometil)-4H-quinazolin-3-ilo)piperidin-2,6-diona

10 3-(7-nitro-4H-quinazolin-3-ilo)piperidin-2,6-diona

3-(8-bromo-6-metil-4H-quinazolin-3-ilo)piperidin-2,6-diona

3-(5-metil-4H-quinazolin-3-ilo)piperidin-2,6-diona

3-(6,7-difluoro-4H-quinazolin-3-ilo)piperidin-2,6-diona

3-metil-3-(4H-quinazolin-3-ilo)piperidin-2,6-diona

15 3-(4,5-dinidrobenczo[d][1,3]diazepin-3-ilo)piperidin-2,6-diona

3-(5-amino-4H-quinazolin-3-ilo)piperidin-2,6-diona y el diclorhidrato correspondiente

3-(5-amino-4H-quinazolin-3-ilo)piperidin-2,6-diona y el diclorhidrato correspondiente

20 3-(7-fluoro-4H-quinazolin-3-ilo)1-piperidin-1-ilometilo-piperidin-2,6-diona

Muy en especial se prefieren los siguientes compuestos:

3-(7-cloro-4H-quinazolin-3-ilo)piperidin-2,6-diona y el bromhidrato correspondiente

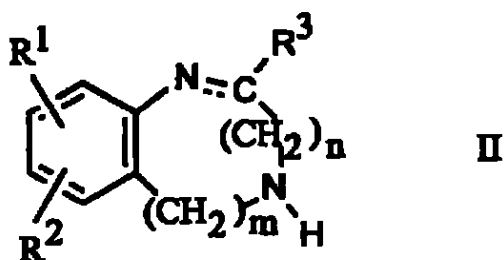
3-(4H-quinazolin-3-ilo)piperidin-2,6-diona

25 3-(7-fluoro-4H-quinazolin-3-ilo)piperidin-2,6-diona y el clorhidrato correspondiente

3-(5-fluoro-4H-quinazolin-3-ilo)piperidin-2,6-diona.

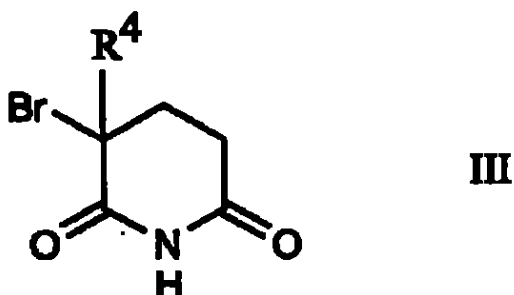
Un objeto más de esta invención es el procedimiento para preparar los compuestos de acuerdo con esta invención, que tienen la fórmula I.

Los compuestos con la fórmula I se obtienen de tal modo que a continuación de un compuesto aminado de la fórmula general II

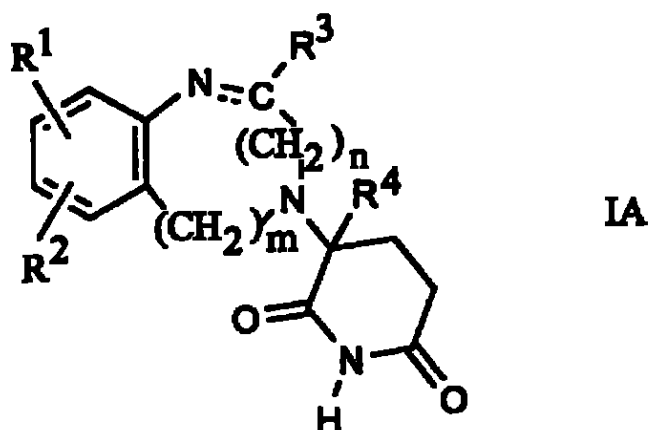


5

con un derivado de la 3-bromopiperidin-2,6-diona con la fórmula III



10 se alquila para dar un compuesto con la fórmula general IA,

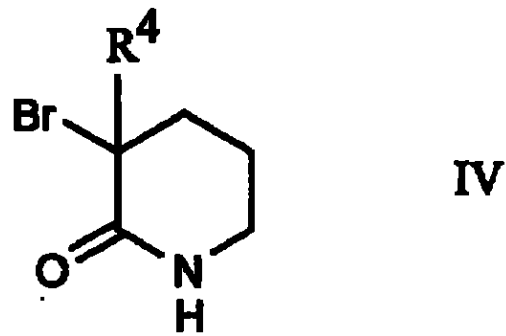


donde se definen los grupos R^1 a R^4 en los compuestos IA, II y III como arriba, y finalmente, cuando R^5 no deba ser hidrógeno, se obtiene por conversión con formaldehído, según el caso junto con una amina de la fórmula general HNR^6R^7 en la que R^6 y R^7 se definen como arriba.

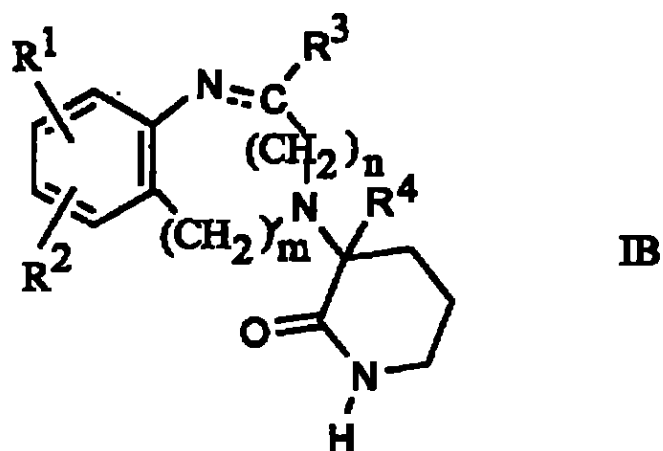
Si en el compuesto de la fórmula A, R^4 representa hidrógeno, se puede intercambiar en los compuestos sustituidos con R^4 definidos como arriba, mediante reacciones conocidas de alquilación o halogenación.

Si R^1 y/o R^2 en el compuesto con la fórmula IA representan un grupo nitro, se puede obtener con algún procedimiento conocido, como por ejemplo reducción con hidrógeno naciente de compuestos de la fórmula IA en los que R^1 y/o R^2 representan el grupo amino.

Los compuestos de la fórmula I también se pueden obtener en la forma en que se prepare un compuesto aminado de la fórmula II, a continuación con un derivado de 3-bromopiperidin-2-ona con la fórmula IV



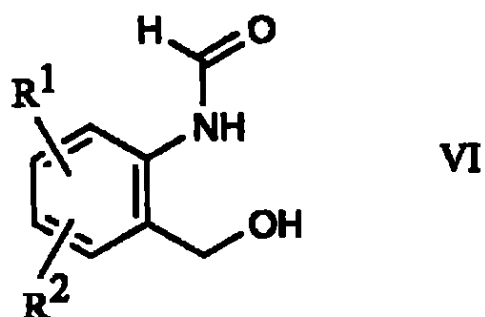
se alquila para producir un compuesto de la fórmula general IB,



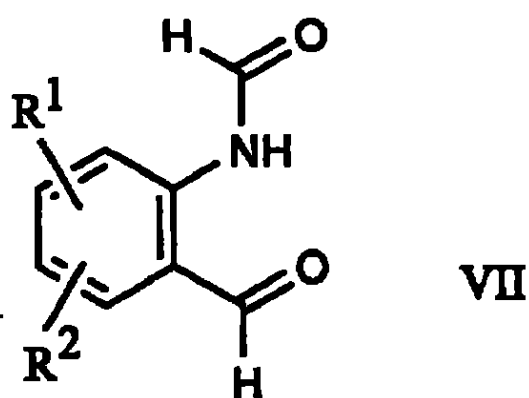
y éste se oxida, de preferencia con ácido m-cloro-perbenzoico o con óxido de
 5 rutenio(IV)/periyodato de sodio para formar el compuesto mencionado de la
 fórmula IA, y que según el caso, contenga otros grupos R⁴ y/o el grupo R⁵.

Los compuestos preferidos de la fórmula 1 en la que m = 1 y n = 0, y donde R³
 representa H u OH se preparan con un derivado de la formamida de la fórmula

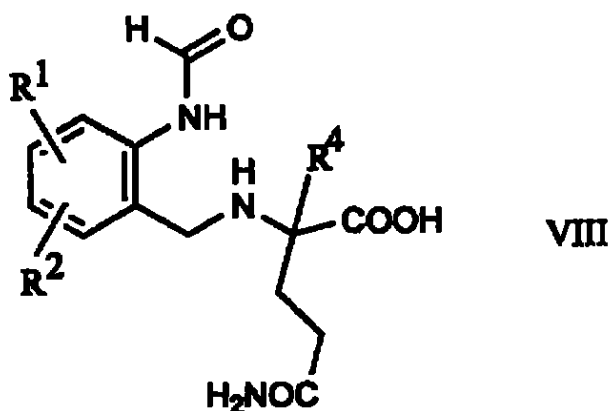
10 general VI



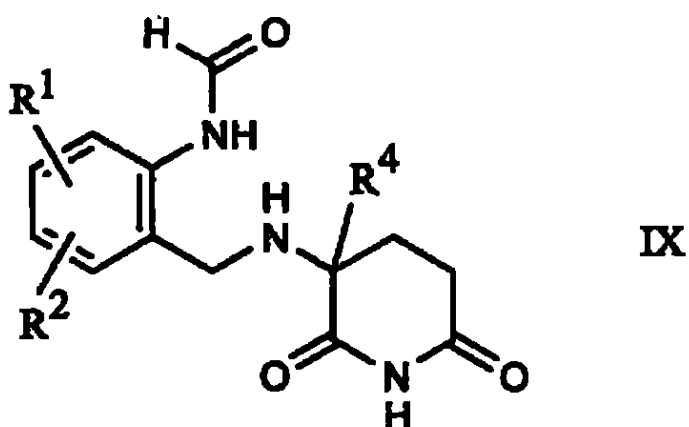
en donde R^1 y R^2 son como se definieron arriba, y por N-formilación selectiva del 2-aminobencilalcohol correspondiente o por O-desformilación selectiva del derivado de N,O-bisformilo, por ejemplo enzimáticamente con ayuda de CAL-B es posible a continuación oxidar con métodos conocidos, por ejemplo con dicromato de piridinio para llegar a un benzaldehído de la fórmula VII,



el cual se transforma en compuestos de la fórmula general VIII mediante aminación reductora con glutamina agregando borohidruros complejos, como por ejemplo borohidruro de sodio.



Estos compuestos con la fórmula general VII se pueden ciclar después, por ejemplo con N,N'-carbonildiimidazol para formar glutarimidas con la fórmula general IX, de preferencia después de una protección de la función amina mediante, por ejemplo, el grupo benciloxycarbonilo, que al final se pueden recuperar, por ejemplo con ácido bromhídrico en ácido acético glacial.

