



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Delegatura de Propiedad Industrial
División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

PCT

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
INVENTARIO

08-7822

21. EXPEDIENTE No.

54. TÍTULO

PROCESO PARA LA PREPARACION DE COMPUESTO 4-AMINO-2(2,6-DIOXOPIPERIDIN-3-IL)ISOTINDOLIN-1,3-DIONA

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

C07D 401/04

A 61P 29/00 // 37/00 // 9/00 // 19/10 // 35/00

71. SOLICITANTE

CELGENE CORPORATION

DOMICILIO

Summit, Estado de New Jersey, E.U.A.

74. APODERADO

LUIS FELIPE CASTILLO GIBSON

22. BOGOTÁ, D. C.,

28 ENE. 2008

SS

PETITORIO



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-007822- -00000-0000

Fecha: 2008-01-28 15:55:49 Dep. 2020 NUECREACION:
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 51

FORMULARIO ÚNICO DE SOL PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

1

SOLICITUD DE:

☒

Patente de Invención

☐

Patente de Modelo de Utilidad

☐

Capítulo I

☒

Capítulo II

2

**SOLICITANTE
(71)**

Nombre: CELGENE CORPORATION

Dirección: 86 Morris Avenue

Nacionalidad o domicilio: Summit, Estado de
New Jersey, E.U.A.

IDENTIFICACIÓN

C.C.

☐

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual

Número

3

**REPRESENTANTE
O APODERADO**

Nombre: LUIS FELIPE CASTILLO GIBSONE

Dirección: Carrera 13 No. 37-43 Piso 12

Teléfono: 285 74 60 Fax: 285 92 67
E-mail: info@castillograu.com

IDENTIFICACIÓN

C.C.

☒

NIT

☐

C.E.

☐

OTRO

☐

Cual

Número 79.397.879 de TP 68.995 del
Bogotá C.S.J.

4

**INVENTOR(ES)
(72)**

Nombre: George W. MULLER - Manohan T. SAINDANE - Chuan-sheng GE - Roger CHEN

Dirección 250 Windmill Court - 20 Arbutus Way - 9 Breckenridge Court - 110 Christie Street

Nacionalidad o Domicilio: Bridgewater, NJ. - Junction, NJ. - Belle Mead, NJ. - Edison, NJ. (E.U.A.)

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/US2006/026210 Fecha: 29/06/2006

Publicación Internacional No. WO 2007/005972 A1 Fecha: 11/01/2007

6

Título (54)

PROCESO PARA LA PREPARACION DE COMPUESTOS 4-AMINO-2(2,6-DIOXOPIPERIDIN-3-IL)ISOINDOLIN-1,3-DIONA

7

Clasificación Internacional (51)

C07D 401/04

AGIK 31/404 // 31/12 // 31/495

8

Prioridad

Si

☒

No

☐

(33) País de origen
E.U.A.

(32) Fecha
30.06.2005

(31) Número de Solicitud
60/696,224

9

Comprobante de pago N°:

7310

Fecha:

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página.

PETITORIO



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-007822- -00000-0000

Fecha: 2008-01-28 15:55:49 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eva: 378 FASENACIONAL
Act. 411 PRESENTACION Folios: 51

FORMULARIO ÚNICO DE SOL PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

SOLICITUD DE:

1
☒

Patente de Invención

☐

Patente de Modelo de Utilidad

☐

Capítulo I

☒

Capítulo II

2

**SOLICITANTE
(71)**

Nombre: CELGENE CORPORATION

Dirección: 86 Morris Avenue

Nacionalidad o domicilio: Summit, Estado de
New Jersey, E.U.A.

IDENTIFICACIÓN

C.C.

☐

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual

Número

3

**REPRESENTANTE
O APODERADO**

Nombre: LUIS FELIPE CASTILLO GIBSON

Dirección: Carrera 13 No. 37-43 Piso 12

Teléfono: 285 74 60 Fax: 285 92 67
E-mail: info@castilloqrau.com

IDENTIFICACIÓN

C.C.

☒

NIT

☐

C.E.

☐

OTRO

☐

Cual

Número 79.397.879 de TP 68.995 del
Bogotá C.S.J.

4

**INVENTOR(ES)
(72)**

Nombre: George W. MULLER - Manohan T. SAINDANE - Chuan-sheng GE - Roger CHEN

Dirección 250 Windmill Court - 20 Arbutus Way - 9 Breckenridge Court - 110 Christie Street

Nacionalidad o Domicilio: Bridgewater, NJ. - Junction, NJ. - Belle Mead, NJ. - Edison, NJ. (E.U.A.)

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/US2006/026210

Fecha: 29/06/2006

Publicación Internacional No. WO 2007/005972 A1

Fecha: 11/01/2007

6

Título (54)

PROCESO PARA LA PREPARACION DE COMPUESTOS 4-AMINO-2(2,6-DIOXOPIPERIDIN-3-IL)ISOINDOLIN-1,3-DIONA

7

Clasificación Internacional (51)

C07D 401/04

AGIK 31/404 // 31/12 // 31/495

8

Prioridad

Si

☒

No

☐

(33) País de origen
E.U.A.

(32) Fecha
30.06.2005

(31) Número de Solicitud
60/696,224

9

Comprobante de pago N°:

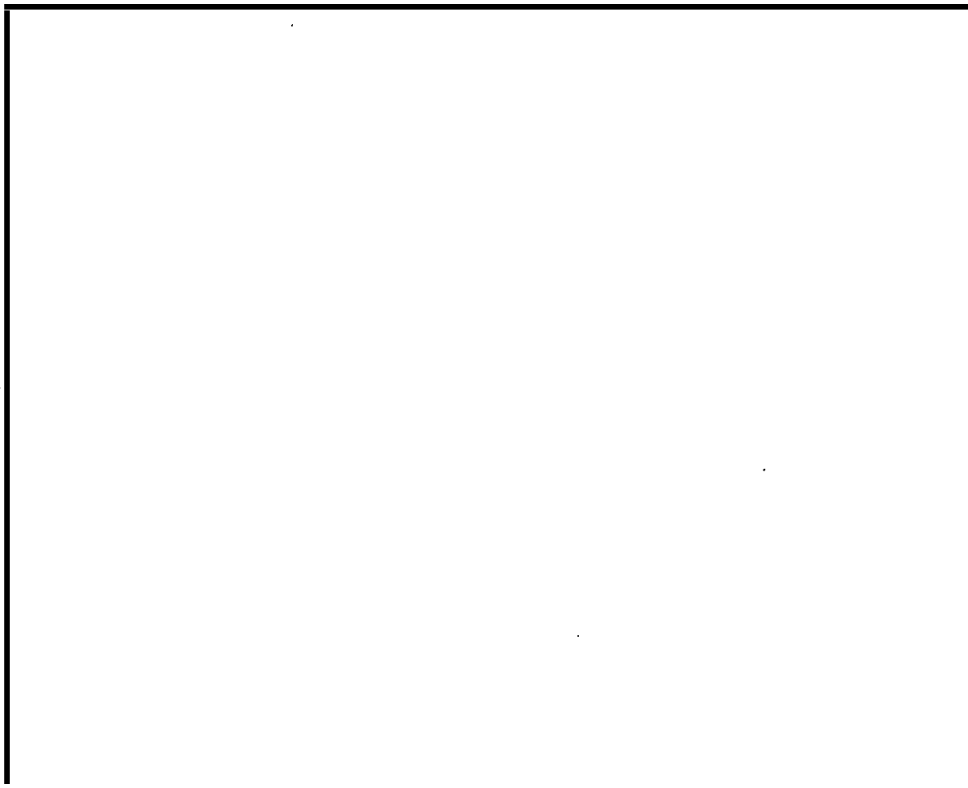
7310

Fecha:

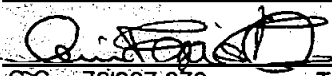
Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página.

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☐ Documento que acredite la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☐ Poderes, si fuere el caso
- ☐ Certificado de existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica
- ☐ Documento de Cesión del inventor al solicitante o a su acusante
- ☐ 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 efectuado por la IPEA.
- ☐ Traducción del examen preliminar 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 de 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.
- ☐ Otros

11 FIGURA CARACTERISTICA



12 Solicito la concesión de patente,

NOMBRE: LUIS FELIPE CASTILLO GIBSONEFIRMA: 

C.C. 79.397.879 T.P. 68.995
de Bogotá del C.S.J.

Instrucciones para la presentación de los anexos, ver reverso de esta página

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-007822- -00000-0000

Fecha: 2008-01-28 15:55:49 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 51

RESPONSABLE :

3

SON: QUINIENTOS UN MIL PESOS

1 50005-01-01 SOLICITUDES 1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN TOTAL : \$ 501,000.00 501,000.00

CANT. KENISTICO CONCEPTO TOTAL CONCEPTO

***** C O N C E P T O *****

CASTILLO GRAU Y ASOCIADOSCONSIGNACION BANCO DE BOGOTA 062754387 2546094 28/01/2008 6,567,000.00

DEPOSITANTE TIPO PAGO BANCO CUENTA No. PAGO FECHA PGO Vt. PAGO

***** C O N S I G N A C I O N *****

RECIBO OFICIAL DE CASH : 08 - 7,310
FECHA : ENERO 28 DE 2008

NIT : 800176089-2

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

4

**PROCESOS PARA LA PREPARACIÓN DE
COMPUESTOS 4-AMINO-2(2,6-DIOXOPIPERIDIN-3-IL)ISOINDOLIN-1,3-
DIONA**

1. REFERENCIA CRUZADA A APLICACIONES RELACIONADAS

Esta solicitud reclama prioridad a la Solicitud Provisional U.S. No. 60/696,22, radicada el 30 de junio de 2005.

2. CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención provee procesos para la preparación de compuestos útiles para reducir los niveles o actividad de necrosis tumoral factor α en mamíferos. Más específicamente, la invención provee procesos para la preparación de compuestos sustituidos e insustituidos de 4-amino-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolin-1,3-diona.

3. ANTECEDENTES DE LA INVENCION

La producción excesiva o no regulada de necrosis tumoral factor α o TNF- α ha sido implicada en una serie de enfermedades. Estas incluyen endotoxemia y/o síndrome de choque tóxico (Tracey *et al.*, *Nature* 330, 662-664 (1987) y Hinshaw *et al.*, *Circ. SOC* 30, 279-292 (1990)), caquexia (Dezube *et al.*, *Lancet* 335 (8690), 662 (1990)) y Síndrome de Dolor Respiratorio en Adultos (Millar *et al.*, *Lancet* 2 (8665), 712-714 (1989)). Algunas 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolinas han demostrado en literatura que reducen los niveles de TNF- α , como en la Publicación Internacional No. WO 98/03502 y Muller *et al.*, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 9, 1625-1630 (1999).

Una isoindol-1,3-diona sustituida que ha demostrado ciertos valores terapéuticos es 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindol-1,3-diona (THALOMIDTM). Se ha demostrado o se cree que este compuesto es útil para el tratamiento o prevención de una amplia variedad de enfermedades y condiciones, más no limitadas a enfermedades inflamatorias, enfermedades autoinmunes, cánceres, enfermedades del corazón, enfermedades genéticas, enfermedades alérgicas, osteoporosis y lupus.

Los métodos actuales para sintetizar compuestos sustituidos e insustituidos de 4-amino-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindol-1,3-diona se describen en las Patentes Nos. U.S. 6,395,754 y 5,635,517. Si bien estos métodos permiten y son útiles para la preparación de compuestos sustituidos e

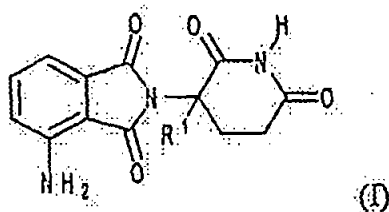
insustituídos de 4-amino-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindol-1,3-diona. Se requieren métodos alternativos o mejorados para su preparación, en particular a escala de manufactura.

La cita de ninguna referencia en la Sección 2 de esta solicitud, ello no debe interpretarse como una admisión de que dicha referencia es técnica anterior a esta solicitud.

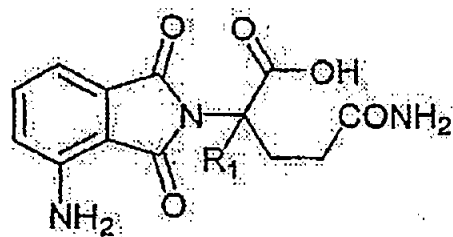
4. RESUMEN DE LA INVENCION

La presente invención provee procesos eficientes para la preparación de compuestos sustituidos e insustituídos de 4-amino-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindol-1,3-diona, en particular 4-amino-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindol-1,3-diona insustituída.

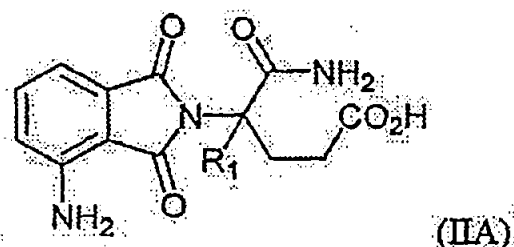
En un aspecto, la invención provee un proceso para la preparación de un compuesto sustituido o insustituído de 4-amino-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindol-1,3-diona de la Fórmula (I):



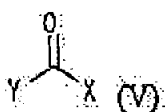
o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, incluido un hidrato, o polimorfo de lo mismo, en donde el proceso comprende el paso de ciclizar un compuesto de N-(3-aminoftaloil)-glutamina de la Fórmula (II) o un compuesto de N-(3-aminoftaloil)-isoglutamina de la Fórmula (IIA):



o

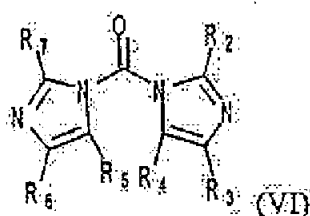


o una sal del mismo con un agente ciclizador de la Fórmula (V):



en donde R^1 es H, F, bencil, (C_1-C_8) alquilo, (C_2-C_8) alquenilo, o (C_2-C_8) alquinilo; y cada uno de X y Y es independiente un imidazolil, bencimidazolil o benzotriazolil sustituido o insustituido. En algunas realizaciones R^1 de la Fórmula (I) o (II) es H.

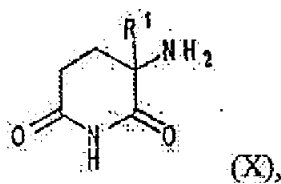
En algunas realizaciones, el agente cicizador es un compuesto carbonildiimidazol de la Fórmula (VI):



en donde cada uno de R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 y R^7 es independientemente H, alquilo, halo, nitro, ciano, acilo, alcoxi, arilo, alcoxycarbonilo o alcoximetilo. En una realización particular, el compuesto carbonildiimidazol es 1,1'-carbonyldiimidazol (es decir, donde cada uno de R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 y R^7 de la Fórmula (VI) es H). En otra realización, la relación del compuesto de la Fórmula (II) a 1,1'-carbonyldiimidazol es entre 1:1 y 1:1.2.

En otra realización, la ciclización se presenta en acetonitrilo. En otra realización, la ciclización se presenta en tetrahydrofurano. En otra realización, la temperatura de la reacción de ciclización es entre 80°C y 87°C . En otra realización, el tiempo de reacción de ciclización es entre 1 hora y 5 horas.

En otro aspecto, la invención provee un proceso para preparar un compuesto 4-amino-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindol-1,3-diona sustituido o insustituido de la Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable, o solvato o polimorfo del mismo, en donde el proceso comprende el paso de reaccionar ácido 3-aminofáltico o una sal del mismo con un compuesto 3-aminoglutarimida de la Fórmula (X) o una sal del mismo:



En un solvente, en donde R¹ es H, F, bencilo, (C₁-C₈)alquilo, (C₂-C₈)alquenilo, o (C₂-C₈)alquinilo; y cada uno de X y Y es independiente un imidazolil, bencimidazolil o benzotriazolil sustituido o insustituido. En algunas realizaciones R¹ de la Fórmula (I) o (II) es H.

En algunas realizaciones, el paso de reacción ocurre en presencia de una base, un ácido o una combinación de lo mismo. En otra realización, el paso de reacción ocurre en la presencia de una base que, en algunos casos, puede ser una trietilamina, un imidazol sustituido o insustituido, o una mezcla de lo mismo. En algunas realizaciones, el paso de reacción ocurre en presencia de la base y el ácido donde la base puede ser una amina tal como trietilamina y el ácido puede ser un ácido carboxílico tal como ácido acético. En algunas realizaciones, la relación mol de trietilamina a ácido acético es entre 1:10 y 1:1

En otra realización, el solvente es acetonitrilo. Aún en otra realización, la temperatura de reacción es entre 85 y 87°C. En otra realización, el tiempo de reacción es entre 5 y 7 horas aproximadamente.

5. DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

5.1 Terminología

Tal como se usa en este contexto y salvo indicación al contrario, el término "halo", "halógeno" o similar significa -F, -Cl, -Br o -I.

Tal como se usa en este contexto y salvo indicación al contrario, el término "alquilo" o "grupo alquilo" significa una cadena de hidrocarburos saturada, monovalente, sin ramificar o ramificada. Ejemplos de grupos alquilo incluyen, más no se limitan a grupos (C₁-C₈)alquilo, tales como metilo, etilo, propilo, isopropilo, 2-metil-1-propil, 2-metil-2-propil, 2-metil-1-butil, 3-metil-1-butilo, 2-metil-3-butilo, 2,2-dimetilo-1-propilo, 2-metil-1-pentilo, 3-metil-1-pentilo, 4-metil-1-pentilo, 2-metil-2-pentilo, 3-metil-2-pentilo, 4-metil-2-pentilo, 2,2-dimetil-1-butilo, 3,3-dimetil-1-butilo, 2-etil-1-butilo, butilo, isobutilo, t-butilo, pentilo, isopentilo, neopentilo y hexilo, heptilo y octilo. Un grupo alquilo puede ser sustituido o insustituido con uno o dos sustituyentes apropiados.

Tal como se usa en este contexto y salvo indicación al contrario, el término "alquenilo" o grupo alquenilo" significa una cadena de hidrocarburos monovalente, sin ramificar o ramificada que tiene uno o más enlaces dobles. El

46

enlace doble de un grupo alquenilo puede estar conjugado o no conjugado a otro grupo insaturado. Grupos alquenilo apropiados incluyen, más no se limitan a grupos (C₂-C₈)alquenilo, tales como vinilo, alilo, butenilo, penterilo, hexenilo, butadienilo, pentadienilo, hexadienilo, 2-etilhexenilo, 2-propilo-2-butenilo, 4-(2-metil-3-buten)-penterilo. Un grupo alquenilo puede ser sustituido o insustituido con dos o más sustituyentes apropiados.

Tal como se usa en este contexto y salvo indicación al contrario, el término "alquinilo" o grupo alquinilo" significa una cadena de hidrocarburos monovalente, ramificada o sin ramificar que tiene uno o más enlaces triples. Un enlace triple de un grupo alquinilo puede estar conjugado o no conjugado a otro grupo insaturado. Grupos alquinilo apropiados incluyen, más no se limitan a grupo (C₂-C₈)alquinilo, tales como etinilo, propinilo, butinilo, pentinilo, hexinilo, metilpropilnilo, 4-metil-1-butinilo, 4-propil-2-pentinilo y 4-butil-2-hexinilo. Un grupo alquinilo puede ser sustituido o insustituido con uno o dos sustituyentes apropiados.

Tal como se usa en este contexto y salvo indicación al contrario, el término "sustituido" utilizado para describir un compuesto o medio químico significa que el menos un átomo de hidrógeno de ese compuesto o medio químico es reemplazado con un segundo medio químico. El segundo medio químico puede ser cualquier sustituyente adecuado que no anule la utilidad sintética o farmacéutica de los de los compuestos de la invención ni los intermedios útiles para prepararlos. Ejemplos de sustituyentes adecuados incluyen, más no se limitan a: (C₁-C₈)alquilo; (C₂-C₈)alquenilo; (C₂-C₈)alquinilo; arilo; (C₂-C₅)heteroarilo; (C₁-C₆)heterocicloalquilo; (C₃-C₇)cicloalquilo; O-(C₁-C₈)alquilo; O-(C₂-C₈)alquenilo; O-(C₂-C₈)alquinilo; O-arilo; CN; OH; oxo; halo, C(O)OH; COhalo; O(CO)halo; CF₃, N₃; NO₂, NH₂; NH((C₁-C₈)alquilo); (N((C₁-C₈)alquilo)₂; NH(arilo); N(aril)₂; (CO)NH₂; (CO)NH((C₁-C₈)alquilo)₂; (CO)NH(arilo); (CO)N(aril)₂; O(CO)NH₂; NHOH; NOH((C₁-C₈)alquilo); NOH(arilo); O(CO)NH((C₁-C₈)alquilo); O(CO)N((C₁-C₈)alquilo)₂; O(CONH(aril); O(CO)N(aril)₂; CHO; CO((C₁-C₈)alquilo); CO(arilo); C(O)O((C₁-C₈)alquilo); C(O)O(arilo); O(CO)((C₁-C₈)alquilo)-; O(CO)(arilo); O(CO)O((C₁-C₈)alquilo); O(CO)O(arilo); S-(C₁-C₈)alquilo; S-(C₁-C₈)alquenilo; S-(C₁-C₈)alquinilo; y S-arilo. La persona versada en la técnica podrá escoger rápidamente un sustituyente apropiado basado en la estabilidad y actividad farmacológica y sintética del compuesto de la invención.

Tal como se usa en este contexto y salvo indicación al contrario, una composición que es "sustancialmente libre" de un compuesto significa que la

composición contiene menos de aproximadamente 20% por peso, más preferiblemente menos de aproximadamente 10% por peso, aún más preferiblemente menos de aproximadamente 5% por peso, y más preferiblemente, menos de aproximadamente 3% por peso del compuesto.

Tal como se usa en este contexto y salvo indicación al contrario, el término "estereoquímicamente puro" significa una composición que comprende un estereoisómero de un compuesto y está sustancialmente libre de otros estereoisómeros de ese compuesto. Por ejemplo, una composición estereoméricamente pura de un compuesto que tiene un centro quiral estará sustancialmente libre del enantiómero opuesto del compuesto. Una composición estereoméricamente pura de un compuesto que tenga dos centros quirales estará sustancialmente libre de otros diastereómeros del compuesto. Un compuesto típico estereoméricamente puro comprende más de 80% por peso de un estereoisómero del compuesto y menos de aproximadamente 20% por peso de otros estereoisómeros del compuesto, más preferiblemente más de aproximadamente 90% por peso de un estereoisómero del compuesto y menos de aproximadamente 10% por peso de los otros estereoisómeros del compuesto, aún más preferiblemente más de aproximadamente 95% por peso de un estereoisómero del compuesto y menos de aproximadamente 5% por peso de los otros estereoisómeros del compuesto, y más preferiblemente, más de aproximadamente 97% por peso de un estereoisómero del compuesto y menos de aproximadamente 3% por peso de los otros estereoisómeros del compuesto.

Tal como se usa en este contexto y salvo indicación al contrario, el término "enantioméricamente puro" significa una composición estereoméricamente pura de un compuesto que tiene un centro quiral.

Tal como se usa en este contexto y salvo indicación al contrario, el término "racémico" o "racemato" significa aproximadamente 50% de un enantiómero y aproximadamente 50% del enantiómero correspondiente con respecto a todos los centros quirales en la molécula. La invención abarca todas las mezclas enantioméricamente puras, enantioméricamente enriquecidas, diastereoméricamente puras, diastereoméricamente enriquecidas y mezclas racémicas de los compuestos de la invención.

Tal como se usa en este contexto y salvo indicación al contrario, el término "proceso(s) de la invención" o "proceso(s) para preparar" o "proceso(s) para la preparación" se refiere a los métodos que se describen aquí y que son útiles para preparar un compuesto de la invención. La presente invención

10

también abarca modificaciones a los métodos descrito (por ej: materiales de inicio, reactivos, grupos protectores, solventes, temperaturas, tiempos de reacción, purificación).

Tal como se usa en este contexto y salvo indicación al contrario, el término "adición", "reacción" o similar significa contactar un grupo reactivo, solvente, catalizador o similar con otro grupo reactivo, solvente, catalizador o similar. Grupos reactivos, solventes, catalizadores o similares pueden adicionarse en forma individual, simultánea o separada y puede adicionarse en cualquier orden. Pueden adicionarse en presencia o ausencia de calor y opcionalmente pueden adicionarse bajo una atmósfera inerte. "Reaccionar" puede referirse a formación *in situ* o reacción intramolecular cuando los grupos reactivos estén en la misma molécula.

Tal como se usa en este contexto y salvo indicación al contrario, una reacción que está "sustancialmente completa" o que se lleva a "terminación sustancial" significa que la reacción contiene más de aproximadamente 80% por rendimiento porcentual, más preferiblemente más de aproximadamente 90% por rendimiento porcentual, aún más preferiblemente más de aproximadamente 95% por rendimiento porcentual, y más preferiblemente más de aproximadamente 97% por rendimiento porcentual del producto deseado.

Tal como se usa en este contexto y salvo indicación al contrario, el término "sal farmacéuticamente aceptable" incluye, más no se limita a sales de grupos ácidos o básicos que pueden estar presentes en los compuestos de la invención. Compuestos de la invención que son básicos por naturaleza pueden formar una amplia variedad de sales con varios ácidos orgánicos e inorgánicos. Los ácidos que pueden utilizarse para preparar sales farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos son aquellos que forman sales que comprenden aniones farmacológicamente aceptables, incluidos, más no limitados a acetato, bencenosulfonato, benzoato, bicarbonato, bitartrato, bromuro, camsilato, carbonato, cloruro, bromuro yoduro, citrato, dihidrocloruro, edetato, edisilato, estolato, esilato, fumarato, gluceptato, gluconato, glutamato, glicolilarsanilato, hexilresorcinato, hidrabamina, hidroxinaftoato, isetionato, lactato, lactobionato, malato, maleato, mandelato, mesilato, metilsulfato, muscato, napsilato, nitrato, pantotenato, fosfato/difosfato, poligalacturonato, salicilato, estearato, succinato, sulfonato, tannato, tartrato, teoclato, trietioduro y pamoato. Compuestos de la invención que incluyan un grupo amino también pueden formar sales farmacéuticamente aceptables con varios aminoácidos, además de

los ácidos arriba mencionados. Compuestos de la invención que son acídicos por naturaleza pueden formar sales de base con varios cationes farmacológicamente aceptables. Ejemplos no limitantes de dichas sales incluyen sales de metal álcali o sales de metal térreo alcalino y, en particular, sales de calcio, magnesio, sodio, litio, cinc, potasio y hierro.

Tal como se usa en este contexto y salvo indicación al contrario, el término "hidrato" significa un compuesto de la presente invención o una sal del mismo, que además incluye un volumen estequiométrico o no estequiométrico de agua ligado por fuerzas intermoleculares no covalentes.

Tal como se usa en este contexto y salvo indicación al contrario, el término "solvato" significa un solvato formado de la asociación de una o más moléculas solventes a un compuesto de la presente invención. El término "solvato" incluye hidratos (por ej: mono-hidrato, dihidrato, trihidrato, tetrahidrato y similares).

Tal como se usa en este contexto y salvo indicación al contrario, el término "polimorfo" incluye formas cristalinas sólidas de un compuesto de la presente invención o un complejo de lo mismo. Diferentes polimorfos del mismo compuesto pueden exhibir diferentes propiedades físicas, químicas y/o espectroscópicas.

Tal como se usa en este contexto y salvo indicación al contrario, la frase "enfermedades o condiciones relacionadas con un nivel o actividad anormalmente alta de TNF- α " significa enfermedades o condiciones que no resultarían, resistirían o causarían síntomas si el nivel o actividad de TNF- α fuera más bajo o enfermedades o condiciones que puedan evitarse o tratarse reduciendo el nivel o actividad de TNF- α .

Tal como se usa en este contexto, y salvo indicación al contrario, los términos "tratar", "para tratar" y "tratamiento" contemplan una acción que se presenta mientras un paciente sufre de la enfermedad o trastorno específico, que reduzca la gravedad o los síntomas de la enfermedad o trastorno o retarde o demore el progreso o los síntomas de la enfermedad o trastorno.

Acrónimos o símbolos de los grupos o reactivos tienen la siguiente definición: HPLC=cromatografía líquida de alto rendimiento, CH₃CN= acetonitrilo; DMF=dimetil formamida, DMSO= dimetil sulfóxido, THF=tetrahidrofurano, CH₂Cl₂=cloruro de metileno y CDI= 1,1'-carbonildiimidazol.

En caso de discrepancia entre una estructura representada y el nombre que se le dé a esa estructura, se le dará más peso a la estructura representada. Además, si no se indica la estereoquímica de una estructura o una porción de la misma, por ej: en negrilla o con líneas intermitentes, la estructura o porción de la misma deberá interpretarse como que abarca todos sus estereoisómeros.

La invención podrá entenderse más completamente por referencia a la siguiente descripción detallada y ejemplos ilustrativos, todo lo cual pretende ejemplificar realizaciones no limitantes de la invención.

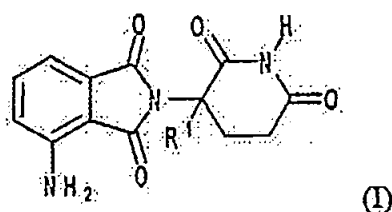
5.2 Procesos de la Invención

La presente invención provee procesos para preparar compuestos sustituidos e insustituidos de 4-amino-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolin-1,3-diona. En general, los procesos de la presente invención pueden abarcar medios mejorados o eficientes para la producción comercial o a grande escala de compuestos sustituidos e insustituidos de 4-amino-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolin-1,3-diona.

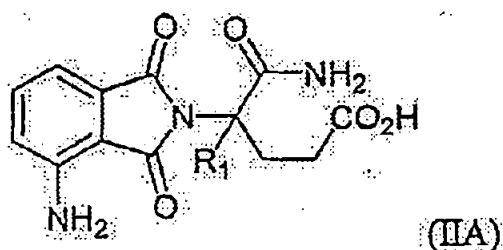
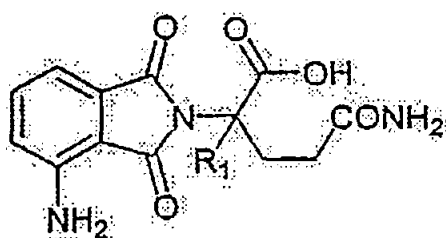
Los compuestos sustituidos e insustituidos de 4-amino-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolin-1,3-diona también pueden usarse para preparar composiciones farmacéuticas y/o formas de dosificación para tratar una amplia variedad de enfermedades y condiciones, incluidas, más no limitadas a enfermedades inflamatorias, enfermedades autoinmunes, cánceres, enfermedades cardíacas, enfermedades genéticas, enfermedades alérgicas, osteoporosis y lupus. En general, las composiciones farmacéuticas pueden comprender al menos uno de los compuestos de 4-amino-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolin-1,3-diona o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, polimorfo o estereoisómero de la misma. Las composiciones farmacéuticas pueden ser administradas a pacientes que sean tratados para una amplia variedad de enfermedades o condiciones. Opcionalmente, las composiciones farmacéuticas pueden comprender al menos un vehículo, excipiente, diluyente, un segundo agente activo o una combinación de lo mismo. En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticas son utilizadas en la preparación de formas de dosificación de unidad individual o sola. Las formas de dosificación de individuales son adecuadas para administración oral, mucosal (por ej: sublingual, nasal, vaginal, cística, rectal, prepucial, ocular, bucal o aural), parenteral (por ej: subcutánea, intravenosa, inyección de bolo, intramuscular o intraarterial), tópica (por ej: gotas ópticas u otras preparaciones oftálmicas), transdermal o transcutánea a un paciente. Ejemplos no limitantes de formas de dosificación incluyen tabletas, cápsulas (por ej: cápsulas de

gelatina elástica blandas), sobres, pastillas para chupar, dispersiones, supositorios, polvos, aerosoles (por ej: inhaladores o aerosoles nasales), geles, formas de dosificación líquida adecuadas para administración oral o mucosal a un paciente, incluidas suspensiones (por ej: suspensiones líquidas acuosas o no acuosas, emulsiones aceite-en-agua o emulsiones agua-en-aceite), soluciones y elixires, formas de dosificación líquida adecuadas para administración parenteral a un paciente, gotas ópticas u otras preparaciones oftálmicas adecuadas para administración tópica y sólidos estériles (por ej: sólidos cristalinos o amorfos) que puedan ser reconstituídos para proveer formas de dosificación líquida para administración parenteral a un paciente.