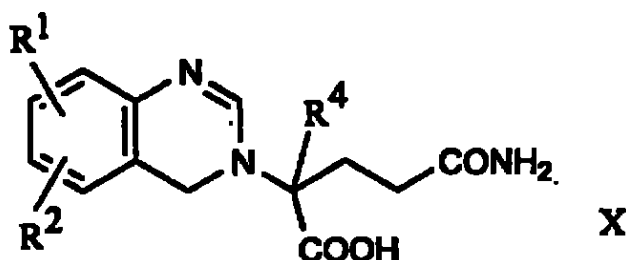


Con los compuestos de la fórmula general IX se pueden obtener finalmente, en solventes próticos como el agua, con catálisis ácida, los compuestos de la fórmula general I, en los que R¹, R² y R⁴ son los que se definieron arriba y m representa 1 y n representa 0, con un doble enlace y donde R³ o R⁵ son un átomo de hidrógeno que en el caso de R⁵ se pueden transformar en los siguientes sustituyentes de

acuerdo con la definición, y como se describió arriba.

Si en los compuestos de la fórmula general IX, en los que la función amina se protege con el grupo benciloxycarbonilo, se transforman hidrogenolíticamente, también se obtienen los compuestos de la fórmula general I, en los que R^1 y R^2 son como se definió arriba, contienen un enlace simple C-N, y R^3 representa el grupo hidroxilo. Con ácidos diluidos en solventes orgánicos, como por ejemplo metanol, se pueden transformar estos compuestos por hidrólisis en los compuestos de la fórmula general I con el doble enlace C=N y con R^3 representa hidrógeno.

Si se trata la mezcla de reacción con ácidos, después de la aminación reductiva de los compuestos de la fórmula general VII, se obtienen compuestos de la fórmula general X, en los que R^1 , R^2 y R^4 son como se definieron arriba,



15

que se pueden transformar por ciclación, por ejemplo con anhídrido acético/cloruro de acetilo en los compuestos de la fórmula general I, en los que m representa 1 y n representa 0, contienen un doble enlace C=N y R^1 , R^2 y R^4 son como se definieron arriba, y R^3 o R^5 representan hidrógeno.

Después se presentarán, según el caso, otros grupos R^4 y/o R^5 de acuerdo con la definición.

- 5 En forma análoga se pueden obtener también compuestos de la fórmula general I en la que $m = 2$ y los demás grupos son como se definieron arriba.

Los compuestos de acuerdo con la invención poseen actividad inmunomoduladora, inducen una reducción drástica de la producción de IL-12 en
10 los monocitos activados LPS y un aumento simultáneo de producción de IL-10. De acuerdo con estos principios activos esos compuestos tienen un gran potencial terapéutico en las enfermedades en las que una sobreproducción de IL-12 y una carencia relativa de IL-10 son las responsables de las patogénesis, esto es, esos compuestos se pueden emplear para el tratamiento y/o la profilaxis de
15 enfermedades inflamatorias y de autoinmunidad. Con base en el efecto antiapoptótico de la IL-12, los compuestos de acuerdo con esta invención también son adecuados para suprimir la formación de IL-12 en enfermedades hematológico-oncológicas.

- 20 Esto diferencia los compuestos mencionados de los inmunomoduladores conocidos, como los corticosteroides (por ejemplo, dexamethason), que suprimen tanto la síntesis de IL-12 como también de la IL-10 en los monocitos.

Frente a la talidomida se destacan los nuevos compuestos en forma abrumadora
25 por tener mejor efecto, una buena solubilidad en agua y también una menor sensibilidad hidrolítica.

Entre las enfermedades de la clase mencionada se cuentan otras inflamaciones de la piel (por ejemplo, dermatitis atópica, psoriasis, eczema, eritema nodosum leprosum), inflamaciones de las vías respiratorias (por ejemplo, bronquitis, neumonía, asma bronquial, ARDS (síndrome de afección respiratoria en adultos), sarcoidosis, silicosis/fibrosis), inflamaciones del tracto gastrointestinal (por ejemplo úlcera gastroduodenal, enfermedad de Crohn, colitis ulcerante), y también enfermedades como hepatitis, pancreatitis, apendicitis, peritonitis, nefritis, aftosis, conjuntivitis, queratitis, uveítis y rinitis. Las enfermedades autoinmunitarias comprenden, por ejemplo, enfermedades del grupo artrítico (por ejemplo, artritis reumatoide, enfermedades asociadas con HLA-B27, espondilitis reumatoide) y también esclerosis múltiple, diabetes juvenil o lupus eritematosus.

Otras indicaciones son en las sepsis, choque séptico, meningitis bacteriana, infecciones micobacterianas, infecciones oportunistas del SIDA, caquexia, reacciones de rechazo de trasplante, reacciones de trasplante contra anfitrión, así como falla cardíaca crónica, insuficiencia cardíaca, síndrome de reperfusión y aterosclerosis. También se deben mencionar las indicaciones para dolores crónicos, fibromialgia, enfermedad de Sudeck (RSD, distrofia simpática refleja).

20

Además, pertenecen a los cuadros clínicos en los que se pueden aplicar los inmunomoduladores descritos las enfermedades hematológicas como el mieloma múltiple, síndrome mielodisplástico y las leucemias, al igual que otras enfermedades oncológicas como por ejemplo glioblastoma, carcinoma de la próstata, de células renales, de mama, de tiroides, de cabeza y de cuello, de páncreas y coleorectal, así como el melanoma y el sarcoma de Kaposi.

25

Los medicamentos de acuerdo con esta invención contienen cuando menos un compuesto de la fórmula general I, junto con vehículos, cargas, solventes, adelgazantes, colorantes y/u otros medios aglutinantes. El empleo de los coadyuvantes, así como de las cantidades agregadas, dependen de si el medicamento se debe administrar en forma oral, rectal, oftálmica (intravítreal, intracameral), nasal, tópica (incluyendo bucal y sublingual), vaginal o parenteral (incluyendo subcutánea, intramuscular, intravenosa, intradérmica, intratraqueal y epidural).

10

Para la aplicación oral son adecuadas las preparaciones en forma de tabletas, tabletas de mascar, grageas, cápsulas, granulados, gotas, zumos o jarabes; para la aplicación parenteral, tópica e inhalativa son adecuadas soluciones, suspensiones, preparaciones en seco fácilmente reconstituibles, al igual que nebulizaciones. Las formas de aplicación cutánea son ungüentos, geles, cremas y pastas. Las formas de aplicación oftálmica comprenden gotas, ungüentos y geles. Los compuestos de acuerdo con esta invención pueden estar en un depósito en solución junto con medios penetrantes cutáneos; como ejemplos de formas adecuadas de aplicación percutánea están un parche portador o un emplastro, de acuerdo con el caso. En las formas preparadas de aplicación oral o percutánea, los compuestos de acuerdo con esta invención deben tener liberación retardada.

20

La cantidad de principio activo administrada a los pacientes varía dependiendo del peso del paciente, de la forma de aplicación, de la indicación y de la gravedad de la enfermedad.

25

Ejemplos

Los siguientes ejemplos sirven para aclarar más la presente invención. Como fase estacionaria para las separaciones cromatográficas se usó Kieselgel 60 (0.040 a 0.063 mm) de la firma E. Merck, Darmstadt. Las condiciones de mezcla del medio de elución se mencionan siempre en volumen/volumen. Las sustancias se caracterizaron por su punto de fusión y/o por el espectro ^1H de resonancia magnética nuclear (^1H -NMR). La toma de los espectros se hizo a 300 MHz con el aparato Gemini 300 de la firma Varian. Los corrimientos químicos se dan en ppm (escala δ). Como patrón interno se usó tetrametil silano (TMS).

10

Ejemplo 1

Bromhidrato de 3-(7-cloro-4H-quinazolin-3-ilo)piperidin-2,6-diona

Paso 1:

N-(5-cloro-2-hidroxiometilfenil)formamida

15 Se agitó 72 horas a 20 °C una solución de 5.00 g de (2-amino-4-clorofenil)metanol, 2.73 g de éster cianometílico de ácido fórmico y 0.04 g de 4-N,N-dimetilaminopiridina en 50 ml de tetrahidrofurano anhidro. A continuación se evaporó el solvente al vacío y el residuo se trató con 50 ml de acetato de etilo. La solución se lavó dos veces consecutivas, cada una con 100 ml de ácido clorhídrico
20 0.01 N y cloruro de sodio saturado, se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en Kieselgel (tierra de infusorios) con acetato de etilo/ciclohexano (2/1) como eluyente. De este modo se obtuvo 1.41 g (24% del teórico) del compuesto nominal en forma de cristales amarillento claro.

25 Punto de fusión: 120 124 °C

Paso 2:

N(5-cloro-2-formilfenil)formamida

Una mezcla de 1.40 g del producto del paso 1 y 3.40 g de dicromato de piridinio en 350 ml de diclorometano anhidro se agitó 24 horas a 20 °C. A continuación se filtró, y el filtrado se evaporó al vacío. El residuo se purificó por cromatografía

5 rápida en Kieselgel con acetato de etilo/ciclohexano (1/1) como eluyente, y se obtuvo 0.88 g (64% de lo teórico) del compuesto nominal en forma cristalina.

Punto de fusión: 131 – 136 °C

Paso 3:

Ácido 2-[benciloxicarbonil-4-cloro-2-formilaminobencil)amino]-4-carbamoylbutílico

- 10 Una solución de 0.75 g de L-glutamina en 2.8 ml de sosa cáustica 2 N se trató con una solución de 1.02 g del producto del paso 2 en 12 ml de tetrahidrofurano. Se agitó 1 hora la mezcla a 20 °C, se enfrió a 0 °C y se agregó gradualmente 0.13 g de borohidruro de sodio. Después de 12 horas de agitación a 20 °C se agregó
- 15 goteando, durante 1 hora, una solución de 1.47 g de pirocarbonato dibencílico en 5.5 ml de tetrahidrofurano, y al final se trató con 2 ml de sosa cáustica 2N. Después de 12 horas de agitación a 20 °C, el tetrahidrofurano se evaporó al vacío y el residuo se extrajo tres veces, cada una con 20 ml de éter dietílico. La fase
- acuosa se llevó a pH 1 con ácido clorhídrico 2N y se extrajo tres veces, cada una con 20 ml de acetato de etilo. Las fases orgánicas purificadas se secaron sobre
- 20 sulfato de sodio y se evaporaron al vacío, obteniendo 0.99 g (40% de lo teórico) del compuesto nominal, que se usó después sin purificar.

Paso 4:

Éster bencílico del ácido (4-cloro-2-formilaminobencil)-(2,6-dioxopiperidin-3-ilo)carbámico

- 25 Una solución de 0.98 g del producto del paso 3, y 0.97 g de N,N'-carbonildiimidazol en 50 ml de tetrahidrofurano anhidro se calentó a reflujo durante

8 horas. Después de enfriar, se evaporó al vacío, el residuo se disolvió en 40 ml de agua o acetato de etilo y se separó la fase orgánica. La fase acuosa se extrajo tres veces, cada una con 20 ml de acetato de etilo. Las fases orgánicas purificadas se lavaron tres veces, cada una con 20 ml de agua y después con solución saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó al vacío. Después de purificar el residuo mediante cromatografía rápida en Kieselgel con acetato de etilo/ciclohexano (1/1) quedaron 0.37 g (16% de lo teórico, calculado con el producto del paso 2) del compuesto nominal.

Paso 5:

10 Bromhidrato de N-(5-cloro-2-((2,6-dioxopiperidin-3-iloamino)metil)fenil)formamida

Una solución de 0.38 g del producto del paso 4 en 2 ml de ácido acético se trató con 0.9 ml de ácido bromhídrico en ácido acético (33% HBr), y la mezcla se agitó 1 hora a 20 °C. Después se agregaron 400 ml de éter dietílico, se enfrió a 0°C y se separó el material precipitado. Este material se lavó varias veces con éter dietílico, se secó al vacío y se obtuvo 0.27 g (83% de lo teórico) del compuesto nominal, en forma de cristales incoloros.

Punto de fusión: 155-180 °C (con descomposición)

Paso 6:

Bromhidrato de 3-(7-cloro-4H-quinazolina-3-ilo)piperidin-2,6-diona

20 Una solución de 0.20 g del producto del paso 5 en 10 ml de agua destilada se agitó 72 horas a 20 °C. A continuación se filtró, el filtrado se evaporó al vacío y el residuo se secó. Quedó 0.13 g (68% de lo teórico) del compuesto nominal en forma de sólido blanco.

Punto de fusión: 160 – 200 °C (con descomposición)

25 ¹H-NMR (DMSO-*d*₆): 2.57 (m, 2H); 2.82 (m, 2H); 4.80 (m, 1H); 4.95 (m, 1H); 5.10 (m, 1H) 7.30 (m, 2H); 7.45 (m, 1H); 8.68 (s, 1H); 11.42(s, 1H)

Ejemplo 2

Bromhidrato de 3-(6-cloro-4H-quinazolin-3-ilo)piperidin-2,6-diona

Al sustituir el alcohol bencílico usado en el ejemplo 1, paso 1, por el isómero 5-
5 cloro, y seguir el procedimiento descrito en los pasos 1 a 6 se obtuvo el
compuesto nominal en forma de cristales amarillo claro.

¹H-NMR (DMSO-*d*₆): 2,19 (m, 1H); 2,43 (m, 1H); 2,75 (m, 2H); 4,78 (m, 2H); 5,02
(m, 1H); 7,18 (d, 1H); 7,38 (d, 1H); 7,45 (q, 1H); 8,59 (s, 1H);
11,35 (s, 1H)

10

Ejemplo 3

Bromhidrato de 3-(4H-quinazolin-3-ilo)piperidin-2,6-diona

Paso 1:

Éster bencílico del ácido (2-formilaminobencil)-(2,6-dioxipiperidin-3-ilo)carbámico

15 Al agregar (2-aminofenil)metanol en el ejemplo 1, paso 1, y seguir el
procedimiento descrito en los pasos 1 a 4 se obtuvo el compuesto nominal en la
forma de un polvo amarillo.

Paso 2:

Bromhidrato de N-[2-[2,6-dioxopiperidin-3-iloamino)metil]fenil]formamida

20 1.00 g del producto del paso 1 se trató con 3 ml de ácido bromhídrico en ácido
acético (33% HBr), como se describió en el ejemplo 1, paso 5. Después de los
procesos análogos se obtuvo 0.79 g (91% de lo teórico) del compuesto nominal en
forma de un sólido amarillento, que se usó a continuación sin purificar.

Paso 3:

Bromhidrato de 3-(4H-quinazolin-3-ilo)piperidin-2,6-diona

25 Una solución de 0.91 g del producto del paso 2 en 5 ml de agua destilada se agitó

24 horas a 20 °C. A continuación se evaporó a sequedad la solución, al vacío. El sólido residual se trató con éter dietílico, con lo que quedó 0.85 g (99% de lo teórico) del compuesto nominal, en forma de polvo amarillo.

Punto de fusión: 218 – 222 °C (con descomposición)

- 5 ¹H-NMR (DMSO-d₆): 2,23 (m, 1H); 2,48 (m, 1H); 2,71 (m, 2H); 4,70 (d, 1H); 4,86 (d, 1H); 4,98 (m, 1H); 7,22 (m, 2H); 7,34 (m, 2H); 8,53 (s, 1H); 11,35 (s, 1H).

Ejemplo 4

- 10 3-(2-hidroxi-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-ilo)piperidin-2,6-diona

15.90 g del producto del ejemplo 3, paso 1, disueltos en 950 ml de tetrahidrofurano se hidrogenaron sobre 15 g de paladio en carbón activado (10% Pd) a 20°C a presión normal. Después de separar el catalizador por filtración, se evaporó el filtrado al vacío. Quedaron 10.30 g (98% de lo teórico) del compuesto nominal en
15 forma de un sólido blanco de mezcla diastereomérica.

Punto de fusión: 185 – 188 °C

Ejemplo 5

Clorhidrato de 3-(4H-quinazolin-3-ilo)piperidin-2,6-diona

- 20 Una solución de 10.20 g del producto del ejemplo 4 en 210 ml de metanol y 3.2 ml de ácido clorhídrico 12 N se agitó 24 horas a 20 °C. A continuación se evaporó exhaustivamente al vacío, y se obtuvieron 9g (82% de lo teórico) del compuesto nominal en forma cristalina, después de separar por filtración y secar.

Punto de fusión: 172 178 °C

- 25 ¹H-NMR(DMSO-d₆): 2,22 (m, 1H); 2,48 (m, 1H); 2,71 (m, 2H); 4,70 (d, 1H); 4,86 (d, 1H); 4,98 (m, 1H); 7,22 (m, 2H); 7,35 (m, 2H); 8,53 (s, 1H);

11,35 (s, 1H).

Ejemplo 6:

Clorhidrato de 3-(6-metoxi-4H-quinazolin-3-ilo)piperidin-2,6-diona

5 Paso 1:

Éster (2-formilamino-5-metoxibencílico) del ácido fórmico

Una solución de 7.00 g de (2-amino-5-metoxifenil)metanol, 9.8 ml de éster cianometílico del ácido fórmico y 0.05 g de 4-NN-(dimetilamino)piridina en 30 ml de tetrahidrofurano anhidro se calentó a reflujo durante 5 horas. A continuación se
10 evaporó al vacío y el residuo se disolvió en 100 ml de acetato de etilo. Al enfriar la solución a 0 °C se separaron cristales que se filtraron, se lavaron con metanol y se secaron al vacío. De este modo se obtuvieron 7.20 g (75% de lo teórico) del compuesto nominal.

Punto de fusión: 117 °C

15 Paso 2:

N-(2-hidroxi-metil-4-metoxifenil)formamida

Una solución de 5.90 g del producto del paso 1 se trató con una mezcla de 190 ml de acetonitrilo anhidro y 10.13 ml de n-butanol, con 1.70 g de Lipasa Candida antartica B (CAL-B) y se agitó durante 65 horas a 20 °C. A continuación se filtró y
20 se lavó con acetonitrilo. Después de evaporar el filtrado al vacío quedaron 5.00 g (98% de lo teórico) del compuesto nominal.

Punto de fusión: 97 – 98 °C

Paso 3:

N-(2-formil-4-metoxifenil)formamida

25 5.00 g del producto del paso 2 se oxidaron con dicromato de piridinio como se describió en el ejemplo 1, paso 2, con lo que se obtuvieron 3.62 g (72% de lo

teórico) del compuesto nominal.

Punto de fusión: 125 – 127 °C

Paso 4:

Ácido 4-carbamoil-2-(6-metoxi-4H-quinazolin-3-ilo)butanoico

- 5 A una solución de 0.58 g de L-glutamina en 10 ml de metanol y 2 ml de sosa cáustica 2N se agregó una solución de 0.79 g del producto del paso 3 en 30 ml de metanol. Después de 1 hora de agitación a 20 °C, se enfrió a 0 °C y se le agregaron gradualmente, durante 30 minutos, 0.103 g de borohidruro de sodio. Se agitó 12 horas a 0 °C y a continuación se llevó a un pH de 2 a 3, y se agitó durante
- 10 4 horas más a 20 °C. Después de neutralizar la solución con sosa cáustica se separó el metanol por destilación. El residuo acuoso se lavó dos veces, cada una con 15 ml de éter dietílico, y a continuación se evaporó al vacío. El residuo se disolvió en 25 ml de metanol, y se liberó de los insolubles por filtración. El residuo obtenido por evaporación del filtrado al vacío se usó en forma directa, sin
- 15 purificarlo, como se describe en el paso 5.

Paso 5:

Clorhidrato de 3-(6-metoxi-4H-quinazolin-3-ilo)piperidin-2,6-diona

- Una solución de 1.20 g del producto bruto del paso 4 en 7 ml de anhídrido acético y 7 ml de cloruro de acetilo se agitó 5 horas a 70 °C, y a continuación se evaporó
- 20 al vacío. El residuo se disolvió en 20 ml de metanol, y se agitó 1 hora con Amberlyst A-21, intercambiador de iones. Después de filtrar, se evaporó el filtrado al vacío y se purificó el residuo por cromatografía rápida con cloroformo/metanol (4/1) como eluyente. La base libre del compuesto nominal así obtenida se diluyó en 4 ml de metanol, y la solución se trató con 0.5 ml de una solución saturada de
- 25 HCl gaseoso en éter dietílico, y a continuación con 150 ml de éter dietílico. La sal obtenida se separó y se secó al vacío, obteniéndose 0.29 g (23% de lo teórico,

calculado sobre la L-glutamina en el paso 4).