En algunas realizaciones, la invención provee procesos para preparar compuestos de 4-amino-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolin-1,3-diona de la Fórmula (I):



o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, polimorfo o estereoisómero de lo mismo, que comprende el paso de ciclizar un compuesto N-(3-aminoftaloilo) de la Fórmula (II), un compuesto N-(3-aminoftaloil)-isoglutamina de (II A) o una sal de lo mismo:



con un agente ciclizador en donde R^1 es H, F, bencilo, (C_1-C_8) alquilo, (C_2-C_8) alquenilo, o (C_2-C_8) alquinilo.

En una realización, R^1 de la Fórmula (I) y/o (II) es H. En una realización particular, R^1 de la Fórmula (I) y/o (II) es (C_1-C_8) alquilo. En otra realización, R^1 de la Fórmula (I) y/o (II) es metilo. En otra realización, el solvato es un hidrato.

La ciclización del compuesto de la Fórmula (II) con el agente ciclizador puede presentarse en un solvente tal como acetonitrilo, etil acetato, acetona,

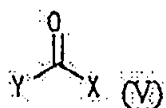
14

metil etil cetona, dietil éter, tetrahidrofurano, diclorometano, cloroformo, N-metil pirrolidinona, dimetil formamida, dimetil sulfóxido y combinaciones de lo mismo. En una realización, el solvente es acetonitrilo, En otra realización, el solvente es acetonitrilo en ebullición.

La temperatura de reacción puede ser cualquier temperatura útil para la reacción de ciclización según cualquier persona versada en la técnica. Por ejemplo, en algunas realizaciones, la temperatura de la reacción de ciclización puede variar entre 20°C y 100°C. En algunas realizaciones, la temperatura de la reacción de ciclización es entre 50°C y 90°C. En otras realizaciones, la temperatura de la reacción de ciclización es entre 80°C y 87°C. En una realización en particular, la temperatura de la reacción de ciclización es el punto de ebullición (es decir entre 81-82°C a 1 presión atmosférica) de acetonitrilo.

El tiempo de la reacción de ciclización puede ser cualquier periodo útil para la reacción de ciclización según una persona versada en la técnica. Por ejemplo, en algunas realizaciones, el tiempo de la reacción de ciclización puede variar entre 1 y 24 horas, dependiendo de la temperatura de la reacción. En general, entre más alta sea la temperatura de la reacción, más corto será el tiempo de la reacción. En una realización, el solvente es acetonitrilo, la temperatura de la reacción es entre 80°C y 87°C y el tiempo de la reacción es entre 1 y 5 horas.

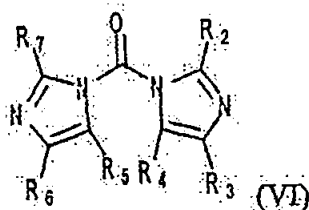
El agente de ciclización puede ser cualquier químico que pueda causar una reacción de formación de anillo entre el grupo amida y el grupo carboxílico de la Fórmula (II) o IIA). En algunas realizaciones, el agente de ciclización puede tener la siguiente fórmula:



donde cada uno de X y Y es independientemente un imidazolilo, bencimidazolilo o benzotriazolilo sustituido o insustituido. El agente de ciclización de la Fórmula (V) quede adquirirse de un Proveedor comercial o preparado según cualquier método aparente para una persona ordinariamente versada en la técnica. Por ejemplo, el agente de ciclización de la Fórmula (V) puede prepararse mediante la reacción de fosgeno (COCl₂) con un compuesto 1H-imidazol, 1H bencimidazol o 1H-benzotriazol sustituido o insustituido. La reacción entre fosgeno y un compuesto 1H-imidazol se describe en Batey *et al.*, *Tetrahedron Lett.*, 1998, 39,

6267. La reacción entre fosgeno y un compuesto 1H-benzotriazol se describe en Katritzsky *et al.*, *J. Org. Chem.*, 1997, 62, 4155.

En algunas realizaciones, el agente de ciclización es un compuesto carbonildiimidazol que tiene la fórmula



donde cada uno de R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 y R^7 es independientemente H, alquilo, halo, nitro, ciano, acilo, alcoxi, ariloxi, alcóxicarbonilo o alcóximetilo.

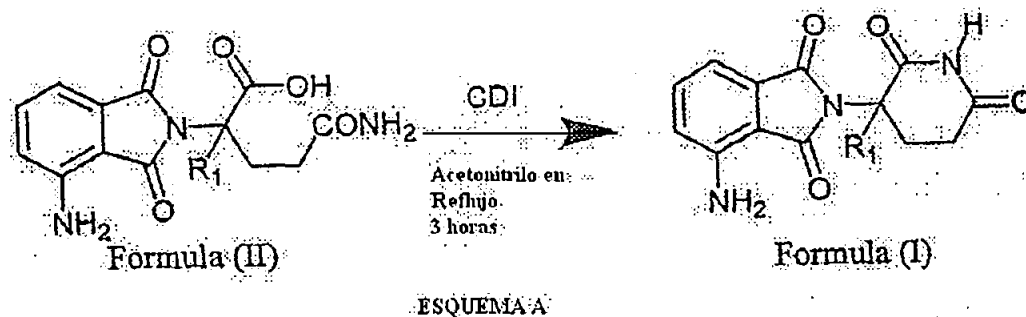
El compuesto carbonildiimidazol de la Fórmula (VI) puede adquirirse de un Proveedor comercial o prepararse según cualquier método aparente para una persona ordinariamente versada en la técnica. Por ejemplo, el compuesto de carbonildiimidazol de la Fórmula (VI) puede prepararse mediante la reacción de fosgeno (COI_2) con un compuesto 1H-imidazol sustituido o insustituido o una combinación de lo mismo. Algunos ejemplos no limitantes del compuesto 1H-imidazol adecuados para esta invención incluyen 1H-imidazol, 2-metil-1H-imidazol, 1H-imidazol-5-carbaldehído, 2-etil-1H-imidazol, 2-isopropil-1H-imidazol, 2-etil-5-metil-1H-imidazol, 2-propil-1H-imidazol, 2-nitro-1H-imidazol, 5-nitro-1H-imidazol, metil 1H-imidazol-5-carboxilato, 4-(2-metoxietil)-1H-imidazol, 2-metil-5-nitro-1H-imidazol y 5-metil-4-nitro-1H-imidazol, todos los cuales pueden obtenerse de un proveedor comercial tal como Aldrich Chemicals, Milwaukee, WI o prepararse por métodos conocidos por una persona ordinariamente versada en la técnica. Ejemplos no limitantes del compuesto carbonildiimidazol incluyen 1,1'-carbonildiimidazol, 2,2'-dimetil-1,1'-carbonildiimidazol, 2,2'-dietil-1,1'-carbonildiimidazol, 2,2'-diisopropil-1,1'-carbonildiimidazol y 2,2'-dinitro-1,1'-carbonildiimidazol, todos los cuales pueden obtenerse comercialmente de un proveedor tal como Aldrich Chemicals, Milwaukee, WI, o prepararse según el método arriba descrito. En una realización, el compuesto carbonildiimidazol es 1,1'-carbonildiimidazol.

En otras realizaciones, el agente de ciclización es seleccionado de la Fórmula (V), SOCl_2 , POCl_3 , derivados de SOCl_2 , derivados de POCl_3 y combinaciones de lo mismo. La reacción de ciclización puede promoverse o catalizarse además usando una base en adición al agente de ciclización. La

16

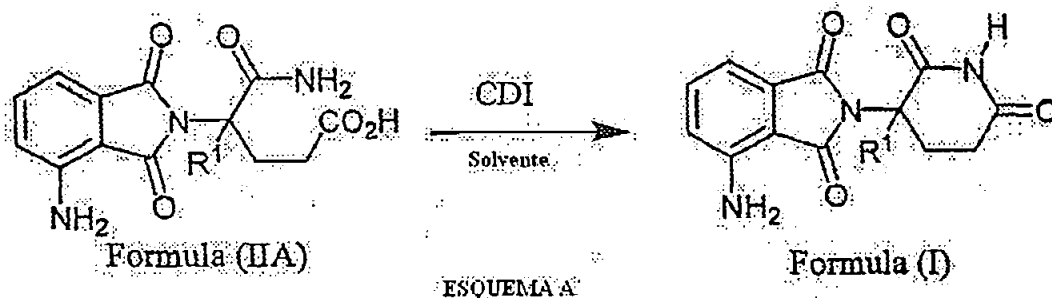
base puede seleccionarse del grupo compuesto por aminas orgánicas tales como trietilamina, piridina, derivados de piridina y combinaciones de lo mismo.

En una realización en particular, el compuesto de 4-amino-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolin-1,3-diona de la Fórmula (I) puede prepararse por la ciclización del compuesto N-(3-aminoftaloil)-glutamina de la Fórmula (II) o una sal del mismo con 1,1'-carbonildiimidazol (CDI) en acetonitrilo en reflujo por aproximadamente 3 horas según se muestra en el Esquema A siguiente. Alternativamente, la misma reacción puede ocurrir en N-metil pirrolidinona o tetrahidrofurano por un periodo entre 13 y 15 horas a temperatura ambiente. En algunas realizaciones, R^1 en el Esquema A es H.



La relación del compuesto de la Fórmula (II) con 1,1'-carbonildiimidazol puede ser cualquier relación útil para la reacción de ciclización según una persona versada en la técnica. Por ejemplo, la relación del compuesto de la Fórmula (II) con 1,1'-carbonildiimidazol puede ser entre 2:1 y 1:2. En algunas realizaciones, la relación del compuesto de la Fórmula (II) con 1,1'-carbonildiimidazol es entre 1:1 y 1:1.5. En otras realizaciones, la relación del compuesto de la Fórmula (I) con 1,1'-carbonildiimidazol es entre 1:1 y 1:1.2. En una realización, la ciclización de la Fórmula (II) con 1,1'-carbonildiimidazol ocurre en acetonitrilo entre 1 y 24 horas. En otra realización, la ciclización de la Fórmula (II) ocurre en acetonitrilo en reflujo durante 3 horas.

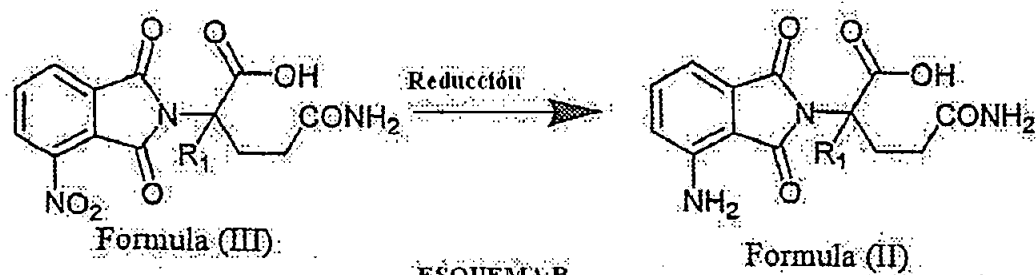
En otra realización, el compuesto 4-amino-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolin-1,3-diona de la Fórmula (I) puede prepararse mediante la ciclización del compuesto N-(3-aminoftaloil)-isoglutamina de la Fórmula (IIA) o una sal del mismo, con 1,1'-carbonildiimidazol (CDI) en un solvente, tal como acetonitrilo, N-metil pirrolidinona y tetrahidrofurano según se muestra en el Esquema A' siguiente. La reacción puede ocurrir a una temperatura entre temperatura ambiente y 150°C durante aproximadamente 30 minutos y 24 horas.



En una realización, el compuesto de la Fórmula (I) puede ser una amina libre. Opcionalmente, la amina libre de la Fórmula (I) puede convertirse en una sal ácida mediante la reacción de la amina libre de la Fórmula (I) con el correspondiente ácido en una relación mole de aproximadamente 1:1. Algunos ejemplos no limitantes de ácidos adecuados incluyen ácido metanosulfónico, ácido trifluoroacético, ácido 4-(trifluorometil)benzónico, ácido p-toluensulfónico, ácido clorhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico y ácido fosfórico. En una realización, el compuesto 4-amino-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolin-1,3-diona de la Fórmula (I) es convertido en una sal clorhídrica conocido clorhídrico a una temperatura entre 0°C y 22°C.

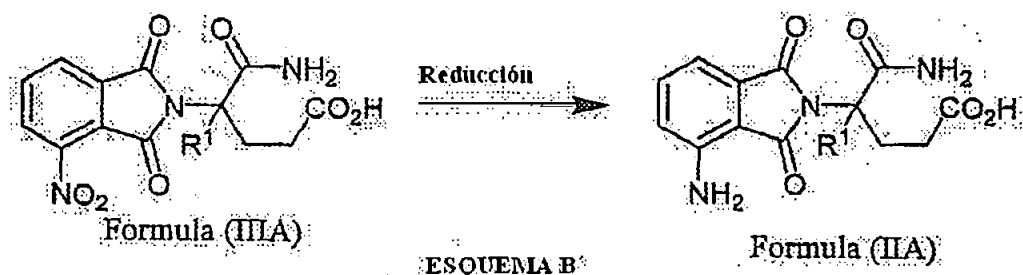
Si se desea un compuesto racémico de la Fórmula (I), en la reacción de ciclización se puede usar un compuesto racémico N-(3-aminoftaloil)-glutamina de la Fórmula (II). Por el contrario, si se desea un compuesto enantioméricamente puro de la Fórmula (I), se puede usar un compuesto enantioméricamente puro de N-(3-aminoftaloil)-glutamina de la Fórmula (II). Alternativamente, si se desea un compuesto enantioméricamente puro de la Fórmula (I), se puede preparar una mezcla racémica de la Fórmula (I) y luego resolverse en los enantiómeros mediante técnicas de resolución convencionales tales como resolución biológica y resolución química. En general, la resolución biológica utiliza un microbio que metaboliza un enantiómero específico dejando solo al otro. En la resolución química, la mezcla racémica se convierte en dos diastereoisómeros que pueden separarse por técnicas convencionales tales como cristalización y cromatografías fraccionales. Una vez separadas, las formas diastereoisoméricas pueden volverse a convertir a los enantiómeros.

El compuesto de la Fórmula (II) puede prepararse por cualquier método conocido por una persona versada en la técnica. Por ejemplo, el compuesto de la Fórmula (II) puede prepararse reduciendo el grupo nitro del compuesto de la Fórmula (III) en un grupo amina según se muestra en el Esquema B siguiente:



en donde R^1 es H, F, bencilo, (C_1-C_8) alquilo, (C_2-C_8) alquenilo, o (C_2-C_8) alquinilo. En algunas realizaciones, R^1 en el Esquema B es H.

Igualmente, el compuesto de la Fórmula (IIA) puede prepararse reduciendo el grupo nitro del compuesto de la Fórmula (IIIA) a un grupo amina según se muestra en el Esquema B' siguiente:



En los Esquemas B y B' anteriores, los compuestos de las Fórmula (III) y (IIIA) pueden reducirse a los compuestos de la Fórmulas (II) y (IIA) respectivamente, por cualquier agente reductor conocido en la técnica que pueda reducir un grupo nitro a una amina primaria. Algunos ejemplos no limitantes de dichos agentes reductores incluyen hidrógeno más un catalizador (hidrogenación catalítica), reducir metales en un ácido tal como ácido clorhídrico y ácido acético, sulfuro de sodio en solución de hidróxido de amonio, cinc en solución de formato de amonio, magnesio en solución de monoformato de hidrazinio y cloruro de estaño en ácido clorhídrico diluido. Algunos ejemplos no limitantes de un catalizador de hidrogenación adecuado incluye metal paladio (Pd), metal platino (Pt) y derivados y complejos de Pd y Pt. El catalizador de hidrogenación puede disolverse en un solvente; o dispersarse o recubrirse en la superficie de un soporte catalizador tal como carbono y partículas inorgánicas tales como alúmina, sílice, silicatos de aluminio y similares. Algunos ejemplos no limitantes de metales reductores adecuados incluyen hierro, amalgama de cinc, cinc y estaño. En una realización en particular, el agente reductor es hidrógeno más un catalizador. En otra realización, el catalizador es un catalizador Pd. En otra realización, el catalizador es 5% Pd/C. En otra

19
realización, el catalizador es 10% Pd/C. También se puede usar un catalizador de hidrogenación húmedo o seco.