¹H-NMR (DMSO-*d*₆): 2,45 (m, 4H); 3,76 (s, 3H); 4,65 (d, 1H); 4,81 (d, 1H); 4,98 (m, 1H); 6,88 (m, 2H); 7,20 (m, 1H); 8,46 (s, 1H); 11,32 (s, 1H)

5 Ejemplo 7

Al agregar el educto correspondiente, usando el procedimiento descrito en el paso 6, se obtuvieron los análogos (en parte sin convertir a clorhidrato):

a) 3-(5-cloro-4H-quinazolin-3-ilo)piperidin-2,6-diona

Punto de fusión: 245 – 250 °C (con descomposición)

10 b) 3-(8-cloro-4H-quinazolin-3-ilo)piperidin-2,6-diona

Punto de fusión: 238 – 248 °C

c) 3-(6-fluoro-4H-quinazolin-3-ilo)piperidin-2,6-diona

Punto de fusión: 75 – 79 °C

d) Clorhidrato de 3-(8-metoxi-4H-quinazolin-3-ilo)piperidin-2,6-diona

15 Punto de fusión: 152 - 159 °C

e) 3-(7-fluoro-4H-quinazolin-3-ilo)piperidin-2,6-diona

Punto de fusión: 239 – 241 °C (con descomposición)

f) Clorhidrato de 3-(7-fluoro-4H-quinazolin-3-ilo)piperidin-2,6-diona

Punto de fusión: 205 – 207 °C

20 g) 3-(4H-benzo[g]quinazolin-3-ilo)piperidin-2,6-diona

Punto de fusión: 238 - 242 °C

h) 3-(5-fluoro-4H-quinazolin-3-ilo)piperidin-2,6-diona

Punto de fusión: 237 – 239 °C (con descomposición)

i) 3-(5-nitro-4H-quinazolin-3-ilo)piperidin-2,6-diona

25 Punto de fusión: 197 – 215 °C

j) 3-(7-trifluorometil-4H-quinazolin-3-ilo)piperidin-2,6-diona

Punto de fusión: 230 – 234 °C

k) 3-(7-nitro-4H-quinazolin-3-ilo)piperidin-2,6-diona

Punto de fusión: > 360 °C

l) 3-(8-bromo-6-metil-4H-quinazolin-3-ilo)piperidin-2,6-diona

5 Punto de fusión: 258 – 265 °C

m) 3-(5-metil-4H-quinazolin-3-ilo)piperidin-2,6-diona

Punto de fusión: 217 – 227 °C

n) 3-(6,7-difluoro-4H-quinazolin-3-ilo)piperidin-2,6-diona

Punto de fusión: hasta 360 °C (con descomposición)

10 o) 3-metil-3-(4H-quinazolin-3-ilo)piperidin-2,6-diona

¹H-NMR (DMSO-*d*₆): 1,59 (s, 3H); 1,93 – 2,70 (m, 4H); 4,35 (d, 1H); 4,47 (d, 1H); 6,90 – 7,15 (m, 4H); 7,36 (s, 1H); 11,04 (s, 1H).

Ejemplo 8

15 3-(4,5-dihidrobenczo[d][1,3]diazepin-3-ilo)piperidin-2,6-diona

Paso 1:

N-[2-(2-hidroximetil)fenil]formamida

Se gotearon 12.6 ml de ácido fórmico a 0 °C sobre anhídrido acético; la mezcla se agitó durante 2 horas a 60 °C. Después de enfriar a 20 °C, se adelgazó con 140 ml de tetrahidrofurano, se enfrió a –4 °C y a esa temperatura se agregó por goteo una solución de 18.4 g de 2-(2-aminofenil)etanol en 185 ml de tetrahidrofurano. Después de agitar tres horas a –6 °C, se neutralizó con solución acuosa de carbonato ácido de potasio (25% KHCO₃) y se extrajo cuatro veces, cada una con 300 ml de acetato de etilo. Los extractos purificados se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron al vacío. Así se obtuvieron 18.4 g (94% de lo teórico) del compuesto nominal, en forma de cristales amarillentos que se fundieron a 49 - 54

°C.

Paso 2:

N-[2-(2-oxoetil)fenil]formamida o 2-hidroxi-2,3-dihidroindol-1-carbaldehído

Una solución de 18.2 g del producto del paso 1 en 270 ml de dicloroetano anhidro
5 se trataron a 0° con agitación, con una adición gradual de 49.4 g de dicromato de
piridinio y la mezcla se agitó 24 horas a 40 °C. Después de filtrarla por Celite, el
filtrado se evaporó al vacío, y el residuo se purificó por cromatografía rápida en
Kieselgel con acetato de etilo/ciclohexano (1/1) como eluyente. Así se obtuvieron
10 7.5 g (42% de lo teórico) del compuesto nominal en forma de sólido blanco, que se
fundía a 84 – 91 °C.

Paso 3:

Ácido 4-carbamol[1-2-(4,5-dihidrobencol[1,3]diazepin-3-ilo)butanoico

Una solución de 4.1 g de L-glutamina en 14 ml de sosa cáustica 2N y 2 ml de
metanol se trató con una solución de 4.6 g del producto del paso 2 en 110 ml de
15 metanol, y la mezcla se agitó 2 horas a 20 °C. A continuación se enfrió a 0 °C y se
le agregó 0.64 g de borohidruro de sodio en porciones, y después se agitó durante
12 horas a 0 °C. La solución de reacción se llevó a un pH de 3.5 con ácido
clorhídrico 2N, y se agitó 20 horas a 20 °C. Después de neutralizar con sosa
cáustica, el sólido restante se separó por filtración, y el filtrado se liberó del
20 metanol al vacío. Del residuo acuoso se pudieron aislar 3.0 g (39 % de lo teórico)
del producto nominal bruto, que se siguió usando sin purificarlo en la conversión
siguiente.

Paso 4:

3-(4,5-dihidrobencol[1,3]diazepin-3-ilo)piperidin-2,6-diona

25 3.0 g del producto del paso 3 en 12 ml de anhídrido acético se trataron con 12 ml
de cloruro de acetilo. La mezcla se calentó a reflujo 32 horas, y se agitó durante

66 horas a 50 °C; a continuación se evaporó al vacío. El residuo se purificó por cromatografía rápida en Kieselgel con triclorometano/metanol (4/1) como eluyente, obteniéndose así 0.79 g (28% de lo teórico) del compuesto nominal, en forma de sólido amarillento, que se fundía a 250 °C con descomposición.

- 5 ¹H-NMR (DMSO-*d*₆/D₂O): 2,10 – 2,20 (m, 1H); 2,25 – 2,40 (m, 1H); 2,60 – 2,75 (m, 2H); 3,10 – 3,14 (m, 2H); 3,54 – 3,85 (m, 2H); 4,89 (dd, 1H); 7,10 – 7,30 (m, 4H); 7,77 (s, 1H).

Ejemplo 9

10 a) Diclorhidrato de 3-(5-amino-4H-quinazolina-3-ilo)piperidin-2,6-diona

Una solución de 0.315 g del producto del ejemplo 7i en 11 ml de N,N-dimetilformamida y 1.1 ml de ácido clorhídrico 2N se hidrogenaron catalíticamente sobre 0.057 g de dióxido de platino (80%) a 20 °C bajo una presión de 3 bar de hidrógeno. A continuación se separó el catalizador por filtración y se evaporó el
15 filtrado al vacío. El sólido residual se trató varias veces con tolueno y éter dietílico, y se secó sobre pentóxido de fósforo. De este modo se obtuvo 0.32 g (88 % de lo teórico) del compuesto nominal, en cristales oscuros eflorescentes al aire.

¹H-NMR (DMSO-*d*₆): 2,10 – 2,80 (m, 4H); 4,35 (d, 1H); 4,56 (d, 1H); 5,03 (dd, 1H);
20 6,43 (d, 1H); 6,60 (d, 1H); 7,03 (dd, 1H); 8,44 (d, 1H); 8,90 (s, 2H); 11,34 (s, 1H).

b) Diclorhidrato de 3-(7-amino-4H-quinazolin-3-ilo)piperidin-2,6-diona

Del producto del ejemplo 7k se obtuvo el compuesto nominal, usando el procedimiento descrito en el ejemplo 9a, con un rendimiento de 81% respecto al teórico.

- 25 ¹H-NMR (DMSO-*d*₆): 1,86 – 1,94 (m, 1H); 2,02 – 2,33 (m, 2H); 2,40 – 2.59 (m, 1H); 4,51 – 4,57 (m, 2H); 5,02 – 5,08 (m, 1H); 6,68 – 6,76 (m,

1H); 6,96 – 7,10 (m, 2H); 8,50 – 8,56 (m, 1H); 8,96 (s, 2H);
11,27 (s, 1H).

Ejemplo 10

5 3-(7-fluoro-4H-quinazolin-3-ilo)-1-piperidin-1-ilometilo-piperidin-2,6-diona

Una suspensión de 2.61 g del producto obtenido en el ejemplo 7e en 50 ml de etanol, se trató con 1 ml de solución acuosa de formaldehído (37%) y 0.8 ml de piperidina. La mezcla se agitó 1 hora a 50 °C, y a continuación se liberó del solvente en el vacío. Al recuperar el residuo con éter dietílico se obtuvieron
10 (después de separar por filtración y secado al vacío) 2.83 g (79% de lo teórico) del compuesto nominal en la forma de cristales casi incoloros.

1H-NMR (DMSO-d₆): 1,36 – 1,48 (m, 6H); 1,95 – 2,06 (m, 1H); 2,22 – 2,82 (m, 7H); 4,25 (d, 1H); 4,46 (d, 1H); 4,52 – 4,68 (m, 3H); 6,66 (dd, 1H); 6,81 (m, 1H); 6,90 – 6,95 (m, 1H); 7,11 (s, 1H).

15 Evaluación del efecto inmunomodulador

Estimulación de monocitos humanos con lipopolisacárido, para secreción de IL-10 e IL-12:

Se obtuvieron monocitos humanos a partir de células hemáticas periféricas mononucleares (PBMC) que se separaron de la sangre entera heparinizada
20 mediante una centrifugación con gradiente de densidad Ficoll. Para ello se incubaron las PBMC con un anticuerpo monoclonal, dirigido contra la molécula superficial CD14 específica de los monocitos, y que está acoplada a microperlas superparamagnéticas (Miltenyi Biotech, Bergisch Gladbach). Para tener una selección positiva de los monocitos marcados, entre la mezcla celular de las
25 PBMC, toda la suspensión se llevó a una columna con matriz ferromagnética de soporte, y se introdujo en un campo magnético. Con este procedimiento, las

35
32

células cargadas con microperlas se enlazaron a la matriz de soporte, las células no paradas pasaron por la columna y se descartaron. Después de sacar la matriz del campo magnético, se eluyeron las células cargadas con anticuerpos que todavía quedaban en la columna desmagnetizada, lavándola con solución *buffer*.

- 5 La pureza de la población de monocitos CD14 positivos así obtenida es de un 95 a 98%. Esos monocitos se incubaron en un medio de cultivo con 10^6 células/ml (RPMI, suplementado con 10% de suero fetal de ternera, con las sustancias disueltas de prueba de DMSO durante una hora a 37 °C y 5% de CO₂. Por último se agregaron 20 µg/ml LPS de E. coli. Pasadas 24 horas se tomaron los residuos
- 10 de cultivo libres de células y se les analizó el contenido de IL-10 y de IL-12.

La concentración de IL-12 e IL-10 en el medio de cultivo sobrante se determinó mediante Sándwich-ELISA (ELISA: prueba de inmunosorbente ligado a enzima) usando dos anticuerpos monoclonales anti-IL-12 o anti-IL-10 (Biosource Europe,

15 Fleurus, Belgien). Se trazó una curva patrón de referencia con IL-10 o IL-12 humana. El límite de detección de ELISA para IL-12 fue 10 pg/ml, y ELISA para IL-10, 15 pg/ml.

20 **Tabla 1:** Influencia de las sustancias investigadas, comparada con la talidomida, sobre la producción de IL-12 e IL-10 por parte de monocitos LPS activados.

Ejemplo No.	Inhibición de la producción de IL-12		Aumento máximo de la producción de IL-10 (%)
	Máxima (%)	IC50 (ng/ml)	
1	99	5	360
3	98	10	230
7a	98	1	365
7h	97	6	316

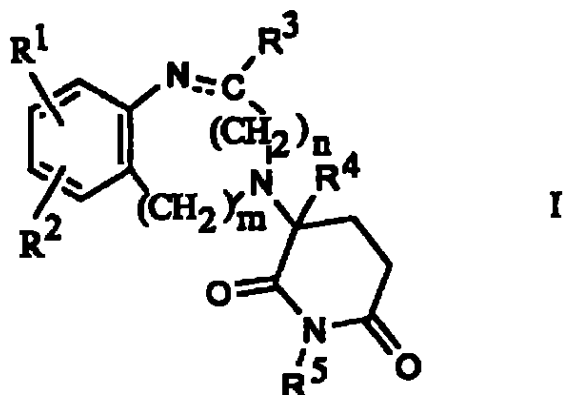
7f	98	0.8	420
7n	84	42	263
7m	89	50	202
7i	96	36	211
Talidomida	80	100	180

Las piperidin-2,6-dionas sustituidas con heterociclo en la posición 3 con la estructura básica descrita en la fórmula I suprimieron en forma potente la producción de IL-12 por parte de los monocitos activados LPS en una forma dependiente de la concentración. Es interesante que la producción de IL-10 aumentó claramente en el mismo intervalo de concentraciones. La inhibición máxima de IL-12 y los valores IC50 son claramente superiores a los de la talidomida. Los compuestos efectivos son aquellos cuyo anillo aromático contiene una sustitución de cloro o de flúor en la posición 5 o 7, o son no sustituidos.

Reivindicaciones de la patente

1) Piperidin-2,6-diona sustituida con heterociclo en la posición 3, con la fórmula general I,

5



en la que

R^1 y R^2 son iguales o diferentes entre sí y representan H, Br, Cl, F, CF_3 , OH, NO_2 , $N(CH_3)_2$, alquilo C_{1-3} , alcoxi C_{1-3} , fenilo o en conjunto un anillo de benceno condensado adjunto, donde el anillo está sustituido con R^1 y/o R^2 , y R^1 y R^2 son como se definieron arriba,

R^3 representa H, grupo metilo, o cuando contiene un enlace simple C-N, representa OH, alcoxi C_{1-3} o un grupo $[O(CO)-\text{alquilo } C_{1-3}]$, o contiene junto con el átomo de C un grupo carbonilo,

R^4 representa H, F, CF_3 o alquilo C_{1-3} ,

R^5 representa H, un grupo CH_2-OH o un grupo $CH_2-NR^6R^7$, donde R^6 y R^7 son iguales o distintos entre sí, y representan un grupo alquilo con 1 a 6 átomos de C (lineal o ramificado), o junto con el átomo de N un anillo de pirrolidina, piperidina, hexametenimina o

20

morfolina,

n vale 0 o 1 y

m vale 0, 1 o 2,

así como sus enantiómeros puros, o sus mezclas de enantiómeros no racémicas, racematos, diastereómeros o mezclas de diastereómeros, en forma de sus bases o de sales con ácidos fisiológicamente admisibles.

2) Compuestos de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizados porque R^1 y R^2 son iguales o distintos entre sí, y significan H, Br, Cl, F, CF_3 , NO_2 , NH_2 , alquilo C_{1-3} , alcoxi C_{1-3} o en conjunto forman un anillo de benceno condensado adjunto, R^3 representa H u OH, R^4 representa H o un grupo metilo y R^5 representa H o un grupo $CH_2-NR^6R^7$, donde R^6 y R^7 , junto con el átomo de N representan un anillo de piperidina, y $n = 0$ y $m = 1$ o 2.

3) Compuestos de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, caracterizados porque R^1 y R^2 son iguales o distintos entre sí y representan H, Cl, F, CH_3 o NO_2 . R^3 , R^4 y R^5 representan hidrógeno, $n = 0$, $m = 1$, y contiene un doble enlace $C=N$.

4) Compuestos de acuerdo con la reivindicación 3, caracterizados porque los grupos R^1 y R^2 se encuentran en la posición 5 o 7.

5) Compuestos de acuerdo con la reivindicación 1:

3-(7-cloro-4H-quinazolin-3-ilo)piperidin-2,6-diona y el bromhidrato correspondiente

3-(6-cloro-4H-quinazolin-3-ilo)piperidin-2,6-diona y el bromhidrato correspondiente

3-(4H-quinazolin-3-ilo)piperidin-2,6-diona y el bromhidrato o el clorhidrato correspondiente

3-(2-hidroxi-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-ilo)piperidin-2,6-diona

3-(6-metoxi-4H-quinazolin-3-ilo)piperidin-2,6-diona y el clorhidrato correspondiente

3-(5-cloro-4H-quinazolin-3-ilo)piperidin-2,6-diona

3-(8-cloro-4H-quinazolin-3-ilo)piperidin-2,6-diona

3-(6-fluoro-4H-quinazolin-3-ilo)piperidin-2,6-diona

3-(8-metoxi-4H-quinazolin-3-ilo)piperidin-2,6-diona y el clorhidrato correspondiente

3-(7-fluoro-4H-quinazolin-3-ilo)piperidin-2,6-diona y el clorhidrato correspondiente

3-(4H-benzo[g]quinazolin-3-ilo)piperidin-2,6-diona

3-(5-fluoro-4H-quinazolin-3-ilo)piperidin-2,6-diona

3-(5-nitro-4H-quinazolin-3-ilo)piperidin-2,6-diona

3-(7-trifluorometil-4H-quinazolin-3-ilo)piperidin-2,6-diona

3-(7-nitro-4H-quinazolin-3-ilo)piperidin-2,6-diona

3-(8-bromo-6-metil-4H-quinazolin-3-ilo)piperidin-2,6-diona

3-(5-metil-4H-quinazolin-3-ilo)piperidin-2,6-diona

3-(6,7-difluoro-4H-quinazolin-3-ilo)piperidin-2,6-diona

3-metil-3-(4H-quinazolin-3-ilo)piperidin-2,6-diona

3-(4,5-dinitrobenzo[d][1,3]diazepin-3-ilo)piperidin-2,6-diona

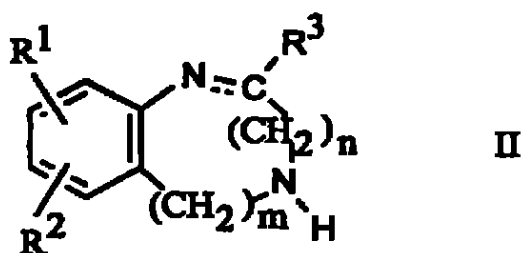
3-(5-amino-4H-quinazolin-3-ilo)piperidin-2,6-diona y el diclorhidrato correspondiente

3-(7-amino-4H-quinazolin-3-ilo)piperidin-2,6-diona y el diclorhidrato correspondiente

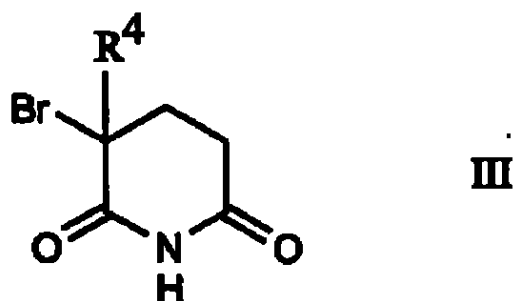
3-(7-fluoro-4H-quinazolin-3-ilo)1-piperidin-1-ilometil-piperidin-2,6-diona

6) Procedimiento para preparar piperidin-2,6-dionas sustituidas con heterociclo en la posición 3, con la fórmula general I de acuerdo con la reivindicación 1, en el que

5 un compuesto aminado con la fórmula general II

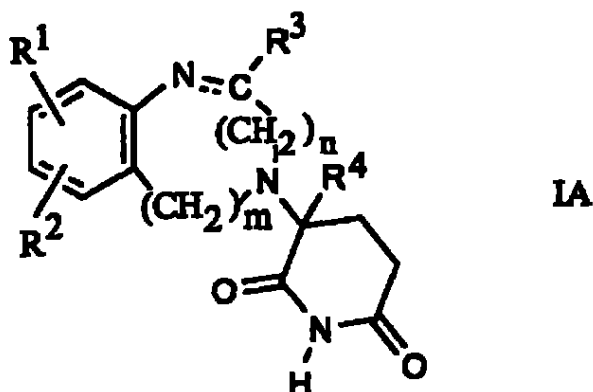


se alquila con un derivado de la 3-bromopiperidin-2,6-diona con la fórmula general III



10

para producir un compuesto de la fórmula general IA,

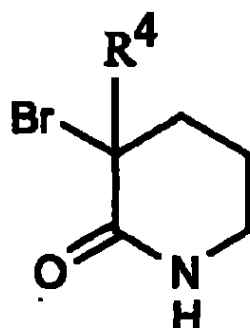


en el que en los compuestos IA, II y III los grupos R^1 a R^4 son como se definieron arriba, y finalmente, cuando R^5 no representa hidrógeno, este grupo se transforma con formaldehído, según el caso con una amina de la fórmula general HNR^6R^7 en donde R^6 y R^7 son como se definió arriba y cuando está en los compuestos de la fórmula IA, R^4 representa hidrógeno, y estos se pueden transformar para preparar otros compuestos de acuerdo con la invención donde R^4 represente F, CF_3 o alquilo C_{1-3} mediante reacciones conocidas de alquilación o de halogenación del grupo R^4 mencionado.