Por lo general, la hidrogenación catalítica se hace a una presión de hidrógeno que lleva la reacción a un completamiento sustancial. En una realización en particular, la hidrogenación catalítica se hace a una presión de hidrógeno entre 2,76 bar (es decir, 40 psi o 276 kPa) a aproximadamente 4,14 bar (es decir, 60 psi o 414 kPa).

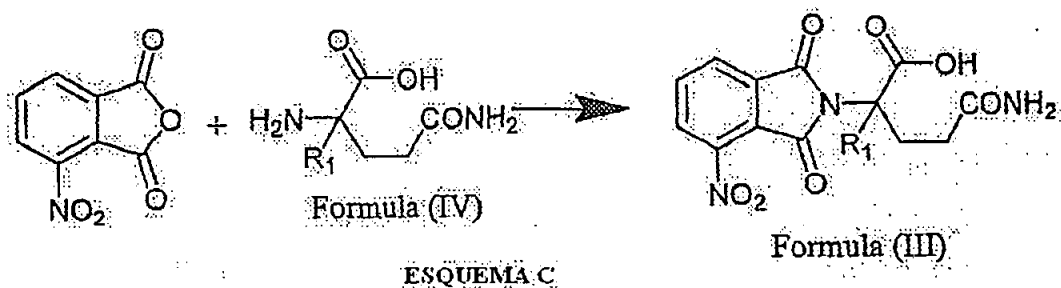
En una realización, la hidrogenación catalítica se corre a temperatura ambiente. Por lo general, la hidrogenación catalítica se hace hasta que la reacción esté sustancialmente completa. En una realización en particular, la hidrogenación catalítica se hace entre 1 y 24 horas a una temperatura entre 15°C y 30°C. En otra realización, la hidrogenación catalítica se hace entre 2 y 3 horas a una temperatura entre 19°C y 24°C.

En una realización, la hidrogenación catalítica ocurre a una temperatura entre 18°C y 24°C durante 2-3 horas en metanol en presencia de 10% Pd/C. Se puede usar un catalizador de hidrogenación húmedo o seco. En otra realización, la hidrogenación catalítica ocurre a una presión entre 40 (2,76 bar o 276 kPa) a aproximadamente 50 psi (3,45 bar o 345 kPa).

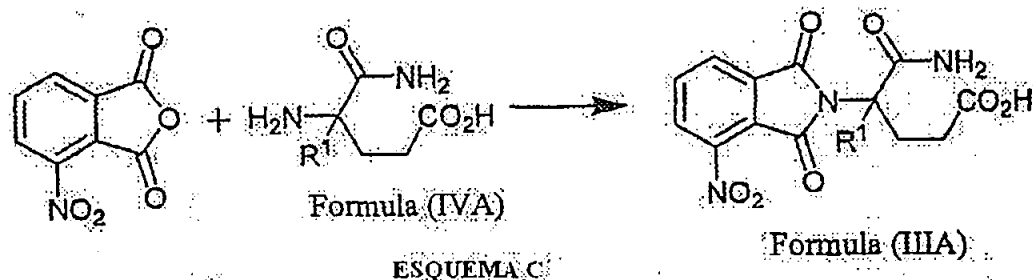
La hidrogenación catalítica puede ocurrir en un solvente. En una realización, la hidrogenación catalítica se hace en un solvente prótico, como alcoholes, agua y combinaciones de lo mismo. En otra realización el solvente de alcohol es seleccionado del grupo compuesto por metanol, etanol, propanol, isopropanol, butanol, isobutanol, *t*-butanol y combinaciones de lo mismo. En otra realización, la hidrogenación catalítica se hace en un solvente polar, aprótico tal como acetona, DMSO, DMF y THF. En una realización, el solvente es un solvente prótico. En otra realización, el solvente para la hidrogenación catalítica es metanol. En otras realizaciones, se usan mezclas de solventes.

Si se desea un compuesto racémico de la Fórmula (II) o (IIA), se puede usar un compuesto racémico de la Fórmula (III) o (IIIA). Por el contrario, si se desea un compuesto enantioméricamente puro de la Fórmula (II) o (IIA), se puede usar un compuesto enantioméricamente puro de la Fórmula (III) o (IIIA). Alternativamente, si se desea un compuesto enantioméricamente puro de la Fórmula (II) o (IIA), se puede preparar una mezcla racémica de la Fórmula (II) o (IIA) y luego resolverla en los enantiómeros mediante técnicas de resolución convencionales tales como resolución biológica y resolución química.

El compuesto de la Fórmula (III) puede prepararse por cualquier método conocido por una persona ordinariamente versada en la técnica. Por ejemplo, el compuesto de la Fórmula (III) puede prepararse mediante la reacción de anhídrido 3-nitroftálico con una glutamina de la Fórmula (IV) según se muestra en el Esquema C siguiente. R¹ es según se define antes. En algunas realizaciones, R¹ en el Esquema C es H.



Igualmente, el compuesto de la Fórmula (IIIA) puede prepararse mediante la reacción de anhídrido 3-nitroftálico con una isoglutamina de la Fórmula (IVA) según se muestra en el Esquema C' siguiente. R¹ es según se define antes. En algunas realizaciones, R¹ en el Esquema C es H.



La reacción entre anhídrido 3-nitroftálico y la glutamina de la Fórmula (IV) o la isoglutamina de la Fórmula (IVA) puede ocurrir en un solvente como acetonitrilo, acetato de etilo, acetona, metil etil cetona, dietil éter, tetrahidrofurano, diclorometano, cloroformo, N-metil pirrolidinona, dimetil formamida, dimetil sulfóxido y combinaciones de lo anterior. En una realización, el solvente es dimetil formamida.

La temperatura de la reacción puede ser cualquier temperatura útil para la reacción del Esquema C o C' según una persona ordinariamente versada en la técnica. Por ejemplo, en algunas realizaciones, la temperatura de la reacción entre anhídrido 3-nitroftálico y la Fórmula (IV) o (IVA) puede ser entre 20°C y 90°C. En algunas realizaciones, la temperatura de la reacción es entre 60°C y 90°C. En otras realizaciones, la temperatura de la reacción es entre 80°C y 90°C.

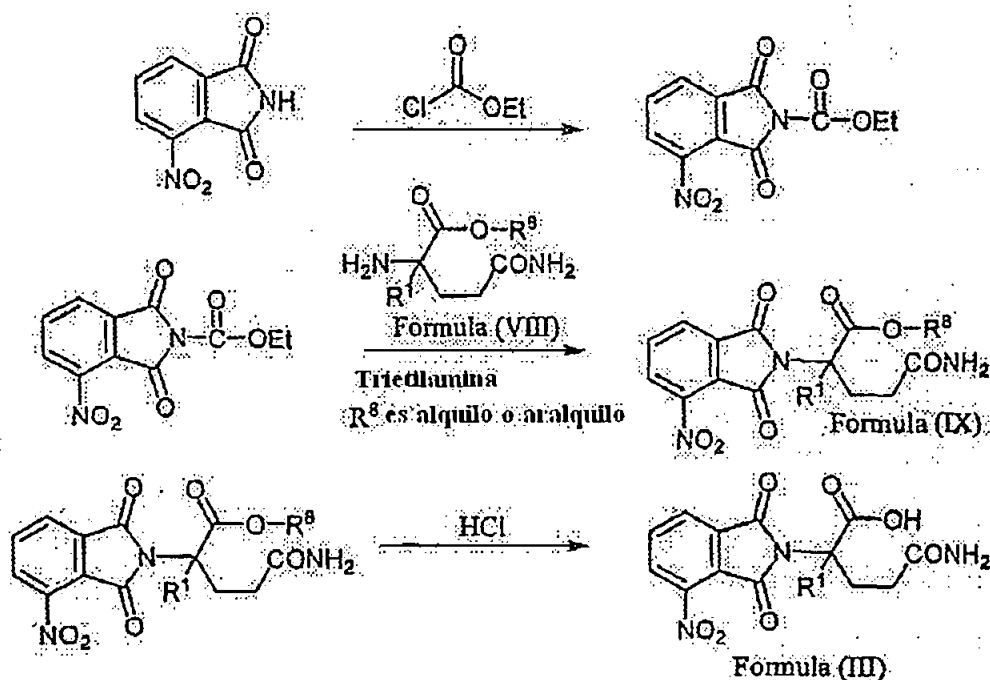
21

El tiempo de reacción puede ser cualquier tiempo útil para la reacción del Esquema C o C' según una persona ordinariamente versada en la técnica. Por ejemplo, el tiempo de reacción puede variar entre 1 hora y 24 horas, dependiendo de la temperatura de la reacción. Por lo general, entre más alta sea la temperatura de la reacción, menor será el tiempo de la reacción. En una realización en particular, el tiempo de reacción es de aproximadamente 8 horas a una temperatura de reacción entre 80°C y 90°C.

Si se desea un compuesto racémico de la Fórmula (III) o (IIIA), se puede usar una glutamina racémica de la Fórmula (IV) o (IVA). Por el contrario, si se desea un compuesto enantioméricamente puro de la Fórmula (III) o (IIIA), se puede usar una glutamina enantioméricamente pura de la Fórmula (IV) o (IVA). Ejemplos no limitantes de glutamina de la Fórmula (IV) incluyen D-glutamina y L-glutamina, las cuales se pueden obtener de un proveedor comercial como Aldrich, Milwaukee, WI. Alternativamente, si se desea un compuesto enantioméricamente puro de la Fórmula (III) o (IIIA), se puede preparar una mezcla racémica de la Fórmula (III) o (IIIA) y luego resolverla en los enantiómeros mediante técnicas de resolución convencionales tales como resolución biológica y resolución química.

El anhídrido 3-nitroftálico puede obtenerse comercialmente de un proveedor como Aldrich Chemical o prepararse por cualquier método conocido en la técnica. Además, el compuesto de la Fórmula (VII) puede prepararse mediante la reacción de anhídrido maléico con una glutamina de la Fórmula (IV) según las condiciones descritas arriba para la reacción entre anhídrido 3-nitroftálico con el compuesto de glutamina de la Fórmula (IV).

Alternativamente, el compuesto de la Fórmula (III) puede prepararse de acuerdo con el procedimiento que se muestra en el Esquema D siguiente. Con referencia al Esquema D', R¹ es según se define antes y R⁸ es alquilo tal como t-butilo o aralquilo tal como bencilo. En algunas realizaciones, R¹ en el Esquema D es H y R⁸ es t-butilo. En otras realizaciones, R¹ en el Esquema D es H y R⁸ es bencilo.



ESQUEMA D

Con referencia al Esquema D, 3-nitroftalimida puede reaccionar con cloroformato de etilo en un solvente en la presencia de un catalizador tal como trietilamina para formar 3-nitro-N-etoxicarbonil-ftalimida. Algunos ejemplos no limitantes de solventes adecuados incluyen acetonitrilo, acetato de etilo, acetona, metil etil cetona, dietil éter, tetrahidrofurano, diclorometano, cloroformo, N-metil pirrolidinona, dimetil formamida dimetil sulfóxido y combinaciones de lo anterior. En una realización, el solvente es dimetil sulfóxido. La temperatura de la reacción puede ser cualquier temperatura útil para la reacción según una persona ordinariamente versada en la técnica. Por ejemplo, en algunas realizaciones, la temperatura puede ser entre 0°C y 5°C. El tiempo de reacción puede ser cualquier tiempo útil para la reacción según una persona ordinariamente versada en el técnica. Por ejemplo, el tiempo de reacción puede variar entre 1 hora y 24 horas, dependiendo de la temperatura de la reacción. Por lo general, entre más alta sea la temperatura de la reacción, más corto será el tiempo de reacción. En una realización en particular, el tiempo de reacción es entre 4 horas a 0-5°C.

El *t*-butilo o bencilo N-(3-nitroftaloil)-glutamina de la Fórmula (IX) puede adquirirse o prepararse mediante la reacción de 3-nitro-N-etoxicarbonil-ftalimida con un glutamina éster *t*-butilo o bencilo de la Fórmula (VIII) o una sal ácida de lo mismo tal como sal de clorhidrato, donde R^1 es H, F, bencilo, (C₁-C₈)alquilo, (C₂-C₈)alqueno, o (C₂-C₈)alquino; y R^8 es *t*-butilo o bencilo, en un solvente en presencia de un catalizador tal como trietilamina. En algunas realizaciones se usa una mezcla racémica de clorhidrato de glutamina *t*-butil éster para preparar

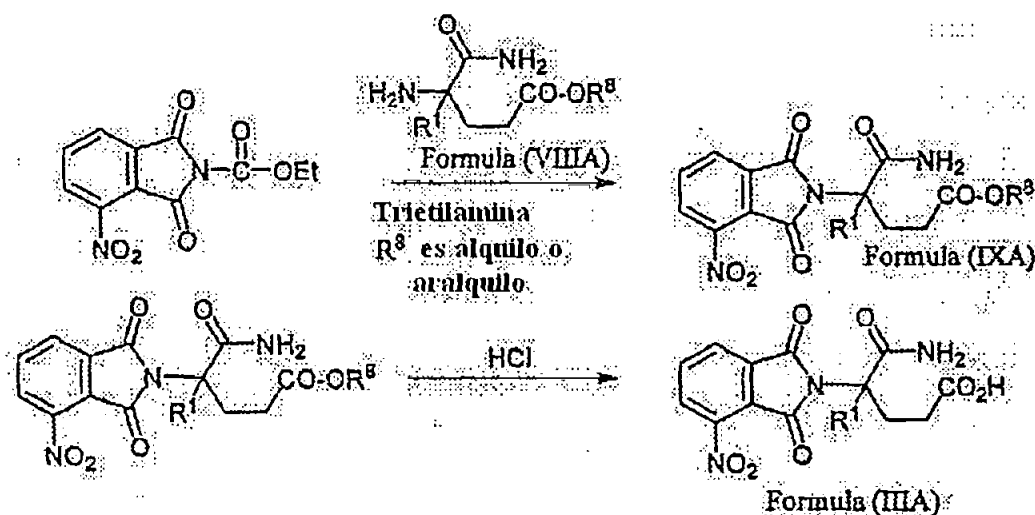
la Fórmula (IX). En algunas realizaciones, se usa una mezcla racémica de clorhidrato de L-glutamina t-butil éster para preparar la Fórmula (IX). En otras realizaciones, se usa clorhidrato de D-glutamina t-butil éster para preparar la Fórmula (IX). Algunos ejemplos no limitantes de solventes adecuados incluyen acetonitrilo, acetato de etilo, acetona, metil etil cetona, dietil éter, tetrahidrofurano, diclorometano, cloroformo, N-metil pirrolidinona, dimetil formamida, dimetil sulfóxido y combinaciones de lo mismo. En una realización, el solvente es tetrahidrofurano. La temperatura de la reacción puede ser cualquier temperatura útil para la reacción según una persona ordinariamente versada en la técnica. Por ejemplo, en algunas realizaciones, la temperatura de la reacción puede ser entre 25°C y aproximadamente 100°C. El tiempo de reacción puede ser cualquier tiempo útil para la reacción según una persona ordinariamente versada en la técnica. Por ejemplo, el tiempo de reacción puede variar entre aproximadamente 1 hora y 48 horas, dependiendo de la temperatura de la reacción. Por lo general, entre más alta sea la temperatura de la reacción, más corto será el tiempo de la reacción. En una realización en particular, el tiempo de reacción es de aproximadamente 24 horas a aproximadamente 65-66°C.