10

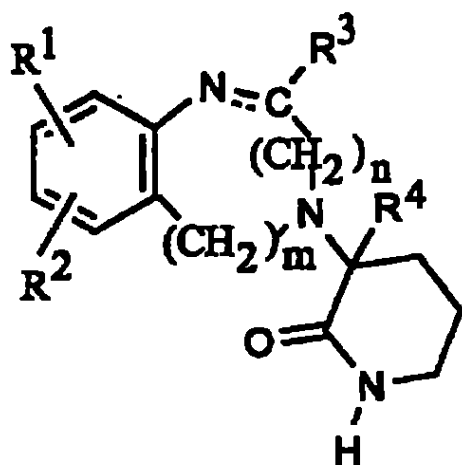
7) Procedimiento para preparar piperidin-2,6-dionas sustituidas en la posición 3 con heterociclo, de la fórmula general I de acuerdo con la reivindicación 1, en el que se usa un compuesto aminado de la fórmula II mencionada arriba y a continuación se alquila con un derivado de la 3-bromopiperidin-2-ona con la

15 fórmula IV



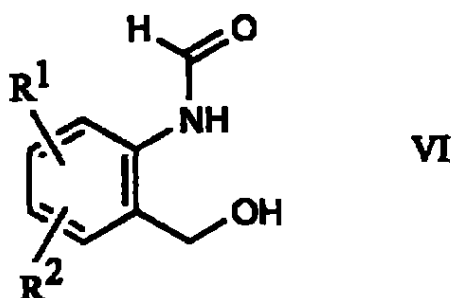
IV

para formar un compuesto de la fórmula general IB,

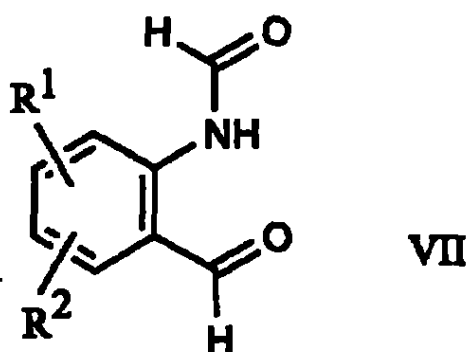


IB

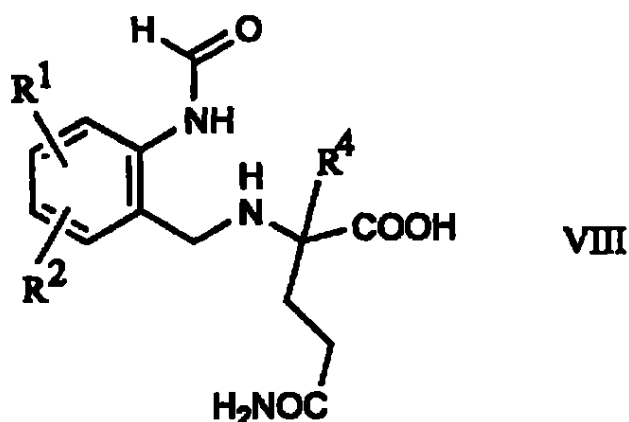
- 5 que se oxida, de preferencia con ácido m-cloro-perbenzoico o con óxido de rutenio (IV)/periyodato de sodio para formar un compuesto de la fórmula general IA, y según el caso, éste contiene otros grupos R⁴ y/o R⁵ como se describió arriba (reivindicación 5).
- 10 8) Procedimiento para preparar derivados de piperidin-2,6-diona sustituidos con heterociclo en la posición 3 con la fórmula general I, de acuerdo con la reivindicación 1, en los cuales $m = 1$ y $n = 0$, y R³ representa H u OH, en el que se usa un derivado de la formamida con la fórmula general VI,



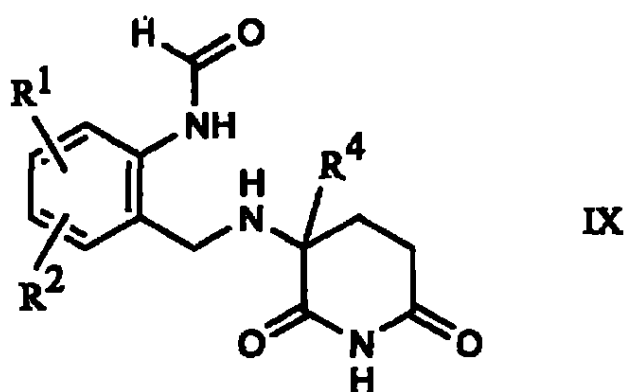
en la que R^1 y R^2 se definen como arriba, y que por N-formilación selectiva del alcohol 2-aminobencílico correspondiente, o por O-desformilación selectiva del
 5 derivado de N,O-bisformilo se oxida, usando la forma conocida, para formar un benzaldehído de la fórmula general VII,



10 que se puede transformar en un compuesto de la fórmula general VII por aminación reductora con glutamina agregando borohidruros complejos,



que, en presencia de reactivos activados, de preferencia de N,N'-
 carbonildiimidazol, se ciclan y forman glutarimidas de la fórmula general IX, de
 preferencia después de proteger la función amino con un grupo protector, de
 5 preferencia el grupo benciloxicarbonilo, que finalmente se eliminará,



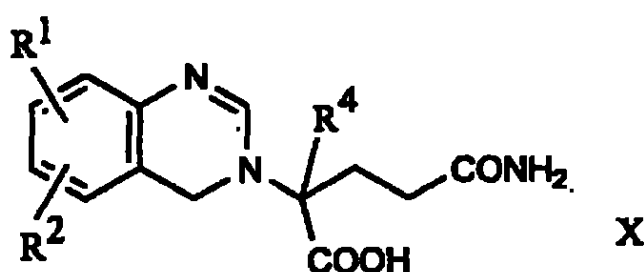
en donde

A. los compuestos de la fórmula general IX se transforman en compuestos de la
 fórmula general I en solventes próticos bajo catálisis ácida, en donde R¹, R² y R⁴
 10 se definen como arriba, m representa 1, n representa 0, contiene un doble enlace
 C=N y R³ o R⁵ representan un átomo de carbono, el que en el caso de que R⁵ sea
 distinto de carbono, se transforma como se describió arriba para los sustituyentes
 restantes de acuerdo con la definición,

o bien

B. los compuestos de la fórmula general IX, en los que la función amina está protegida con un grupo protector, se transforman en compuestos de la fórmula general I mediante separación hidrogenolítica de ese grupo protector, donde R^1 , R^2 y R^4 se definen como arriba, contiene un enlace sencillo C-N y R^3 representa el grupo hidroxilo, y según el caso se transforman después, con ácidos diluidos en solventes orgánicos, por separación de agua en los compuestos de la fórmula general I con doble enlace C=N y donde R^3 representa hidrógeno.

9) Procedimiento de preparación de piperidin-2,6-dionas sustituidas con heterociclo en la posición 3, con la fórmula general I de acuerdo con la reivindicación 1, en donde $m = 1$ y $n = 0$ y R^3 representa H, a partir de compuestos de la fórmula general VII mencionada arriba, de acuerdo con la reivindicación 7, y se aminan reductivamente, donde la mezcla de reacción se trata con ácidos y se transforma en compuestos de la fórmula general X, donde R^1 , R^2 y R^4 se definen como arriba,



y estos compuestos de la fórmula general X se transforman por ciclación en compuestos de la fórmula general I que contienen un doble enlace C=N, y según

el caso, otros grupos R^4 y/o R^5 como se describió arriba (reivindicación 6).

10) Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 5, caracterizado porque los compuestos correspondientes de la fórmula I, pero con $m = 2$, se pueden preparar en forma análoga.

11) Medicamentos que contienen como principio activo al menos un compuesto de la fórmula general I de acuerdo con la reivindicación 1, o sus enantiómeros, diastereómeros, bases o sales de ácidos fisiológicamente admisibles.

10

12) Medicamentos de acuerdo con la reivindicación 8 con efecto inmunomodulador para el tratamiento y/o profilaxis de enfermedades inflamatorias y también autoinmunitarias, y/o enfermedades hematológico-oncológicas.

13) Empleo de al menos un compuesto de la fórmula general I, de acuerdo con la reivindicación 1 y/o de sus enantiómeros, diastereómeros, bases o sales de ácidos fisiológicamente admisibles para preparar un medicamento para el tratamiento y/o profilaxis de enfermedades inflamatorias y también autoinmunitarias y/o enfermedades hematológico-oncológicas.

20

Resumen

Se describen las piperidin-2,6-dionas sustituidas con heterociclo en la posición 3, su preparación y su empleo en medicamentos, en especial como
5 inmunomodadores para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades inflamatorias y autoinmunológicas, así como enfermedades hematológico-oncológicas.

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
3. Juli 2003 (03.07.2003)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 03/053956 A1

(51) Internationale Patentklassifikation²: C07D 401/04,
A61K 31/517, A61P 29/00

Würzlen (DE), THEIL, Fritz (DE/DE); Ludwigsburger
Weg 3a, 12247 Berlin (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP02/14447

(81) Bestimmungsstaaten (*national*): AE, AG, AL, AM, AT,
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,
CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE,
GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR,
KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK,
MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU,
SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG,
US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(22) Internationales Anmeldedatum:
18. Dezember 2002 (18.12.2002)

(25) Erfindungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
101 63 595.8 21. Dezember 2001 (21.12.2001) DE

(84) Bestimmungsstaaten (*regional*): ARIPO-Patent (GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),
eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,
TM), europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE,
DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT,
SE, SI, SK, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM,
GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TO).

(71) Anmelder (*für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von
US*): GRÜNENTHAL GMBH (DE/DE); Zieglerstr. 6,
52078 Aachen (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (*nur für US*): BUSCHMANN,
Helmut, Heinrich (DE/ES); Carrer Est, 24, E-08950 Es-
plugues de Llobregat (ES). FROSCH, Stefanie (DE/DE);
Beckenstrasse 49, 52078 Aachen (DE). GERMANN,
Timo (DE/DE); Lindenstrasse 115, 52080 Aachen (DE).
ZIMMER, Oswald, Karl (DE/DE); Talblick 39, 52146

Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen
Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on
Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe
der PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: PIPERIDINE-2,6-DIONES THAT ARE HETEROCYCLICALLY SUBSTITUTED IN POSITION 3

(54) Bezeichnung: IN 3-POSITION HETEROCYCLISCH SUBSTITUIERT: PIPERIDIN-2,6-DIONE

(57) Abstract: The invention relates to piperidine-2,6-diones that are heterocyclically substituted in position 3 and to their production and use in medicaments, in particular as immunomodulators for the treatment and/or prophylaxis of inflammatory and auto-immune diseases. In addition to haematologic-oncologic diseases.

(57) Zusammenfassung: Es werden in 3-Position heterocyclisch substituierte Piperidin-2,6-dione, ihre Herstellung und Verwen-
dung in Arzneimitteln, insbesondere als Immunmodulatoren für die Behandlung und/oder Prophylaxe von Entzündungs- und Au-
toimmunerkrankungen sowie hämatologisch onkologischen Erkrankungen, beschrieben.

WO 03/053956 A1

VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM
GEBIET DES PATENTWESENS

PCT

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT
(Artikel 36 und Regel 70 PCT)

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts GRA 3102-PCT	WEITERES VORGEHEN siehe Mitteilung über die Übersendung des internationalen vorläufigen Prüfungsberichts (Formblatt PCT/PEAA16)	
Internationales Aktenzeichen PCT/EP 02/14447	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr)	Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr) 21.12.2001
Internationale Patentklassifikation (IPK) oder nationale Klassifikation und IPK C07D401D4		
Anmelder GRÜNENTHAL GMBH et al		

1. Dieser internationale vorläufige Prüfungsbericht wurde von der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 36 übermittelt.

2. Dieser BERICHT umfaßt insgesamt 4 Blätter einschließlich dieses Deckblatts.

- ☐ Außerdem liegen dem Bericht ANLAGEN bei; dabei handelt es sich um Blätter mit Beschreibungen, Ansprüchen und/oder Zeichnungen, die geändert wurden und diesem Bericht zugrunde liegen, und/oder Blätter mit vor dieser Behörde vorgenommenen Berichtigungen (siehe Regel 70.16 und Abschnitt 607 der Verwaltungsrichtlinien zum PCT).

Diese Anlagen umfassen insgesamt Blätter.

3. Dieser Bericht enthält Angaben zu folgenden Punkten:

- I ☒ Grundlage des Bescheids
- II ☐ Priorität
- III ☐ Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit
- IV ☐ Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung
- V ☒ Begründete Feststellung nach Regel 68.2 a)ii) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung
- VI ☐ Bestimmte angeführte Unterlagen
- VII ☐ Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung
- VIII ☐ Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung

Datum der Einreichung des Antrags 11.07.2003	Datum der Fertigstellung dieses Berichts 09.01.2004
Name und Postanschrift der mit der internationalen Prüfung beauftragten Behörde  Europäisches Patentamt - P.B. 5818 Patentaan 2 NL-2280 HV Rijswijk - Pays Bas Tel. +31 70 340 - 2040 Tx: 31 651 epo nl	Bevollmächtigter Bediensteter de Nooy, A 

I. Grundlage des Berichts

1. Hinsichtlich der Bestandteile der internationalen Anmeldung (Ersatzblätter, die dem Anmeldeamt auf eine Aufforderung nach Artikel 14 hin vorgelegt wurden, gelten im Rahmen dieses Berichts als "ursprünglich eingereicht" und sind ihm nicht beigelegt, weil sie keine Änderungen enthalten (Regeln 70.16 und 70.17)):

Beschreibung, Seiten

1-32 in der ursprünglich eingereichten Fassung

Ansprüche, Nr.

1-13 in der ursprünglich eingereichten Fassung

2. Hinsichtlich der Sprache: Alle vorstehend genannten Bestandteile standen der Behörde in der Sprache, in der die internationale Anmeldung eingereicht worden ist, zur Verfügung oder wurden in dieser eingereicht, sofern unter diesem Punkt nichts anderes angegeben ist.

Die Bestandteile standen der Behörde in der Sprache: zur Verfügung bzw. wurden in dieser Sprache eingereicht; dabei handelt es sich um:

- ☐ die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen Recherche eingereicht worden ist (nach Regel 23.1(b)).
- ☐ die Veröffentlichungssprache der internationalen Anmeldung (nach Regel 48.3(b)).
- ☐ die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen vorläufigen Prüfung eingereicht worden ist (nach Regel 55.2 und/oder 55.3).

3. Hinsichtlich der in der internationalen Anmeldung offenbaren Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenz ist die internationale vorläufige Prüfung auf der Grundlage des Sequenzprotokolls durchgeführt worden, das:

- ☐ in der internationalen Anmeldung in schriftlicher Form enthalten ist.
- ☐ zusammen mit der internationalen Anmeldung in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
- ☐ bei der Behörde nachträglich in schriftlicher Form eingereicht worden ist.
- ☐ bei der Behörde nachträglich in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
- ☐ Die Erklärung, daß das nachträglich eingereichte schriftliche Sequenzprotokoll nicht über den Offenbarungsgehalt der internationalen Anmeldung im Anmeldezeitpunkt hinausgeht, wurde vorgelegt.
- ☐ Die Erklärung, daß die in computerlesbarer Form erfassten Informationen dem schriftlichen Sequenzprotokoll entsprechen, wurde vorgelegt.

4. Aufgrund der Änderungen sind folgende Unterlagen fortgefallen:

- ☐ Beschreibung, Seiten:
- ☐ Ansprüche, Nr.:
- ☐ Zeichnungen, Blatt:

5. ☐ Dieser Bericht ist ohne Berücksichtigung (von einigen) der Änderungen erstellt worden, da diese aus den angegebenen Gründen nach Auffassung der Behörde über den Offenbarungsgehalt in der ursprünglich eingereichten Fassung hinausgehen (Regel 70.2(c)).

(Auf Ersatzblätter, die solche Änderungen enthalten, ist unter Punkt 1 hinzuweisen; sie sind diesem Bericht beizufügen.)

**INTERNATIONALER VORLÄUFIGER
PRÜFUNGSBERICHT**

Internationales Aktenzeichen PCT/EP 02/14447

6. Etwaige zusätzliche Bemerkungen:

V. Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung

- | | |
|--------------------------------|---|
| 1. Feststellung | |
| Neuheit (N) | Ja: Ansprüche 1-13
Nein: Ansprüche |
| Erfinderische Tätigkeit (IS) | Ja: Ansprüche 1-13
Nein: Ansprüche |
| Gewerbliche Anwendbarkeit (IA) | Ja: Ansprüche: 1-13
Nein: Ansprüche: |

2. Unterlagen und Erklärungen:

siehe Beiblatt

Zu Punkt V

Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung

Es wird auf das folgende Dokument verwiesen:

D1: DE10002509

Neuheit (Artikel 33(2) PCT)

Dokument D1 offenbart in 3-Position substituierte Piperidin-2,6-dione die sich unterscheiden von den Verbindungen der Anfrage weil anstatt Phenyl als Substituent in D1, bicyclische Heterocyclen als Substituenten in der Anfrage gefordert werden. Der Gegenstand der Ansprüche 1-13 ist somit neu.

Erfinderische Tätigkeit (Artikel 33(3) PCT)

Dokument D1, das als nächstliegender Stand der Technik angesehen wird, offenbart in 3-Position substituierte Piperidin-2,6-dione, von dem sich der Gegenstand der Ansprüche 1-13 dadurch unterscheidet, daß anstatt Phenyl als Substituent bicyclische Heterocyclen als Substituenten benutzt werden (auch als Arzneimittel mit immunmodulatorischer Wirkung).

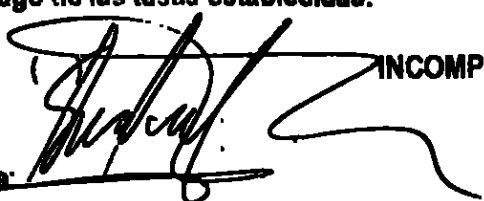
Die mit der vorliegenden Erfindung zu lösende Aufgabe kann somit darin gesehen werden, daß weitere Verbindungen zur Behandlung von Autoimmunerkrankungen.

Die in den Ansprüche 1-13 der vorliegenden Anmeldung vorgeschlagene Lösung kann aus folgenden Gründen als erfinderisch betrachtet werden (Artikel 33(3) PCT):

Es würde der Fachmann nicht als übliche Vorgehensweise ansehen die Phenylgruppe mit einer bicyclischen Heterocycle zu ersetzen.

53 50

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL TRAMITE

	USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCION	()	()
- Indicación de que se solicita la concesión de una patente.	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	()	()
- Descripción de la invención.	()	()
- Dibujos de ser estos pertinentes.	()	()
- Comprobante de Pago de las tasas establecidas.	()	()
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 o 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 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: 		

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación : 04056170 00000000 Folios: 52
Fecha (AMD): 2004-06-16 15:55:34
Fecha: 011 PCT-PATENT 379 FASE INCI 411 PRESENTAR
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

54 51 2

**EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN
SOLICITUD DE PATENTE DE PATENTE DE INVENCION
DELEGATURA PROPIEDAD INDUSTRIAL**

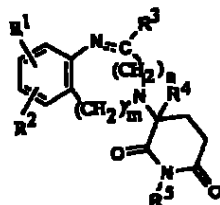
~~Fecha entrada en fase nacional: 21/03/2004~~

- (21) No. SOLICITUD: 04 - 56170 (51) INT. CL.: A61K31/45.
- (22) FECHA DE PRESENTACIÓN: 16/06/2004. (71) SOLICITANTE: GRÜNENTHAL GMBH
- (30) PRIORIDAD: ALEMANA
- (31) No. DE SOLICITUD: 101 63 595.8 72) INVENTORES: Helmut BUSCHMANN, Stefanie FROSCHE
Tilene GERMANN; Oswald ZIMMER;
Fritz THEIL.
- (32) FECHA DE PRESENTACIÓN: 21 DE DICIEMBRE DE 2.001
- (33) PAÍS: ALEMANIA (74) APODERADO: Humberto RUBIO CAMACHO
- Solicitud Internacional No. PCT/EP02/14447 Fecha 18 DE DICIEMBRE DE 2.002
- Publicación Internacional No. WO 03/053956 Fecha 03 DE JULIO DE 2.003
- FECHA ENTRADA EN FASE NACIONAL:

(54) TITULO: "PIPERIDIN-2,6-DIONA SUSTITUIDA CON HETEROCICLO EN LA POSICIÓN 3"

RESUMEN:

Piperidin-2,6-diona sustituida con heterociclo en la posición 3, con la fórmula general I,



en la que

R¹ y R² son iguales o diferentes entre sí y representan H, Br, Cl, F, CF₃, OH, NO₂, N(CH₃)₂, alquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₃, fenilo o en conjunto un anillo de benceno condensado adjunto, donde el anillo está sustituido con R¹ y/o R², y R¹ y R² son como se definieron arriba,

R³ representa H, grupo metilo, o cuando contiene un enlace simple C-N, representa OH, alcoxi C₁₋₃ o un grupo [O(CO)-alquilo C₁₋₃], o contiene junto con el átomo de C un grupo carbonilo,

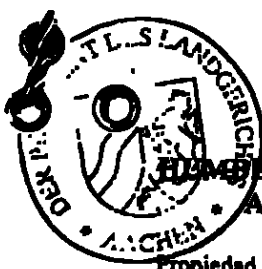
R⁴ representa H, F, CF₃ o alquilo C₁₋₃,

R⁵ representa H, un grupo CH₂-OH o un grupo CH₂-NR⁶R⁷, donde R⁶ y R⁷ son iguales o distintos entre sí, y representan un grupo alquilo con 1 a 6 átomos de C (lineal o ramificado), o junto con el átomo de N un anillo de pirrolidina, piperidina, hexametenimina o morfolina,

n vale 0 o 1 y

m vale 0, 1 o 2,

así como sus enantiómeros puros, o sus mezclas de enantiómeros no racémicas, racematos, diastereómeros o mezclas de diastereómeros, en forma de sus bases o de sales con ácidos fisiológicamente admisibles.