La reacción entre cloruro de hidrógeno y t-butil N-(3-nitroftaloil)-glutamina de la Fórmula (IX) en un solvente puede dar el compuesto de la Fórmula (III). Algunos ejemplos no limitantes de solvente adecuado incluyen acetonitrilo, acetato de etilo, acetona, metil etil cetona, dietil éter, tetrahidrofurano, diclorometano, cloroformo, N-metil pirrolidinona, dimetil formamida, dimetil sulfóxido y combinaciones de lo mismo. En una realización, el solvente es diclorometano. La temperatura de la reacción puede ser cualquier temperatura útil para la reacción según una persona ordinariamente versada en la técnica. Por ejemplo, en algunas realizaciones, la temperatura de la reacción puede ser entre 0°C y aproximadamente 100°C. El tiempo de reacción puede ser cualquier tiempo útil para la reacción según una persona ordinariamente versada en la técnica. Por ejemplo, el tiempo de reacción puede variar entre aproximadamente 1 hora y 24 horas, dependiendo de la temperatura de la reacción. Por lo general, entre más alta sea la temperatura de la reacción, más corto será el tiempo de la reacción. En una realización en particular, el tiempo de reacción es de aproximadamente 16 horas a aproximadamente 20-25°C.

Haciendo referencia al Esquema D, si se desea un compuesto racémico de la Fórmula (III), se puede usar un t-butil N-(3-nitroftaloil)-glutamina racémico de la Fórmula (VIII). Por el contrario, si se desea un compuesto enantioméricamente puro de la Fórmula (III), se puede usar un t-butil N-(3-

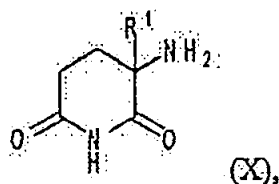
nitroftaloil)-glutamina enantioméricamente puro de la Fórmula (VIII). Alternativamente, si se desea un compuesto enantioméricamente puro de la Fórmula (III), se puede preparar una mezcla racémica de la Fórmula (III) y luego resolverla en los enantiómeros mediante técnicas de resolución convencionales tales como resolución biológica y resolución química. Por lo general, una resolución biológica usa un microbio que metaboliza un enantiómero específico dejando solo al otro. En resolución química, la mezcla racémica es convertida en dos diastereoisómeros que pueden ser separados por técnicas convencionales tales como cristalización fraccional y cromatografías. Una vez separadas, las formas diastereoisoméricas pueden volver a ser convertidas a los enantiómeros.

En algunas realizaciones, el compuesto de la Fórmula (IIIA) puede prepararse de acuerdo con los procedimientos que muestra el Esquema D' siguiente, los cuales son similares a los procedimientos del Esquema D. Haciendo referencia a las Fórmulas (VIIIA), (IXA) y (IIIA), R^1 y R^8 son según se definen arriba. En algunas realizaciones, R^1 en el Esquema D' es H y R^8 es t-butilo. En otras realizaciones, R^1 en el Esquema D' es H y R^8 es bencilo



ESQUEMA D'

Alternativamente, el compuesto 4-amino-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolin-1,3-diona de la Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, polimorfo o estereoisómero del mismo puede prepararse reaccionando el ácido 3-aminoftálico o una sal del mismo con un compuesto 3-aminoglutarimida de la Fórmula (X) o una sal del mismo:

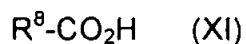


en un solvente, en donde R¹ es H, F, bencilo, (C₁-C₈)alquilo, (C₂-C₈)alquenilo, o (C₂-C₈)alquinilo. En algunas realizaciones, R¹ de la Fórmula (X) es H.

El compuesto 3-aminoglutarimida puede obtenerse comercialmente de un proveedor como Evotec OLAI, Hamburgo, Alemania; o prepararse de acuerdo con los métodos descritos en la literatura tal como en Capitosti *et al.*, *Organic Letters*, 2003, Vol. 5, No. 16 págs 2865-2867. En algunas realizaciones, el compuesto 3-aminoglutarimida de la Fórmula (X) es 3-aminoglutarimida (es decir, donde R¹ de la Fórmula (X) es H) o su sal. Algunos ejemplos no limitantes de sales adecuadas de la Fórmula (X) incluyen sales de ácido carboxílico, sal de ácido metanosulfónico, sal de ácido trifluoroacético, sal de ácido 4-(trifluorometil)benzóico, sal de ácido p-toluensulfónico, sal de ácido clorhídrico, sal de ácido bromhídrico, sal de ácido nítrico, sal de ácido sulfúrico y sal de ácido fosfórico.

La anterior reacción de condensación o acoplamiento entre el ácido 3-aminoftálico o una sal del mismo y el compuesto de la Fórmula (X) o una sal del mismo puede ocurrir en la presencia de un catalizador. El catalizador puede ser una base, un ácido como un ácido carboxílico, o una combinación de lo mismo. En algunas realizaciones, el catalizador es o comprende una base. Algunos ejemplos no limitantes de bases adecuadas incluyen hidróxidos álcali, hidróxidos alcalinos, carboxilatos álcali (por ej: acetato de sodio), carbonatos álcali o carbonatos de hidrógeno (por ej: carbonato de hidrógeno sódico), bases heterocíclicas (por ej: pirrolidina, pirrolidinona, piperidina, piperidinona, pirrol, piridina, imidazol, bencimidazol, benzotriazol sustituidos o insustituidos, y similares), aminas y combinaciones de lo anterior. En algunas realizaciones, el catalizador es o comprende una amina. Algunos ejemplos no limitantes de aminas adecuadas incluyen alquilaminas (por ej: etilamina), dialquilaminas (por ej: dietilamina), trialquilaminas (por ej: trietilamina y *N,N*-diisopropiletilamina), arilaminas (por ej: fenilamina), diarilaminas (por ej: difenilamina), alquilarilaminas (por ej: *N*-metilanilina), triarilaminas (por ej: trifenilamina), dialquilarilaminas (por ej: *N,N*-dimetanilina), y alquildiarilaminas (por ej: *N*-metildifenilamina). En una realización, el catalizador es o comprende trietilamina, imidazol insustituido o una combinación de lo mismo.

En algunas realizaciones, el catalizador es o comprende un ácido carboxílico que tiene la Fórmula (XI):



en donde R^8 es alquilo, arilo, alcarilo, aralquilo, heterociclilo o una combinación de lo anterior. En algunas realizaciones, el ácido carboxílico es o comprende un ácido carboxílico alifático tal como ácido acético. En otras realizaciones, el catalizador comprende al menos una de las aminas y al menos uno del ácido carboxílico de la Fórmula (XI). En una realización en particular, el catalizador comprende trietilamina y ácido acético.

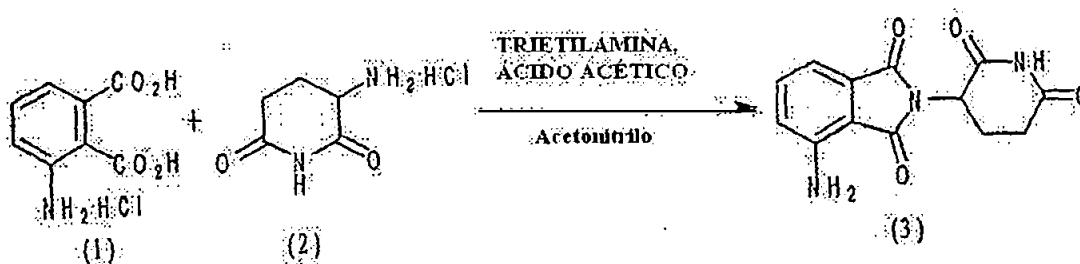
El solvente para la reacción de condensación puede ser cualquier solvente que pueda dispersar o disolver tanto el ácido 3-aminoftálico y una sal del mismo, como el compuesto 3-aminoglutarimida de la Fórmula (X) o una sal del mismo. Ejemplos no limitantes de solventes adecuados incluyen acetonitrilo, acetato de etilo, acetona, metil etil cetona, dietil éter, tetrahidrofurano, diclorometano, cloroformo, N-metil pirrolidinona, dimetil formamida, dimetil sulfóxido, tolueno, acetato de isopropilo, alcohol isopropílico, n-propanol y combinaciones de lo mismo. En una realización, el solvente es acetonitrilo.

La temperatura de la reacción de condensación puede ser cualquier temperatura útil para la reacción según una persona versada en la técnica. Por ejemplo, en algunas realizaciones, la temperatura de reacción de la condensación puede ser entre 25°C y 100°C.

El tiempo de reacción de la condensación puede ser cualquier tiempo útil para la reacción según una persona versada en la técnica. Por ejemplo, el tiempo de reacción puede variar entre 1 y 48 horas, dependiendo de la temperatura de la reacción. Por lo general, entre más alta sea la temperatura de la reacción, más corto será el tiempo de la reacción. En una realización en particular, el tiempo de reacción es entre 5 horas y 7 horas a una temperatura de reacción entre 80°C y 90°C.

En una realización, el compuesto de la Fórmula (I) es IX) 4-amino-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolin-1,3-diona (es decir, donde R_1 de la Fórmula (I) es H) el cual se prepara según el Esquema E siguiente. Haciendo referencia al Esquema E, clorhidrato de -ácido 3-aminoftálico [es decir, el Compuesto (1)] reacciona con clorhidrato de 3-aminoglutarimida (es decir, donde R_1 de la Fórmula (X) es H) [es decir., el Compuesto (2)] en un solvente como acetonitrilo en la presencia de un catalizador que comprende trietilamina y ácido acético. En

algunas realizaciones, la relación mole de trietilamina a ácido acético es entre 1:10 y 10:1. En otras realizaciones, la relación mole de trietilamina a ácido acético es entre 1:10 y 1:1. En otras realizaciones, la relación mole de trietilamina a ácido acético es de aproximadamente 1:2.



El compuesto 4-amino-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolin-1,3-diona de la Fórmula (I) puede purificarse por cualquier técnica de purificación convencional tal como recristalización, extracción, cromatografía y similar. En algunas realizaciones, el compuesto de la Fórmula (I) es purificado por recristalización. En otras realizaciones, el compuesto de la Fórmula (I) es 4-amino-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolin-1,3-diona (es decir, donde R1 de la Fórmula (I) es H), el cual puede purificarse por recristalización con una mezcla de solventes que comprende dimetil sulfóxido y agua. En otras realizaciones, la relación de dimetil sulfóxido a agua en la mezcla de solvente es entre 1:10 y 10:1 por volumen. En otra realización, la relación de dimetil sulfóxido a agua en la mezcla de solvente es entre 1:4 y 1:9 por volumen.

Realizaciones particulares de la presente invención se ilustran por las síntesis de los Ejemplos 1-17 según los Esquemas A-E y modificaciones de los mismos. Para una persona versada en la técnica serán aparentes las modificaciones de variables, incluidos, más no limitados a solventes de reacción, tiempos de reacción, temperaturas de reacción, reactivos, materiales de inicio y grupos funcionales en las realizaciones particulares de la síntesis de 4-amino-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolin-1,3-diona o una sal de ácido del mismo.

6. EJEMPLOS

Ejemplo 1 – Preparación de N-(3-nitroftaloil)-glutamina según el Esquema C.

Se agregó una mezcla de DMF (37 L), anhídrido 3-nitroftálico (4080 g, 21.1 moles) y L-glutamina (3020 g, 20.7 moles) a un frasco de fondo redondo equipado con un agitador mecánico, un condensador, un termómetro, una entrada de nitrógeno y un manto de calentamiento. La mezcla de la reacción se agitó a 80-87°C durante 8 horas. La temperatura de la reacción se mantuvo por

28

debajo de 90°C en todo momento. El progreso de la reacción se monitoreó por HPLC usando una columna Waters Nova-Pak C18 (3,9x150 mm, tamaño de partícula = 4 micrones, longitud de onda UV = 240 nm, tiempo de retención = 3,64 minutos) y una mezcla 10/90 de acetonitrilo y 0,1% de H₃PO₄ acuoso por volumen como eluyente a una tasa de flujo de 1 mL/min. Una vez se completó la reacción, se dejó enfriar la mezcla de la reacción a temperatura ambiente y luego se concentró a un aceite (se retiró cerca del 90% de DMF) a presión reducida (400 mtorr en bomba) en un baño caliente a 40°C. El aceite se agitó con agua (39,7 L) durante 6 horas para producir una suspensión. El sólido en la suspensión se filtró, se lavó con agua (8,8 L), se secó al aire y luego se secó en un horno al vacío a 60°C y presión de <1mm. El rendimiento del producto crudo fue 4915 g (pureza 92,9% por HPLC). El producto crudo se purificó además dispersándolo en acetato de etilo en una relación de 10 mL de acetato de etilo a 1 g del producto crudo. Luego de que la dispersión se agitó de un día para otro, se filtró y el sólido filtrado se secó para dar 4780 g (70%) del producto. Se encontró que la pureza del producto fue de 99,62% por HPLC usando una columna Waters nova-Pak/C18 (3,9x150mm, tamaño de partícula = 4 micrones, longitud de onda UV = 240 nm, tiempo de retención = 5,0 minutos) y una mezcla eluyente de acetonitrilo y 0,1% de H₃PO₄ acuoso en una relación de 10:90 por volumen a una tasa de flujo de 1 mL/min. El producto en DMSO-_{d6} se caracterizó por un espectro ¹H NMR que muestra los siguientes desplazamientos químicos (δ, ppm): 13.32 (b, 1H), 8.33 (d, J=7.9Hz, 1H), 8.22 (d, J=7.4 Hz), 8.11 (t, J=7.8 Hz), 7.20 (s, 1H), 6.47 (s, 1H), 4.83-4.77 (dd, J=4.6 y 9,7 Hz, 1H), 2.37-2.12 (m, 4H); y por un espectro ¹³C NMR que muestra los siguientes desplazamientos químicos (δ, ppm): 173.24, 170.05, 165.44, 162.77, 144.47, 136.71, 133.00, 128.85, 127.27, 122.55, 51.88, 31.32, 23.89. Se encontró que el punto de fusión del producto es de 180-182°C. Un análisis elemental produjo los siguientes resultados en porcentaje peso: C, 48.75; H, 3.48; N, 13.07, que comparados con los valores calculados para C₁₃H₁₁N₃O₇, en porcentaje peso: C, 48.60; H, 3.45; N, 13.08.

Ejemplo 2. Preparación de N-(3-Aminoftaloil)-glutamina según el Esquema B.

Se agregó una mezcla del Ejemplo 1 (4780, 14.88 moles), 10% Pd/C (120 g) y se hidrogenó metanol (44 L) a 50 psi durante 2.5 horas en un reactor de hidrogenación de 100 L. El progreso de la reacción se monitoreó por HPLC usando una columna Waters Nova-Pak C18 (3,9x150 mm, tamaño de partícula = 4 micrones, longitud de onda UV = 240 nm, tiempo de retención = 3,64 minutos)

9
2

y una mezcla eluyente de acetonitrilo y 0,1% de H_3PO_4 acuoso en una relación de 10:90 por volumen a una tasa de flujo de 1 mL/min. La mezcla se filtró a través de un paño de celita y el paño de celita se lavó con metanol (6 L). El filtrado se concentró al vacío en un material gomoso. El material gomoso se agitó con acetato de etilo (22 L) de un día para otro para formar una suspensión. La suspensión se filtró y el sólido amarillo filtrado se secó con acetato de etilo (10 L). El sólido amarillo se secó al aire y luego se secó en un horno al vacío a 60°C y presión de <1 mm para dar 4230 del producto. Se encontró que la pureza del producto era de 99.75% por HPLC usando una columna Waters Nova-Pak/C18 (3,9x150mm, tamaño de partícula = 4 micrones, longitud de onda UV = 240 nm, tiempo de retención = 3.64 minutos) y una mezcla eluyente de acetonitrilo y 0,1% de H_3PO_4 acuoso en una relación de 10:90 por volumen a una tasa de flujo de 1 mL/min. El producto en $\text{DMSO}-d_6$ se caracterizó por un espectro ^1H NMR que muestra los siguientes desplazamientos químicos (δ , ppm): 13.10 (b, 1H), 7.507.43 (dd, $J=7.0$ y 8.4 Hz), 7.24 (s, 1H), 7.03-6.98 (dd, $J=5.0$ y 8.4 Hz, 2H), 6.75 (s, 1H), 6.52 (s, 2H), 4.70-4.74 (dd, $J=4.5$ y 10.5 Hz, 1H), 2.41-2.04 (m, 4H); y por un espectro ^{13}C NMR que muestra los siguientes desplazamientos químicos (δ , ppm): 173.16, 170.81, 168.94, 167.68, 146.70, 135.41, 132.07, 121.63, 110.93, 108.68, 50.77, 31.38, 24.08. Se encontró que el punto de fusión del producto es de $177-179^\circ\text{C}$. Un análisis elemental produjo los siguientes resultados en porcentaje peso: C, 53.61; H, 4.47; N, 14.31, que comparados con los valores calculados para $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_5$, en porcentaje peso: C, 53-60; H, 4.50; N, 14.43.