HUMBERTO RUBIO & CIA LTDA.
ABOGADOS

Propiedad Industrial e Intelectual

PODER

El abajo firmado

GRÜNENTHAL GmbH

domiciliado en

Zieglerstraße 6, D-52078
Aachen, Alemania

por el presente conferimos poder amplio y suficiente a HUMBERTO RUBIO CAMACHO y/o TINEKE STOL TERZANI y/o HUMBERTO RUBIO STOL domiciliados en Bogotá, Colombia, para solicitar de las oficinas y autoridades correspondientes la obtención de registros, renovaciones, traspasos y en general todo lo relacionado con el mantenimiento, obtención y protección de sus marcas de fábrica, denominaciones comerciales, marcas de comercio y patentes, licencias sanitarias a cuyo efecto le faculta para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios en cumplimiento del objeto indicado; elevar solicitudes, descripciones, protestas, declaraciones, apelaciones y reclamos; abonar todos los impuestos y cuotas de cualquier otros pagos determinados por la Ley; recibir todos los documentos presentados, solicitar testimonios, desistir y enmendar solicitudes, cobrar y percibir para oponerse y protestar contra cualquier solicitud, que a juicio del apoderado, pudieran prestarse a confusión o infringir o de cualquier modo perjudicar las marcas, denominaciones o patentes del Mandante. A los mandatarios se les otorga autorización amplia y bastante para contestar todos los reclamos y las demandas presentadas ante autoridades administrativas y judiciales, desistir de procedimientos, transar conflictos, pudiendo así mismo sustituir este Poder en todo o en parte y revocar dichas sustituciones.

Dado y firmado hoy

en

**NOTARIZATION AND LEGALIZATION BY
APOSTILLE OR COLOMBIAN CONSULATE
IS REQUIRED.**

55 52
008
BOGOTA - COLOMBIA

Para patentes, marcas, dibujos, marcas de fábrica de comercio y servicios, marcas y nombres comerciales. Licencias y registros sanitarios

For patents, designs, trademarks, emblems, commercial marks. Licenses health registrations

POWER OF ATTORNEY

The undersigned

GRÜNENTHAL GMBH

from

Zieglerstraße 6, D-52078 Aachen, Germany

hereby grant full and sufficient Power of Attorney to a HUMBERTO RUBIO CAMACHO y/o TINEKE STOL TERZANI y/o HUMBERTO RUBIO STOL from Bogotá, Colombia, to apply to the proper officers and authorities for the issue of registrations, renewals, assignments, proofs of renewals and in general all that is related to the maintenance, obtention and protection of its trademarks, tradenames, commercial marks, patents and sanitary licenses; to which end it empowers them to take all steps necessary before said authorities for the object stated; to file petitions, prepare descriptions; make protests, declarations, appeals and objections; pay taxes and other charges required by law; apply for certifications, receive documents and take testimony abandon and amend applications and collect refunds; to oppose, ask for the cancellation of and protest any application or registration which in their judgment could lend to confusion or could be considered an infringement or could in any form prejudice the undersigned's trademarks, tradenames, patents and commercial marks. To the said mandatary sufficient Power is granted hereby to answer in the matter of all claims and demands that may be presented, before administrative or judicial officers of any class giving them likewise Power to abandon proceeding, transar conflicts, substitute these present in whole or in part and revoke such substitutions.

Given and signed this 28th August 2002

in Aachen

Grünenthal GmbH

Signature

Dr. Raques
(Managing Director) (Head of Patent Deptn.)

ERTO RUBIO & CIA LTDA.
ABOGADOS

Propiedad Industrial e Intelectual

CERTIFICADO NOTARIAL (Individuo)

A los días del mes de ante mi,
Notario Público de compareció personalmente

a quien(es) doy fe de conocer y me consta que
es(son) la(s) persona(s) firmante(s) del documento
que precede, y quien(es) tiene(n) capacidad legal
para otorgarlo.

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

Hoy 28 de Agosto de 2002
compareció(eron) personalmente

Dr. Puques, Dr. Heilfeldt

a quien(es) conozco como la(s) persona(s) que
firma(n) este documento en representa- ción de la
sociedad/compañía denominada

Grunenthal GmbH

Certifico:

a) Que

Grunenthal GmbH

es una sociedad/compañía legalmente constituida
y existente de acuerdo con las Leyes de

Alemania

b) Que el domicilio de dicha sociedad/compañía
es

Ziegelstraße 6, D-52078
Aachen, Alemania

c) Que el objeto u objetos para los cuales se
otorga el presente poder están comprendidos
dentro del objeto social de la mencionada
sociedad/compañía.

d) Que Dr. Puques, Dr. Heilfeldt

está autorizado para otorgar el presente poder. Lo
anterior está probado por medio de los siguientes
documentos, que certifico he visto:

Ciudad hoy de
de

NOTARIAL CERTIFICATE (Individual)

On this 28th day of August, before me, a Notary
Public of Aachen, Germany, personally appeared to
me known, and known to me to be the person(s)
who executed that foregoing document, and who
has (have) legal capacity to execute it.

Aachen, den 28. August 2002

Notar (Johannes Schneider)

NOTARIAL CERTIFICATE (Corporation)

day of
personally appeared

whom I know to be the person(s) who signed this
document as representative(s) of the
corporation/company named

I Certify:

a) That

is a corporation/company legally constituted and
in existence accordance with the law of

b) That the domicile of said corporation/company
is

c) That the purpose or purposes for which the
present Power of Attorney is granted are
comprised within the objects set forth in the
charter of the mentioned corporation/company.

d) That Mr(s)

is authorized to grant the present Power of
Attorney. The aforementioned was duly proven
through the following documents and I duly verify
having seen them. State

This day of

57 54
070

Handenrolle Nummer 1329 für 2002

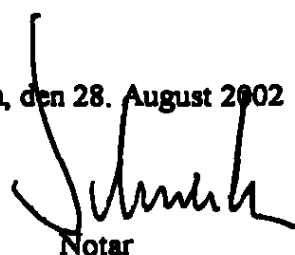
Die vorstehenden, vor mir gefertigten Unterschriften der mir von Person bekannten:

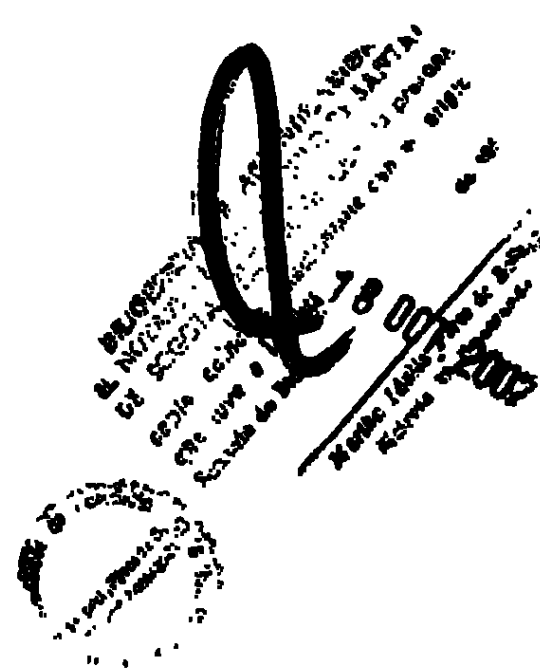
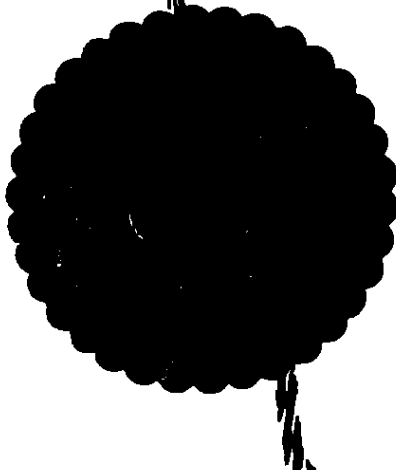
1. Herrn Dr. Eric-Paul Pâques, geboren am 16. Juni 1954,
wohnhaft Ronheider Weg 15 in 52076 Aachen,
2. Herrn Dr. Klaus-Dieter Hellfeldt, geboren am 31. Juli 1951,
wohnhaft Kesselstraße 35 in 52076 Aachen

hier handeln für die im Handelsregister Aachen unter HR B 3564 eingetragene Grünenthal GmbH in Aachen,

beglaubige ich hiermit.

Aachen, den 28. August 2002


Notar



APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Land: Bundesrepublik Deutschland

Diese öffentliche Urkunde

2. ist unterschrieben von Schneider

3. In seiner Eigenschaft als Notar in Aachen

4. sie ist versehen mit dem Stempel/Siegel des Notars

Bestätigt

30 Aug 02

5. In Aachen

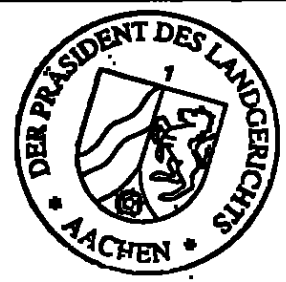
6. am

7. durch den Präsidenten des Landgerichts in Aachen

8. unter Nr. 91a E - S.860 - 8.861

9. Stempel/Siegel:

10. Unterschrift:



[Handwritten signature]
(Gerber)
Notar
Aachen
30. Aug. 2002
Merkel
Notar
Aachen

Traducción oficial del idioma alemán no.: 210-62

Registro de documentos no. 1321 para 2002

Por medio de la presente autentico las firmas anteriores puestas ante mí por

1. el señor Dr. Eric-Paul Pâques, nacido el 16 de junio de 1954
domiciliado en Ronheider Weg 15 en 52076 Aachen
2. el señor Dr. Klaus-Dieter Hellfeldt, nacido el 31 de julio de 1951
domiciliado en Kesselstraße 35 en 52076 Aachen

a quienes conozco personalmente, aquí actuando para la Grünenthal GmbH en
Aachen inscrita en el registro comercial de Aachen bajo HR B 3564.

Aachen, el 28 de agosto de 2002

(firmado) notario, hay un sello seco del notario Schneider en Aachen.

Apostilla

(Convención de la Haya del 5 de octubre de 1961)

1. País: República Federal de Alemania

Este documento público

2. ha sido firmado por Schneider
3. en su calidad de notario en Aachen
4. está provisto con el sello del notario

Confirmado

5. en Aachen
6. el 30 de agosto de 2002
7. por el Presidente del Juzgado de Primera Instancia de Aachen
8. bajo el no. 91 a E – 8.860 – 8.861

9. Sello:

10. Firma



Dr. Hellfeldt

Hay un sello redondo del Presidente (firmado) Gerber
del Juzgado de Primera Instancia de
Aachen

Es traducción fiel y completa del original

Dorothee Grote

Dorothee Grote, traductora e intérprete oficial

Resolución no. 2501 del Ministerio de Justicia 1994