Ejemplo 3.

Se agregó una mezcla de acetonitrilo (42 L) y el Ejemplo 2 (2120 g, 7,28 moles) a un frasco de fondo redondo equipado con un agitador mecánico, un condensador, una entrada de nitrógeno y un manto de calentamiento para formar una solución. Cuando la solución se agitó y calentó a una temperatura entre 40 y 45°C , se agregó 1,1'-carbonildiimidazol (1290 g, 7.95 moles). La mezcla de la reacción se agitó y se sometió a reflujo durante 4.5 horas. El progreso de la reacción se monitoreó por HPLC usando una columna Waters Nova-Pak C18 (3,9x150 mm, tamaño de partícula = 4 micrones, longitud de onda UV = 240 nm, tiempo de retención = 3,64 minutos) y una mezcla eluyente de acetonitrilo y 0,1% de H_3PO_4 acuoso en una relación de 20:80 por volumen a una tasa de flujo de 1 mL/min. Una vez enfriada a temperatura ambiente, la mezcla de la reacción se filtró para dar un sólido amarillo que luego se lavó con acetonitrilo (6.5 L). El sólido amarillo se dejó secar al aire y luego se secó al

30

vacío en un horno a 60°C y presión de <1mm para dar 1760 g (88%) del producto. Se encontró que la pureza del producto fue de 99,57% por HPLC usando una columna Waters Nova-Pak/C18 (3,9x150mm, tamaño de partícula = 4 micrones, longitud de onda UV = 240 nm, tiempo de retención = 3,64 minutos) y una mezcla eluyente de acetonitrilo y 0,1% de H₃PO₄ acuoso en una relación de 20:80 por volumen a una tasa de flujo de 1 mL/min. El producto en DMSO-_{d6} se caracterizó por un espectro ¹H NMR que muestra los siguientes desplazamientos químicos (δ, ppm): 11.10 (s, 1H), 7.47 (t, J=7.9Hz, 1H), 7.03-6.99 (dd, J=4.8 y 8.4 Hz, 2H), 6.52 (s, 2H), 5.09-5.02 (dd, J=5.3 y 12.4 Hz, 1H), 2.96-2.82 (m, 1H), 2.62-2.46 (m, 2H), 2.07-2.00 (m, 1H); y por un espectro ¹³C NMR que muestra los siguientes desplazamientos químicos (δ, ppm): 172.82, 170.11, 168.57, 167.37, 146.71, 135.46, 131.99, 121.70, 110.97, 108.52, 48.47, 30.97, 22.14. Se encontró que el punto de fusión del producto es de 315.5-317.5°C. Un análisis elemental produjo los siguientes resultados en porcentaje peso: C, 56.98; H, 3.86; N, 15.35, que comparados con los valores calculados para C₁₃H₁₁N₃O₄, en porcentaje peso: 57.14; H, 4.06; N, 15.38

Ejemplo 4. Preparación de 3-Nitro-N-etoxicarbonil-ftalimida según el Esquema D..

Se agregó clorofornato de etilo (1.89 g, 19.7 mmol) en gotas durante 10 minutos, a una solución agitada de 3-nitroftalimida (3.0 g, 15.6 mmol) y trietilamina (1.78 g, 17.6 mmol) en DMF (20 mL) a aproximadamente 0-5°C bajo nitrógeno. Se dejó calentar la reacción a temperatura ambiente y se agitó durante 4 horas. La mezcla de la reacción se agregó lentamente a una mezcla agitada de hielo y agua (60 mL). Se filtró la mezcla y el sólido se cristalizó de CHCl₃ (15 mL) y éter de petróleo (15 mL) para dar 3.1 g (75%) del producto como un sólido color hueso: mp 100.0-100.5°C; ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.25 (d, J=7.5 Hz, 1H), 8.20 (d, J=8.0 Hz, 1H), 8.03 (t, J=7.9 Hz, 1H), 4.49 (q, J=7.1 Hz, 2H), 1.44 (t, J=7.2 Hz, 3H); ¹³C NMR (CDCl₃) δ 161.45, 158.40, 147.52, 145.65, 136.60, 132.93, 129.65, 128.01, 122.54, 64.64, 13.92; HPLC, Waters Nova-Pak/C18, 3.9x150 mm, 4 micrones, 1 mL/min, 240 nm, 30/70, CH₃CN/0.1% H₃PO₄(aq), 5.17 min (98.11%); Análisis calculado para C₁₁H₈N₂O₆; C, 50.00; H, 3.05; N, 10.60. Se encontró: C, 50.13; H, 2.96; N, 10.54.

Ejemplo 5 – Preparación de t-Butil N-(3-nitroftaloil)-L-glutamina

Se sometió a reflujo durante 24 horas una mezcla del Ejemplo 4 (1.0 g, 3.8 mmol), clorhidrato de L-glutamina t-butil éster (0.9 g, 3.8 mmol) y trietilamina

31

(0.54 g, 5.3 mmol) en THF (30 mL). El solvente THF se retiró al vacío y el residuo se disolvió en CH₂Cl₂ (50 ml). La solución CH₂Cl₂ se lavó con agua (2x15 mL) y salmuera (15 mL) y luego se secó. Se retiró el solvente y el residuo se purificó por cromatografía instantánea (CH₂Cl₂:EtOAc/7:3) para dar 0.9 g (63%) de un material vidrioso: ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.15 (d, J=7.9 Hz, 2H), 7.94 (t, J=7.8 Hz), 5.57 (b, 2H), 4.84 (dd, J=5.1 y 9.7 Hz, 1H), 2.53-2.30 (m, 4H), 1.43 (s, 9H); HPLC, Waters Nova-Pak/C18, 3.9x150 mm, 4 micrones, 1 mL/min, 240 nm, 30/70, CH₃CN/0.1% H₃PO₄(aq), 6.48 min (99.68%); Análisis quiral, Daicel Chiral Pak AD, 0.4x25 Cm, 1 mL/min, 240 nm, 5.32 min. (99.39%); Se calculó análisis para C₁₇H₁₉N₃O₇; C, 54.11; H, 5.08; N, 11.14. Se encontró: C, 54.21; H, 5.08; N, 10.85.

Ejemplo 6 - Preparación de N-(3-Nitroftaloil)-L-glutamina

Se burbujeó gas de cloruro de hidrógeno en una solución fría agitada (5°C) del Ejemplo 5 (5.7 g, 15.1 mmol) en CH₂Cl₂ (100 mL) durante 25 minutos. Luego se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 16 horas. Se agregó éter (50 ml) y la mezcla resultante se agitó durante 30 minutos. La suspensión se filtró para dar 4.5 g de sólido el cual se usó en la siguiente reacción: ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 8.36 (dd, J=0.8 y 8.0 Hz), 8.24 (dd, J=0.8 y 7.5 Hz, 1H), 8.11 (t, J=7.9 Hz, 1H), 7.19 (b, 1H), 6.72 (b, 1H), 4.80 (dd, J=3.5 y 8.8 Hz, 1H), 2.30-2.10 (m, 4H).

Ejemplo 7 - Preparación de (S)-3-(3'-Nitroftalimido)-piperidin-2,6-diona

Se enfrió una mezcla de suspensión del Ejemplo 6 (4.3 g, 13.4 mmol) en CH₂Cl₂ anhidro (170 mL) a -40°C con un baño de alcohol isopropílico (IPA)/hielo seco. Se agregó en gotas cloruro de tionilo (1.03 mL, 14.5 mmol) seguido por piridina (1.17 mL, 14.5 mmol). Luego de 30 minutos se agregó trietilamina (2.06 mL, 14.8 mmol) y la mezcla se agitó entre -30° y -40°C durante 3 horas. La mezcla se filtró y lavó con CH₂Cl₂ para dar 2.3 g (57%) del producto crudo. El producto crudo se recrystalizó a partir de acetona (300 mL) para dar 2 g del producto como un sólido blanco: mp 259.0-284.0°C (dec.); ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 11.19 (s, 1H), 8.34 (d, J=7.8 Hz, 1H), 8.23 (d, J=7.1 Hz, 1H), 8.12 (t, J=7.8 Hz, 1H), 5.25-5.17 (dd, J=5.2 y 12.7 Hz, 1H), 2.97-2.82 (m, 1H), 2.64-2.44 (m, 2H), 2.08-2.05 (m, 1H); ¹³C NMR (DMSO-d₆) δ 172.67, 169.46, 165.15, 162.50, 144.42, 136.78, 132.99, 128.84, 127.27, 122.53, 49.41, 30.84, 21.71; HPLC, Waters Nova-Pak/C18, 3.9x150 mm, 4 micrones, 1 mL/min, 240 nm, 10/90 CH₃CN/0.1%

32

H₃PO₄(aq), 4.27 min (99.63%); análisis calculado para C₁₃H₉N₃O₆: C, 51.49; H, 2.99; N, 13.86. Se encontró: C, 51.67; N, 5.93; N, 13.57.

Ejemplo 8 – Preparación de (S)-3-(3'-Aminoftalimido)-piperidin-2,6-diona

Se hidrogenó una mezcla de (S)-3-(3'-nitroftalimido)-piperidina-2,6-diona (0.76 g, 2.5 mmol) y 10% Pd/C (0.3 g) en acetona (200 mL) en un aparato Parr-Shaker a 50 psi de hidrógeno durante 24 horas. La mezcla se filtró a través de celita y el filtrado se concentró al vacío. El sólido se agitó con acetato de etilo durante 30 minutos para dar 0.47 g (69%) del producto como un sólido amarillo: mp 309-310°C; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 11.10 (s, 1H), 7.47 (dd, J=7.2 y 8.3 Hz, 1H), 7.04-6.99 (dd, J=6.9 y 8.3 Hz, 2H), 6.53 (s, 2H), 5.09-5.02 (dd, J=5.3 y 12.4 Hz, 1H), 2.96-2.82 (m, 1H), 2.62-2.46 (m, 2H), 2.09-1.99 (m, 1H). ¹³C NMR (DMSO-d₆) δ 172.80, 170.10, 168.57, 167.36, 146.71, 135.44, 131.98, 121.69, 110.98, 108.54, 48.48, 30.97, 22.15; HPLC, Waters Nova-Pak/C18, 3.9x150 mm, 4 micrones, 1 mL/min, 240 nm, 15/85 CH₃CN/0.1% H₃PO₄(aq), 4.99 min (98.77%); Análisis quiral, Daicel Chiral Pak AD, 0.4x25 cm, 1 mL/min, 240 nm, 30/70 Hexano/IPA 9.55 min. (1.32%), 12.55 min (97.66%); se calculó análisis para C₁₃H₁₁N₃O₄; C, 57.14; H, 4.06; N, 15.38. Se encontró: C, 57.15; H, 4.15; N, 14.99.

Ejemplo 9 – Preparación de t-Butil-N-(3-nitroftaloil)-D-glutamina

Se sometió a reflujo durante 24 horas una mezcla del Ejemplo 4 (5.9 g, 22.3 mmol), D-glutamina t-butil éster (4.5 g, 22.3 g) y trietilamina (0.9 g, 8.9 mmol) en THF (100 mL). La mezcla se diluyó con CH₂Cl₂ (100mL) y se lavó con agua (2x50 mL), salmuera (50 mL) y se secó. El solvente se retiró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía instantánea (2% CH₃OH en CH₂Cl₂) para dar 6.26 g (75%) del producto como un material vidrioso: ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.12 (d, J=7.5 Hz, 2H), 7.04 (dd, J=7.9 y 9.1 Hz, 1H), 5.50 (b, 1H), 5.41 (b, 1H), 4.85 (dd, J=5.1 y 9.8 Hz, 1H), 2.61-2.50 (m, 2H), 2.35-2.27 (m, 2H), 1.44 (s, 9H); ¹³C NMR (CDCl₃) δ 173.77, 167.06, 165.25, 165.21, 145.07, 135.56, 133.78, 128.72, 127.27, 123.45, 82.23, 53.18, 32.27, 27.79, 24.42; HPLC, Waters Nova-Pak/C18, 3.9x140 mm, 4 micrones, 1 mL/min, 240 nm, 25/75 CH₃CN/0.1% H₃PO₄(aq), 4.32 min (99.74%); Análisis quiral, Daicel Chiral Pak AD, 0.46x25 cm, 1 mL/min, 240 nm, 55/45 Hexano/IPA 5.88 min (99.68%); se calculó análisis para C₁₇H₁₉N₃O₇; C, 54.11; H, 5.08; N, 11.14. Se encontró: C, 54.25; H, 5.12; N, 10.85.

Ejemplo 10 - Preparación de N-(3-Nitroftaloil)-D-glutamina

Se burbujeó gas de cloruro de hidrógeno en una solución fría agitada (5°C) del Ejemplo 9 (5.9 g, 15.6 mmol) en CH₂Cl₂ (100 mL) durante 1 hora. Luego se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante otra hora. Se agregó éter (50 ml) y la mezcla resultante se agitó durante 30 minutos. La mezcla se filtró, se lavó con éter (60 mL) y se secó (40°C, <1 mm Hg) para dar 4.7 g (94%) del producto: ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 8.33 (d, J=7.8 Hz, 1H), 8.22 (d, J=7.2 Hz, 1H), 8.11 (t, J=7.8 Hz, 1H), 7.19 (b, 1H), 6.72 (b, 1H), 4.81 (dd, J=4.6 y 9.7 Hz, 1H), 2.39-2.12 (m, 4H);

0.8 y 8.0 Hz), 8.24 (dd, J=0.8 y 7.5 Hz, 1H), 8.11 (t, J=7.9 Hz, 1H), 7.19 (b, 1H), 6.72 (b, 1H), 4.80 (dd, J=3.5 y 8.8 Hz, 1H), 2.30-2.10 (m, 4H); ¹³C NMR (DMSO-d₆) δ 173.21, 169.99, 165.41, 162.73, 144.45, 136.68, 132.98, 128.80, 127.23, 122.52, 51.87, 31.31, 23.87.

Ejemplo 11 – Preparación de (R)-3-(3'-Nitroftalimido)-piperidin-2,6-diona

Se enfrió una mezcla de suspensión del Ejemplo 10 (4.3 g, 13.4 mmol) en CH₂Cl₂ anhidro (170 mL) a -40°C con un baño de IPA/hielo seco. Se agregó en gotas cloruro de tionilo (1.7 g, 14.5 mmol) seguido por piridina (1.2 g, 14.5 mmol). Luego de 30 minutos se agregó trietilamina (1.5 g, 14.8 mmol) y la mezcla se agitó a -30-40°C durante 3 horas. La mezcla se filtró, se lavó con CH₂Cl₂ (50 mL) y se secó (60°C, <1 mm Hg) para dar 2.93 g del producto. De filtrado de cloruro de metileno se obtuvieron otros 0.6 g del producto. Se combinaron ambas fracciones (3.53 g) y recrystalizaron a partir de acetona (450 mL) para dar 2.89 g (71%) del producto como un sólido blanco: mp 256.5-257.5°C; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 11.18 (s, 1H), 8.34 (dd, J=0.8 y 7.9 Hz, 1H), 8.23 (dd, J=0.8 y 7.5 Hz, 1H), 8.12 (t, J=7.8 Hz, 1H), 5.22 (dd, J=5.3 y 12.8 Hz, 1H), 2.97-2.82 (m, 1H), 2.64-2.47 (m, 2H), 2.13-2.04 (m, 1H); ¹³C NMR (DMSO-d₆) δ 172.66, 169.44, 165.14, 162.48, 144.41, 136.76, 132.98, 128.03, 127.75, 122.52, 49.41, 30.83, 21.70; HPLC, Waters Nova-Pak/C18, 3.9x150 mm, 4 micrones, 1 mL/min, 240 nm, 10/90 CH₃CN/0.1% H₃PO₄(aq), 3.35 min (100%); Análisis calculado para C₁₃H₉N₃O₆; C, 51.49; H, 2.99; N, 13.86. Se encontró: C, 51.55; H, 2.82; N, 13.48.

Ejemplo 12 - Preparación de (R)-3-(3'-Aminoftalimido)-piperidin-2,6-diona

Se hidrogenó una mezcla del Ejemplo 11 (1.0 g, 3.3 mmol) y 10% Pd/C (0.2 g) en acetona (250 mL) en un aparato Parr-Shaker a 50 psi de hidrógeno durante 4 horas. La mezcla se filtró a través de celita y el filtrado se concentró al vacío. El sólido amarillo se suspendió en EtOAc caliente (20 mL) durante 30

minutos para dar 0.53 g (50%) del producto como un sólido amarillo: mp 307.5-309.5°C; ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 11.06 (s, 1H), 7.47 (dd, $J=7.0$ y 8.4 Hz, 1H), 7.02 (dd, $J=4.6$ y 8.4 Hz, 2H), 6.53 (s, 2H), 5.07 (dd, $J=5.4$ y 12.5 Hz, 1H), 2.95-2.84 (m, 1H), 2.62-2.46 (m, 2H), 2.09-1.99 (m, 1H). ^{13}C NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 172.78, 170.08, 168.56, 167.35, 146.70, 135.43, 131.98, 121.68, 110.95, 108.53, 48.47, 30.96, 22.14; HPLC, Waters Nova-Pak/C18, 3.9x150 mm, 4 micrones, 1 mL/min, 240 nm, 10/90 $\text{CH}_3\text{CN}/0.1\%$ $\text{H}_3\text{PO}_4(\text{aq})$, 3.67 min (99.68%); Análisis quiral, Daicel Chiral Pak AD, 0.46x25 cm, 1 mL/min, 240 nm, 30/70 Hexano/IPA 7.88 min. (97.48%); se calculó análisis para $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_4$; C, 57.14; H, 4.06; N, 15.38. Se encontró: C, 57.34; H, 3.91; N, 15.14.

Ejemplo 13 – Preparación de 4-Amino-2-(2,6-dioxo-piperidinil)isoindol-1,3-diona Según el Esquema E

Se cargó en un vaso de reacción una mezcla de clorhidrato de ácido 3-aminoftálico (200 g, 0.92 mol de Prosynth Ltd., Suffolk, UK), clorhidrato de 3-aminoglutarimida (159 g, 0.96 mol de Evotec OAI, Hamburg, Alemania), acetonitrilo (2.0 L) y ácido acético (577 g, 9.6 mol, de Fisher Scientific) Luego, la mezcla se agitó durante 15 minutos, se agregó trietilamina (465.0 g, 4.6 mol de Aldrich, Milwaukee, WI) por gotas durante 30-35 minutos mientras que la temperatura de reacción se mantuvo entre 20-25°C. Luego, la mezcla de la reacción se agitó aún más durante 10-15 minutos y luego se sometió a reflujo aproximadamente entre 85 y 87°C durante aproximadamente 5 a 7 horas o hasta que el control del proceso, es decir, HPLC AP a 240 nm, indicara que <2% del ácido 3-aminoftálico permanecía en la mezcla de la reacción. Una vez la mezcla de la reacción se enfrió entre 20 y 25°C durante 1-2 horas, se cargó 1.0 L durante 15-30 minutos a una temperatura aproximada entre 20 y 25°C. La mezcla de la reacción se agitó aproximadamente entre 15 y 20°C durante 20-30 minutos para proveer un precipitado sólido amarillo, el cual se filtró, lavó con agua DI (3 x 1.0 L) y acetonitrilo (2 x 500 mL) y luego se secó a una temperatura entre 35 y 40°C al vacío a un peso constante a 210.0 g (84%).

Ejemplo 14 - Preparación de 4-Amino-2-(2,6-dioxo-3-piperidinil)isoindol-1,3-diona

El Ejemplo 14 se preparó de manera similar según el procedimiento para el Ejemplo 13, salvo que no había ácido acético; la cantidad de trietilamina se redujo de 4.6 mol a 3.2 mol; y el tiempo de reflujo se aumentó de

aproximadamente 5 a 7 horas a aproximadamente 47 horas. Se encontró que la cantidad de 4-Amino-2-(2,6-dioxo-3-piperidinil)isoindol-1,3-diona en la mezcla de la reacción fue de 94%.

Ejemplo 15 - Preparación de 4-Amino-2-(2,6-dioxo-3-piperidinil)isoindol-1,3-diona

El Ejemplo 15 se preparó de manera similar según el procedimiento para el Ejemplo 13, salvo que no había ácido acético y los 4.6 mol de trietilamina se reemplazaron con 9.2 mol de imidazol. Se encontró que la cantidad de 4-Amino-2-(2,6-dioxo-3-piperidinil)isoindol-1,3-diona en la mezcla de la reacción fue de 92%.

Ejemplo 16 - Preparación de 4-Amino-2-(2,6-dioxo-3-piperidinil)isoindol-1,3-diona

El Ejemplo 16 se preparó de manera similar según el procedimiento para el Ejemplo 13, salvo que los 4.6 mol de trietilamina se reemplazaron con 9.2 mol de imidazol. Se encontró que la cantidad de 4-Amino-2-(2,6-dioxo-3-piperidinil)isoindol-1,3-diona en la mezcla de la reacción fue de 85%.

Ejemplo 17 - Preparación de 4-Amino-2-(2,6-dioxo-3-piperidinil)isoindol-1,3-diona

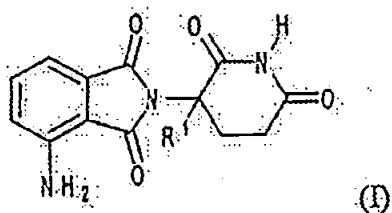
Los racematos y estereómeros del 4-Amino-2-(2,6-dioxo-3-piperidinil)isoindol-1,3-diona como los de los Ejemplos 3, 8 y 12-16 pueden purificarse por recristalización según se describe a continuación. Se cargó una mezcla del Ejemplo 13 crudo (200 g) y DMSO (800 mL) en un vaso de reacción. La suspensión resultante se calentó aproximadamente entre 45 y 50°C y luego se agitó hasta alcanzar la completa disolución del sólido (entre 10 y 15 minutos). La solución resultante se clarificó entre 45 y 50°C seguida por un enjuague de línea DMSO (400 mL) entre 45-50°C. La solución se agregó a agua purificada (7.2L) entre 75 y 80°C durante al menos 60 minutos. La suspensión que resultó se enfrió entre 15° y 20°C durante cerca de 1.5 horas y se agitó a la misma temperatura entre 1.5 y 2 horas. La suspensión se filtró y el sólido se lavó con agua purificada (2x2 L). El producto purificado se secó al vacío aproximadamente entre 35 y 40°C hasta obtener el peso constante. El rendimiento del producto purificado fue de 198.8 g (98% de recuperación). Se encontró que el punto de fusión del producto purificado fue entre 321-323°C.

La presente invención no debe limitarse en su alcance por las realizaciones específicas de los ejemplos cuyo propósito es que sirvan como ilustración de unos cuantos aspectos de la invención y otras realizaciones que sean funcionalmente equivalentes están dentro del alcance de esta invención. De hecho, varias modificaciones de la invención además de las que se muestran y describen aquí serán aparentes para las personas versadas en la técnica y su intención es que caigan dentro de las reivindicaciones adjuntas.

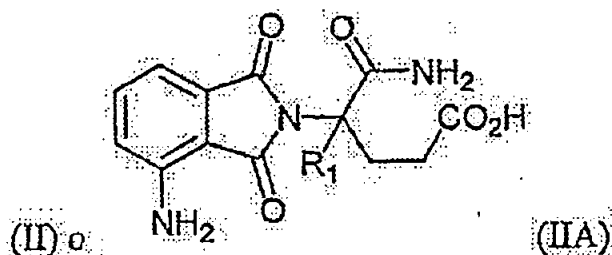
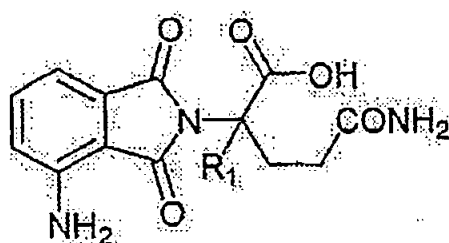
36

REIVINDICACIONES

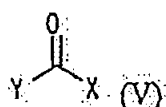
1. Un proceso para la preparación de un compuesto de la Fórmula (I)



o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato polimorfo o estereoisómero de lo mismo, que comprende el paso de ciclar un compuesto de la Fórmula (II) o (IIA):



o una sal del mismo con un agente ciclizador de la Fórmula (V):



en donde R^1 es H, F, bencilo, (C_1-C_8) alquilo, (C_2-C_8) alquenilo, o (C_2-C_8) alquinilo; y cada uno de X y Y es independiente un imidazolilo, bencimidazolilo o benzotriazolilo sustituido o insustituido.

2. El proceso de la reivindicación 1, en donde el compuesto de la Fórmula (II) es ciclado.
3. El proceso de la reivindicación 1, en donde el compuesto de la Fórmula (IIA) es ciclado.
4. El proceso de la reivindicación 1, en donde el compuesto de la Fórmula (I) es un solvato que es un hidrato.
5. El proceso de la reivindicación 1, en donde el agente de ciclización es un compuesto carbonildiimidazol.

6. El proceso de la reivindicación 5, en donde el compuesto carbonildiimidazol es 1,1'-carbonildiimidazol.

7. El proceso de la reivindicación 6, en donde la relación del compuesto de la Fórmula (II) o (IIA) : 1,1'-carbonildiimidazol es entre 1:1 y 1:1.2

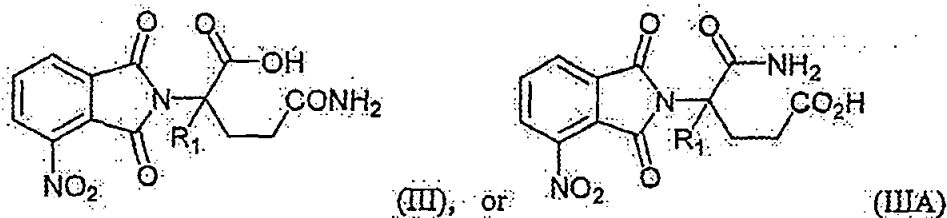
8. El proceso de la reivindicación 6, en donde el paso de ciclización tiene lugar en un solvente.

9. El proceso de la reivindicación 8, en donde el solvente es acetonitrilo o N-metil-pirrolidinona.

10. El proceso de la reivindicación 9, en donde el solvente es acetonitrilo y la temperatura de reacción es entre 80°C y 87°C.

11. El proceso de la reivindicación 10, en donde el tiempo de reacción es entre 1 hora y 5 horas.

12. El proceso de la reivindicación 1, en donde el compuesto de la Fórmula (II) o (IIA) se prepara reduciendo un compuesto de la Fórmula (III) o (IIIA) respectivamente:



con un agente reductor, en donde R^1 es H, F, bencilo, (C_1-C_8) alquilo, (C_2-C_8) alquenilo o (C_2-C_8) alquinilo.

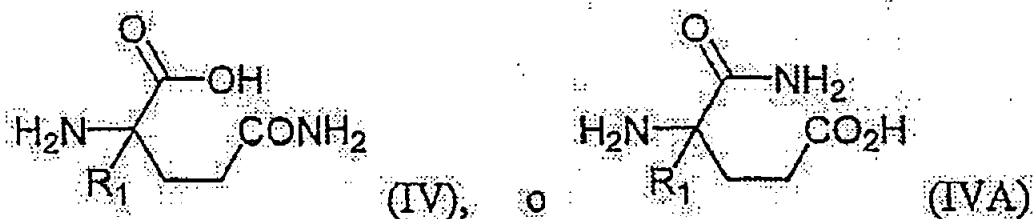
13. El proceso de la reivindicación 12, en donde el agente reductor es hidrógeno y 10% Pd/C.

14. El proceso de la reivindicación 13, en donde el hidrógeno está a una presión entre 2.76 bar y 2.45 bar.

15. El proceso de la reivindicación 13, en donde la reacción tiene lugar en un solvente.

16. El proceso de la reivindicación 15, en donde el solvente es metanol.

17. El proceso de la reivindicación 12, en donde el compuesto de la Fórmula (III) o (IIIA) se prepara mediante la reacción de anhídrido 3-nitroftálico con un compuesto de la Fórmula (IV) o (IVA), respectivamente.



en donde R¹ es H, F, bencilo, (C₁-C₈)alquilo, (C₂-C₈)alquenilo o (C₂-C₈)alquinilo.

18. El proceso de la reivindicación 17, en donde la reacción tiene lugar en un solvente.

19. El proceso de la reivindicación 18, en donde el solvente es dimetil formamida.

20. El proceso de la reivindicación 18, en donde la temperatura de reacción es entre 80°C y 87°C.

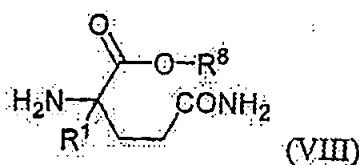
21. El proceso de la reivindicación 21, en donde el compuesto de la Fórmula (I) es una amina libre.

22. El proceso de la reivindicación 21, que además comprende el paso de reaccionar la amina libre con un ácido en una relación mole de aproximadamente 1:1 para formar una sal de ácido.

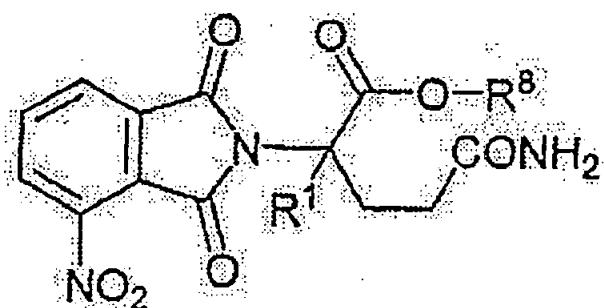
23. El proceso de la reivindicación 22, en donde el ácido es ácido clorhídrico.

24. El proceso de la reivindicación 12, en donde el compuesto de la Fórmula (III) es preparado por los pasos de:

(a) reaccionar 3-nitro-N-etoxycarbonil-ftalimida con un éster glutamina que tenga la Fórmula VIII):



o una sal de ácido de lo mismo en presencia de un primer catalizador para formar un compuesto de la Fórmula (IX) o una sal, solvato, polimorfo o estereoisómero de lo mismo;



(IX);

y

(b) reaccionar el compuesto de la Fórmula (IX) con una sal, solvato, polimorfo o estereoisómero de lo mismo con cloruro de hidrógeno, en donde R^1 es H, F, bencilo, (C_1-C_8) alquilo, (C_2-C_8) alquenilo o (C_2-C_8) alquinillo; y R^8 es alquilo o aralquilo.

25. El proceso de la reivindicación 24, que además comprende un paso de preparar el 3-nitro-N-etoxicarbonil-ftalimida mediante la reacción de 3-nitroftalimida con cloroformato de etilo en la presencia de un segundo catalizador.

26. El proceso de la reivindicación 25, en donde el primer catalizador y el segundo catalizador son cada uno trietilamina.

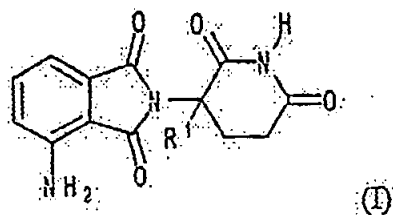
27. El proceso de la reivindicación 26, en donde R^1 es H; y R^8 es t-butilo o bencilo.

28. El proceso de la reivindicación 27, en donde el compuesto de la Fórmula (VIII) es clorhidrato de L-glutamina t-butil éster y el compuesto de la Fórmula (III) es (S)-enantiómero.

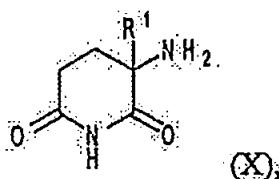
29. El proceso de la reivindicación 27, en donde el compuesto de la Fórmula (VIII) es clorhidrato de D-glutamina t-butil éster y el compuesto de la Fórmula (III) es (R)-enantiómero.

30. El proceso de la reivindicación 27, en donde el compuesto de la Fórmula (VIII) es una mezcla racémica de clorhidrato de glutamina t-butil éster y el compuesto de la Fórmula (II) es una mezcla racémica.

31. Un proceso para preparar un compuesto de la Fórmula (I)



o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato polimorfo o estereoisómero de lo mismo, que comprende el paso de reaccionar ácido 3-aminoftálico o una sal del mismo con un compuesto 3-aminoglutarimida de la Fórmula (X) o una sal de lo mismo:



en un solvente, en donde R^1 es H, F, bencilo, (C_1-C_8) alquilo, (C_2-C_8) alquenilo, o (C_2-C_8) alquinilo.

32. El proceso de la reivindicación 1, 12, 17 o 31, en donde R^1 es H.
33. El proceso de la reivindicación 1 ó 31, en donde el compuesto de la Fórmula (I) es una mezcla racémica, el enantiómero(+) o el enantiómero(-)
34. El proceso de la reivindicación 31, en donde el paso de reacción tiene lugar en presencia de un catalizador seleccionado de una base, un ácido o una combinación de ellos.
35. El proceso de la reivindicación 34, en donde el catalizador es la base.
36. El proceso de la reivindicación 35, en donde la base es una trialkilamina, imidazol sustituido o insustituido, o una mezcla de lo mismo.
37. El proceso de la reivindicación 34, en donde el catalizador es una combinación de la base y el ácido.
38. El proceso de la reivindicación 37, en donde la base es una amina y el ácido es un ácido carboxílico.
39. El proceso de la reivindicación 38, en donde la amina es trietilamina y el ácido carboxílico es ácido acético.

40. El proceso de la reivindicación 39, en donde la relación mole de trietilamina a ácido acético es entre 1:10 y 1:1

41. El proceso de la reivindicación 31, en donde el solvente es acetonitrilo

42. El proceso de la reivindicación 41, en donde la temperatura de reacción es entre 80°C y 87°C

43. El proceso de la reivindicación 42, en donde el tiempo de reacción es entre 5 horas y 7 horas.

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

JUN - 1 2007

PCT Y. Moon
JONES DAY

To:

INSOGNA, Anthony, M.
Jones Day
222 East 41st Street
New York, NY 10017-6702
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF THE INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

(PCT Rule 71.1)

Date of mailing
(day/month/year)

24.05.2007

Applicant's or agent's file reference
9516-388-228

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.
PCT/US2006/026210

International filing date (day/month/year)
29.06.2006

Priority date (day/month/year)
30.06.2005

Applicant
CELGENE CORPORATION

1. The applicant is hereby notified that this International Preliminary Examining Authority transmits herewith the international preliminary report on patentability and its annexes, if any, established on the international application.
2. A copy of the report and its annexes, if any, is being transmitted to the International Bureau for communication to all the elected Offices.
3. Where required by any of the elected Offices, the International Bureau will prepare an English translation of the report (but not of any annexes) and will transmit such translation to those Offices.

4. REMINDER

The applicant must enter the national phase before each elected Office by performing certain acts (filing translations and paying national fees) within 30 months from the priority date (or later in some Offices) (Article 39(1)) (see also the reminder sent by the International Bureau with Form PCT/IB/301).

Where a translation of the international application must be furnished to an elected Office, that translation must contain a translation of any annexes to the international preliminary report on patentability. It is the applicant's responsibility to prepare and furnish such translation directly to each elected Office concerned.

For further details on the applicable time limits and requirements of the elected Offices, see Volume II of the PCT Applicant's Guide.

The applicant's attention is drawn to Article 33(5), which provides that the criteria of novelty, inventive step and industrial applicability described in Article 33(2) to (4) merely serve the purposes of international preliminary examination and that "any Contracting State may apply additional or different criteria for the purposes of deciding whether, in that State, the claimed inventions is patentable or not" (see also Article 27(5)). Such additional criteria may relate, for example, to exemptions from patentability, requirements for enabling disclosure, clarity and support for the claims.

Name and mailing address of the international
preliminary examining authority:



European Patent Office
D-80298 Munich
Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d
Fax: +49 89 2399 - 4465

Authorized Officer

Krage, Dagmar

Tel. +49 89 2399-7530



PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

(Chapter II of the Patent Cooperation Treaty)

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference 9516-388-228	FOR FURTHER ACTION See Form PCT/PEA/416	
International application No. PCT/US2006/026210	International filing date (day/month/year) 29.06.2006	Priority date (day/month/year) 30.06.2005
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC INV. C07D401/04		
Applicant CELGENE CORPORATION		
1. This report is the international preliminary examination report, established by this International Preliminary Examining Authority under Article 35 and transmitted to the applicant according to Article 36. 2. This REPORT consists of a total of 6 sheets, including this cover sheet. 3. This report is also accompanied by ANNEXES, comprising: a. ☐ sent to the applicant and to the International Bureau) a total of sheets, as follows: ☐ sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis of this report and/or sheets containing rectifications authorized by this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions). ☐ sheets which supersede earlier sheets, but which this Authority considers contain an amendment that goes beyond the disclosure in the international application as filed, as indicated in item 4 of Box No. I and the Supplemental Box. b. ☐ (sent to the International Bureau only) a total of (indicate type and number of electronic carrier(s)) , containing a sequence listing and/or tables related thereto, in electronic form only, as indicated in the Supplemental Box Relating to Sequence Listing (see Section 802 of the Administrative Instructions).		
4. This report contains indications relating to the following items: ☒ Box No. I Basis of the report ☐ Box No. II Priority ☐ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability ☐ Box No. IV Lack of unity of invention ☒ Box No. V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement ☐ Box No. VI Certain documents cited ☐ Box No. VII Certain defects in the international application ☐ Box No. VIII Certain observations on the international application		
Date of submission of the demand 2007-01-24	Date of completion of this report 24.05.2007	
Name and mailing address of the international preliminary examining authority: European Patent Office D-80298 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Authorized officer Uselli, Ambrogio Telephone No. +49 89 2399-0	



**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

International application No.
PCT/US2006/026210

45

Box No. I Basis of the report

1. With regard to the **language**, this report is based on

- ☒ the international application in the language in which it was filed
- ☐ a translation of the international application into , which is the language of a translation furnished for the purposes of:
 - ☐ international search (under Rules 12.3(a) and 23.1(b))
 - ☐ publication of the international application (under Rule 12.4(a))
 - ☐ international preliminary examination (under Rules 55.2(a) and/or 55.3(a))

2. With regard to the **elements*** of the international application, this report is based on *(replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report):*

Description, Pages

1-31 as originally filed

Claims, Numbers

1-43 as originally filed

- ☐ a sequence listing and/or any related table(s) - see Supplemental Box Relating to Sequence Listing

3. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages
- ☐ the claims, Nos.
- ☐ the drawings, sheets/figs
- ☐ the sequence listing *(specify)*:
- ☐ any table(s) related to sequence listing *(specify)*:

4. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments annexed to this report and listed below had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).

- ☐ the description, pages
- ☐ the claims, Nos.
- ☐ the drawings, sheets/figs
- ☐ the sequence listing *(specify)*:
- ☐ any table(s) related to sequence listing *(specify)*:

* If item 4 applies, some or all of these sheets may be marked "superseded."

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

International application No.
PCT/US2006/026210

46

Box No. V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or Industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N) Yes: Claims 1-43

No: Claims

Inventive step (IS) Yes: Claims

No: Claims 1-43

Industrial applicability (IA) Yes: Claims 1-43

No: Claims

2. Citations and explanations (Rule 70.7):

see separate sheet

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
REPORT ON PATENTABILITY
(SEPARATE SHEET)**

International application No.

PCT/US2006/026210

Re Item V

**Reasoned statement with regard to novelty, inventive step or industrial applicability;
citations and explanations supporting such statement**

1- Reference is made to the following documents:

- d1: WO 02/059106 A (CELGENE CORP [US]; ROBARGE MICHAEL J [US]; CHEN ROGER SHEN-CHU [US]; M) 1 August 2002 (2002-08-01)
- d2: GB 858 086 A (AMERICAN CYANAMID CO) 4 January 1961 (1961-01-04)
- d3: BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, vol. 9, no. 11, 7 June 1999 pages 1625-1630
- d4: JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY vol. 46, no. 18, 30 July 2003, pages 3793-3799

2- Novelty

The processes disclosed in d3 (see scheme 3) and d4 (see scheme 1) differ from the process of present claim 1 in that the cyclization is not carried out in the presence of a compound according to present formula (V).

D1 and d2 do not disclose any process relevant for the issue of novelty of present claim 1. The process of present claim 31 differs from the processes disclosed in d1 (cf. for instance page 70) in that the compound obtained (formula (I)) is substituted in 4 by an amino group. D2, d3 and d4 do not disclose any process relevant for the issue of novelty of present claim 31.

In view of the above it is considered that present claims meet the requirements of Art. 33.2 PCT.

3- Inventive step

3.1- D3 and d4 are regarded as the closest state of the art in respect to the process of present claim 1.

Starting from these documents the technical problem can be seen in the provision of a process for preparing thalidomide derivatives.

In both documents, the thalidomide derivatives are obtained by cyclization of an intermediate which is a isoindole-dione derivative, substituted on the nitrogen atom by a

chain containing the skeleton of glutamic acid (see compounds 11 and 12 in d3 and compound 6 in d4).

Therefore, the general strategy of using an intermediate like present compounds (II) and (IIA) is already known from d3 and d4.

These two documents indicate that the cyclization can be carried out with various cyclizing agents such as $\text{Ac}_2\text{O}/(\text{CF}_3\text{CO})_2\text{O}$ (d4) or SOCl_2 (d3). The skilled person knows that other agents can be used for promoting the cyclization. D2 (cf.col. 2, 49-66) specifically suggests the use N,N -carbonyldiimidazole or dibenzimidazole for forming activated amides which can be used for forming amide bonds (cf. lines 78-81).

Also in the present process the compounds (V) are used for promoting the formation of an intramolecular amide bond. Accordingly, the use of these compounds in the cyclization of the compounds (II) or (IIA) does not involve any inventive activity.

3.2- D1 is the closest state of the art for the process of present claim 31.

Starting from this document, the technical problem can be seen in the provision of a process for preparing thalidomide derivatives. In the process disclosed on page 131 of d1 (l.20 onwards) the thalidomide derivative is obtained by reacting a phthalic acid derivative with 3-amino 2,6-piperidine dione.

Similar processes are disclosed also for instance on page 134, 137 and 174.

All these processes differ from the process of present claim 31 only on account of the substituent in position 3 of the phthalic acid derivative (which is the substituent in position 4 in the isoindole dione - the group $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ in the process of page 132). However, this substituent is in a part of the molecule which is not transformed in the course of the process.

In other words the modification introduced by the applicant relates to a part of the molecule which does not play any role in the process claimed.

Accordingly, the process does not involve any inventive activity.

4- Other remarks

The application relates to two alternative processes for preparing the compounds of formula (I). At present it appears that the sole technical relationship among these processes lies in the final compounds obtained, namely the products of formula (I). Since these molecules are already part of the state of the art, they cannot be regarded as the common concept upon which the unity can be based.

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
REPORT ON PATENTABILITY
(SEPARATE SHEET)**

International application No.

PCT/US2006/026210

Accordingly, an objection for lack of unity is likely to arise in the European regional phase.

EXTRACTO PARA LA PUBLICACION
 SOLICITUD DE PATENTE PCT
 ENTRADA EN FASE NACIONAL

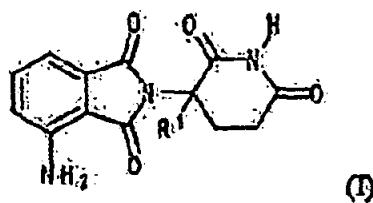
50

.(21) No. SOLICITUD	.(51) INT.CL: C07D 401/04
.(22) FECHA DE PRESENTACION	.(71) SOLICITANTE: CELGENE CORPORATION
.(30) PRIORIDAD	
.(31) No. DE SOLICITUD 60/696,224	.(72) INVENTOR(ES):
.(32) FECHA DE PRESENTACION Junio 30, 2005	George W. MULLER Manohan T. SAINDANE Chuan-sheng GE Roger CHEN
.(33) PAIS E.U.A.	.(74) APODERADO: LUIS FELIPE CASTILLO GIBSON

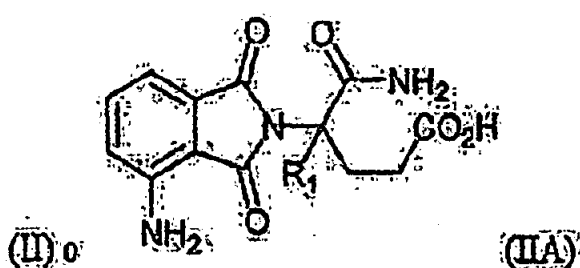
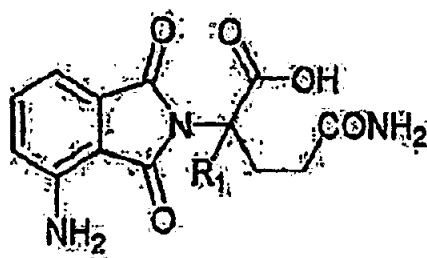
.(54) TITULO: PROCESO PARA LA PREPARACION DE COMPUESTOS 4-AMINO-2(2,6-DIOXOPIPERIDIN-3-IL)ISOINDOLIN-1,3-DIONA

.(57) RESUMEN

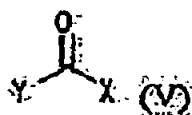
1. Un proceso para la preparación de un compuesto de la Fórmula (I)



o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato polimorfo o estereoisómero de lo mismo, que comprende el paso de ciclar un compuesto de la Fórmula (II) o (IIA):

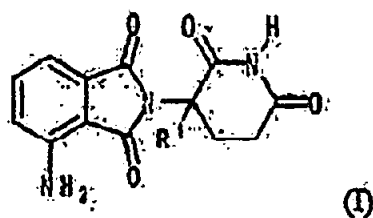


o una sal del mismo con un agente ciclizador de la Fórmula (V):

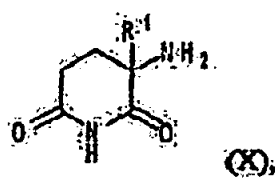


en donde R^1 es H, F, bencilo, (C_1-C_8) alquilo, (C_2-C_8) alquenilo, o (C_2-C_8) alquinilo; y cada uno de X y Y es independiente un imidazolilo, bencimidazolilo o benzotriazolilo sustituido o insustituido.

31. Un proceso para preparar un compuesto de la Fórmula (I)



o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato polimorfo o esteroisómero de lo mismo, que comprende el paso de reaccionar ácido 3-aminoftálico o una sal del mismo con un compuesto 3-aminoglutarimida de la Fórmula (X) o una sal de lo mismo:



en un solvente, en donde R^1 es H, F, bencilo, (C_1-C_8) alquilo, (C_2-C_8) alquenilo, o (C_2-C_8) alquinilo.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-007822- -00000-0000

Fecha: 2008-01-28 15:55:49 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 51

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT

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 ☒
- ◆ 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 y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño ☐
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☐

COMPLETA ☐

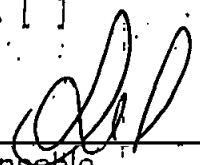
INCOMPLETA ☐

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 trazado ☐
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☐

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐


Firma Responsable

Fecha Feb 21/08

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10
Commutador: 3 82 08 40
Fax: 350 52 20
E-mail: info@slc.gov.co
www.slc.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

53

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
CASTILLO GIBSON LUIS FELIPE

REFERENCIA	Radicación No.	8 7822
	Solicitud internacional	PCT/US2006/026210
	Fecha inicio fase nacional	30/01/2008
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	2712

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante. (Art. 26-k) Decisión 486.

2. La solicitud no contiene el poder debidamente otorgado, con el lleno de los requisitos exigidos por los artículos 63 y subsiguientes del Código de Procedimiento Civil. Adicionalmente, deberá presentar el documento que acredita la existencia y representación legal de la sociedad solicitante, cuando ésta fuere persona jurídica.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos 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 numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Unica No.10 de 2001.

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 22 FEB. 2008
adpall